

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék

# A diabeteses autonóm neuropathia vizsgálata a Debreceni Egyetem Diabeteses Neuropathia Centrum betegeinek körében kérdőíves módszer segítségével

Sztanek Ferenc dr., Demeter Zsuzsanna dr., Katkó Mónika dr.,  
Molnár Ágnes, Jakab András Áron dr., Harangi Mariann dr.

## Összefoglalás

A kardiális autonóm neuropathia (CAN) a cukorbetegség gyakori mikrovaszkuláris szövödménye, amely összefüggést mutat a kardiovaszkuláris betegségekkel. A CAN diagnosztikájára a Ewing-féle kardiovaszkuláris reflexesztek használatosak. A paraszimpatikus beidegzés működését a mélylégzéses vizsgálat, a Valsalva-manőver és a felálláskor bekövetkező szívfrekvencia-változás mérésével értékeljük. Az ortosztatikus hipotenzió és a kézizom-szorító erő (handgrip teszt) vizsgálata a szimpatikus idegrendszer működéséről nyújt tájékoztatást. Azonban a Ewing-tesztek elvégzése időigényes folyamat és a beteg részéről is nagyfokú kooperációt igényel. A CAN legtöbbször tünetszegényen jelentkezik és késői stádiumban kerül felismerésre, ezért felmerült az igény egy egyszerű, kérdőíves szűrőmódszer kidolgozására. A Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS-31) kérdőív 6 vegetatív tünetcsoportot ölel fel, és a válaszokra adott pontértékek megfelelő súlyozásával megbízható módszernek bizonyult az autonóm neuropathia korai felismerésében. Célkitűzésünk a COMPASS-31 kérdőív alkalmazhatóságának vizsgálata diabeteses neuropathiás betegeink körében. **Betegek és módszerek:** A vizsgálatunk során a debreceni Diabeteses Neuropathia Centrumban 36 diabeteses neuropathiás beteg (24 nő/12 férfi) töltötte ki a kérdőívet, amelyek pontértékeit a Ewing-teszteken elért eredményeikkel hasonlítottunk össze, ROC analízist végeztünk, és meghatároztuk azt a pontszámot, amelyet határértékként használva a legkedvezőbb diagnosztikai szenzitivitás és specificitás érhető el. **Eredmények:** A paraszimpatikus és szimpatikus kardiovaszkuláris reflexeszteket együttesen összehasonlítva a COMPASS-31 teszt eredményeivel, a ROC görbe alatti terület (AUC) 0,83 (95%-os CI: 0,69–0,97,  $p=0,002$ ), a kérdőív szenzitivitása 88%, specificitása 73%, ha a kérdőíven elért 14 feletti pontszámot tekintettük diagnosztikusnak. Ha a CAN diagnózisát a handgrip teszt megbízhatatlansága miatt a paraszimpatikus reflexesztek és az ortosztatikus hipotenzió fennállása alapján állítottuk fel, akkor a ROC-AUC 0,92 (95%-os CI: 0,81–1,03,  $p<0,0001$ ), a kérdőív szenzitivitása 88%-nak, specificitása 90%-nak bizonyult, ha a 17 feletti pontszámot tekintettük diagnosztikusnak. **Következtetés:** A COMPASS-31 kérdőív alkalmas lehet a diabeteses betegek szűrésére és a CAN korai stádiumban való felismerésére.

■ **Kulcsszavak:** kardiális autonóm neuropathia, Ewing-féle kardiovaszkuláris reflexeszt, COMPASS-31, diabeteses neuropathia

Közlésre érkezett: 2021. február 4. • Közlésre elfogadva: 2021. február 25.

A levelezésért felelős szerző címe: Dr. Sztanek Ferenc

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék  
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.  
E-mail: sztanek@belklinika.com

### **A questionnaire assessment of diabetic autonomic neuropathy among patients in Diabetic Neuropathy Centre of Debrecen**

**Summary:** Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is a frequent and underdiagnosed complication of diabetes mellitus and often associated with cardiovascular diseases. Standard cardiovascular reflex tests are used in clinical practice to determine CAN. Three of these tests [heart rate responses to deep breathing, to standing (30:15 ratio) and to the Valsalva manoeuvre] particularly assess parasympathetic function. The other two measurements (blood pressure responses to standing and to sustained handgrip) mainly assess sympathetic function. However, cardiovascular reflex tests are time consuming and require considerable patient cooperation. Moreover, according to previous research, the handgrip test is highly dependent on hypertensive status and nowadays is not recommended as a diagnostic test for CAN. The Composite Autonomic Symptom Score-31 (COMPASS-31) questionnaire consists of 6 sections related to vegetative functions and provides clinically relevant scores of autonomic symptom severity. In this work we present results from a survey-based evaluation of the CAN among patients in Diabetic Neuropathy Centre of Debrecen. **Methods:** Thirty-six patients (24 female and 12 male) were enrolled in this study and completed the survey. The results of COMPASS-31 were compared with the overall score of parasympathetic and sympathetic dysfunction and with the composite score of four cardiovascular reflex tests without handgrip test. We used ROC analysis to determine an optimal cut-off value of sensitivity and specificity for the test. **Results:** When we compared the overall score of parasympathetic and sympathetic dysfunction with the results of COMPASS-31, the area under the ROC curve (AUC) was 0,83 (95% CI: 0,69–0,97,  $p=0,002$ ). A cut-off value, with optimal sensitivity (88%) and specificity (73%), was found at COMPASS-31 score over 14. When we only compared the composite score of four cardiovascular reflex tests (without handgrip test) with the results of COMPASS-31, the AUC was 0,92 (95% CI: 0,81–1,03,  $p<0,0001$ ). A cut-off value, with optimal sensitivity (88%) and specificity (90%), was found at COMPASS-31 score over 17. **Conclusion:** The COMPASS-31 questionnaire provides a refined and consistent quantitative measure of autonomic symptoms and may be suitable for widespread use in screening patients for diabetic autonomic neuropathy.

