별첨 1

자료추출 및 비뚤림위험 평가

1. 자료추출 결과

<table>
<tr><th>구분</th><th>주요내용</th></tr>
<tr><td>제목</td><td>Validation of Neuropad in the Assessment of Peripheral Diabetic Neuropathy in Patients with Diabetes Mellitus Versus the Michigan Neuropathy Screening Instrument, 10g Monofilament Application and Biothesiometer Measurement</td></tr>
<tr><td>연번(추출#)</td><td>1 (#1)</td></tr>
<tr><td>재1저자
(출판년도)</td><td>Zografou (2020)</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>당뇨병 (DM) 환자에서 DPN을 감지하는데 있어 Neuropad의 특이도, 민감도 및 정확성을 평가</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>■ 연구설계: 진단법 평가연구
■ 연구수행국가*: 그리스
■ 연구기간: NR</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>■ 연구대상자(명): 당뇨병환자 (174)(연속적 모집): T1DM(79), 여성(88)
■ 선정기준: NR
■ 제외기준: Exclusion criteria were: age >75 years, peripheral artery disease [defined as anklebrachial index (ABI) <0.9 in at least one foot, as measured by a Doppler apparatus], estimated creatinine clearance rate (using the formula of Cockcroft-Gault) <30 ml/ min, amputation, causes of neuropathy other than DM, drugs that may affect perspiration, and skin diseases that could affect the result
■ 대상특성
<table>
<tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="3">내용</th></tr>
<tr><th>Total</th><th>정상 발한</th><th>비정상 발한</th></tr>
<tr><td>환자(명)</td><td>DM (174)</td><td>82</td><td>92</td></tr>
<tr><td>연령(세)(mean±SD)</td><td>49.8±16.1</td><td>42.8±16.4</td><td>56.0±13.0</td></tr>
<tr><td>남/여(명)</td><td>-/88</td><td>NR</td><td>NR</td></tr>
<tr><td>유병기간(years)(mean±SD)</td><td>17.3±7.7</td><td>15.2±6.4</td><td>19.1±8.2</td></tr>
<tr><td>HbAC1(%)</td><td>-</td><td>7.1±1.2</td><td>7.7±1.4</td></tr>
</table>
■ 탈락명수(%)(사유): 0명</td></tr>
<tr><td>연구방법</td><td>■ 검사방법
<table>
<tr><th></th><th>세부사항</th></tr>
<tr><td>중재검사</td><td>족부수분검사(Neuropad)(검사시간: 10분)</td></tr>
<tr><td>비교검사</td><td>없음</td></tr>
<tr><td>참고표준검사</td><td>MNSIQ, MNSIE
(당뇨병성 말초신경병증 (DPN) 진단기준: MNSIE ≥2, MNSIQ ≥7)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>■ 안전성 결과
-검사관련 합병증: NR

■ 유효성 결과
▪ 진단정확도: 말초신경병증</td></tr>
</table>

		참고표준검사 (MNSIQ)		총
		D+	D−	
Neuropad	T+	83	5	88
	T−	28	58	86
	총	111	63	174

		참고표준검사 (MNSIE)		총
		D+	D−	
Neuropad	T+	87	5	92
	T−	32	50	82
	총	119	55	174

	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC
Neuropad (MNSIQ 대비)	75	92	-	-	-	-	83	-	-
Neuropad (MNSIE 대비)	73	90	94	61	2.35	0.39	78	-	-
10g-Mono (Neuropad대비)	73	69	-	-	-	-	78	-	-
VPT (Neuropad대비)	73	81	-	-	-	-	76	-	-

	Neuropad (MNSIE 대비)
위양성률(%)	9.1
위음성률(%)	26.9

- 비교검사와의 상관성: NR
- 의료결과에의 영향 : NR

결론	Neuropad는 MNSIQ, MNSIE, VPT 대비 DPN을 감지하는데 높은 민감도와 특이도을 가지고 있음 Neuropad는 민감도는 높지만 MONO에 비해 특이도는 보통임. 모든 검사방법에서 검사 정확도는 높았음
비고	MNSIQ 진단정확도 계산결과와 문헌 제시결과 값 불일치가 큼. 따라서 MNSIE 결과만 분석에 포함 문헌에서 제시한 10g모노필라멘트검사, VPT검사 진단정확도는 참고표준검사가 아닌 중재검사 대비로 제시하여 분석에 포함하지 않음

* 제1저자 기준

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2	1 (#1), Zografou (2020)	
#	평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택		
비뚤림 위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? : We recruited 174 consecutive patients with DM (79 with type 1 DM, 88 women), from two Diabetes Centers (1st and 2nd Propedeutic Department of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Greece)	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? : Exclusion criteria were: age >75 years, peripheral artery disease [defined as anklebrachial index (ABI) <0.9 in at least one foot, as measured by a Doppler apparatus], estimated creatinine clearance rate (using the formula of Cockcroft-Gault) <30 ml/ min, amputation, causes of neuropathy other than DM, drugs that may affect perspiration, and skin diseases that could affect the result	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		

포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
영역 2: 중재검사		
비뚤림 위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: □ 낮음** **□ 높음** **■ 불확실**
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		**우려: □ 낮음** **□ 높음** **■ 불확실**
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림 위험		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? : The following methods were used to diagnose DPN: the Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire and Examination (MNSIQ and MNSIE, respectively), application of 10g monofilament (MONO) and measurement of vibration perception threshold with biothesiometer (BIO) MNSIQ and MNSIQE tests were considered as the gold standard for comparison with Neuropad.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림 위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가? : MNSIQ and MNSIQE tests were considered as the gold standard for comparison with Neuropad	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**

<table>
<tr><th>구분</th><th>주요내용</th></tr>
<tr><td>제목</td><td>Screening tests for distal symmetrical polyneuropathy in Latin American patients with type 2 diabetes mellitus</td></tr>
<tr><td>연번(추출#)</td><td>2 (#259)</td></tr>
<tr><td>재1저자
(출판년도)</td><td>Gomez-Banoy (2017)</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>라틴 아메리카의 제2형 당뇨병(T2D) 환자에서 원위 대칭성 다발신경병증(DSPN)에 대한 스크리닝 도구로서 두 가지 병상검사(Neuropad 및 VibraTip)를 평가하기 위함</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>■ 연구설계: 진단법 평가연구 (횡단면연구)
■ 연구수행국가*: 콜롬비아
■ 연구기간: NR</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>■ 연구대상자(명): 제2형 당뇨병환자 (93)
■ 선정기준: NR
■ 제외기준: Exclusion criteria included diagnosed or established neuropathy from other etiology (according to clinical history), active neoplastic or autoimmune disease, acute exacerbation of chronic disease, pregnancy, and age under 18
■ 대상특성
<table>
<tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="3">내용</th></tr>
<tr><th>Total</th><th>신경병증 있는 환자
(MNSI>2)</th><th>신경병증 없는 환자
(MNSI≤2)</th></tr>
<tr><td>환자(명)</td><td>T2DM (93)</td><td>NR</td><td>NR</td></tr>
<tr><td>연령(mean±SD)</td><td>70.8±7.7</td><td>75.8±7.3</td><td>69.1±7</td></tr>
<tr><td>남/여(명)</td><td>NR</td><td>NR</td><td>NR</td></tr>
<tr><td>유병기간(Years)(mean±SD)</td><td>10.0±8.2</td><td>11.5±7.5</td><td>9.4±8.4</td></tr>
<tr><td>HbA1C (%)</td><td>7.3±1.4</td><td>7.5±1.1</td><td>7.2±1.5</td></tr>
</table>
■ 탈락명수(%)(사유): 0명</td></tr>
<tr><td>연구방법</td><td>■ 검사방법
<table>
<tr><th></th><th>세부사항</th></tr>
<tr><td>중재검사</td><td>족부수분검사 (Neuropad) (검사시간: 10분)</td></tr>
<tr><td>비교검사</td><td>VibraTip</td></tr>
<tr><td>참고표준검사</td><td>MNSI (DSPN 진단기준: MNSI ≥3)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>■ 안전성 결과
-검사관련 합병증: NR
■ 유효성 결과
▪ 진단정확도: DSPN
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사
(MNSI)</th><th rowspan="2">총</th><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사
(MNSI)</th><th rowspan="2">총</th></tr>
<tr><th>D+</th><th>D-</th><th>D+</th><th>D-</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Neuropad</td><td>T+</td><td>16</td><td>25</td><td>41</td><td rowspan="3">VibraTip</td><td>T+</td><td>13</td><td>6</td><td>19</td></tr>
<tr><td>T-</td><td>8</td><td>44</td><td>52</td><td>T-</td><td>11</td><td>63</td><td>74</td></tr>
<tr><td>총</td><td>24</td><td>69</td><td>93</td><td>총</td><td>24</td><td>69</td><td>93</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th></th><th>민감도</th><th>특이도</th><th>양성
예측도</th><th>음성
예측도</th><th>양성
우도비</th><th>음성
우도비</th><th>검사
정확도</th><th>진단
교차비</th><th>AUC</th></tr>
<tr><td>Neuropad</td><td>67</td><td>64</td><td>39</td><td>85</td><td>1.8</td><td>0.53</td><td>65</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>VibraTip</td><td>54</td><td>91</td><td>68</td><td>85</td><td>6.22</td><td>0.50</td><td>82</td><td>-</td><td>-</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th></th><th>Neuropad</th><th>VibraTip</th></tr>
<tr><td>위양성률(%)</td><td>36.2</td><td>8.7</td></tr>
<tr><td>위음성률(%)</td><td>33.3</td><td>45.8</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	■ 비교검사와의 상관성: NR ■ 의료결과에의 영향 : NR
결론	-Neuropad 및 VibraTip은 라틴 아메리카 사람의 DSPN 감지에 있어 신뢰할만한 스크리닝 도구임. VibraTip 은 이 인구에서 DSPN에 대한 상당한 진단능력을 보여주었음 -임상 현장에서 이러한 도구들의 비용 효과성에 대한 추가 연구가 필요함

* 제1저자 기준

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2		2 (#259), Gomez-Banoy (2017)
#	평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택		
비뚤림 위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? : Exclusion criteria included diagnosed or established neuropathy from other etiology (according to clinical history), active neoplastic or autoimmune disease, acute exacerbation of chronic disease, pregnancy, and age under 18	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 2: 중재검사		
비뚤림 위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: □ 낮음 □ 높음 ■ 불확실**
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		**우려: □ 낮음 □ 높음 ■ 불확실**
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림 위험		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? : Patients were then asked to answer the MNSI 15 – item symptom-based	■ 예 □ 아니오

	questionnaire. According to previous validation studies, if the summing of abnormal answers was greater than 7, the questionnaire was considered positive for DSPN (15). Afterwards, participants underwent neurological examination of both feet based on the MNSI clinical test, involving: 1) inspection to detect deformities, dry skin, calluses, infection, 2) inspection to detect ulcerations, 3) grading of ankle reflexes, 4) assessment of vibration perception at great toe, and 5) 10-g monofilament testing. In this analysis, the presence of DSPN was defined by a score greater than 2 (>2) in the clinical examination component of MNSI	□ 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? : The Neuropad and VibraTip tests were performed by two qualified primary-care physicians blinded to results of the MNSI	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림 위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**

<table>
<tr><th>구분</th><th>주요내용</th></tr>
<tr><td>제목</td><td>The Indicator Test Neuropad in the Assessment of Small and Overall Nerve Fibre Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes: a Large Multicentre Study</td></tr>
<tr><td>연번(추출#)</td><td>3 (#464)</td></tr>
<tr><td>재1저자
(출판년도)</td><td>Manes (2014)</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>종합적 및 소신경섬유 기능장애 평가를 위한 지표 테스트 Neuropad의 진단적 유용성 조사</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>■ 연구설계: 진단법 평가연구
■ 연구수행국가*: 그리스 (5개 기관)
■ 연구기간: NR</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>■ 연구대상자(명): 제2형 당뇨병환자 (1,010)
■ 선정기준: NR
■ 제외기준: Exclusion criteria were: a) neuropathy other than of diabetic origin (e. g. pernicious anaemia), b) neurological diseases known to influence peripheral nerve function (e. g. multiple sclerosis), c) blood glucose levels 〉 400 mg/dl and/or presence of ketonuria at the time of the testing, d) active or past foot ulceration, e) patients treated with medications affecting sweating (anticholinergic medications or antidepressants), and, f) skin diseases (neurodermatitis, psoriasis, scleroderma etc.)
■ 대상특성
<table>
<tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="3">내용</th></tr>
<tr><th>Total</th><th>DM with sudomotor dysfunction (Neuropad test 비정상)</th><th>DM without sudomotor dysfunction (Neuropad test 정상)</th></tr>
<tr><td>환자(명)</td><td>T2DM (1,010)</td><td>441</td><td>569</td></tr>
<tr><td>연령(세)(mean±SD)</td><td>63.9±10.3</td><td>66.7±8.8</td><td>61.7±10.8</td></tr>
<tr><td>남/여(명)</td><td>608/402</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>유병기간(years)(mean±SD)</td><td>12.2±7.7</td><td>14.4±7.6</td><td>10.5±7.4</td></tr>
<tr><td>HbA1C (%)</td><td>NR</td><td>-</td><td>-</td></tr>
</table>
■ 탈락명수(%)(사유): 0명</td></tr>
<tr><td>연구방법</td><td>■ 검사방법
<table>
<tr><th></th><th>세부사항</th></tr>
<tr><td>중재검사</td><td>족부수분검사 (Neuropad) (검사시간: 10분)
: 파란색에서 분홍색으로의 완전한 색 변화(0점으로 채점),
부분적 색 변화(고정 파란색/분홍색 1점), 또는 색상변화 없음 (파란색 2점: 비정상)</td></tr>
<tr><td>비교검사</td><td>없음</td></tr>
<tr><td>참고표준검사</td><td>NDS (Neuropathy Disability Score)
(말초신경병증 진단기준: NDS>6 비정상 간주)</td></tr>
</table>
-평균 말초신경 기능장애(DSPN)는 수정된 신경병증 기능장애 점수(NDS)로 정량화되었음</td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>■ 안전성 결과
-검사관련 합병증: NR

■ 유효성 결과
▪ 진단정확도: ① DSPN</td></tr>
</table>

		참고표준검사 (NDS)		총
		D+	D-	
Neuropad (Score≥1)	T+	204	238	442
	T-	11	557	568
	총	215	795	1,010

		참고표준검사 (NDS)		총
		D+	D-	
Neuropad (Score=2) 비정상	T+	138	32	170
	T-	77	763	840
	총	215	795	1,010

	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC
Neuropad (Score≥1)	95	70	46	98	3.18	0.07	75	-	-
Neuropad (Score=2)	64	96	82	91	16	0.38	89	-	-

	Neuropad (score=2)
위양성률(%)	4.02
위음성률(%)	35.8

■ 진단정확도: ② 소신경섬유 기능장애 (SFD, Small fiber dysfunction)

		참고표준검사		총
		D+	D-	
Neuropad (Score≥1)	T+	379	165	544
	T-	62	404	466
	총	441	569	1,010

		참고표준검사		총
		D+	D-	
Neuropad (Score=2) 비정상	T+	229	23	252
	T-	212	546	758
	총	441	569	1,010

	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC
Neuropad (Score≥1)	85	71	51	91	-	-	-	-	-
Neuropad (Score=2)	52	96	82	85	-	-	-	-	-

	Neuropad (score=2)
위양성률(%)	4.04
위음성률(%)	48.07

■ 비교검사와의 상관성: NA

■ 의료결과에의 영향 : NR

결론	Neuropad 패치/파란색 반응은 평균 및 소 신경섬유 기능장애 모두에서 더 좋은 진단능을 나타냈음 이 검사의 매우높은 음성예측도(NPV)는 일차적으로 T2DM의 신경병증을 배제하는 훌륭한 스크리닝 도구임

* 제1저자 기준

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2	3 (#464), Manes (2014)	
#	**평가기준**	**평가결과**
영역 1: 환자선택		
비뚤림 위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? : NR	□ 예 □ 아니오

