

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN—POLONIA

VOL. XL, 44

SECTIO D

1985

Katedra i Klinika Neurologii, Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: doc. dr hab. n. med. Wiesław Kawiak

Wiesław KAWIAK, Zbigniew STELMASIAK,
Jacek NOWICKI, Adela GIERACZ-NAZAR,
Tomasz HASIEC

Zachowanie się ciał ketonowych oraz niektórych wskaźników przemiany węglowodanowej we krwi chorych z zawałem mózgu w najwcześniejszym i późniejszym okresie choroby po dożylnym obciążeniu glukozą

Содержание кетонových тел и некоторых указателей углеводного обмена в крови больных с мозговым инфарктом в самом раннем и более позднем периоде болезни после внутривенной глюкозной нагрузки

Behaviour of Ketone Bodies and Some Carbohydrate Metabolism Indicators in the Blood of Patients with Cerebral Infarction in the Earliest and Later Stages of Disease After the Intravenous Loading Test

Dotychczas wykonane badania własne (2—6, 8—10) wykazały, że u chorych z udarem mózgu w najwcześniejszym okresie choroby występuje przecukrzenie krwi i płynu m.-rdz., zwiększenie zawartości kwasu mlekowego, pirogronowego, acetoctowego i 3-hydroksymasłowego, przy czym wzrost stężeń kwasu mlekowego i 3-hydroksymasłowego okazał się najwyższy. Dożylnie obciążenie glukozą u chorych z udarem mózgu łączyło z przedłużonym przecukrzeniem krwi, zmniejszeniem tolerancji glukozy, osłabieniem metabolizmu kwasu mlekowego i pirogronowego, acetoctowego i 3-hydroksymasłowego we krwi obwodowej.

Celem obecnej pracy było określenie zachowania się glukozy, kwasu mlekowego, pirogronowego, acetoctowego i 3-hydroksymasłowego we krwi chorych z zawałem mózgu w I oraz w XIV dobie choroby po dożylnym obciążeniu glukozą.

MATERIAŁ I METODA

Grupa kontrolna obejmowała 10 osób w wieku 41—77 lat (średnia wieku wynosiła 53). Osoby zaliczone do grupy kontrolnej przebywały w klinice z powodu bólowych zespołów korzeniowych. Nie stwierdzono u nich objawów organicznego uszkodzenia układu nerwowego. Wywiad i przeprowadzone badania laboratoryjne nie dały podstaw do rozpoznania cukrzycy. Własne badania kontrolne przeprowadzono w okresie remisji dolegliwości.

Grupa chorych z zawałem mózgu składała się z 20 osób w wieku 40—86 lat (średnio 72 lata). Mężczyzn było 11, kobiet — 9. Rozpoznanie Kliniczne ustalono w oparciu o wywiad, stan neurologiczny i wyniki badań pomocniczych. U 1 chorego rozpoznanie potwierdzono badaniem angiograficznym, u 3 — badaniem sekcyjnym. Wywiad oraz wykonane badania laboratoryjne nie dały podstaw do stwierdzenia cukrzycy oraz wyraźnej niedomogi czynności narządów wewnętrznych, takich jak wątroba czy nerki.

Krew do badań pobierano z żyły odłokciowej, na czczo, bez stosowania ucisku, przed obciążeniem glukozą oraz w 48 i 64 min. po dożylnym podaniu 60 cm³ 40% roztworu glukozy. U 20 chorych z zawałem mózgu badania przeprowadzono w I dobie choroby, u 15 — także w XIV dobie.

Stężenie glukozy we krwi oznaczano za pomocą metody o-toluidynowej. Do oznaczeń zastosowano gotowe zestawy odczynników Bio-La-Test firmy „Lachema” (ČSRS). Ekstynkcje odczytywano na spektrofotokolorymetrze typu Specol (NRD) przy długości fali 630 nm.

Do oznaczania stężeń kwasu mlekowego i pirogronowego wykorzystano metody enzymatyczne, oparte na zmianie barwy NADH. Stężenia kwasu mlekowego oznaczano za pomocą standardowych zestawów Lactat UV-Test, produkowanych przez firmę „Boehringer” (RFN), a stężenia kwasu pirogronowego — za pomocą standardowych zestawów Pyruvat-Test firmy „WEB Arzneimittelwerk Dresden” (NRD).

Stężenia kwasu acetoctowego i 3-hydroksymasłowego oznaczano za pomocą metody enzymatycznej, opartej na zmianie barwy NADH, podanej przez Hultmana (1).