■ **Keywords:** cardiac autonomic neuropathy, standard cardiovascular reflex tests, COMPASS-31 questionnaire

DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 (N°1) 39–46. 2021. március

DOI: 10.24121/dh.2021.4

#### **Rövidítések**

**AUC:** görbe alatti terület (area under the curve); **COMPASS:** összevont autonóm tüneti skála (Composite Autonomic Symptom Scale); **ROC:** hatásfokmérő karakterisztika (receiver operating characteristics); **SE:** standard hiba (standard error)

**A** diabeteses neuropathia (DNP) a legkorábban kimutatható mikrovaskuláris szövődmény cukorbetegségben, azonban pontos prevalenciaadatok nem állnak rendelkezésünkre. A leggyakoribb megjelenési formája a típusos panaszokat okozó disztális szenzomotoros polyneuropathia, amelynek előfordulása 1-es típusú cukorbetegségben (T1DM) a DCCT/EDIC vizsgálat alapján kb. 20%-ra becsülhető 20 éves betegségtartam esetén.<sup>1</sup> A neuronális károsodás jelei gyakran már csökkent glükóztolerancia (prediabetes) esetén kimutathatóak, 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) 10–15%-ban, 10 évvel a diagnózis után mintegy 50%-ban igazolható DNP szövődmény.<sup>2</sup> Mivel a betegek több mint 50%-a tünetmentes, ezért az Amerikai Diabetes Társaság ajánlása szerint T2DM esetén már a diagnózis idején,

T1DM-es betegeknél a diagnózist követően 5 év múlva a DNP szűrése évente javasolt.<sup>3</sup> Az autonóm neuropathia előfordulása még kevésbé vizsgált idegrendszeri szövődmény cukorbetegségben, pedig időben történő felismerése és kezelése bizonyítottan csökkenti a kardiovaszkuláris kockázatot és javít a betegek életminőségén is.<sup>3</sup>

Az autonóm neuropathia a vegetatív idegek károsodását jelenti, érintettek lehetnek a szimpatikus és a paraszimpatikus rostok egyaránt. Hátterében többek között az intraneuronális fehérjék káros glikolizációja, hyperglykaemia következtében fellépő oxidatív stressz károsító hatása a perifériás neuronokat ellátó mikrovaskuláris rendszerre és közvetlen DNS-károsító hatás állhat.<sup>4,5</sup> A diabeteses autonóm neuropathia leggyakrabban vizsgált és felismert manifesztációja a kardiális autonóm

neuropathia (CAN), amely a szív- és érrendszeri halálozás független rizikófaktora, mintegy 2–3-szorosára emeli a fő kardiovaszkuláris események előfordulását a cukorbetegségben.<sup>4,6</sup> Prevalenciája 15 éves betegségstartamot követően T1DM-ben 30% körüli, T2DM-ben 65–73% között találták.<sup>1,7</sup> Kialakulása a cukorbetegség időtartamával, a szénhidrátháztartás állapotával, a szisztolés és diasztolés vérnyomással, valamint az életkorral mutatja a legszorosabb összefüggést.<sup>8</sup>

A CAN kezdeti stádiuma legtöbbször tünetmentes és a később kialakuló fizikális eltérések is gyakran aszpecifikusak. A paraszimpatikus idegrostok korai károsodásának következtében a szimpatikus tónus aktivitása fokozódik, ezért a csökkent szívfrekvencia-variabilitás és a nyugalmi tachycardia jellemző lehet. Később megjelenik a szimpatikus idegrostok károsodása is, amely ortosztatikus hipotóniában és perioperatív kardiovaszkuláris instabilitásban nyilvánul meg.<sup>7</sup> Súlyos szimpatikus idegrendszeri károsodásra utal a szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése stressz vagy testmozgás hatására, alvás és ébrenlét során, valamint az adenozinra adott gyenge farmakológiai válasz esetén, valamint a halálozásban jelentős szerepet játszó néma szívizom-ischemia és a QT távolság megnyúlásával összefüggő malignus ritmuszavarok megjelenése is fontos kockázati tényező.<sup>7</sup>