		■ 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? : Exclusion criteria were: a) neuropathy other than of diabetic origin (e. g. pernicious anaemia), b) neurological diseases known to influence peripheral nerve function (e. g. multiple sclerosis), c) blood glucose levels > 400 mg/dl and/or presence of ketonuria at the time of the testing, d) active or past foot ulceration, e) patients treated with medications affecting sweating (anticholinergic medications or antidepressants), and, f) skin diseases (neurodermatitis, psoriasis, scleroderma etc.)	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 2: 중재검사		
비뚤림 위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? : Neuropad examination was carried out by operators blinded to patients' NDS and NDS1 results	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림 위험		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? : Overall peripheral nerve dysfunction(i.e., DSPN) was quantified by a modified Neuropathy Disability Score(NDS)	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? : Neuropad examination was carried out by operators blinded to patients' NDS and NDS1 results	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림 위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		

1	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**

<table>
<tr><th>구분</th><th>주요내용</th></tr>
<tr><td>제목</td><td>The diagnostic accuracy of Neuropad ® for assessing large and small fibre diabetic neuropathy</td></tr>
<tr><td>연번(추출#)</td><td>4 (#454)</td></tr>
<tr><td>재1저자
(출판년도)</td><td>Ponirakis (2014)</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>당뇨병 환자의 대 신경섬유 손상, 특히 소신경 섬유손상 측정을 위한 기존 검사법과 진단능을 비교하기 위함</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>■ 연구설계: 진단법 평가연구
■ 연구수행국가*: 영국
■ 연구기간: 2011.1.3~2012.30.30</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>■ 연구대상자(명): 제1형 및 2형 당뇨병환자 (127)
■ 선정기준: NR
■ 제외기준: Exclusion criteria included history of neuropathy as a result of a non-diabetic cause and corneal trauma or surgery
■ 대상특성
<table>
<tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="3">내용</th></tr>
<tr><th>Total</th><th>DM without Neuropathy</th><th>DM with Neuropathy</th></tr>
<tr><td>환자(명)</td><td>127</td><td>89</td><td>38</td></tr>
<tr><td>당뇨병 구분 T1/T2(명)</td><td>68/59</td><td>44/45</td><td>24/14</td></tr>
<tr><td>연령(세)(mean±SD)</td><td>57±9.7</td><td>56</td><td>61</td></tr>
<tr><td>남/여(명)</td><td>-</td><td>65/24</td><td>25/13</td></tr>
<tr><td>유병기간(years)(mean±SD)</td><td>-</td><td>19</td><td>36</td></tr>
<tr><td>HbA1C(%)</td><td>-</td><td>7.7</td><td>7.8</td></tr>
</table>
■ 탈락명수(%)(사유): 0명</td></tr>
<tr><td>연구방법</td><td>■ 검사방법
<table>
<tr><td></td><td>세부사항</td></tr>
<tr><td>중재검사</td><td>족부수분검사 (Neuropad) (검사시간: 10분)</td></tr>
<tr><td>비교검사</td><td>없음</td></tr>
<tr><td>참고표준검사</td><td>NDS, DNS
(말초신경병증 진단기준: NDS ≥3 (3-10), DNS ≥2(2-4))</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>■ 안전성 결과:
-검사관련 합병증: NR
■ 유효성 결과
▪ 진단정확도: 말초신경병증
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사 (NDS ≥3)</th><th rowspan="2">총</th><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사 (NDS ≥3)</th><th rowspan="2">총</th></tr>
<tr><th>D+</th><th>D-</th><th>D+</th><th>D-</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Neuropad (대신경섬유)</td><td>T+</td><td>27</td><td>44</td><td>71</td><td rowspan="3">Neuropad (소신경섬유)</td><td>T+</td><td>26</td><td>45</td><td>71</td></tr>
<tr><td>T-</td><td>11</td><td>45</td><td>56</td><td>T-</td><td>12</td><td>44</td><td>56</td></tr>
<tr><td>총</td><td>38</td><td>89</td><td>127</td><td>총</td><td>38</td><td>89</td><td>127</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th></th><th>민감도</th><th>특이도</th><th>양성 예측도</th><th>음성 예측도</th><th>양성 우도비</th><th>음성 우도비</th><th>검사 정확도</th><th>진단 교차비</th><th>AUC</th></tr>
<tr><td>Neuropad (대신경섬유)</td><td>71</td><td>50.6</td><td>38</td><td>80.4</td><td>1.43</td><td>0.57</td><td>56.6</td><td>-</td><td>66</td></tr>
<tr><td>Neuropad (소신경섬유)</td><td>68.4</td><td>49.4</td><td>36.6</td><td>78.6</td><td>1.35</td><td>0.63</td><td>55.1</td><td>-</td><td>60</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	Neuropad (대신경섬유)	Neuropad (소신경섬유)
위양성률(%)	49.4	50.6
위음성률(%)	28.9	31.6

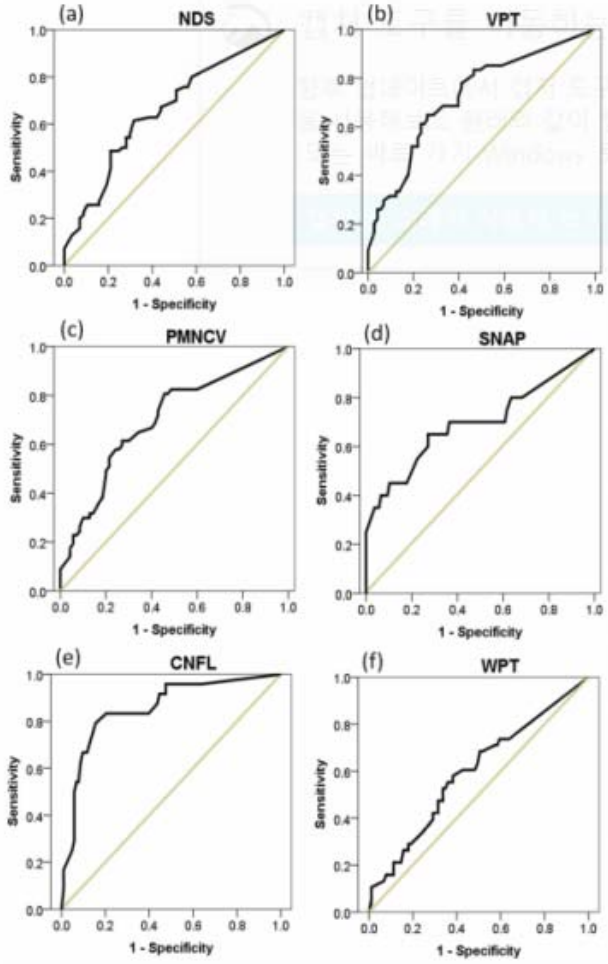


Figure 1.
Receiver operating characteristic curve analysis was used to compare the diagnostic accuracy of Neuropad in detecting large with small nerve fibre damage (black line). The grey line is the null value of the receiver operating characteristic curve. The area under the curve for large nerve fibre damage was (a) 66% for Neuropathy Disability Score (95% CI 0.51–0.8), (b) 73% for vibration perception threshold (95% CI 0.54–0.91), (c) 70% for peroneal motor nerve conduction velocity (95% CI 0.53–0.87) and (d) 70% for sensory nerve action potential (95% CI 0.45–0.94). The area under the curve for small nerve fibre damage was (e) 60% for warm perception threshold (95% CI 0.46–0.73) and (f) 85% for corneal nerve fibre length (95% CI 0.5–1).

- 비교검사와의 상관성: NR
- 의료결과에의 영향 : NR

결론	본 데이터는 각막 신경섬유 길이에 대한 Neuropad의 향상된 진단 성능을 보여줌 본 연구는 당뇨병 환자의 소섬유신경병증에 대한 임상진단 테스트로써 Neuropad의 중요성을 강조함

비고	DNS, diabetic neuropathy symptom VPT, PMNCV 진단정확도는 참고표준검사 대비가 아닌 중재검사 대비로 제시하여 분석에 포함하지 않음

* 제1저자 기준

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2		4 (#454), Ponirakis (2014)
#	평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택		
비뚤림 위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? : Exclusion criteria included history of neuropathy as a result of a non-diabetic cause and corneal trauma or surgery	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 2: 중재검사		
비뚤림 위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? : The Neuropad (miro Verbandstoffe, Wiehl-Drabenderhöhe, Germany) was applied to the plantar aspect of the first metatarsal head after callus removal and removed after 10 min. Immediately after removal, the percentage colour change of the Neuropad in pink was blindly estimated by three independent clinicians.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: □ 낮음 □ 높음 ■ 불확실**
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		**우려: □ 낮음 □ 높음 ■ 불확실**
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림 위험		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? : All patients underwent a detailed assessment of neuropathy based on a standard protocol including: a Neuropathy Disability Score (NDS) to classify participants into normal (NDS 0–2) and abnormal (NDS 3–10)	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	□ 예

	:	☐ 아니오 ■ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **☐ 높음** **☐ 불확실**
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음** **☐ 높음** **☐ 불확실**
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림 위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? : NR	☐ 예 ☐ 아니오 ■ 불확실
2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	■ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가?	■ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **☐ 높음** **☐ 불확실**

<table>
<tr><th>구분</th><th>주요내용</th></tr>
<tr><td>제목</td><td>Influence of peripheral arterial occlusive disease on the Neuropad â test performance in patients with diabetes</td></tr>
<tr><td>연번(추출#)</td><td>5 (#590)</td></tr>
<tr><td>재1저자
(출판년도)</td><td>Aubert (2013)</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>말초신경병증 스크리닝을 위한 Neuropad의 성능에 대한 말초동맥 폐쇄성 질환의 영향을 평가하고 이를 모노필라멘트 검사와 비교하기 위함</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>■ 연구설계: 진단법 평가연구
■ 연구수행국가*: 프랑스
■ 연구기간: NR</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>■ 연구대상자(명): 당뇨병환자 200명: T1DM (4), T2DM (196)
■ 선정기준: inclusion criteria were: (1) diabetes with coronary artery disease and/or (2) diabetes with peripheral arterial occlusive disease and/or (3) Type 2 diabetes with age 〉 50 years for men and 〉 60 years for women
■ 제외기준: Exclusion criteria were: (1) an estimated glomerular filtration rate (eGFR) by the modification of diet in renal disease equation 〈 30 ml/min and/or (2) a history of infrapopliteal angioplasty and/or bypass
■ 대상특성
<table>
<tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="3">내용</th></tr>
<tr><th>Total</th><th>Peripheral arterial occlusive disease (88)</th><th>No peripheral arterial occlusive disease (102)</th></tr>
<tr><td>환자(명)</td><td>200</td><td>T2DM (85)</td><td>T2DM (111)</td></tr>
<tr><td>연령(세)(mean±SD)</td><td>-</td><td>66</td><td>63</td></tr>
<tr><td>남/여(명)</td><td>-</td><td>72/-</td><td>88/-</td></tr>
<tr><td>유병기간(years)(mean±SD)</td><td>-</td><td>16</td><td>12</td></tr>
<tr><td>HbA1C(%)</td><td>-</td><td>7.6</td><td>7.5</td></tr>
</table>
■ 탈락명수(%)(사유): 0명</td></tr>
<tr><td>연구방법</td><td>■ 검사방법
<table>
<tr><th></th><th>세부사항</th></tr>
<tr><td>중재검사</td><td>Neuropad (검사시간: 10분, 20분)</td></tr>
<tr><td>비교검사</td><td>10g Monofilament</td></tr>
<tr><td>참고표준검사</td><td>NDS(Neuropathy Disability Score)
(말초신경병증 진단기준: NDS ≥6)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>■ 안전성 결과
-검사관련 합병증: NR

■ 유효성 결과
▪ 진단정확도: 말초신경병증
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사</th><th rowspan="2">총</th></tr>
<tr><th>D+</th><th>D-</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Neuropad (10분)</td><td>T+</td><td>29</td><td>130</td><td>159</td></tr>
<tr><td>T-</td><td>2</td><td>39</td><td>41</td></tr>
<tr><td>총</td><td>31</td><td>169</td><td>200</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사</th><th rowspan="2">총</th></tr>
<tr><th>D+</th><th>D-</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Neuropad (20분)</td><td>T+</td><td>21</td><td>73</td><td>94</td></tr>
<tr><td>T-</td><td>10</td><td>96</td><td>106</td></tr>
<tr><td>총</td><td>31</td><td>169</td><td>200</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사</th><th rowspan="2">총</th></tr>
<tr><th>D+</th><th>D-</th></tr>
<tr><td rowspan="3">10g Monofilament</td><td>T+</td><td>21</td><td>10</td><td>31</td></tr>
<tr><td>T-</td><td>10</td><td>159</td><td>169</td></tr>
<tr><td>총</td><td>31</td><td>169</td><td>200</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC
Neuropad (10분)	93.5	23	18.2	95.1	1.21	0.27	34	-	-
Neuropad (20분)	68	57	23	90	1.56	0.56	58	-	-
10g Monofilament	67.7	94.0	67.7	94	11.44	0.34	90	-	-

	Neuropad (10분)	Neuropad (20분)	10g Monofilament
위양성률(%)	76.9	43.1	5.9
위음성률(%)	6.45	32.2	32.3

- 비교검사와의 상관성: NR
- 의료결과에의 영향 : NR

결론	Neuropad 검사의 신뢰도는 말초동맥 폐색 질환의 유무에 따라 크게 다르지 않았음
비고	Neuropad 검사시간 20분결과는 분석에서 제외함

* 제1저자 기준

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2		5 (#590), Aubert (2013)
#	평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택		
비뚤림 위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? : Exclusion criteria were: (1) an estimated glomerular filtration rate (eGFR) by the modification of diet in renal disease equation < 30 ml/min and/or (2) a history of infrapopliteal angioplasty and/or bypass	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 2: 중재검사		
비뚤림 위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? : The angiologists were experienced and blinded to clinical evaluation. A single physician, blinded to colour duplex ultrasonography results, performed all clinical evaluations, avoiding a possible inter-observer bias; however, interpretation of the Neuropad, performed last, may have been influenced by previous peripheral neuropathy clinical assessment; furthermore, skin temperature, which may modify Neuropad results, was	□ 예 ■ 아니오 □ 불확실

	not measured.	
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: □ 낮음 □ 높음 ■ 불확실**
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		**우려: □ 낮음 □ 높음 ■ 불확실**
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림 위험		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? : We chose a neuropathy disability score ≥ 6 as a reference test, as this threshold has been associated with an increased risk for foot ulceration	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	참고표준검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림 위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**