Ekstynkcje dla kwasu mlekowego, pirogronowego, acetoctowego i 3-hydroksymasłowego odczytywano na spektrofotokolorymetrze typu Spektromom 203 (Węgry) przy długości fali 340 nm.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą testu *t* Studenta (11).

WYNIKI BADAŃ

A. Grupa kontrolna

Wyniki oznaczeń zestawiono w tab. 1.

Średnie stężenia glukozy, kwasu mlekowego (LA), pirogronowego (PA), acetoctowego (AcAc) i 3-hydroksymasłowego (3-HB) we krwi przed obciążeniem glukozą były zbliżone do tych, które w piśmiennictwie zostały uznane za prawidłowe (1—4, 8—10).

Średnie stężenia glukozy, uzyskane przed obciążeniem tym substratem oraz w 48 i 64 min. po próbie obciążenia, a także różnice pomiędzy

Tab. 1. Stężenia glukozy, kwasu mlekowego, pirogronowego, acetoctowego i 3-hydroksymasłowego we krwi 10 osób kontrolnych po obciążeniu glukozą (mmol/l)
The concentration of glucose, lactic, pyruvic, acetoacetic and 3-hydroxybutyric acids in the blood of 10 controls after a glucose load (mmol/l)

Czas obciążenia /min./	Glukoza	Kwas mlekowy	Kwas pirogronowy	Kwas 3-hydroksymasłowy	Kwas acetoctowy
przed obciążeniem	4,54±0,65 /3,36-5,55/	0,93±0,21 /0,63-1,24/	0,06±0,03 /0,03-0,13/	0,09±0,05 /0,05-0,20/	0,05±0,02 /0,03-0,10/
48	6,85±1,26 /5,22-9,10/	1,00±0,33 /0,40-1,65/	0,05±0,02 /0,02-0,08/	0,08±0,03 /0,03-0,13/	0,04±0,01 /0,01-0,07/
64	5,12±0,77 /3,94-6,61/	1,02±0,23 /0,71-1,49/	0,06±0,03 /0,02-0,14/	0,11±0,05 /0,03-0,22/	0,06±0,02 /0,01-0,11/

średnimi stężeniami uzyskanymi w 48 i 64 min. próby okazały się znamienne pod względem statystycznym ($p < 0,05$).

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w stężeniach LA, PA, 3-HB, stwierdzonych w poszczególnych czasach próby obciążenia glukozą ($p > 0,05$). Natomiast okazało się, że przeciętne stężenie AcAc w 48 min. próby obciążenia glukozą było znamienne mniejsze od stężenia wyjściowego ($p < 0,05$).

B. Chorzy z zawałem mózgu

Wyniki uzyskane w grupie chorych z zawałem mózgu zestawiono w tab. 2.

Glukoza. W I dobie choroby przed obciążeniem glukozą stężenia tego substratu we krwi 11 (spośród 20) chorych przewyższały największą wartość kontrolną, natomiast w 48 min. po obciążeniu stężenia glukozy we krwi były większe od najwyższej wartości kontrolnej u 6 pacjentów, a w 64 min. — u 16. Przeciętne stężenia glukozy przed obciążeniem oraz w 48 i 64 min. próby obciążenia znamienne różniły się pomiędzy sobą ($p < 0,05$).

W XIV dobie choroby przed obciążeniem glukozą stężenia omawianego substratu we krwi 6 chorych (spośród 15) były większe od najwyższej wartości kontrolnej, w 48 min. po obciążeniu — u 2 chorych, a w 64 min. — u 8. Przeciętne stężenia glukozy uzyskane w poszczególnych czasach obciążenia tym substratem różniły się pomiędzy sobą w sposób znamieny ($p < 0,05$). Średnie stężenia glukozy we krwi chorych w XIV dobie nie różniły się istotnie od tych, które wykazano w I dobie choroby ($p > 0,05$), chociaż były mniejsze.

Kwas mlekowy (LA). U 13 (spośród 20) osób w I dobie choroby stężenia LA we krwi przed próbą obciążenia glukozą przewyższały największą wartość kontrolną. Po obciążeniu glukozą stężenia tego metabolizmu we krwi w 48 min. próby były większe od najwyższej wartości

Tab. 2. Stężenia glukozy, kwasu mlekowego, pirogronowego, acetoocetowego i 3-hydroksymasłowego we krwi chorych z zawałem mózgu po obciążeniu glukozą (mmol/l)

The concentration of glucose, lactic, pyruvic, acetoacetic and 3-hydroxybutyric acids in the blood of patients with cerebral infarction after a glucose load (mmol/l)