A tüneteizény CAN korai diagnosztikája és kezelése cukorbetegség esetén lényeges tényező, mivel ilyenkor a vegetatív károsodás még igazoltan visszafordítható, a progressziója lelassítható és a betegek életminősége is javul.<sup>9</sup> A klinikai gyakorlatban leggyakrabban a Ewing-féle kardiovaszkuláris reflexteszteket alkalmazzuk, amelyek alapján a pulzus és a vérnyomás kóros változásait

értékeljük. A vizsgálat öt tesztből épül fel, a paraszimpatikus idegrendszert értékelő reflextesztek a kórosan beszűkült szívfrekvencia-változáson, a szimpatikus idegrendszeri tesztek elsődlegesen a vérnyomás kóros változásán alapulnak.<sup>5,10</sup> A paraszimpatikus tesztekhez tartozik a mélylégzéses vizsgálat, a Valsalva-manőver és a fekvésből hirtelen felálláskor bekövetkező szívfrekvencia-változás vizsgálata. A mélylégzés során a légzési aritmiát vizsgáljuk, amely fiziológiásan nyugalmi helyzetben állandóan változó szívfrekvenciát jelent a légzéssel összefüggésben, belégzés során gyorsul, kilégzéskor lassul a szív működés. A légzési aritmia csökkenése és megszűnése autonóm neuropathiára utalhat. A Valsalva-manőver esetén ellenállással szembeni erőltetett kilégzés történik, normális esetben a vérnyomás átmeneti csökkenését a szívfrekvencia emelkedése követi. Ezt követően a vizsgálat végére a vérnyomás a kiindulási értékhez képest megemelkedik, és következményesen a szívfrekvencia csökkenéséhez vezet. A felállásteszt során élettani körülmények között felállást követően átmenetileg gyorsul, majd lassul a szívfrekvencia. A frekvencia emelkedése a 15. ütés környékén éri el a maximális szintet, majd a 30. ütés környékén a frekvencia minimálisra csökken, ennek a reflexes folyamatnak a kiesését értékeljük kórosnak. A szimpatikus tesztekhez az ortosztatikus vérnyomásemést és a kézizom-feszítéses (handgrip) tesztet soroljuk. A cukorbetegségben autonóm neuropathia esetén ortosztatikus hipotenzio észlelhető, amelynek hátterében a perifériás erek szimpatikus beidegzésének károsodása és a vazokonstriktio elmaradása áll. A kézizomfeszítés során egy szenzor szorítása mellett vérnyomásmérés történik és a diasztolés vérnyomásértékeket

**1. táblázat.** Ewing-féle reflexteszt pontozása és értékelése

	Normál érték (0 pont)	Határérték (1 pont)	Kóros érték (2 pont)
<b>Paraszimpatikus tesztek: szívfrekvenciaváltozásokon alapulnak</b>			
Mélylégzésteszt (ütés/perc)	≥15	11–14	≤10
Valsalva-hányados	≥1,24	1,11–1,20	≤1,10
Felállásteszt (30/15 hányados)	≥1,03	1,01–1,03	≤1,00
<b>Szimpatikus tesztek: vérnyomásváltozásokon alapulnak</b>			
Ortosztatikus vérnyomásemés (Hgmm)	≤10	11–29	≥30
Kézizomfeszítés-teszt (Hgmm)	≥16	11–15	≤10

A tesztre kapott pontszámok alapján a CAN: 0–1 pont: szövdőmnymentes, nem áll fenn; 2–3 pont: enyhe; 4–6 pont: kifejezett; 7–10 pont: súlyos.

regisztráljuk. Élettani körülmények között a kézi izmok megfeszítésére a szívfrekvencia és a vérnyomás emelkedése következik be. Diabetikus autonóm neuropathia esetén a szívfrekvencia-variabilitás csökkenése és ortosztatisztikus hipotenzio észlelhető.<sup>10</sup> Azonban a handgrip teszt megbízhatósága az utóbbi években megkérdőjeleződött, mivel a kapott eredményeket erőteljesen befolyásolják a kiindulási diasztolés vérnyomásértékek, a vérnyomásra szedett gyógyszerek, a beteg részéről biztosított nagyfokú kooperáció.<sup>11</sup> A kardiovaszkuláris reflexteszteket egyenként 0, 1 vagy 2 ponttal értékeljük, ezeket a pontszámokat összeadva diagnosztizálható az autonóm neuropathia, 0–1 pont között szövődménymentes, 2–3 pont esetén korai, 4–6 pont kifejezett, 7–10 pont súlyos CAN véleményezhető (1. táblázat).<sup>12</sup> A Ewing-féle reflextesztek jól alkalmazhatók a CAN diagnózisára, azonban szűrőmódszerként nem tűnnek ideálisnak, hiszen elvégzésük komplikált és hosszadalmas lehet, sokszor 20–30 percet is igénybe vesz a klinikai munka során.<sup>13</sup>

Egyéb, főleg tudományos igényű elvégezhető módszerek is használatosak a CAN diagnosztikájára, ilyen a jelzett noradrenalin végzett scintigraphia, a baroreflex-szenzitivitás, a szívfrekvencia-turbulencia és a plazma-katekolaminszint meghatározása, valamint az izom szimpatikus idegi aktivitásának mérése.<sup>14,15,16</sup> A disztális szenzoros neuropathia vizsgálata során rutinszerűen használatos a különböző kérdőívek, mint például a Likert-skála vagy a DN4 diagnosztikus kérdőív.<sup>17</sup> A diabetikus autonóm neuropathia szűrésére azonban még nem áll rendelkezésünkre megbízható kérdőíves módszer.