<table>
<tr><th>구분</th><th>주요내용</th></tr>
<tr><td>제목</td><td>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</td></tr>
<tr><td>연번(추출#)</td><td>6 (#594)</td></tr>
<tr><td>재1저자
(출판년도)</td><td>Ziegler (2012)</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>당뇨병 및 당뇨병 전증 노인 일반인구 집단 대상으로 원위부 양측성 다발신경병증(DSPN) 선별 진단도구로서 Neuropad의 유용성 평가</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>■ 연구설계: 진단법평가 (횡단면 연구) [KORA F4 survey]
■ 연구수행국가*: 독일
■ 연구기간: 2006-2008 (KORA S4 study (1999-2001) 추적관찰 data)</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>■ 연구대상자(명): 당뇨병 (201), 당뇨병 전증(pre-diabetic) 노인(231)
■ 선정기준: NR
■ 제외기준: 신경질환(neurological disease) 환자, 다발신경병증에 대한 불충분한 자료
■ 대상특성
<table>
<tr><th rowspan="3">구분</th><th colspan="3">당뇨병 전증(pre-diabetic)</th><th colspan="3">당뇨병</th></tr>
<tr><th rowspan="2">Total</th><th colspan="2">다발성신경병증 (PN)</th><th rowspan="2">Total</th><th colspan="2">다발성신경병증 (PN)</th></tr>
<tr><th>(MNSI > 2/3)</th><th>(MNSI MF > 2/3)</th><th>(MNSI > 2/3)</th><th>(MNSI MF > 2/3)</th></tr>
<tr><td>환자 (명)</td><td>231</td><td>72/45</td><td>81/50</td><td>201</td><td>74/60</td><td>86/69</td></tr>
<tr><td>연령(mean±SD)</td><td colspan="3">71.5±5.2</td><td colspan="3">71.8±5.5</td></tr>
<tr><td>남성(%)</td><td colspan="3">53.7</td><td colspan="3">58.2</td></tr>
<tr><td>당뇨병 유병기간(Years)</td><td colspan="3">NA</td><td colspan="3">9.1±8.5*</td></tr>
<tr><td>HbA1C(%)</td><td colspan="3">5.7±0.3</td><td colspan="3">6.6±0.9</td></tr>
<tr><td>MNSI(original)</td><td colspan="3">2.2±1.4</td><td colspan="3">2.4±1.5</td></tr>
<tr><td>MNSI(with monofilament)</td><td colspan="3">2.4±1.6</td><td colspan="3">2.6±1.8</td></tr>
</table>
* known DM (73.6%)
■ 탈락명수(%)(사유): 0명</td></tr>
<tr><td>연구방법</td><td>■ 검사방법
<table>
<tr><td></td><td>세부사항</td></tr>
<tr><td>중재검사</td><td>족부수분검사 (Neuropad) (검사시간: 10분)</td></tr>
<tr><td>비교검사</td><td>없음</td></tr>
<tr><td>참고표준검사</td><td>• MNSI 점수
(다발성신경병증(PN) 진단기준: MNSI score >3)
• 10g 모노필라멘트 검사 (Semmes Weinstein monofilament, SWMF)
: 정상반응 〉 8/10, 비정상반응 ≤ 8/10
⇒ MNSI에 SWMF 포함, MNSI-MF : 〉 3 및 2</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>■ 안전성 결과:
- 검사관련 합병증: NR
■ 유효성 결과
▪ 진단정확도: 다발성신경병증(PN)
① 당뇨병 전증 환자 (대조군) (231명)
- Neuropad results abnormal = 150명
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사 (MNSI > 3)</th><th rowspan="2">총</th><th colspan="2">참고표준검사 (MNSI > 2)</th><th rowspan="2">총</th></tr>
<tr><th>D+</th><th>D-</th><th>D+</th><th>D-</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Neuropad</td><td>T+</td><td>26</td><td>124</td><td>150</td><td>49</td><td>101</td><td>150</td></tr>
<tr><td>T-</td><td>19</td><td>62</td><td>81</td><td>23</td><td>58</td><td>81</td></tr>
<tr><td>총</td><td>45</td><td>186</td><td>231</td><td>72</td><td>159</td><td>231</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

		참고표준검사 (MNSI-MF >3)		총	참고표준검사 (MNSI-MF >2)		총
		D+	D-		D+	D-	
Neuropad	T+	29	121	150	53	97	150
	T-	21	60	81	28	53	81
	총	50	181	231	81	150	231

	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC
Neuropad (MNSI >3)	57.8	33.1	17.3	76.5	0.9	1.3	38.1	-	-
Neuropad (MNSI >2)	68.1	36.5	32.7	71.6	1.1	0.9	46.3	-	-
Neuropad (MNSI-MF >3)	58.0	33.1	19.3	74.1	0.9	1.3	38.5	-	-
Neuropad (MNSI-MF >2)	65.4	35.3	35.3	65.4	1.0	1.0	45.9	-	-

② 당뇨병 환자 (201명) ⇒ 결과만 분석에 포함

		참고표준검사 (MNSI > 3)		총	참고표준검사 (MNSI > 2)		총
		D+	D-		D+	D-	
Neuropad	T+	46	91	147	56	81	137
	T-	14	50	64	18	46	64
	총	60	141	201	74	127	201

		참고표준검사 (MNSI-MF > 3)		총	참고표준검사 (MNSI-MF > 2)		총
		D+	D-		D+	D-	
Neuropad	T+	52	85	137	64	73	137
	T-	17	47	64	22	42	64
	총	69	132	201	86	115	201

	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC
Neuropad (MNSI >3)	76.7	35.5	33.6	78.1	1.2	0.7	47.8	-	-
Neuropad (MNSI >2)	75.7	36.2	40.9	71.9	1.2	0.7	50.7	-	-
Neuropad (MNSI-MF >3)	76.7	35.5	33.6	78.1	1.2	0.6	47.8	-	-
Neuropad (MNSI-MF >2)	74.4	36.5	46.7	78.1	1.2	0.7	52.7	-	-

	Neuropad (MNSI >3) 기준
위양성률(%)	64.5
위음성률(%)	23.3

- 비교검사와의 상관성: NA
- 의료결과에의 영향 : NR

결론	당뇨병 및 당뇨 전단계의 노인 일반 인구에서, 다발성 신경병증 진단에 대해 족부수분검사(Neuropad)는 민감도는 reasonable한 수준이나, 특이도는 낮음

	다발신경병증을 선별하고, 배제하는데 간단하고 저렴한 유용한 도구이나, 낮은 특이도는 확립된 진단적 방법(modalities)에 의한 확인이 필요함을 시사함
비고	D. Z. and N. P. received honoraria for speaking and consulting activities from Trigocare GmbH, the manufacturer of Neuropad. The company was involved neither in study design nor in data collection. MNSI, Michgan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) MNSI >3 기준 진단정확도 결과만 분석에 포함

* 제1저자 기준

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2		6 (#594), Ziegler (2012)
#	**평가기준**	**평가결과**
영역 1: 환자선택		
비뚤림 위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? : NR	☐ 예 ☐ 아니오 ■ 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가? : Eligible subjects aged 61–82 years (n = 940) from the KORA F4 survey were examined, 201 of whom had diabetes and 231 had pre-diabetes (WHO 1999 criteria).	☐ 예 ■ 아니오 ☐ 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? : 신경질환(neurological disease) 환자, 다발신경병증에 대한 불충분한 자료	■ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ☐ 낮음 ☐ 높음 ■ 불확실**
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ☐ 낮음 ☐ 높음 ■ 불확실**
영역 2: 중재검사		
비뚤림 위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? : Neuropad W(Trigocare GmbH, Wiehl, Drabenderhöhe, Germany) examination was carried out, as previously described, by operators who were blinded to subjects' neuropathy status.	■ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? : A cut-off point of MNSI> 3 was used to obtain maximum specificity and positive predictive value (PPV) for the diagnosis of polyneuropathy [14,16]. We also used the MNSI cut-off 2, according to the original proposal [13].	■ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실**
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실**
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림 위험		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? : Polyneuropathy was defined by the Michigan Neuropathy Screening	■ 예 ☐ 아니오

	Instrument (MNSI) score >3.	☐ 불확실
2	참고표준 검사결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? : Neuropad W(Trigocare GmbH, Wiehl, Drabenderhöhe, Germany) examination was carried out, as previously described, by operators who were blinded to subjects' neuropathy status.	■ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **☐ 높음** **☐ 불확실**
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음** **☐ 높음** **☐ 불확실**
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림 위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? : NR	☐ 예 ☐ 아니오 ■ 불확실
2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	■ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가?	■ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **☐ 높음** **☐ 불확실**

<table>
<tr><th>구분</th><th>주요내용</th></tr>
<tr><td>제목</td><td>Accuracy of the Neuropad Test for the Diagnosis of Distal Symmetric Polyneuropathy in Type 2 Diabetes</td></tr>
<tr><td>연번(추출#)</td><td>7 (#676)</td></tr>
<tr><td>재1저자
(출판년도)</td><td>Papanas (2011A)</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>족부수분검사(Neuropad)의 색상변화 판독에 소요된 관찰시간 임계치에 따른 DPN 진단 및 staging 평가에 대한 정확성 평가</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>■ 연구설계: 진단법평가 (횡단면 코호트연구)
■ 연구수행국가*: 그리스
■ 연구기간: 2005.01.-2008.12.</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>■ 연구대상자(명): 제2형 당뇨병환자 (212) (consecutive)
■ 선정기준: NR
■ 제외기준: 17세 미만 또는 75세 이상, 말초동맥폐색질환, 다른 원인의 신경병증, 갑상선질환, 땀 분비에 영향을 미치는 약물, 피부질환(neurodermatitis, 건선, 경피증, 금속알레르기, 레이노이드 증후군, hyperhidrosia, acrocyanosis).
■ 대상특성
<table>
<tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="5">결과</th></tr>
<tr><th>Total</th><th>신경병증 없음
(NDS 0-2)</th><th>mild
(NDS 3-5)</th><th>moderate
(NDS 6-8)</th><th>severe
(NDS 9-10)</th></tr>
<tr><td>환자 (명)</td><td>T2DM (212)</td><td>4</td><td>108</td><td>55</td><td>45</td></tr>
<tr><td>연령(mean±SD)</td><td>62±8</td><td>55.2±6.6</td><td>60.2±8.6</td><td>62.2±6.4</td><td>68.3±4.9</td></tr>
<tr><td>남/여(명)</td><td>107/105</td><td>3/1</td><td>50/58</td><td>33/22</td><td>21/24</td></tr>
<tr><td>제2형 당뇨병 유병기간(Years)</td><td>11±4</td><td>6.0±3.3</td><td>9.4±2.8</td><td>12.9±2.3</td><td>16.3±4.3</td></tr>
<tr><td>HbA1C(%)</td><td>-</td><td>7.3±0.3</td><td>7.1±0.5</td><td>7.1±0.5</td><td>7.3±0.6</td></tr>
</table>
■ 탈락명수(%)(사유): 39명(15.6%)
Thirty-nine patients were excluded because of exclusion criteria: 30 patients because of peripheral arterial disease, 5 patients because of other causes of neuropathy, and 4 patients because of skin diseases. Finally, 212 patients were included in the study and the analysis (Supplementary Fig. 1).</td></tr>
<tr><td>연구방법</td><td>■ 검사방법
<table>
<tr><td></td><td>세부사항</td></tr>
<tr><td>중재검사</td><td>족부수분검사 (Neuropad)
결과판정: 최소 한쪽 발에서 검사결과 색상이 완전히 변화할 때까지 관찰시간에 따라 최적 임계치 설정</td></tr>
<tr><td>비교검사</td><td>없음</td></tr>
<tr><td>참고표준검사</td><td>NDS
(DSPN 진단기준: 신경병증 없음: NDS(0-2), mild: NDS(3-5), moderate: NDS(6-8), severe: NDS(9-10)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>■ 안전성 결과
-검사관련 합병증: NR
■ 유효성 결과
▪ 진단정확도: DSPN
① 중재검사 검사시간: 365초, 참고표준검사 (NDS≥3)
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">optimal cut-off*
365초</th><th colspan="2">참고표준검사
(NDS ≥3)</th><th rowspan="2">총</th></tr>
<tr><th>D+</th><th>D-</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Neuropad</td><td>T+</td><td>198</td><td>1</td><td>199</td></tr>
<tr><td>T-</td><td>10</td><td>3</td><td>13</td></tr>
<tr><td>총</td><td>208</td><td>4</td><td>212</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

cut-off* 365초	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC
Neuropad	95	75	99	21	3.79	0.07	-	-	91

* 족부수분검사 결과 색상이 완전히 변화하는데 까지 소요된 시간(초)

② 중재검사 검사시간: 1,005초, 참고표준검사 (NDS≥6) ⇒ 결과만 분석에 포함

optimal cut-off* 1,005초		참고표준검사 (NDS ≥6)		총
		D+	D-	
Neuropad	T+	91	4	95
	T-	9	108	117
	총	100	112	212

cut-off* 1,005초	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC
Neuropad	91	96.4	95.7	92.3	25.48	0.09	-	-	96

	Neuropad
위양성률(%)	3.57
위음성률(%)	9

③ 중재검사 검사기간: 1,190초, 참고표준검사 (NDS≥9)

optimal cut-off* 1,190초		참고표준검사 (NDS ≥9)		총
		D+	D-	
Neuropad	T+	41	8	49
	T-	4	159	163
	총	45	167	212

cut-off* 1,190초	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC
Neuropad	91	95	84	98	19.02	0.09	-	-	97

- 비교검사와의 상관성: NA
- 의료결과에의 영향 : NR

결론	족부수분검사(neuropad)는 제2형 당뇨병 환자의 DPN 진단 및 병기 결정을 위한 선별검사로서 사용될 수 있음
비고	검사시간 1,005초 & NDS≥6 결과만 분석에 포함하기로 함 참고표준검사/중재검사: 검사시간 간격 2주로 제시(유일하게 시간 제시함)

* 제1저자 기준

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2	7 (#676), Papanas (2011A)	
#	**평가기준**	**평가결과**
영역 1: 환자선택		
비뚤림 위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? We conducted a cross-sectional, cohort-type diagnostic accuracy study in 251 consecutive adult type 2 diabetic	■ 예 □ 아니오 □ 불확실

	patients with no peripheral arterial disease or other potential causes of neuropathy, who were recruited between January 2005 and December 2008 from the diabetes outpatient clinics in Alexandroupolis Hospital,	
2	환자-대조군 설계를 피하였는가? type 2 diabetic patients	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? excluded: age ,17 or.75 years, peripheral arterial disease (defined as ankle-brachial index ,0.9 in at least one foot, as measured by a Doppler apparatus), other potential causes of neuropathy, thyroid disease, drugs that may affect perspiration, and skin diseases (neurodermatitis, psoriasis, scleroderma, allergy to metals, Raynaud syndrome, hyperhidrosia, or acrocyanosis).	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
영역 2: 중재검사		
비뚤림 위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? Examination with Neuropad was carried out by either one of two physicians (D.P. or K.Pap.), blinded to neuropathy status (result of reference test), patient history, and HbA1c results.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? The time to color change was defined as the time in seconds that was required until a complete color change of the indicator test from blue into uniform smooth pink and was recorded with exactitude of 10 s. For each patient, we observed the time to color change in each foot and recorded the longer of these two values as more representative of neuropathy status. => 가장 최적의 결과를 내기 위해, 결과해석시점을 설정을 위한 연구 다만, 결과는 AUC값으로 전체적인 진단정확성을 보고함 The diagnostic performance of Neuropad across different stages of neuropathy was assessed by means of the area under the ROC curve.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: □ 낮음** **□ 높음** **■ 불확실**
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		**우려: □ 낮음** **□ 높음** **■ 불확실**
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림 위험		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? Distal symmetric polyneuropathy (DPN) was diagnosed through the NDS. The NDS is a standardized examination of ankle reflexes, as well as 128-Hz tuningfork, pin-prick, and temperature sensation at the hallux.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실

	Based on the NDS score, patients were grouped as having no neuropathy (NDS of 0-2), mild neuropathy (NDS of 3-5), moderate neuropathy (NDS of 6-8), and severe neuropathy (NDS of 9-10).	
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? The reference test (NDS) was performed by N.P., who was blinded to Neuropad results but might have been aware of patient history and previous HbA1c results.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림 위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? All patients underwent both the reference test (neuropathy disability score [NDS]) and Neuropad. Both tests were applied within 2 weeks.	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**

<table>
<tr><th>구분</th><th>주요내용</th></tr>
<tr><td>제목</td><td>A Prospective Study on the use of the Indicator Test Neuropad® for the Early Diagnosis of Peripheral Neuropathy in type 2 Diabetes</td></tr>
<tr><td>연번(추출#)</td><td>8 (#677)</td></tr>
<tr><td>재1저자
(출판년도)</td><td>Papanas (2011b)</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>이 전향적 연구의 목적은 제 2 형 진성 당뇨병 환자에서 말초 신경 병증의 조기 진단에 대한 발한 운동 기능 Neuropad® 지표 테스트의 기여도를 평가하기 위함</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>■ 연구설계: 진단법 평가연구
■ 연구수행국가*: 그리스
■ 연구기간: 2004.1~2009.6.</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>■ 연구대상자(명): T2DM (109)
■ 선정기준: NR
■ 제외기준: The following exclusion criteria were used: age < 17 years or > 75 years, peripheral arterial occlusive disease, other potential causes of neuropathy (end-stage renal failure, alcohol abuse, Vitamin B 12 depletion, malignancy, peripheral nerve lesions), thyroid disease, drugs (corticosteroids, antihistaminic and psychoactive drugs, which may affect sweating), as well as skin diseases(neurodermatitis, psoriasis, scleroderma, allergy to metals, Raynaud syndrome, hyperhidrosia, acrocyanosis) (Papanas et al., 2005).
■ 대상특성
<table>
<tr><th>구분</th><th>내용</th></tr>
<tr><td>환자(명)</td><td>T2DM (109)</td></tr>
<tr><td>연령(세)(mean±SD)</td><td>56.15±6.14</td></tr>
<tr><td>남/여(명)</td><td>55 / 54</td></tr>
<tr><td>유병기간 (years) (mean±SD)</td><td>3.51±1.09</td></tr>
<tr><td>HbA1C (%)</td><td>NR</td></tr>
</table>
■ 탈락명수(%)(사유): 0명</td></tr>
<tr><td>연구방법</td><td>■ 검사방법
<table>
<tr><th></th><th>세부사항</th></tr>
<tr><td>중재검사</td><td>족부수분검사 (Neuropad) (검사시간:10분)</td></tr>
<tr><td>비교검사</td><td>없음</td></tr>
<tr><td>참고표준검사</td><td>NDS(Neuropathy Disability Score)
(신경병증 진단기준: NDS score ≥6 Neuropathy로 진단함)</td></tr>
</table>
■ 추적관찰기간: 5년
- 첫 검진: 2004년 1월~6월
- 재검진: 2009년</td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>■ 안전성 결과
-검사관련 합병증: NR
■ 유효성 결과
▪ 진단정확도: 신경병증
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사</th><th rowspan="2">총</th></tr>
<tr><th>D+</th><th>D−</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Neuropad</td><td>T+</td><td>10</td><td>29</td><td>39</td></tr>
<tr><td>T−</td><td>2</td><td>68</td><td>70</td></tr>
<tr><td>총</td><td>12</td><td>97</td><td>109</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th></th><th>민감도</th><th>특이도</th><th>양성
예측도</th><th>음성
예측도</th><th>양성
우도비</th><th>음성
우도비</th><th>검사
정확도</th><th>진단
교차비</th><th>AUC</th></tr>
<tr><td>Neuropad</td><td>83.3</td><td>70.1</td><td>25.6</td><td>97.1</td><td>2.78</td><td>0.23</td><td>71.5</td><td>11.72</td><td>-</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

구분	주요내용
	<table><tr><td></td><td>Neuropad</td></tr><tr><td>위양성률(%)</td><td>29.9</td></tr><tr><td>위음성률(%)</td><td>16.7</td></tr></table> ▪ 비교검사와의 상관성: NA ▪ 의료결과에의 영향 : NR
결론	우리는 정상 NDS의 제2형 당뇨병 환자들 사이에서 5년 시점에 신경병증 발생이 비정상적인 Neuropad®를 환자들에게서보다 훨씬 빈번하게 발생한다는 근거를 제공함. 이러한 결과는 제2형 당뇨병에서 신경병증의 조기 진단에 있어 Neuropad®의 잠재적 유용성을 시사함. 일반적인 진료에서 신경병증을 적시에 진단 할 때 Neuropad®의 유용성을 완전히 밝히기 위해 추가적인 전향적 연구가 권장되어야함
비고	2012년 신의료기술평가 선택문헌

* 제1저자 기준

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2		8 (#677), Papanas (2011b)
#	**평가기준**	**평가결과**
영역 1: 환자선택		
비뚤림 위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? : The following exclusion criteria were used: age < 17 years or > 75 years, peripheral arterial occlusive disease, other potential causes of neuropathy (end-stage renal failure, alcohol abuse, Vitamin B 12 depletion, malignancy, peripheral nerve lesions), thyroid disease, drugs (corticosteroids, antihistaminic and psychoactive drugs, which may affect sweating), as well as skin diseases (neurodermatitis, psoriasis, scleroderma, allergy to metals, Raynaud syndrome, hyperhidrosia, acrocyanosis) (Papanas et al., 2005).	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 2: 중재검사		
비뚤림 위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? : Examination with Neuropad® was carried out by an operator **who was blinded to the patients' neuropathy status**. Patients were examined twice. The first examination was performed between January and June 2004. Patients were re-examined 5 years later, between January and June 2009.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? : NA	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**

구분	주요내용	
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림 위험		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? : Diagnosis and exclusion of peripheral neuropathy was based on the Neuropathy Disability Score (NDS) (Young et al., 1993). NDS represents a standardised examination of ankle reflexes, 128 Hz tuning fork sensation, pin-prick and temperature sensation at the hallux, as described earlier (Young et al., 1993). Patients with an NDS score ≥ 6 were diagnosed with neuropathy (Young et al., 1993 ; Papanas et al., 2007).	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림 위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**

<table>
<tr><th>구분</th><th>주요내용</th></tr>
<tr><td>제목</td><td>Neuropad: evaluation of three cut-off points of sudomotor dysfunction for early detection of polyneuropathy in recently diagnosed diabetes</td></tr>
<tr><td>연번(추출#)</td><td>9 (#652)</td></tr>
<tr><td>재1저자
(출판년도)</td><td>Ziegler (2011)</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>당뇨진단 후 1년 내 원위부 양측성 다발신경병증(DSPN) 및 소섬유 신경병증(small-fibre neuropathy) 진단을 위한, 족부수분검사(neuropad)의 3가지 임계치별 민감도, 특이도 평가</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>■ 연구설계: 진단법평가 (횡단면 연구)
■ 연구수행국가*: 독일
■ 연구기간: NR</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>■ 연구대상자(명): 당뇨병환자 (151) (당뇨 유병기간 1년 이내의, 18-69세 성인 대상)
■ 선정기준: Inclusion criteria were diabetes duration ≤ 1 year and age 18-69 years
■ 제외기준: 악성종양, 중증 심장질환, 신장, 간, 피부 및 정신질환, 금속 알레르기 및 당뇨 이외 원인으로 인한 신경병증 환자
■ 대상특성
<table>
<tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="2">결과</th></tr>
<tr><th>T1DM</th><th>T2DM</th></tr>
<tr><td>환자(명)</td><td>52</td><td>99</td></tr>
<tr><td>연령(mean±SD)</td><td>33.5±12</td><td>52.9±10.3</td></tr>
<tr><td>남/여(명)</td><td>35/17</td><td>63/36</td></tr>
<tr><td>당뇨병 유병기간(months)</td><td>2.6±4.1</td><td>1.8±3.1</td></tr>
<tr><td>HbA1C(%)</td><td>6.6±1.3</td><td>6.2±0.7</td></tr>
<tr><td>원위부 양측성 다발신경병증(명)(%)</td><td>8 (15.4)</td><td>43 (43.4)</td></tr>
<tr><td>소섬유신경병증(명)(%)</td><td>5 (9.6)</td><td>31 (31.3)</td></tr>
<tr><td>신경병증 증상(명)(%)</td><td>4 (7.7)</td><td>20 (20.2)</td></tr>
</table>
■ 탈락명수(%)(사유): 0명</td></tr>
<tr><td>연구방법</td><td>■ 검사방법
<table>
<tr><th></th><th>세부사항</th></tr>
<tr><td>중재검사</td><td>족부수분검사 (Neuropad) (결과판정: 검사시간별(10분, 15분, 20분) 평가)
· 정상 = complete colour change from blue to pink,
· 비정상 = no/incomplete colour change</td></tr>
<tr><td>비교검사</td><td>없음</td></tr>
<tr><td>참고표준검사</td><td>NDS, NSS (신경병증 증상) ≥ 1, NCV (신경전도속도검사)
(DSPN 진단기준: 신경전도속도검사에서 적어도 1개 이상의 척도에서 비정상적인 소견 + NDS ≥2 및/또는 정량적 감각검사결과에서 1개 이상 비정상 소견 인 경우)
소섬유신경병증: 온도자각 역치(warm or cold) 검사 결과, 비정상 소견 1개 이상</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>■ 안전성 결과
- 검사관련 합병증: NR

■ 유효성 결과
▪ 진단정확도: DSPN 진단

① T1DM 환자 (52명)
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사
(NDS+NSS)</th><th rowspan="2">총</th><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사
(NDS+NSS)</th><th rowspan="2">총</th></tr>
<tr><th>D+</th><th>D-</th><th>D+</th><th>D-</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Neuropad
(10분)</td><td>T+</td><td>7</td><td>23</td><td>30</td><td rowspan="3">Neuropad
(15분)</td><td>T+</td><td>4</td><td>13</td><td>17</td></tr>
<tr><td>T-</td><td>1</td><td>21</td><td>22</td><td>T-</td><td>4</td><td>31</td><td>35</td></tr>
<tr><td>총</td><td>8</td><td>44</td><td>52</td><td>총</td><td>8</td><td>44</td><td>52</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

		참고표준검사 (NDS+NSS)		총
		D+	D-	
Neuropad (20분)	T+	1	7	8
	T-	7	37	44
	총	8	44	52

	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC
Neuropad (10분)	87.5	47.7	23.3	95.4	1.67	0.26	53.8	-	-
Neuropad (15분)	50	70.4	23.5	88.5	1.69	0.70	67.3	-	-
Neuropad (20분)	12.5	84	12.5	84	0.78	1.04	73.0	-	-

	Neuropad (10분)	Neuropad (15분)	Neuropad (20분)
위양성률(%)	52.2	29.5	15.9
위음성률(%)	12.5	50	87.5

② T2DM 환자 (99명)

		참고표준검사 (NDS+NSS)		총
		D+	D-	
Neuropad (10분)	T+	28	29	57
	T-	15	27	42
	총	43	56	99

		참고표준검사 (NDS+NSS)		총
		D+	D-	
Neuropad (15분)	T+	21	13	34
	T-	22	43	65
	총	43	56	99

		참고표준검사 (NDS+NSS)		총
		D+	D-	
Neuropad (20분)	T+	15	6	21
	T-	28	50	78
	총	43	56	99

	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC
Neuropad (10분)	65.1	48.2	49.1	64.2	1.25	0.72	55.5	-	-
Neuropad (15분)	48	76.7	61.7	66.1	2.10	0.66	64.6	-	-
Neuropad (20분)	34.8	89.2	71.4	64.1	3.25	0.72	65.6	-	-

	Neuropad (10분)	Neuropad (15분)	Neuropad (20분)
위양성률(%)	51.8	23.2	10.7
위음성률(%)	34.9	51.1	65.1

■ 진단정확도: 소섬유기능장애 (SFD) 진단

① T1DM 환자 (52명)

		참고표준검사 (NDS+NSS)		총
		D+	D−	
Neuropad (10분)	T+	4	26	30
	T−	1	21	22
	총	5	47	52

		참고표준검사 (NDS+NSS)		총
		D+	D−	
Neuropad (15분)	T+	4	13	17
	T−	1	34	35
	총	5	47	52

		참고표준검사 (NDS+NSS)		총
		D+	D−	
Neuropad (20분)	T+	1	7	8
	T−	4	40	44
	총	5	47	52

	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC
Neuropad (10분)	80	44.6	13.3	95.5	1.44	0.44	48.1	-	-
Neuropad (15분)	80	72.3	23.5	97.1	2.89	0.27	73.0	-	-
Neuropad (20분)	20	85.1	12.5	90.9	1.34	0.94	78.8	-	-

	Neuropad (10분)	Neuropad (15분)	Neuropad (20분)
위양성률(%)	55.3	27.6	14.8
위음성률(%)	20	20	80

② T2DM 환자 (99명)

		참고표준검사 (NDS+NSS)		총
		D+	D−	
Neuropad (10분)	T+	21	36	57
	T−	10	32	42
	총	31	68	99

		참고표준검사 (NDS+NSS)		총
		D+	D−	
Neuropad (15분)	T+	14	20	34
	T−	17	48	65
	총	31	68	99

		참고표준검사 (NDS+NSS)		총
		D+	D−	
Neuropad (20분)	T+	10	11	21
	T−	21	57	78
	총	31	68	99

	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC
Neuropad (10분)	67.7	47.0	36.8	76.2	1.28	0.68	53.3	-	-
Neuropad (15분)	45.1	70.5	41.1	73.8	1.53	0.77	62.6	-	-
Neuropad (20분)	32.2	83.8	47.6	73.0	1.99	0.80	67.6	-	-

	<table><tr><td></td><td>Neuropad (10분)</td><td>Neuropad (15분)</td><td>Neuropad (20분)</td></tr><tr><td>위양성률(%)</td><td>52.9</td><td>29.4</td><td>16.1</td></tr><tr><td>위음성률(%)</td><td>32.2</td><td>54.8</td><td>67.7</td></tr></table> ▪ 비교검사와의 상관성: NR ▪ 의료결과에의 영향 : NR
결론	최근 진단받은 당뇨환자에서 발한기능장애검사(Neuropad)의 적용 후 관찰시간을 10분으로 할 경우, 원위부 양측성 다발신경병증 및 소섬유신경병증에 대하여 상대적으로 높은 민감도와 적당한 특이도를 제공하여 15분, 20분 적용하는 것 보다 선별도구로 더 적합함
비고	소섬유신경병증 : 직경이 작은 신경섬유들이 선택적으로 손상되는 말초신경병증의 아형으로, 신경병성통증과 자율신경기능 이상이 특징적임 This study received no funding and was performed independently 고시항목 상세내용에 준하여 10분후 결과만 메타분석에 포함

* 제1저자 기준

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2	9 (#652), Ziegler (2011)	
#	평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택		
비뚤림 위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? Subjects represented **consecutive participants** of the German Diabetes Study (GDC), a prospective study of the German Diabetes Centre evaluating the long-term course of diabetes in subjects with recently diagnosed diabetes	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가? patients with Type 1 diabetes and 99 patients with Type 2 diabetes	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? Exclusion criteria were malignancies, severe cardiac, renal, hepatic, skin and psychiatric diseases, allergy to metals, and neuropathy from causes other than diabetes.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 2: 중재검사		
비뚤림 위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? Neuropad(Trigocare GmbH, Wiehl-Drabenderhoィhe, Germany) examination was carried out as previously described by an **operator who was blinded to clinical and electrophysiologic data.**	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? This result was assessed visually at 10, 15 and 20 min (normal = complete colour change from blue to pink; abnormal = no / incomplete colour change). => 다만, 결과해석에 필요한 소요시간 임계치별로 검사수행에 대한	■ 예 □ 아니오 □ 불확실

	진단정확도를 비교한 연구로 가장 우수한 정확성으로 결과제시 가능성	
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림 위험		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? Distal symmetric polyneuropathy was defined as the presence of at least one abnormal nerve conduction velocity measurement plus either a Neuropathy Disability Score ≥ 2 and / or a ≥ 1 abnormal quantitative sensory testing parameter. Small−fibre dysfunction was defined as ≥ 1 abnormal measure of thermal perception threshold (warm or cold). Neuropathic symptoms were assessed by the Neuropathy Symptom Score (NSS) and defined as Neuropathy Symptom Score ≥ 1.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림 위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**