Már évekkel ezelőtt felmerült az igény a diabetikus autonóm neuropathia szűrésére és diagnosztikájára során egyszerűen kivitelezhető és könnyen értékelhető kérdőíves módszer iránt. A Mayo Klinikai munkatársai a 2000-es évek elejére kidolgoztak egy 169 kérdésből álló, az autonóm tüneteket értékelő kérdőívet (Autonomic Symptom Profile Questionnaire), amely 11 tünetcsoport alapján ítélte meg az autonóm idegrendszer funkcióját. Az eredményeik alapján a klinikai gyakorlat számára a 84 kérdésből álló COMPASS (Composite Autonomic Symptom Score) kérdőívet hozták létre.<sup>18</sup> Azonban a kérdőív még mindig tartalmazott redundáns információkat, kitöltésük a betegek

számára hosszadalmasnak bizonyult, és kiértékelésüket nehezítettnek találták. Ezért *Sletten* és mtsai a COMPASS kérdőív egyszerűsítésével létrehozták a COMPASS-31 kérdőívet, amely a klinikai gyakorlat számára is alkalmazhatónak tűnik.<sup>19</sup> A COMPASS-31 kérdőív a Mayo Klinikai honlapján ([www.mayoclinicproceedings.org](http://www.mayoclinicproceedings.org)) elérhető.

A COMPASS-31 validálását elvégezték vékonyrost-polyneuropathiás betegek esetén, a tesztet megbízhatónak találták (teszt-reteszt megbízhatóság = 0,886,  $p < 0,001$ ), és belső konzisztenciája kiváló volt (Cronbach-alfa koefficiens = 0,919).<sup>20</sup> *Greco* és munkatársai 73 cukorbeteg esetén vizsgálták a kérdőív validitását, aminek során ROC analízist is végeztek. A kontrollcsoporthoz képest a teszt súlyozott pontértékei szignifikánsan magasabbnak bizonyultak mind a diabetikus polyneuropathiás, mind a korai és előrehaladott CAN-ban szenvedő betegek esetén. A korai stádiumú CAN szempontjából optimális vágópontnak a 16 pont és e feletti értéket határozták meg. A Cronbach-alfa koefficiens 0,73-nak adódott, ezzel a COMPASS-31 kérdőív belső konzisztenciáját megfelelőnek találták a vizsgált cukorbeteg körében.<sup>21</sup>

Céltűzésünk a COMPASS-31 kérdőív klinikai alkalmazhatóságának vizsgálata diabetikus neuropathiás és nem neuropathiás betegek körében a CAN diagnózisának megerősítésére. Vizsgálatunk elsődleges célja a Ewing-féle kardiovaszkuláris reflexteszteken elért összesített pontérték és a COMPASS-31 kérdőíven elért pontszám összehasonlítása, ezáltal a COMPASS-31 szűrőmódszerként való alkalmazásának lehetősége diabetikus cukorbetegségeken.

Vizsgálatunkba a Debreceni Egyetemi Diabetikus Neuropathia Centrumának betegei közül választottunk be olyanokat, akiknél 1-es vagy 2-es típusú cukorbetegség ismert és neuropathiás szűrővizsgálatra érkeztek. A diabetikus neuropathia vizsgálatával egyidejűleg tekinthettük át a laboratóriumi paramétereiket, a társuló betegségeiket és további diabetikus szövődmények jelenlétét. Kizárásra kerültek azok a betegek, akiknél nem diagnosztizáltak cukorbetegséget, és azok a cukorbetegségek is, akiknél egyéb okú neuropathiás betegség alapos gyanúja állt fenn (leggyakrabban alkohollal, hematológiai vagy malignus alapbetegséggel összefüggő neuropathia).

A COMPASS-31 kérdőív 31 kérdése 6 fő tünetcsoportot vizsgál (2. táblázat), ezek: az ortosztatikus vérnyomásesés, vasomotoros, secretomotoros, gasztrointesztinális, húgyhólyaggal kapcsolatos és pupillomotoros tünetek. A kérdésekre adott válaszokat súlyoztuk specifikus tünetek jelenléte és hiánya, a fennálló specifikus tünetek gyakorisága, súlyossága és progressziója szerint, valamint a szomatikus funkciókban történő változás is pontozható. Így a maximális adható pontszám 75 lehet.<sup>19</sup>

A Ewing-féle reflexesztek alapján diagnosztizált, CAN szövődménnyel rendelkező és nem rendelkező betegek COMPASS-31 kérdőíven elért pontszámának összehasonlítására kétmintás t-próbát alkalmaztunk. A COMPASS-31 kérdőíven kapott összpontszám diagnosztikai hatékonyságának megítélésére ROC analízist végeztünk, és Youden-féle módszerrel meghatároztuk az optimális küszöbértéket (összpontszámot). Vizsgálatunkban először mind az öt kardiovaszkuláris reflexeszt összesített eredményét felhasználva a COMPASS-31 pontszámaival való összehasonlítás során. Ezt követően a handgrip teszt kihagyásával a három paraszimpatikus reflexeszt és az ortosztatikus vérnyomásesés pontozását összesítve végeztük el a ROC analízist és az optimális küszöbérték meghatározását. Eredményeinket a  $p < 0,05$  érték esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Vizsgálatunkba 36 beteget vontunk be, 12 férfit és 24 nőt. A beválasztottak között 30 betegnél T2DM és 6-nál T1DM állt fenn (3. táblázat). Az átlagéletkor  $60,2 \pm 7,3$  év, a cukorbetegség átlagos fennállása  $12,3 \pm 6,8$  év T2DM és  $23,6 \pm 5,9$  év T1DM esetén, az átlagos BMI  $32,7 \pm 3,1$  kg/m<sup>2</sup>, az átlagos HbA<sub>1c</sub>  $7,7 \pm 0,9\%$  volt. Igazolt perifériás neuropathia betegeink 36,8%-ánál volt megfigyelhető. Betegeink 60,5%-ánál ismert és kezelt magasvérnyomás-betegség és 18,4%-uknál ismert kardiovaszkuláris betegség szerepelt az anamnézisen.

A kétmintás t-próba során a betegek, akiknél a Ewing-féle kardiovaszkuláris reflexesztek alapján CAN-t diagnosztizáltunk ( $n=25$ ), szignifikánsan magasabb pontszámot értek el a COMPASS-31 kérdőíven azokhoz a cukorbetegségekhez képest, akiknél a reflexesztekkel nem volt igazolható az autonóm neuropathia ( $n=11$ ). A CAN-nal diagnosztizált betegeink esetében a COMPASS-31-en átlagosan elért pontszám 18,6 volt, míg CAN nélkül az átlag 9,4 pontnak adódott ( $p=0,007$ , 1. ábra).

2. táblázat. A COMPASS-31 kérdőív felépítése

	Kérdések darabszáma	Maximális pontszám
Ortosztatikus	4	10
Vasomotoros	3	6
Secretomotoros	4	7
Gasztrointesztinális	12	28
Húgyhólyaggal kapcsolatos	3	9
Pupillomotoros	5	15
Összesen	31	75

Kérdésre adott válaszok súlyozása:

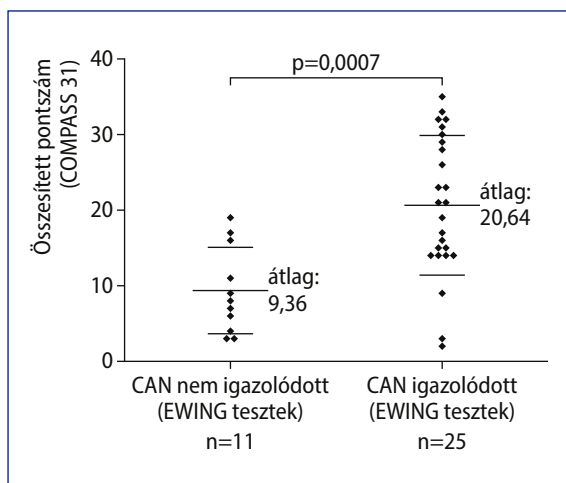
1. Specifikus tünetek jelenléte vagy hiánya: 0, 1 pont
2. Specifikus tünetek gyakorisága: 0, 1, 2, 3 pont
3. Specifikus tünetek súlyossága: 1, 2, 3 pont
4. Specifikus tünetek progressziója: 0, 1, 2, 3 pont
5. Változás a testi funkciókban: 0, 1, 2 pont

3. táblázat. A vizsgálatba bevont cukorbeteg paraméterei

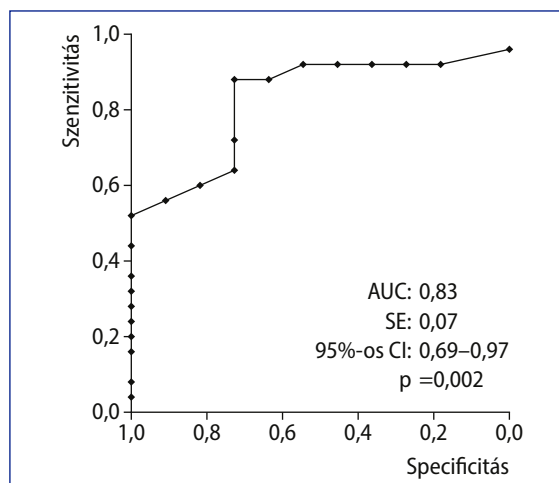
Betegek (n, férfi/nő)	36 (12/24)
T1DM/T2DM (n)	6/30
Átlagos életkor (év, átlag $\pm$ SD)	60,18 $\pm$ 7,27
Átlagos BMI (kg/m <sup>2</sup> , átlag $\pm$ SD)	32,65 $\pm$ 3,11
Átlagos HbA <sub>1c</sub> (%), átlag $\pm$ SD)	7,74 $\pm$ 0,96
Igazolt perifériás neuropathia	36,8%
Igazolt kardiovaszkuláris betegség	18,4%
Hipertónia (>140/90 Hgmm)	60,5%