<table>
<tr><th>구분</th><th>주요내용</th></tr>
<tr><td>제목</td><td>Diagnosis of Diabetic Neuropathy Using Simple Somatic and a New Autonomic (Neuropad®) Tests in the Clinical Practice</td></tr>
<tr><td>연번(추출#)</td><td>10 (#735)</td></tr>
<tr><td>재1저자
(출판년도)</td><td>Kamenov (2010)</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>이 연구의 목적은 발한운동 당뇨병성 기능장애를 진단하는 새로운 평가도구인 Neuropad plaster를 평가하고, Neuropad 데이터와 당뇨병성 합병증의 상관관계를 조사하기 위함</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>■ 연구설계: 진단법 평가연구(횡단면연구)
■ 연구수행국가*: 그리스
■ 연구기간: NR</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>■ 연구대상자(명): 제1형, 제2형 당뇨병환자(264): T1DM (61), T2DM (203)
■ 선정기준: The inclusion criteria were: Diagnosis of DM type 1 or 2 according to the ADA (2004) criteria and independently of the duration of the disease. Fasting plasma glucose (FPG) should have been stable the last week and in the range 3.5–12 mmol /L
■ 제외기준: Exclusion criteria:
· Another type of neuropathy (exclusion made by neurologist).
· Unstable diabetes. More important was the lack of high excursions (〉 5 mmol/ L for corresponding points in the blood sugar profile), than the particular value.
· Recent acute diabetic complications – ketoacidosis, severe hypoglucemia.
· Drugs, which can interfere with the neuropathic examination – analgesics, tricyclic antidepressants, anticonvulsants, etc.
■ 대상특성
<table><tr><th>구분</th><th>내용</th></tr><tr><td>환자(명)</td><td>264명: T1DM (61), T2DM (203)</td></tr><tr><td>연령(세)(mean±SD)</td><td>55.4±12.0</td></tr><tr><td>남/여(명)</td><td>126/138</td></tr><tr><td>유병기간(years)(mean±SD)</td><td>9.3±7.1</td></tr><tr><td>HbA1C(%)</td><td>9.3±1.7</td></tr></table>■ 탈락명수(%)(사유): 0명</td></tr>
<tr><td>연구방법</td><td>■ 검사방법
<table><tr><td></td><td>세부사항</td></tr><tr><td>중재검사</td><td>족부수분검사 (Neuropad) (검사시간: 10분)</td></tr><tr><td>비교검사</td><td>없음</td></tr><tr><td>참고표준검사</td><td>Modified NDS (4개 항목검사)
: Vibration perception(VP), Thermal perception(TP),
Semmes-Weinstein monofilament 5.07, Achilles reflex (AR)
(신경병증 진단기준: NDS ≥3, 족부궤양위험 진단기준: NDS ≥6)</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>■ 안전성 결과
-검사관련 합병증: NR
■ 유효성 결과
▪ 진단정확도: 말초신경병증
<table><tr><td colspan="2" rowspan="2"></td><td colspan="2">참고표준검사</td><td rowspan="2">총</td></tr><tr><td>D+</td><td>D-</td></tr><tr><td rowspan="3">Neuropad</td><td>T+</td><td>158</td><td>25</td><td>183</td></tr><tr><td>T-</td><td>49</td><td>32</td><td>81</td></tr><tr><td>총</td><td>207</td><td>57</td><td>264</td></tr></table></td></tr>
</table>

	▪ 진단정확도: 족부궤양 참고표준검사 / 총 (D+ / D−) Neuropad T+: 115 / 68 / 183 Neuropad T−: 30 / 51 / 81 Neuropad 총: 145 / 119 / 264 민감도 / 특이도 / 양성 예측도 / 음성 예측도 / 양성 우도비 / 음성 우도비 / 검사 정확도 / 진단 교차비 / AUC Neuropad (신경병증): 76.3 / 5.16 / 86.3 / 39.5 / 1.74 / 0.42 / 72 / 4.13 / - Neuropad (족부궤양): 79.3 / 42.9 / 62.8 / 62.9 / 1.39 / 0.48 / 62.9 / 2.88 / - 당뇨병성 신경병증 / 족부궤양 위양성률(%): 44% / 57% 위음성률(%): 24% / 21% ▪ 비교검사와의 상관성: NA ▪ 의료결과에의 영향 : NR
결론	Neuropad는 발한운동 당뇨병성 신경병증을 감지하고 만성 당뇨병 합병증 위험이 높은 환자를 감지하기 위해 임상에서 매일 사용하기에 민감하고 적합한 테스트임
비고	2012년 신의료기술평가 선택문헌

* 제1저자 기준

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2	10 (#735), Kamenov (2010)	
#	**평가기준**	**평가결과**
영역 1: 환자선택		
비뚤림 위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? : In this cross-sectional study participated 264 consecutive inpatients with diabetes type 1 and 2 from the contingency of a University endocrine clinic, where all following procedures are routinely performed	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? : Exclusion criteria: ▶ Another type of neuropathy (exclusion made by neurologist). ▶ Unstable diabetes. More important was the lack of high excursions (> 5 mmol / L for corresponding points in the blood sugar profile), than the particular value. ▶ Recent acute diabetic complications – ketoacidosis, severe hypoglucemia. ▶ Drugs, which can interfere with the neuropathic examination – analgesics, tricyclic antidepressants, anticonvulsants, etc.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 2: 중재검사		

비뚤림 위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험:** □ **낮음** □ **높음** ■ **불확실**
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		**우려:** □ **낮음** □ **높음** ■ **불확실**
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림 위험		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? : We used a modified NDS, including 4 items tested on both feet	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험:** □ **낮음** □ **높음** ■ **불확실**
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려:** □ **낮음** □ **높음** ■ **불확실**
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림 위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험:** ■ **낮음** □ **높음** □ **불확실**

<table>
<tr><th>구분</th><th>주요내용</th></tr>
<tr><td>제목</td><td>Moisture Status of the Skin of the Feet Assessed by the Visual Test Neuropad Correlates With Foot Ulceration in Diabetes</td></tr>
<tr><td>연번(추출#)</td><td>11 (#716)</td></tr>
<tr><td>재1저자
(출판년도)</td><td>Tentolouris (2010)</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>당뇨병 환자에서 발 피부의 수분 상태와 족부 궤양 사이의 연관성을 조사하기 위함</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>■ 연구설계: 진단법평가
■ 연구수행국가*: 그리스
■ 연구기간: NR</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>■ 연구대상자(명): 제1형&2형 당뇨병환자 (379): T1DM (23), T2DM (356)
■ 선정기준: NR
■ 제외기준: Exclusion criteria were age 75 years, ankle-brachial pressure index 0.5, estimated creatinine clearance rate using the formula of Cockcroft-Gault 30 ml/ min, amputation, significant foot swelling or infection, and causes of neuropathy other than diabetes
■ 대상특성
<table>
<tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="3">내용</th></tr>
<tr><th>Total</th><th>without
foot ulceration</th><th>with
foot ulceration</th></tr>
<tr><td>환자(명)</td><td>379</td><td>258</td><td>121</td></tr>
<tr><td>당뇨병 구분(T1DM/T2DM)</td><td>-</td><td>15/243</td><td>8/113</td></tr>
<tr><td>연령(세)(mean±SD)</td><td>-</td><td>60±11.7</td><td>63.2±10.2</td></tr>
<tr><td>남/여(명)</td><td>214/165</td><td>130/128</td><td>84/37</td></tr>
<tr><td>유병기간(years)(median value)</td><td>-</td><td>10</td><td>18</td></tr>
<tr><td>HbA1C (%)</td><td>-</td><td>7.4±1.6</td><td>9.2±2.4</td></tr>
</table>
■ 탈락명수(%)(사유): 0명</td></tr>
<tr><td>연구방법</td><td>■ 검사방법
<table>
<tr><th></th><th>세부사항</th></tr>
<tr><td>중재검사</td><td>족부수분검사 (Neuropad) (검사시간: 10분)</td></tr>
<tr><td>비교검사</td><td>VPT, 10g-monofilament (3번 시행)</td></tr>
<tr><td>참고표준검사</td><td>NDS, NSS (말초신경병증 진단기준: NDS+NSS ≥ 6)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>■ 안전성 결과
-검사관련 합병증: Neuropad 사용으로 인한 부작용은 관찰되지 않았음

■ 유효성 결과
▪ 진단정확도: 말초신경병증(PNP)
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사</th><th rowspan="2">총</th></tr>
<tr><th>D+</th><th>D-</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Neuropad</td><td>T+</td><td>250</td><td>62</td><td>312</td></tr>
<tr><td>T-</td><td>8</td><td>59</td><td>67</td></tr>
<tr><td>총</td><td>258</td><td>121</td><td>379</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사</th><th rowspan="2">총</th></tr>
<tr><th>D+</th><th>D-</th></tr>
<tr><td rowspan="3">VPT</td><td>T+</td><td>221</td><td>39</td><td>260</td></tr>
<tr><td>T-</td><td>37</td><td>82</td><td>119</td></tr>
<tr><td>총</td><td>258</td><td>121</td><td>379</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사</th><th rowspan="2">총</th></tr>
<tr><th>D+</th><th>D-</th></tr>
<tr><td rowspan="3">10g-mono</td><td>T+</td><td>147</td><td>17</td><td>164</td></tr>
<tr><td>T-</td><td>111</td><td>104</td><td>215</td></tr>
<tr><td>총</td><td>258</td><td>121</td><td>379</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC
Neuropad	97	49	-	-	1.91	0.05	-	-	-
VPT	86	68	-	-	2.63	0.21	-	-	-
10g Mono	57	86	-	-	4.18	0.49	-	-	-

	Neuropad	VPT	10g Mono
위양성률(%)	51%	32%	14%
위음성률(%)	3.1%	14%	43%

- 비교검사와의 상관성: NR
- 의료결과에의 영향 : NR

결론	비정상적인 Neuropad 반응은 당뇨병 환자의 족부궤양과 관련이 있음 이러한 발견이 전향적으로 확인되는 경우 Neuropad 검사는 족부궤양 예측을 위한 선별검사에 포함될 수 있음을 시사함
비고	- PNP: peripheral neuropathy - 2012년 신의료기술평가 선택문헌

* 제1저자 기준

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2	11 (#716), Tentolouris (2010)

#	평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택		
비뚤림 위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? : Exclusion criteria were age ≥75 years, ankle-brachial pressure index ≥0.5, estimated creatinine clearance rate using the formula of Cockcroft-Gault ≥30 ml/ min, amputation, significant foot swelling or infection, and causes of neuropathy other than diabetes.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 2: 중재검사		
비뚤림 위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가 : NA	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: □ 낮음**

	☐ **높음** ■ **불확실**
적용성에 대한 우려	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	**우려:** ☐ **낮음** ☐ **높음** ■ **불확실**

영역 3: 참고표준 검사

비뚤림 위험		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? : Assessment for peripheral neuropathy was based on symptoms (neuropathy symptom score [NSS]) and signs(neuropathy disability score [NDS]), as described previously	■ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? : NR	☐ 예 ☐ 아니오 ■ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험:** ☐ **낮음** ☐ **높음** ■ **불확실**
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려:** ☐ **낮음** ☐ **높음** ■ **불확실**

영역 4: 연구진행과 시점

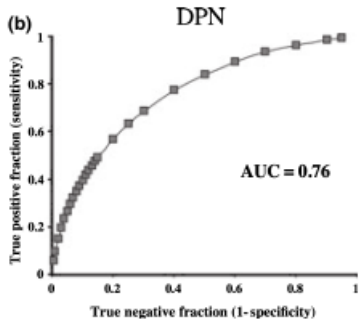
비뚤림 위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? : NR	☐ 예 ☐ 아니오 ■ 불확실
2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	■ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가?	■ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험:** ■ **낮음** ☐ **높음** ☐ **불확실**

<table>
<tr><th>구분</th><th>주요내용</th></tr>
<tr><td>제목</td><td>Original Article: Complications
Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy</td></tr>
<tr><td>연번(추출#)</td><td>12 (#753)</td></tr>
<tr><td>재1저자
(출판년도)</td><td>Spallone (2009)</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>당뇨병성 심혈관 자율신경병증(CAN) 및 당뇨병성 다발성 신경병증(DPN)에 대한 Neuropad 발한운동 검사의 진단 정확도를 결정하기 위함</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>■ 연구설계: 진단법평가
■ 연구수행국가*: 이탈리아
■ 연구기간: NR</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>■ 연구대상자(명): 당뇨병환자 (51)
■ 선정기준: Inclusion criteria were the diagnosis of Type 1 or Type 2 diabetes and age between 18 and 70 years
■ 제외기준: Exclusion criteria were: conditions or drugs affecting the autonomic nervous system or sudomotor function (impaired kidney function, respiratory failure, beta blockers, diuretics, tricyclic antidepressants, anticonvulsants etc.); any cardiovascular disease with the exception of hypertension; any other clinically significant disease; non-diabetic peripheral neuropathies; peripheral arterial disease (detected by the presence of claudication, absence of palpable dorsalis pedis or posterior tibial pulses, or ischaemic foot ulcers); active foot ulcers.
■ 대상특성
<table>
<tr><th>구분</th><th>내용</th></tr>
<tr><td>환자 (명)</td><td>제1형, 2형 당뇨병환자(51): T1DM (24)</td></tr>
<tr><td>연령 (세)(mean±SD)</td><td>44.9±13.7</td></tr>
<tr><td>남/여 (명)</td><td>29/22</td></tr>
<tr><td>유병기간 (years) (mean±SD)</td><td>14.7±10.7</td></tr>
<tr><td>HbA1C(%)</td><td>7.9±1.7</td></tr>
</table>
■ 탈락명수(%)(사유): 0명</td></tr>
<tr><td>연구방법</td><td>■ 검사방법
<table>
<tr><th></th><th>세부사항</th></tr>
<tr><td>중재검사</td><td>Neuropad (검사시간: 10분, 15분, 18분)</td></tr>
<tr><td>비교검사</td><td>없음</td></tr>
<tr><td>참고표준검사</td><td>· MNSI-Q(Michigan neuropathy screening instrument questionnaire),
· MDNS(Michigan diabetic neuropathy score)
(말초신경병증 진단기준: 2개 검사 이상에서 비정상인 경우)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>■ 안전성 결과
-검사관련 합병증: NR

■ 유효성 결과
▪ 진단정확도: 말초신경병증
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사</th><th rowspan="2">총</th><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사</th><th rowspan="2">총</th></tr>
<tr><th>D+</th><th>D-</th><th>D+</th><th>D-</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Neuropad
(10분)</td><td>T+</td><td>17</td><td>21</td><td>38</td><td rowspan="3">Neuropad
(15분)</td><td>T+</td><td>16</td><td>12</td><td>28</td></tr>
<tr><td>T-</td><td>3</td><td>10</td><td>13</td><td>T-</td><td>4</td><td>19</td><td>23</td></tr>
<tr><td>총</td><td>20</td><td>31</td><td>51</td><td>총</td><td>20</td><td>31</td><td>51</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC
Neuropad (10분)	0.85	0.32	0.45	0.77	1.26	0.47	0.53	2.70	-
Neuropad (15분)	0.80	0.61	0.57	0.83	2.07	0.33	0.69	6.33	-
Neuropad (18분)	0.60	0.74	0.67	0.76	2.31	0.54	-	-	-

■ Complete color change (CCC) 시점의 AUC



	검사시간		
	10분	15분	18분
위양성률(%)	68%	39%	26%
위음성률(%)	15%	20%	-

■ 비교검사와의 상관성: NA

■ 의료결과에의 영향: NR

결론	Neuropad는 검사정확도는 보통이지만 CAN 및 DPN 모두를 위한 신뢰할만한 진단 도구임 테스트 결과 관찰시간을 15분으로 연장하면 진단 유용성이 향상됨
비고	당뇨병성 말초신경병증 결과만 가져옴 CAN, cardiovascular autonomic neuropathy, DPN, diabetic polyneuropathy

* 제1저자 기준

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2		12 (#753), Spallone (2009)
#	**평가기준**	**평가결과**
영역 1: 환자선택		
비뚤림 위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? : We consecutively recruited 51 diabetic patients(29 male) among outpatients attending the diabetic clinic of the Tor Vergata University, Rome	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? : Exclusion criteria were: conditions or drugs affecting the autonomic nervous system or sudomotor function (impaired kidney function, respiratory failure, beta blockers, diuretics, tricyclic antidepressants, anticonvulsants etc.); any cardiovascular disease with the exception of hypertension; any other clinically significant disease; non-diabetic peripheral neuropathies; peripheral arterial disease (detected by the presence of claudication, absence of palpable dorsalis pedis or posterior tibial pulses, or ischaemic foot ulcers); active foot ulcers.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실

환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
적용성에 대한 우려	
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:	
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	**우려: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**