A ROC analízis során a görbe alatti terület (area under the ROC curve – AUC) 0,83 volt (standard hiba: 0,07; 95%-os CI: 0,69–0,97;  $p=0,0021$ ) (2. ábra), az optimális küszöbérték 14 pontnak adódott. Tehát azoknál a betegeknél, akiknél a COMPASS-31 kérdőív kitöltése során 14 pont feletti értéket kapunk összpontszámként, véleményezhető volt a korai CAN fennállása. Az optimális küszöbértéknél a szenzitivitás 88%-nak (95%-os CI: 69–98%), a specificitás 73%-nak (95%-os CI: 39–94%) és a vizsgálatunkban a cukorbetegségek körében tapasztalt 69%-os CAN-prevalencia mellett a pozitív prediktív érték 88%-nak, a negatív prediktív érték 73%-nak bizonyult.

Ezt követően a handgrip teszt eredményeit a klinikai gyakorlatban tapasztalt nem megfelelő megbízhatóság és korlátozott értékelhetőség miatt kivettük, így a paraszimpatikus reflexesztek és az ortosztatikus hipotenzio vizsgálata alapján



**1. ábra.** A COMPASS-31 kérdőív átlagos pontszámai CAN fennállása és hiánya esetén, ha mind az öt kardiovaszkuláris reflextesztet elvégeztük

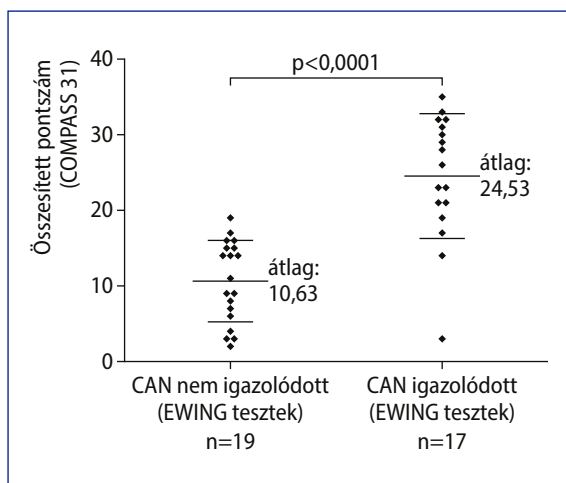


**2. ábra.** A COMPASS-31 kérdőív szenzitivitásának és specifitásának vizsgálata ROC analízissel az öt kardiovaszkuláris reflexteszt esetén

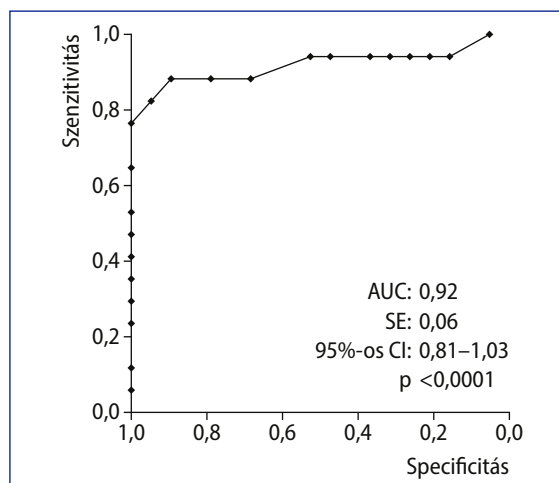
végeztük el az elemzéseket. Ennek alapján 17 betegnél volt megállapítható a CAN diagnózisa. A t-próba során a korábbihoz képest még magasabb pontszámot (COMPASS-31: 20,9 pont) értek el a kérdőíven azok a betegek, akiknél CAN-t véleményeztünk a négy reflexteszt alapján (17 beteg),

mint akiknél nem volt kimutatható (COMPASS-31: 10,4 pont) ( $p < 0,0001$ , 3. ábra).

Ismételten ROC analízist végeztünk, az AUC 0,92 volt (standard hiba: 0,06; 95%-os CI: 0,81–1,03;  $p < 0,0001$ ) (4. ábra), és az optimális küszöbérték 17 pontnak adódott, amely már közel volt a Mayo



**3. ábra.** A COMPASS-31 kérdőív átlagos pontszámai CAN fennállása és hiánya esetén, ha négy kardiovaszkuláris reflextesztet értékeltünk (a handgrip-teszt nélkül)

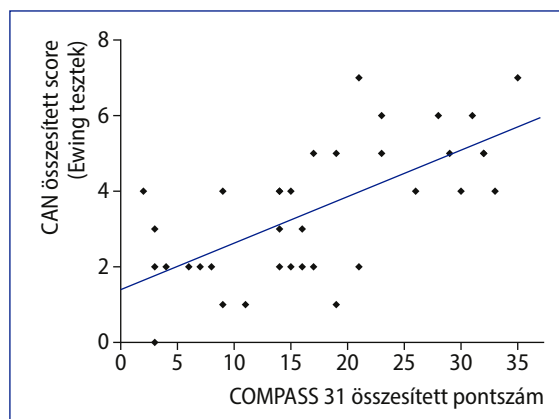


**4. ábra.** A COMPASS-31 szenzitivitásának és specifitásának vizsgálata ROC analízissel négy kardiovaszkuláris reflexteszt esetén (a handgrip teszt nélkül)