영역 2: 중재검사

비뚤림 위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? : The diagnostic characteristics of three cut-off values of CCC time, identified by ROC analysis (i.e. 10, 15 and 18 min), were analysed	□ 예 ■ 아니오 □ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: □ 낮음** **□ 높음** **■ 불확실**
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		**우려: □ 낮음** **□ 높음** **■ 불확실**

영역 3: 참고표준 검사

비뚤림 위험		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? : Neurological assessment was performed in a quiet room, with ambient temperature in the range of 22–25°C.	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: □ 낮음** **□ 높음** **■ 불확실**
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: □ 낮음** **□ 높음** **■ 불확실**

영역 4: 연구진행과 시점

비뚤림 위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**

<table>
<tr><th>구분</th><th>주요내용</th></tr>
<tr><td>제목</td><td>A Comparison of the New Indicator Test for Sudomotor Function (Neuropad ®) with the Vibration Perception Threshold and the Clinical Examination in the Diagnosis of Peripheral Neuropathy in Subjects with Type 2 Diabetes</td></tr>
<tr><td>연번(추출#)</td><td>13 (#794)</td></tr>
<tr><td>재1저자
(출판년도)</td><td>Papanas (2008)</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>제2형 당뇨병 환자에서 말초 신경병증을 진단하는데, 임상검사 및 진동감각역치검사(VPT)와 비교하여 발한기능의 새로운 지표검사인 족부수분검사(Neuropad) 평가</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>■ 연구설계: 진단법평가 (횡단면 연구)
■ 연구수행국가*: 그리스
■ 연구기간: NR</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>■ 연구대상자(명): 제2형 당뇨병환자 (154)
■ 선정기준: NR
■ 제외기준: 17세 미만 또는 75세 이상, 말초동맥폐색질환, 금속 알레르기, 피부질환(neurodermatitis, 건선, 경피증, 레이노이드 증후군, hyperhidrosia, acrocyanosis). 약물(땀 분비에 영향을 미치는 코스코스테로이드, 항히스타민제 및 항정신성 약물), 만성 알코올 남용, 갑상선질환, 비타민 B12 결핍, 척추 질환 또는 다른 원인의 말초 신경병증
■ 대상특성
<table>
<tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="3">결과</th></tr>
<tr><th>Total</th><th>신경병증 있는 환자
(NDS≥6)</th><th>신경병증 없는 환자
(NDS<6)</th></tr>
<tr><td>환자(명)</td><td>T2DM (154)</td><td>90 (58.4%)</td><td>64 (41.6%)</td></tr>
<tr><td>연령(mean±SD)</td><td>64.3±7.3</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>남/여(명)</td><td>76/78</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>제2형 당뇨병 유병기간(Years)</td><td>12.8±4.3</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>HbA1C(%)</td><td>NR</td><td></td><td></td></tr>
</table>
■ 탈락명수(%)(사유): 0명</td></tr>
<tr><td>연구방법</td><td>■ 검사방법
<table>
<tr><th></th><th>세부사항</th></tr>
<tr><td>중재검사</td><td>족부수분검사 (Neuropad) (검사시간: 10분 이내)
· 발한기능장애는 최소 한쪽 발에서 검사결과 색상이 완전히 변화할 때까지 600초를 초과하는 경우 (Sudomotor impairment was diagnosed in patients with time until complete colour change exceeding 600 seconds in at least one foot)
⇒ 10분 이내 색상변화가 없는 경우</td></tr>
<tr><td>비교검사</td><td>진동감각역치 검사(VPT)
· 비정상: VPT>25 Volts, intermediate: VPT 15-25 Volts, 정상: VPT<15 Volts</td></tr>
<tr><td>참고표준검사</td><td>NDS (신경병증 진단기준: NDS ≥ 6)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>■ 안전성 결과
-검사관련 합병증: NR
■ 유효성 결과
▪ 진단정확도: 말초신경병증
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사
(NDS≥ 6)</th><th rowspan="2">총</th><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사
(NDS≥ 6)</th><th rowspan="2">총</th></tr>
<tr><th>D+</th><th>D-</th><th>D+</th><th>D-</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Neuropad</td><td>T+</td><td>88</td><td>21</td><td>109</td><td rowspan="3">VPT
(>25 volts)</td><td>T+</td><td>71</td><td>9</td><td>80</td></tr>
<tr><td>T-</td><td>2</td><td>43</td><td>45</td><td>T-</td><td>19</td><td>55</td><td>74</td></tr>
<tr><td>총</td><td>90</td><td>64</td><td>154</td><td>총</td><td>90</td><td>64</td><td>154</td></tr>
</table>
- 중재 : 민감도 97.8%, 특이도 67.2%, PPV 80.7%, NPV 95.6%
- VPT : 민감도 78.9%, 특이도 85.9%, PPV 88.8%, NPV 74.3%</td></tr>
</table>

	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC
Neuropad	97.8	67.1	80.7	95.6	2.97	0.03	85.0	-	-
VPT	78.9	85.9	88.8	74.3	5.6	0.4	81.8	-	-

	Neuropad	VPT
위양성률(%)	32.8	14.0
위음성률(%)	2.2	21.1

- 비교검사와의 상관성 : NR
- 의료결과에의 영향 : NR

결론	족부수분검사는 제2형 당뇨병 환자에서 신경병증을 진단을 보조하는데 있어 선별 및 자가검사로써 유용함
비고	족부수분검사의 색 변화 시간과 VPT사이에 유의한 상관관계가 있다고 제시함 (r_s=0.889, p<0.001)

* 제1저자 기준

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2	13 (#794), Papanas (2008)	
#	**평가기준**	**평가결과**
영역 1: 환자선택		
비뚤림 위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? Recruitment was consecutive and performed in a tertiary care setting.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가? 154 type 2 diabetic patients (76 men, 78 women) with a mean age of 64. 3 ± 7.3 years and a mean diabetes duration of 12.8 ± 4.3 years.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? Exclusion criteria were as follows: age < 17 or >75 years, peripheral arterial disease, allergy to metals, skin diseases (neurodermatitis, psoriasis, scleroderma, Raynaud syndrome, hyperhidrosia, acrocyanosis), drugs (corticosteroids, antihistaminic and psychoactive drugs, which may affect sweating), chronic alcohol abuse, thyroid disease, Vitamin B 12 depletion, lumbar spine disorders or any other cause of peripheral neuropathy.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 2: 중재검사		
비뚤림 위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실

2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? Sudomotor impairment was diagnosed in patients with time until complete colour change exceeding 600 seconds in at least one foot	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: □ 낮음 □ 높음 ■ 불확실**
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		**우려: □ 낮음 □ 높음 ■ 불확실**
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림 위험		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? Neuropathy was diagnosed clinically using the Neuropathy Disability Score (NDS) (Young et al., 1993). This is a standardised examination comprising ankle refl exes, as well as 128 Hz tuning fork, temperature discrimination (hot vs. cold) and pinprick sensation at the hallux	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림 위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**

<table>
<tr><th>구분</th><th>주요내용</th></tr>
<tr><td>제목</td><td>The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy</td></tr>
<tr><td>연번(추출#)</td><td>14 (#793)</td></tr>
<tr><td>재1저자
(출판년도)</td><td>Quattrini (2008)</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>체세포 및 자율신경병증에 대한 확립된 평가도구와 비교하여 발에 대한 neuropad 결과를 비교함</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>■ 연구설계: 진단법평가 (횡단면 연구)
■ 연구수행국가*: 영국
■ 연구기간: NR</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>■ 연구대상자(명): 당뇨병환자 (57)
■ 선정기준: NR
■ 제외기준: NR
■ 대상특성
<table>
<tr><th>구분</th><th>내용</th></tr>
<tr><td>환자(명)</td><td>DM (57)</td></tr>
<tr><td>당뇨유형(T1DM/T2DM)</td><td>20/37</td></tr>
<tr><td>연령(mean±SD)</td><td>56±1.4</td></tr>
<tr><td>남/여(명)</td><td>20/37</td></tr>
<tr><td>제2형 당뇨병 유병기간(Years)</td><td>NR</td></tr>
<tr><td>HbA1C(%)</td><td>7.5~8.4</td></tr>
</table>
■ 탈락명수(%)(사유): 0명</td></tr>
<tr><td>연구방법</td><td>■ 검사방법
<table>
<tr><td></td><td>세부사항</td></tr>
<tr><td>중재검사</td><td>족부수분검사 (Neuropad) (검사시간: 10분)</td></tr>
<tr><td>비교검사</td><td>없음</td></tr>
<tr><td>참고표준검사</td><td>NDS (신경병증 진단기준: NDS ≥6), 족부피부 조직검사</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>■ 안전성 결과:
-검사관련 합병증: NR
■ 유효성 결과
▪ 진단정확도: 신경병증
<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">신경병증 진단</td><td colspan="2">참고표준검사 (NDS>≥6)</td><td rowspan="2">총</td></tr>
<tr><td>D+</td><td>D-</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Neuropad</td><td>T+</td><td>23</td><td>18</td><td>41</td></tr>
<tr><td>T-</td><td>4</td><td>12</td><td>16</td></tr>
<tr><td>총</td><td>27</td><td>30</td><td>57</td></tr>
</table>
- 문헌에서 제시된 결과 : 민감도 : 85%, 특이도 45%, NPV 71%, PPV 69%
<table>
<tr><th></th><th>민감도</th><th>특이도</th><th>양성
예측도</th><th>음성
예측도</th><th>양성
우도비</th><th>음성
우도비</th><th>검사
정확도</th><th>진단
교차비</th><th>AUC</th></tr>
<tr><td>Neuropad
(NDS ≥6)</td><td>85.1</td><td>40</td><td>56</td><td>75</td><td>1.41</td><td>0.37</td><td>61.4</td><td>-</td><td>-</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td></td><td>Neuropad
(NDS>≥6)</td></tr>
<tr><td>위양성률(%)</td><td>60</td></tr>
<tr><td>위음성률(%)</td><td>14.8</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	■ 비교검사와의 상관성: NA ■ 의료결과에의 영향 : NR
결론	족부수분검사에서 비정상반응은 당뇨병 환자의 발에 기능적 및 구조적인 탈신경(denervation)임을 나타냄 족부수분검사(Neuropad test)는 당뇨병성 신경병증 환자를 선별하는 간단한 검사로 제시함

* 제1저자 기준

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2		14 (#793), Quattrini (2008)
#	평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택		
비뚤림 위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가? Fifty-seven diabetic patients (20 type 1 and 37 type 2)	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: □ 낮음 □ 높음 ■ 불확실**
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: □ 낮음 □ 높음 ■ 불확실**
영역 2: 중재검사		
비뚤림 위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? The Neuropad test (miro Verbandstoffe, Wiehl-Drabenderhöhe, Germany) was applied on the plantar aspect of the great toe and removed after 10 min to evaluate the colour change as normal (blue colour turned completely pink, score=0), patchy (patches of blue and pink, score=0.5), abnormal (remained blue, score=1.0).	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: □ 낮음 □ 높음 ■ 불확실**
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		**우려: □ 낮음 □ 높음 ■ 불확실**
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림 위험		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	■ 예

	Neuropathy assessment : All 57 diabetic patients underwent assessment of the NDS as previously described. We set the cut-off for neuropathy/no neuropathy at NDS=5/10. Small fibre function Patients underwent computer-aided sensory evaluator (CASE) IV quantitative sensory assessment including: heat-as-pain perception threshold visual analogue score(HP-VAS), cold detection threshold (CDT) and deep breathing heart rate variability (DB-HRV). Orthostatic hypotension was also assessed as a measure of sympathetic dysfunction and was defined by a postural drop in BP of at least 20 mmHg. Symptoms Symptoms were assessed using the diabetic neuropathy symptom score (DNS) and the short form of McGill's Pain Questionnaire	□ 아니오 □ 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**

영역 4: 연구진행과 시점

비뚤림 위험

중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오:
중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:

1	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**

<table>
<tr><th>구분</th><th>주요내용</th></tr>
<tr><td>제목</td><td>Evaluation of the Self-Administered Indicator Plaster Neuropad for the Diagnosis of Neuropathy in Diabetes</td></tr>
<tr><td>연번(추출#)</td><td>15 (#788)</td></tr>
<tr><td>재1저자
(출판년도)</td><td>Tentolouris (2008)</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>말초 신경병증의 진단과 IPN 타당성에 대한 지표로 Neuropad(IPN)에 대한 환자와 의료 제공자 간의 상호 신뢰도를 평가</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>■ 연구설계: 진단법평가
■ 연구수행국가*: 그리스
■ 연구기간: NR</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>■ 연구대상자(명): 제1형, 제2형 당뇨병환자(156)
■ 선정기준: Subjects were included if they were able to read and understand the written instructions for the use and evaluation of the IPN
■ 제외기준: Patients with dyschromasia, with severe visual loss, treated with medications affecting sweating, with known allergy to cobaltium, and with critical limb ischemia were excluded
■ 대상특성
<table>
<tr><th>구분</th><th>내용</th></tr>
<tr><td>환자(명)</td><td>제1형, 2형 당뇨병환자(156): T1DM (7), T2DM (149)</td></tr>
<tr><td>연령(세)(mean±SD)</td><td>59.6±15.5</td></tr>
<tr><td>남/여(명)</td><td>82/74</td></tr>
<tr><td>유병기간(years)</td><td>14.0</td></tr>
<tr><td>HbA1C(%)</td><td>NR</td></tr>
</table>
■ 탈락명수(%)(사유): 0명</td></tr>
<tr><td>연구방법</td><td>■ 검사방법
<table>
<tr><th></th><th>세부사항</th></tr>
<tr><td>중재검사</td><td>Neuropad (검사시간: 10분)</td></tr>
<tr><td>비교검사</td><td>없음</td></tr>
<tr><td>참고표준검사</td><td>NSS & NDS
(말초신경병증 진단기준: 수치기준 없이 NSS & NDS 로만 제시함)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>■ 안전성 결과
-검사관련 합병증: 보고된 이상반응은 없었음
■ 유효성 결과
▪ 진단정확도: 말초신경병증
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사</th><th rowspan="2">총</th></tr>
<tr><th>D+</th><th>D-</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Neuropad</td><td>T+</td><td>87</td><td>13</td><td>100</td></tr>
<tr><td>T-</td><td>6</td><td>50</td><td>56</td></tr>
<tr><td>총</td><td>93</td><td>63</td><td>156</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th></th><th>민감도</th><th>특이도</th><th>양성
예측도</th><th>음성
예측도</th><th>양성
우도비</th><th>음성
우도비</th><th>검사
정확도</th><th>진단
교차비</th><th>AUC</th></tr>
<tr><td>Neuropad
(10분)</td><td>87</td><td>66</td><td>94</td><td>79</td><td>2.55</td><td>0.19</td><td>87</td><td>-</td><td>88</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th></th><th>Neuropad</th></tr>
<tr><td>위양성률(%)</td><td>21</td></tr>
<tr><td>위음성률(%)</td><td>6.5</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	▪ 비교검사와의 상관성: NA ▪ 의료결과에의 영향 : NR
결론	Neuropad의 높은 수준의 신뢰성과 용이성은 말초신경병증 식별을 위한 자가 테스트에 적합함을 시사함

* 제1저자 기준

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2		15 (#788), Tentolouris (2008)
#	평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택		
비뚤림 위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? : A total of 156 consecutive subjects were recruited from the outpatient diabetes clinic of our hospital (Table 1).	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? : Patients with dyschromasia, with severe visual loss, treated with medications affecting sweating, with known allergy to cobaltium, and with critical limb ischemia were excluded	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 2: 중재검사		
비뚤림 위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? : another participating doctor who was blind to results of the tests of the first visit.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: □ 낮음 □ 높음 ■ 불확실**
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		**우려: □ 낮음 □ 높음 ■ 불확실**
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림 위험		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? : Diagnosis of neuropathy was based on clinical examination using the neuropathy symptom score and the neuropathy disability score	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	참고표준검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	■ 예 □ 아니오

		☐ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **☐ 높음** **☐ 불확실**
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음** **☐ 높음** **☐ 불확실**
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림 위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? : NR	☐ 예 ☐ 아니오 ■ 불확실
2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	■ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가?	■ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **☐ 높음** **☐ 불확실**