Klinika munkatársai által talált 16 pontos küszöbértékhez. Az optimális küszöbértéknél a szenzitivitás 88% (95%-os CI: 64–99%), a specificitás 90% (95%-os CI: 67–99%) és a tapasztalt CAN-prevalencia (47%) mellett a pozitív prediktív érték 88%, a negatív prediktív érték pedig 90% volt.

Pearson-féle logisztikus regressziót végeztünk az öt Ewing-féle kardiovaszkuláris reflexteszt összesített pontértékei és a COMPASS-31-en elért összesített pontszámok alapján, amelyek között szignifikáns pozitív korrelációt ( $r=0,66$ ,  $p<0,001$ ) találtunk (5. ábra).

Vizsgálatunk során a COMPASS-31 kérdőív alkalmazhatóságát elemeztük a Debreceni Egyetem Diabeteses Neuropathia Centrumának betegei körében. Célunk a kérdőív autonóm neuropathia szűrésében betöltött szerepének felmérése volt a cukorbetegünk körében, különös tekintettel a CAN megítélésére. A Ewing-féle kardiovaszkuláris reflexteszt vizsgálatára cetrumokhoz kötött, ezért korlátozottan elérhető, elvégzésük idő- és költségigényes, valamint nagyfokú kooperációt igényel a betegek részéről.<sup>13,22</sup> Egy gyorsan kivitelezhető és megbízható kérdőíves módszerrel lehetőségünk nyílt a diabeteses autonóm neuropathia korai stádiumban történő felismerésére, így a megfelelő kezelés hatására a betegek életminősége javulhat és kardiovaszkuláris kockázatuk csökkenthető. A COMPASS-31 kérdőív alkalmas lehet a diabeteses autonóm neuropathia szűrésére, és a diagnosztikában is hasznos eszközt jelenthet. A COMPASS-31 kérdőívet szűrésre alkalmasnak találták vékonyrost-polyneuropathia esetén.<sup>20</sup> Greco és munkatársai 73 olasz cukorbetegben validálták a kérdőívet, és egyszerűen használható, kvantitatív módszernek találták a CAN vizsgálatára, korai és előrehaladott diabeteses neuropathiás betegeknél a szenzitivitás 70–75%-nak, a specificitás 65–67%-nak, a negatív prediktív érték 90–93%-osnak bizonyult.<sup>21</sup> Egy indiai munkacsoport 60 diabeteses autonóm neuropathiás beteg esetén értékelte, és keresztmetszeti tanulmányuk alapján az előrehaladott CAN kimutatásában találták hasznosnak a kérdőívet.<sup>23</sup> Amato és munkatársai 102 előrehaladott cukorbetegnél a kardiovaszkuláris reflexteszteken kívül a neuropathiás tüneteket, a vibráció- és hőérzet-küszöbértékeket, a bőr elektrokémiai vezetőképességét és a COMPASS-31 teszten elért eredményeket hasonlította össze és azt találták,



5. ábra. Az öt kardiovaszkuláris reflexteszt összesített pontértékei és a COMPASS-31 összesített pontszámai közötti korreláció

hogy a kérdőív és az elektrokémiai vezetőképesség együtt és külön-külön is szignifikáns összefüggéseket mutatott a diabeteses polyneuropathia és a CAN jelenlétével.<sup>24</sup>

Munkánk során ROC analízissel igazoltuk, hogy a COMPASS-31 kérdőív a vizsgált betegcsoportban megfelelő diagnosztikai hatékonysággal bír a CAN előrejelzésében. Megállapítottuk a kérdőíven kapott pontszámoknak a CAN diagnosztikához szükséges optimális küszöbértékét. Ez mind az öt kardiovaszkuláris reflexteszt esetén 14 pontnak, ha a klinikai gyakorlatban kevésbé megbízható handgrip tesztet kihagyjuk a reflexteszt értékelése során, akkor 17 pontnak adódott, a kérdőív kellően magas szenzitivitásával és specificitásával. A handgrip teszt során fellépő metodikai és kooperációs nehézségek miatt már korábban megkérdőjeleződött a reflexvizsgálat hasznossága a CAN igazolására.<sup>11</sup> Azt feltételezzük, hogy a COMPASS-31 az előrehaladott CAN diagnosztikájára is alkalmas lehet, mivel pozitív korrelációt találtunk a kardiovaszkuláris reflexteszt összesített pontértékei és a kérdőív alapján elért pontszámok között. Ezért szükségesnek tartjuk további betegek bevonását, kiegészítve vizsgálatunkat más, a diabeteses neuropathia diagnosztikájára alkalmas elektrokémiai módszerekkel, például a bőr konduktancia mérésével.<sup>25</sup> Tanulmányunk limitációjaként említhetjük, hogy nem volt lehetőségünk elemezni a cukorbetegség