<table>
<tr><th>구분</th><th>주요내용</th></tr>
<tr><td>제목</td><td>Usefulness of a new indicator test for the diagnosis of peripheral and autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus</td></tr>
<tr><td>연번 (추출#)</td><td>16 (#817)</td></tr>
<tr><td>재1저자
(출판년도)</td><td>Liatis (2007)</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>당뇨병 환자에서 말초 감각운동 다발성신경병증(PSN)과 자율신경병증 진단을 위한, 발한기능장애검사(Neuropad)의 성능 평가</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>■ 연구설계 : 진단법평가 (횡단면 연구)
■ 연구수행국가: 그리스
■ 연구기간: NR</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>■ 연구대상자(명): 제2형 당뇨병환자 (117)(연속적 모집)
■ 선정기준: NR
■ 제외기준 :
• 자율신경기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 상태 (관상동맥질환의 임상적/심전도 징후, 말기 신질환, 빈혈, 급성 질환 또는 24시간이전에 저혈당증, 만성 알코올 남용, 갑상선질환, 요추 질환 또는 당뇨 이외 원인으로 인한 신경병증) 제외
• 자율신경계에 영향을 미칠수 있는 약물(항 부정맥제, 항우울제, 처방전 없이 구입할 수 있는 항히스타민제 및 교감신경계 감기약)을 복용하는 환자
■ 대상특성
<table>
<tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="3">결과</th></tr>
<tr><th>Total</th><th>PSN (Yes)</th><th>PSN (No)</th></tr>
<tr><td>환자 (명)</td><td>117</td><td>50 (42.7%)</td><td>67</td></tr>
<tr><td>연령(mean±SD)</td><td>61.4±11.6</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>남/여(명)</td><td>NR</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>제1/2형 당뇨병 (환자수)</td><td>9/108</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>당뇨병 유병기간(Years)</td><td>10.9±7.1</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>HbA1C(%)</td><td>7.3±1.6</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>심장 자율신경병증*</td><td>44 (37.6%)</td><td>26</td><td>18</td></tr>
<tr><td>심장 자율신경병증(severe)</td><td>21 (17.9%)</td><td>17</td><td>4</td></tr>
</table>
* 2명은 검사 불가로 115명 분석에 포함
■ 탈락명수(%)(사유): 0명</td></tr>
<tr><td>연구방법</td><td>■ 검사방법
<table>
<tr><th></th><th>세부사항</th></tr>
<tr><td>중재검사</td><td>족부수분검사 (Neuropad)</td></tr>
<tr><td>비교검사</td><td>없음</td></tr>
<tr><td>참고표준검사</td><td>• PSN 평가 : 임상증상, 징후 및 정량적 감각검사 포함. 3가지(NSS, NDS, VPT) 중 2개 이상 비정상일 경우에 진단
- NSS(신경병증 증상점수) : 체세포 신경병증 증상 평가 (cutoff ≥ 3 : abnormal)
- NDS(신경병증 장애점수) : PSN의 중증도 정량 평가 (cutoff ≥ 5 : abnormal)
- VPT(진동 지각 역치)
• 자율신경기능 평가
- 심장 자율신경기능 : the battery of the four standardized tests => 4개의 test 중 최소 2개가 비정상일경우 진단 (각 자율기능검사 정상 0.0, borderline 1.0, 비정상 2.0 점수화, 합산기준으로 CAN점수 계산)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>■ 안전성 결과: NR
■ 유효성 결과
▪ 진단정확도: ① 말초신경병증</td></tr>
</table>

		참고표준검사 (NSS+NDS+VPT)		총
		D+	D-	
Neuropad	T+	43	22	65
	T-	7	45	52
	총	50	67	117

	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC
Neuropad	86	67.2	66.2	86.5	2.61	0.20	75.2	-	-

	Neuropad
위양성률(%)	32.8
위음성률(%)	14

■ 진단정확도: ② 심혈관계 자율신경병증(CAN) 진단 ⇒ 분석에 미포함

- 민감도 : 59.1% (50.0-68.0), 특이도 : 46.5% (38.0-56.0), PPV : 40.6% (33.0-48.0), NPV : 64.7% (55.0-73.0)

CAN 진단		참고표준검사 (Ewing test score)		총
		D+	D-	
Neuropad	T+	26	38	64
	T-	18	33	51
	총	44	71	115

- 민감도 : 80.9% (73.0-88.0), 특이도 : 50.0% (41.0-59.0), PPV : 26.0% (18.0-34.0), NPV : 92.1% (89.0-95.0)

severe CAN 진단		참고표준검사 (Ewing test score ≥ 6)		총
		D+	D-	
Neuropad	T+	17	47	64
	T-	4	47	51
	총	21	94	115

■ 비교검사와의 상관성: NR

■ 의료결과에의 영향 : NR

결론	-NIT(발한기능장애검사)는 말초 감각운동 다발성신경병증의 진단하는데 우수한 민감도와 음성예측도를 나타냈으며, 당뇨병 환자에서 이런 합병증을 발견하기 위한 선별검사로 사용될 수 있음 -경미한 형태의 심혈관계 자율신경병증 환자에서는 자율신경병증 진단하는데 낮은 민감도를 보임
비고	심혈관계 자율신경병증 결과는 분석에서 제외함

* 제1저자 기준

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2		16 (#817), Liatis (2007)
#	**평가기준**	**평가결과**
영역 1: 환자선택		
비뚤림 위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?	■ 예 □ 아니오

	We have performed a cross-sectional study in 117 consecutive diabetic individuals recruited from the diabetes outpatient clinic of our hospital	□ 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가? diabetic patients	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? Patients with conditions known to affect autonomic function (clinical and/or electrocardiographic signs of coronary artery disease, end-stage renal disease, anaemia, acute illness, or hypoglycaemia in the previous 24 h, chronic alcohol abuse, thyroid disease, lumbar spine disorders or neuropathy from causes other than diabetes) were excluded from the study. In addition, patients taking medications possibly affecting the autonomic nervous system (such as anti-arrhythmic medications, antidepressants, over-the-counter antihistamines and sympathomimetic cough/cold preparations) were also excluded.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 2: 중재검사		
비뚤림 위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? Colour change analysis was performed by an independent observer who was not aware of the neuropathy status of the participants.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? A complete colour change of the patches from blue to pink in both feet was considered as a normal response. Patients in whom the colour change was partial or incomplete were considered to have an abnormal response.	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: □ 낮음 □ 높음 ■ 불확실**
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		**우려: □ 낮음 □ 높음 ■ 불확실**
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림 위험		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? Assessment for PSN included examination of clinical symptoms, signs and quantitative sensory testing. Symptoms of somatic neuropathy were assessed using the NSS. NSS value ≥3 were considered a abnormal. The NDS was used to quantify the severity of the PSN. VPT was measured at the tip of the big toes of both feet using a biothesiometer **PSN was diagnosed when at least two out of the three tests performed (NSS, NDS and VPT) were abnormal**	■ 예 □ 아니오 □ 불확실

2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림 위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가? 	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가? table 2,3	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**

<table>
<tr><th>구분</th><th>주요내용</th></tr>
<tr><td>제목</td><td>The New Indicator Test (Neuropad®)
A Valuable Diagnostic Tool for Small-Fiber Impairment in Patients With Type 2 Diabetes</td></tr>
<tr><td>연번(추출#)</td><td>17 (#814)</td></tr>
<tr><td>재1저자
(출판년도)</td><td>Papans (2007 A)</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>제2형 당뇨병 환자에서 소섬유장애(small fiber impairment) 진단 도구로 발한기능의 새로운 지표검사 (Neuropad)의 평가</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>■ 연구설계: 진단법평가 (횡단면 연구)
■ 연구수행국가*: 그리스
■ 연구기간: NR</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>■ 연구대상자(명): 제2형 당뇨병환자 (123)
■ 선정기준: NR
■ 제외기준: 17세 미만 또는 75세 이상, 말초동맥폐색질환, 다른 원인의 신경병증(말기신부전, 알코올 남용, 약성종양질환), 약물(땀 분비에 영향을 미치는 코스코스테로이드, 항히스타민제 및 항정신성 약물), 말초 신경병변(외상성 손상, plexus paresis, 신경근압박, herpes zoster, polyradiculopathy), 갑상선질환, 피부질환(neurodermatitis, 건선, 경피증, 금속 알레르기, 레이노이드 증후군, hyperhidrosia, acrocyanosis).
■ 대상특성
<table>
<tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="3">결과</th></tr>
<tr><th>Total</th><th>신경병증 있는 환자</th><th>신경병증 없는 환자</th></tr>
<tr><td>환자 (명)</td><td>T2DM (123)</td><td>80 (65%)</td><td>43 (35%)</td></tr>
<tr><td>연령(mean±SD)</td><td>64.3±8.6</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>남/여(명)</td><td>59/64</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>제2형 당뇨병 유병기간(Years)</td><td>12±6.1</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>HbA1C(%)</td><td>NR</td><td>-</td><td>-</td></tr>
</table>
■ 탈락명수(%)(사유): 0명</td></tr>
<tr><td>연구방법</td><td>■ 검사방법
<table>
<tr><td></td><td>세부사항</td></tr>
<tr><td>중재검사</td><td>족부수분검사 (Neuropad) (검사시간: 10분)</td></tr>
<tr><td>비교검사</td><td>없음</td></tr>
<tr><td>참고표준검사</td><td>NDS (당뇨병성 신경병증 진단기준: NDS ≥ 6)
* 소섬유 기능장애: 온도감각(Tiptherm device) 및 통증자각(Neurotip) 검사결과 비정상 반응 보이는 경우</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>■ 안전성 결과:
-검사관련 합병증: NR
■ 유효성 결과
▪ 진단정확도: 신경병증
<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2"></td><td colspan="2">참고표준검사 (NDS ≥6)</td><td rowspan="2">총</td></tr>
<tr><td>D+</td><td>D-</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Neuropad</td><td>T+</td><td>76</td><td>16</td><td>92</td></tr>
<tr><td>T-</td><td>4</td><td>27</td><td>31</td></tr>
<tr><td>총</td><td>80</td><td>43</td><td>123</td></tr>
</table>
- 민감도 95%. 특이도 69.8%, PPV 82.6%, NPV 90.2%
▪ 진단정확도: 소섬유기능장애
<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2"></td><td colspan="2">참고표준검사 (NDS ≥6)</td><td rowspan="2">총</td></tr>
<tr><td>D+</td><td>D-</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Neuropad</td><td>T+</td><td>99</td><td>5</td><td>104</td></tr>
<tr><td>T-</td><td>1</td><td>18</td><td>19</td></tr>
<tr><td>총</td><td>100</td><td>23</td><td>123</td></tr>
</table>
- 민감도 99%, 특이도 78.3%, PPV 95.2%, NPV 94.7%</td></tr>
</table>

	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC
Neuropad (신경병증)	95	62.8	82.6	87.0	2.55	0.07	83.7	-	-
Neuropad (소섬유기능장애)	99	78.2	95.2	94.7	4.55	0.01	95.12	-	-

	Neuropad (신경병증)	Neuropad (소섬유기능장애)
위양성률(%)	37.2	21.7
위음성률(%)	5	1

- 비교검사와의 상관성: NA
- 의료결과에의 영향 : NR

결론	족부수분검사는 제2형 당뇨병환자에서 소섬유신경 기능장애를 진단하는데 높은 민감도와 특이도를 보여줌

* 제1저자 기준

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2	17 (#814), Papanas (2007A)

#	평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택		
비뚤림 위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가? type 2 diabetes	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? Exclusion criteria were as follows: aged <17 years or >75 years, peripheral arterial occlusive disease, other potential causes of neuropathy (end-stage renal failure, alcohol abuse, malignancy), drugs (corticosteroids, antihistaminic and psychoactive drugs, which may impede sweating), peripheral nerve lesions (traumatic lesions, plexus paresis, spinal root compression, herpes zoster, polyradiculopathy), thyroid disease, and skin diseases (neurodermatitis, psoriasis, scleroderma, allergy to metals, Raynaud syndrome, hyperhidrosia, acrocyanosis).	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 2: 중재검사		
비뚤림 위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		

1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? Time until complete color change from blue to pink was recorded.. Sudomotor dysfunction was defined as the time until complete color change exceeding 10 minutes in at least 1 foot.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: □ 낮음 □ 높음 ■ 불확실**
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		**우려: □ 낮음 □ 높음 ■ 불확실**
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림 위험		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? Diabetic neuropathy was diagnosed by the Neuropathy Disability Score (NDS). This is a standardized examination of ankle reflexes, as well as 128-Hz tuning fork, pinprick, and temperature sensation at the hallux, as described earlier. Patients with an NDS score ≥6 were considered to have neuropathy	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림 위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가? table 1	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**

<table>
<tr><th>구분</th><th>주요내용</th></tr>
<tr><td>제목</td><td>Use of the New Indicator Test (Neuropad ®) for the Assessment of the Staged Severity of Neuropathy in Type 2 Diabetic Patients</td></tr>
<tr><td>연번(추출#)</td><td>18 (#815)</td></tr>
<tr><td>재1저자
(출판년도)</td><td>Papanas (2007 B)</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>제2형 당뇨 환자에서 신경병증의 중증도 단계를 평가하는데 새로운 지표 검사(Neuropad ®)의 유용성 평가</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>연구설계: 진단법평가 (횡단면 연구)
연구수행국가*: 그리스
연구기간: NR</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>■ 연구대상자(명): 제2형 당뇨병환자 (120)
■ 선정기준: NR
■ 제외기준: 17세 미만 또는 75세 이상, 말초동맥폐색질환, 다른 원인의 신경병증(말기신부전, 알코올남용, 비타민 B12 결핍, 악성질환), 갑상선질환, 약물(땀 분비에 영향을 미치는 코스코스테로이드, 항히스타민제 및 항정신성 약물), 말초신경손상(외상성 병변, 신경총마비(plexus paresis), 척수근손상, herpes zoster, polyradiculopathy), 피부질환(neurodermatitis, 건선, 경피증, 금속알레르기, 레이노이드 증후군, hyperhidrosia, acrocyanosis).
■ 대상특성
<table>
<tr><th rowspan="3">구분</th><th colspan="5">결과</th></tr>
<tr><th rowspan="2">Total</th><th colspan="4">신경병증</th></tr>
<tr><th>등급 0</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th></tr>
<tr><td>환자(명)</td><td>T2DM (120)</td><td>37</td><td>44</td><td>28</td><td>11</td></tr>
<tr><td>연령(mean±SD)</td><td colspan="5">67.3±5.9</td></tr>
<tr><td>남/여(명)</td><td colspan="5">58/62</td></tr>
<tr><td>제2형 당뇨병 유병기간(Years)</td><td colspan="5">13.1±3.2</td></tr>
<tr><td>HbA1C (%)</td><td colspan="5">NR</td></tr>
</table>
■ 탈락명수(%)(사유): 0명</td></tr>
<tr><td>연구방법</td><td>■ 검사방법
<table>
<tr><th></th><th>세부사항</th></tr>
<tr><td>중재검사</td><td>족부수분검사 (Neuropad)
(검사시간 threshold: 530초미만, 1440초미만, 1440초 이상 제시)</td></tr>
<tr><td>비교검사</td><td>없음</td></tr>
<tr><td>참고표준검사</td><td>Michigan Neuropathy Classification System, 임상평가 및 신경전도검사
(신경병증 진단기준: Class 0(신경병증 없음), 1(mild), 2(moderate), 3(severe))</td></tr>
</table>
■ 탈락명수(%)(사유): 0명</td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>■ 안전성 결과:
-검사관련 합병증: NR
■ 유효성 결과
▪ 진단정확도: 신경병증
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사
(MNCS: Class 0)</th><th rowspan="2">총</th></tr>
<tr><th>D+</th><th>D−</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Neuropad
(≤530)</td><td>T+</td><td>36</td><td>0</td><td>36</td></tr>
<tr><td>T−</td><td>1</td><td>83</td><td>84</td></tr>
<tr><td>총</td><td>37</td><td>83</td><td>120</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사
(MNCS: Class 1)</th><th rowspan="2">총</th></tr>
<tr><th>D+</th><th>D−</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Neuropad
(530초)</td><td>T+</td><td>44</td><td>2</td><td>46</td></tr>
<tr><td>T−</td><td>0</td><td>74</td><td>74</td></tr>
<tr><td>총</td><td>44</td><td>76</td><td>120</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