egyéb mikro- és makrovaszkuláris szövődményeinek, a laboratóriumi eltérések és egyéb kardiovaszkuláris biomarkerek kapcsolatát a diabeteses neuropathia és a CAN jelenlétével. Az alacsony esetszámra tekintettel nem tudtuk összehasonlítani a 1-es és 2-es típusú cukorbetegség eredményeit, továbbá hasznos lenne kiterjeszteni a vizsgálatokat már a cukorbetegséget megelőző állapotokra (prediabetes) is. További célunk nagyobb betegszám mellett, több diabeteses neuropathia centrum bevonásával vizsgálni a COMPASS-31 kérdőívet és összehasonlítani egyéb neuropathiás

vizsgálati módszerek eredményeivel, valamint a kardiovaszkuláris kockázati tényezőkkel a magyar cukorbetegség körében.

### Anyagi támogatás

Munkánk a Magyar Diabetes Társaság 2019. évi klinikai kutatási pályázat támogatásával készülhetett el. A publikáció elkészítését az EFOP-3.6.2-16-2017-00009 számú projekt támogatta. Etikai engedély száma: H.0155-2019

### Irodalom

- Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, DCCT/EDIC Research Group: Neuropathy and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* 2014; 37: 31-38. DOI: 10.2337/dc13-2114
- Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R: Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 528. DOI: 10.1007/s11892-014-0528-7
- American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of medical care in diabetes – 2020. *Diabetes Care* 2020; 43: 135-151. DOI: 10.2337/dc20-S011
- Vinik AI, Ziegler D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115(3): 387-397. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949
- Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ: Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014; 5(1): 17-39. DOI: 10.4239/wjcd.v5.i1.17
- Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, et al.: Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2002; 19(11): 900-909. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x
- Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al.: Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 639-653. DOI: 10.1002/dmrr.1239
- Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al.: Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285-2293. DOI: 10.2337/dc10-1303
- Wulsin LR, Horn PS, Perry JL, Massaro JM, D'Agostino RB. Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(6): 2443-2448. DOI: 10.1210/jc.2015-1748
- Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF: Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1980; 92: 308-311. DOI: 10.7326/0003-4819-92-2-308
- Körei AE, Kempler M, Istenes I, Vági OE, Putz Z, Horváth VJ, et al.: Why not to use the handgrip test in the assessment of cardiovascular autonomic neuropathy among patients with diabetes mellitus? *Curr Vasc Pharmacol* 2017; 15: 66-73. DOI: 10.2174/1570161114666160822154351
- Ewing DJ: Diabetic autonomic neuropathy and the heart. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 30: 31-36. DOI: 10.1016/s0168-8227(96)80036-2
- Sztanek F, Zöld E, Kempler P: The classification and diagnosis of diabetic neuropathy according to recent international guidelines. *Magy Belorv Arch* 2018; 71: 193-200.
- Bernardi L, Spallone V, Stevens M, Hilsted J, Frontoni S, Pop-Busui R, et al.: Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 654-664. DOI: 10.1002/dmrr.1224
- Allman KC, Stevens MJ, Wieland DM, Hutchins GD, Wolfe Jr. ER, Greene DA, et al.: Noninvasive assessment of cardiac diabetic neuropathy by carbon-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1425-1432. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90553-d
- Hilsted J: Catecholamines and diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1995; 12: 286-297. DOI: 10.1111/j.1464-5491.1995.tb00479.x
- Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA: Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 2012; 29: 578-585. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03500.x
- Suarez GA, Opfer-Gehrking TL, Offord KP, Atkinson EJ, O'Brien PC, Low PA: The autonomic symptom profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology* 1999; 52: 523-528. DOI: 10.1212/wnl.52.3.523
- Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W: COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(12): 1196-1201. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.10.013
- Treister R, O'Neil K, Downs HM, Oaklander AL: Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2015; 22(7): 1124-1130. DOI: 10.1111/ene.12717
- Greco C, Di Gennaro F, D'Amato C, Morganti R, Corradini D, Sun A, et al.: Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes. *Diabet Med* 2017; 34: 834-838. DOI: 10.1111/dme.13310
- Kempler P, Jermendy Gy: Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical experiences in Hungary. *Diabetologia Hungarica* 2002; 10(Suppl 2): 37-43.
- Singh R, Arbaz M, Rai NK, Joshi R: Diagnostic accuracy of composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in early detection of autonomic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019; 12: 1735-1742. DOI: 10.2147/DMSO.S214085
- D'Amato C, Greco C, Lombardo G, Frattina V, Campo M, Cefalo CMA, et al.: The diagnostic usefulness of the combined COMPASS 31 questionnaire and electrochemical skin conductance for diabetic cardiovascular autonomic neuropathy and diabetic polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2020; 25(1): 44-53. DOI: 10.1111/jns.12366
- Papanas N, Boulton AJ, Malik RA, Manes C, Schnell O, Spallone V, et al.: A simple new non-invasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2013; 30: 525-534. DOI: 10.1111/dme.12000