		참고표준검사 (MNCS: Class 2)		총
		D+	D−	
Neuropad (1,000초)	T+	26	0	26
	T−	2	92	94
	총	28	92	120

⇒ 결과만 분석에 포함

		참고표준검사 (MNCS: Class 3)		총
		D+	D−	
Neuropad (T>1,440초)	T+	11	1	12
	T−	0	108	108
	총	11	109	120

	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC
Neuropad (1,000초)	92.8	100	100	97.8	-	0.07	98.3	-	-

	Neuropad (1,000초)
위양성률(%)	0
위음성률(%)	7.14

- 비교검사와의 상관성: NA
- 의료결과에의 영향 : NR

결론	족부수분검사는 제2형 당뇨병 환자의 신경병증 중증도 평가에 실질적으로 기여하는 것으로 나타남 족부수분검사와 미시간 분류 시스템에 따른 신경병증 중등도 평가 간 일치률 우수함
비고	MNCS, Michigan Neuropathy Classification System Clss 2 & 1,000초 결과만 분석에 포함

* 제1저자 기준

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2	18 (#815), Papanas (2007 B)	
#	**평가기준**	**평가결과**
영역 1: 환자선택		
비뚤림 위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? Recruitment was consecutive and performed in a tertiary care setting. Data were collected prospectively.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가? 120 patients (58 men, 62 women) with type 2 diabetes mellitus.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? Exclusion criteria were: age < 17 years or 75 > years, peripheral arterial occlusive disease, other potential causes of neuropathy (end−stage renal failure, alcohol abuse, Vitamin B 12 depletion, malignancy), thyroid disease, drugs (corticosteroids, antihistaminic and psychoactive drugs, which may affect sweating), peripheral nerve lesions (traumatic lesions, plexus paresis, spinal root compression, herpes zoster, polyradiculopathy), skin diseases (neurodermatitis, psoriasis, scleroderma, allergy to metals, Raynaud syndrome, hyperhidrosia, acrocyanosis).	■ 예 □ 아니오 □ 불확실

환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
영역 2: 중재검사		
비뚤림 위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? Each diagnostic test (Neuropad, clinical examination, nerve conduction study) was performed by an operator blinded to the results of the other tests.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? : Use of a threshold lower than 530 seconds until complete colour change had 97% sensitivity and 100% specificity for diagnosis of class 0 neuropathy.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림 위험		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? Diagnosis and staging of neuropathy was based on clinical examination and nerve conduction study, according to the Michigan classification system	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? Each diagnostic test (Neuropad, clinical examination, nerve conduction study) was performed by an operator blinded to the results of the other tests.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림 위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실

2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가? 	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가? 	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음** **□ 높음** **□ 불확실**

<table>
<tr><th>구분</th><th>주요내용</th></tr>
<tr><td>제목</td><td>Sensitivity and specificity of a new indicator test (Neuropad) for the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients: a comparison with clinical examination and nerve conduction study</td></tr>
<tr><td>연번(추출#)</td><td>19 (#816)</td></tr>
<tr><td>재1저자
(출판년도)</td><td>Papanas (2007C)</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>제2형 당뇨병 환자의 말초신경병증 진단하는데 있어, 임상검사 및 신경전도검사와 비교하여 새로운 지표검사 (Neuropad)의 만감도와 특이도 평가</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>■ 연구설계: 진단법평가 (횡단면 연구)
■ 연구수행국가*: 그리스
■ 연구기간: NR</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>■ 연구대상자(명): 제2형 당뇨병환자 (120)
■ 선정기준: NR
■ 제외기준: 말초동맥질환, 만성 알코올 남용, 갑상선질환, 비타민 B12 결핍, 척추 질환 및 다른 원인의 말초 신경병증
■ 대상특성
<table>
<tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="3">결과</th></tr>
<tr><th>Total</th><th>신경병증 있는 환자</th><th>신경병증 없는 환자</th></tr>
<tr><td>환자 (명)</td><td>T2DM (120)</td><td>78</td><td>42</td></tr>
<tr><td>연령(mean±SD)</td><td>67.3±5.9</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>남/여(명)</td><td>85/62</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>제2형 당뇨병 유병기간(Years)</td><td>13.1±3.2</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>HbA1C(%)</td><td>NR</td><td></td><td></td></tr>
</table>
- 대조군으로 건강군 대상자 30명도 포함되었으나 결과값(색상변화 소요시간 평균수치 비교)은 보고자한 연구결과가 아니므로 추출 제외함
■ 탈락명수(%)(사유): 0명</td></tr>
<tr><td>연구방법</td><td>■ 검사방법
<table>
<tr><td></td><td>세부사항</td></tr>
<tr><td>중재검사</td><td>족부수분검사 (Neuropad) (검사시간: 10분)
· 비정상 결과: 10분 이내 색상변화가 일어나지 않는 경우</td></tr>
<tr><td>비교검사</td><td>없음</td></tr>
<tr><td>참고표준검사</td><td>NDS, NCS (진단기준: NDS ≥6, NCS ≥3)
=〉 신경전도기능장애는 NCS 3-5 (중등도), NCS ≥6 (중증)으로 분류
(신경병증 확진기준: NDS & NCS 두 검사 모두 abnormal한 경우)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>■ 안전성 결과
-검사관련 합병증: NR
■ 유효성 결과
▪ 진단정확도: 신경병증
<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2"></td><td colspan="2">참고표준검사 (NDS+NCS)</td><td rowspan="2">총</td></tr>
<tr><td>D+</td><td>D-</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Neuropad</td><td>T+</td><td>78</td><td>13</td><td>91</td></tr>
<tr><td>T-</td><td>0</td><td>29</td><td>29</td></tr>
<tr><td>총</td><td>78</td><td>42</td><td>120</td></tr>
</table>
- 민감도 100%, 특이도 69%, PPV 85.7%, NPV 100%
<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2"></td><td colspan="2">참고표준검사 (NDS)</td><td rowspan="2">총</td></tr>
<tr><td>D+</td><td>D-</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Neuropad</td><td>T+</td><td>79</td><td>12</td><td>91</td></tr>
<tr><td>T-</td><td>4</td><td>25</td><td>29</td></tr>
<tr><td>총</td><td>83</td><td>37</td><td>120</td></tr>
</table>
- 민감도 95.2%, 특이도 67.6%, PPV 86.8%, NPV 86.2% ⇒ 분석에서 제외함</td></tr>
</table>

		참고표준검사 (NCS)		총
		D+	D-	
Neuropad	T+	90	1	91
	T-	2	27	29
	총	92	28	120

- 민감도 97.8%, 특이도 96.4%, PPV 98.9%, NPV 93.1%

	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	AUC
Neuropad (NCS+NDS ≥6)	100	69.0	85.7	100	3.23	0	89.1	-	-
Neuropad (NCS ≥3)	97.8	96.4	98.9	93.1	27.3	0.02	97.5	-	-

	Neuropad (NCS+NDS ≥6)	Neuropad (NCS ≥3)
위양성률(%)	30.9	3.57
위음성률(%)	0	2.17

■ 비교검사와의 상관성: NA

■ 의료결과에의 영향 : NR

결론	족부수분검사는 임상적 신경병증 진단 뿐 아니라, 신경생리학적 신경병증의 진단에 매우 높은 민감도를 가짐 특이도는 임상적 신경병증의 진단에는 중등도 수준이고, 신경생리학적 신경병증 진단은 높았음 족부수분검사는 당뇨병성 신경병증 진단하는데, NCS와 유사한 수준의 타당도를 가짐
비고	임상적 신경병증 확진기준: NDS & NCS 두 검사 모두 abnormal한 경우 참고표준검사를 NDS 기준으로만 제시한 결과는 분석에서 제외함

* 제1저자 기준

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2	19 (#816), Papanas (2007 C)	
#	평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택		
비뚤림 위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? Recruitment was consecutive and performed in a tertiary care setting.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가? type 2 diabetes patients	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? The exclusion criteria were as follows: peripheral arterial occlusive disease, chronic alcohol abuse, thyroid disease, vitamin B12 depletion, lumbar spine disorders, or any other cause of peripheral neuropathy.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 2: 중재검사		
비뚤림 위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		

1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? Each diagnostic test (clinical examination, examination with Neuropad, and NCS) was conducted by an operator who was blinded to the results of the other tests.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? The time to complete color change of the test from blue to pink was recorded. The test was considered abnormal in patients who exhibited a time to complete color change of the test exceeding 600 s in at least one foot.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림 위험		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? − Diabetic neuropathy was diagnosed through the Neuropathy Disability Score. This is a standardized examination of ankle reflexes; this also includes tuning fork (128 Hz), pinprick, and cold tuning fork (temperature sensation) at the hallux, as described earlier. neuropathy was defined as an NDS of ≥6 − Neuropathy was defined as a total NCS score of ≥3 − concurrence of both abnormal clinical examination and NCS impairment was defined as confirmed clinical neuropathy	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? Each diagnostic test (clinical examination, examination with Neuropad, and NCS) was conducted by an operator who was blinded to the results of the other tests.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림 위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가? table 1	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가? table 1	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**

<table>
<tr><th>구분</th><th>주요내용</th></tr>
<tr><td>제목</td><td>제2형 당뇨병환자의 말초신경병증 진단검사법으로 뉴로체크의 유용성</td></tr>
<tr><td>연번 (추출#)</td><td>20 (#151)</td></tr>
<tr><td>재1저자
(출판년도)</td><td>손태서 등 (2005)</td></tr>
<tr><td>연구목적</td><td>당뇨병환자에서 신경전도 검사를 시행하여 신경병증의 유무를 확인하고, 최근 코발트 화합물이 수분에 의해 색이 변화하는 원리를 이용한 표지자 검사법인 뉴로체크(Neurocheck) 검사를 시행하여 당뇨병성 신경병증의 선별 검사법으로서 뉴로체크의 임상적 유용성을 평가하기 위함</td></tr>
<tr><td>연구특성</td><td>■ 연구설계: 진단법평가
■ 연구수행국가*: 한국
■ 연구기간: NR</td></tr>
<tr><td>연구대상</td><td>■ 연구대상자(명): 당뇨병환자 (124)
■ 선정기준: NR
■ 제외기준: 대상자 중 급성 질환이 동반된 경우, 혈청 크레아티닌 2.0 ㎎/dL 이상, 빈혈, 간 질환, 만성 알코올 복용력, 갑상선 기능 항진증, 갑상선 기능 저하증, 척추질환, 알러지 피부질환 등이 있는 환자는 제외
■ 대상특성
<table>
<tr><th>구분</th><th>내용</th></tr>
<tr><td>환자(명)</td><td>124명: T1DM (3명), T2DM (121명)</td></tr>
<tr><td>연령(세)(mean±SD)</td><td>59.94±9.24</td></tr>
<tr><td>남/여(명)</td><td>45/79</td></tr>
<tr><td>유병기간(years)(mean±SD)</td><td>11.62±6.16</td></tr>
<tr><td>HbA1C (%)</td><td>8.74±1.44</td></tr>
</table>
■ 탈락명수(%)(사유): 0명</td></tr>
<tr><td>연구방법</td><td>■ 검사방법
<table>
<tr><td></td><td>세부사항</td></tr>
<tr><td>중재검사</td><td>족부수분검사 (Neuropad) (검사시간: 10분)</td></tr>
<tr><td>비교검사</td><td>없음</td></tr>
<tr><td>참고표준검사</td><td>총 증상점수(TSS, Total symptom Score), 신경전도검사(NCS)
(말초신경병증 진단기준: 수치기준 없이 신경전도검사(NCS)+TSS 로만 제시함)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>연구결과</td><td>■ 안전성 결과
-검사관련 합병증 및 부작용: NR
■ 유효성 결과
▪ 진단정확도: 말초신경병증
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">참고표준검사</th><th rowspan="2">총</th></tr>
<tr><th>D+</th><th>D-</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Neuropad</td><td>T+</td><td>94</td><td>6</td><td>100</td></tr>
<tr><td>T-</td><td>15</td><td>9</td><td>24</td></tr>
<tr><td>총</td><td>109</td><td>15</td><td>124</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th></th><th>민감도</th><th>특이도</th><th>양성
예측도</th><th>음성
예측도</th><th>양성
우도비</th><th>음성
우도비</th><th>검사
정확도</th><th>진단
교차비</th><th>AUC</th></tr>
<tr><td>Neuropad</td><td>86</td><td>60</td><td>94</td><td>38</td><td>2.16</td><td>0.23</td><td>83</td><td>9.40</td><td>-</td></tr>
</table>
- 양발 모두 완전하게 색 변화를 보여 발한신경병증이 없었다고 판정된 환자 24명 중 신경전도 검사상 신경병증이 있었다고 진단된 환자는 15명(62.5%)이었다(Table 5 참고)</td></tr>
</table>

Table 5. The Neurocheck Score and Peripheral Neuropathy in Diabetic Patients

Score		Nerve conduction study: With peripheral neuropathy	Nerve conduction study: Without peripheral neuropathy	Total
0	n	15	9	24
	% of Total	12.1	7.26	19.35
	% of Row	62.5	37.5	
1	n	18	2	20
	% of Total	14.52	1.61	16.13
	% of Row	90	10	
2	n	68	4	72
	% of Total	54.84	1.61	58.06
	% of Row	94.4	10	
3	n	4	0	4
	% of Total	3.23	0	3.23
	% of Row	100	0	
4	n	4	0	4
	% of Total	3.23	0	3.23
	% of Row	100	0	
Total	n	109	15	124
	% of Row	87.9	12.1	100

	Neuropad
위양성률(%)	40
위음성률(%)	13.7

- 비교검사와의 상관성: NA
- 의료결과에의 영향 : NR

결론	뉴로체크검사는 제2형 당뇨병환자의 당뇨병성 신경병증 진단에 있어 민감도가 높은 검사법으로서 임상에서 선별검사 및 진단 방법으로 쉽고 간단하게 시행할 수 있는 검사법으로 생각됨
비고	2012년 신의료기술평가 선택문헌

* 제1저자 기준

비뚤림 위험 평가: QUADAS-2		20 (#151), 손태서 등 (2005)
#	**평가기준**	**평가결과**
영역 1: 환자선택		
비뚤림 위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? : NR	□ 예 □ 아니오 ■ 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? : 대상자 중 급성 질환이 동반된 경우, 혈청 크레아티닌 2.0 ㎎/dL 이상, 빈혈, 간 질환, 만성 알코올 복용력, 갑상선 기능 항진증, 갑상선 기능 저하증, 척추질환, 알러지 피부질환 등이 있는 환자는 제외하였다.	■ 예 □ 아니오 □ 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실**
영역 2: 중재검사		
비뚤림 위험		

중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? : NR	☐ 예 ☐ 아니오 ■ 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ■ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험:** ☐ **낮음** ☐ **높음** ■ **불확실**
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		**우려:** ☐ **낮음** ☐ **높음** ■ **불확실**
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림 위험		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? : 신경전도검사+총 증상점수(TSS, Total symptom Score)로만 제시함	■ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
2	참고표준 검사결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? : 알수 없음	☐ 예 ☐ 아니오 ■ 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험:** ☐ **낮음** ☐ **높음** ■ **불확실**
적용성에 대한 우려		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		**우려:** ☐ **낮음** ☐ **높음** ■ **불확실**
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림 위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:		
1	중재검사와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? : NR	☐ 예 ☐ 아니오 ■ 불확실
2	모든 환자는 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	■ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
3	모든 환자는 분석에 포함되었는가?	■ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		**위험:** ■ **낮음** ☐ **높음** ☐ **불확실**