Doby choroby	Czas obciążenia /min./	Glukoza	Kwas mlekowy	Kwas pirogronowy	Kwas 3-hydroksymasłowy	Kwas acetoocetowy
I /n=20/	0	$5,86 \pm 1,37$ /3,88-10,30/	$1,57 \pm 0,54$ /0,87-3,17/	$0,07 \pm 0,02$ /0,03-0,12/	$0,20 \pm 0,07$ /0,12-0,39/	$0,35 \pm 0,03$ /0,03-0,14/
	48	$8,93 \pm 2,54$ /5,33-17,02/	$1,55 \pm 0,43$ /0,90-2,52/	$0,09 \pm 0,05$ /0,04-0,23/	$0,18 \pm 0,10$ /0,03-0,43/	$0,07 \pm 0,03$ /0,01-0,16/
	64	$7,67 \pm 1,99$ /5,33-12,44/	$1,58 \pm 0,38$ /0,93-2,26/	$0,08 \pm 0,04$ /0,04-0,21/	$0,23 \pm 0,05$ /0,17-0,35/	$0,35 \pm 0,02$ /0,07-0,15/
XIV /n=15/	0	$5,49 \pm 1,30$ /3,88-9,10/	$1,31 \pm 0,34$ /0,84-2,05/	$0,07 \pm 0,02$ /0,03-0,12/	$0,14 \pm 0,04$ /0,11-0,22/	$0,07 \pm 0,01$ /0,04-0,10/
	48	$8,71 \pm 2,81$ /3,92-17,20/	$1,39 \pm 0,49$ /0,84-2,95/	$0,09 \pm 0,02$ /0,05-0,13/	$0,13 \pm 0,04$ /0,07-0,25/	$0,06 \pm 0,01$ /0,04-0,09/
	64	$6,88 \pm 1,85$ /4,26-12,21/	$1,42 \pm 0,48$ /0,92-2,44/	$0,07 \pm 0,02$ /0,04-0,11/	$0,13 \pm 0,03$ /0,09-0,23/	$0,06 \pm 0,01$ /0,03-0,09/

Różnice istotne pod względem statystycznym: grupa kontrolna—I doba zawału mózgu: a — $p < 0,05$; grupa kontrolna—XIV doba zawału mózgu: b — $p < 0,05$; I doba—XIV doba zawału mózgu: c — $p < 0,05$.

Statistically significant differences: control group — Ist 24 hrs of cerebral infarction: a — $p < 0,05$; control group — XIVth day of infarction: b — $p < 0,05$; Ist 24 hrs — XIVth 24 hrs of cerebral infarction: c — $p < 0,05$.

kontrolnej u 9 chorych oraz w 64 min. próby — u 11 osób. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy średnimi wartościami uzyskanymi w poszczególnych czasach próby obciążenia glukozą ($p > 0,05$).

W XIV dobie u 9 (spośród 15) chorych stężenia LA we krwi przed obciążeniem glukozą przewyższały największą wartość kontrolną. Po dożylnym podaniu glukozy stężenia omawianego metabolitu we krwi były większe od najwyższej wartości kontrolnej u 4 chorych w 48 min. oraz u 5 — w 64 min. próby obciążenia. Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy średnimi stężeniami LA we krwi chorych w poszczególnych czasach badania ($p > 0,05$). Stężenia LA we krwi chorych, stwierdzone w I i XIV dobie, nie różniły się w sposób istotny pod względem statystycznym ($p > 0,05$).

Kwas pirogronowy (PA). W I dobie choroby przed obciążeniem glukozą stężenia PA we krwi wszystkich 20 pacjentów mieściły się w zakresie kontrolnym. W 48 min. po próbie obciążenia u 11 chorych stwierdzono stężenia PA przewyższające największą odpowiadającą im wartość kontrolną; w 64 min. próby taką zmianę stwierdzono u 1 chorego.

Stężenia uzyskane w poszczególnych etapach badania nie różniły się w sposób istotny ($p > 0,05$).

W XIV dobie choroby przed obciążeniem glukozą oraz w 64 min. po obciążeniu stężenia PA we krwi wszystkich 15 pacjentów mieściły się w zakresie kontrolnym. Natomiast w 48 min. próby obciążenia glukozą stężenia PA we krwi 9 chorych przewyższały największą, odpowiadającą im, wartość kontrolną. Nie stwierdzono znamiennych różnic w stężeniach PA we krwi w poszczególnych czasach próby obciążenia ($p > 0,05$). Średnie stężenia PA we krwi, uzyskane w XIV dobie, nie różniły się od tych, które uzyskano w I dobie choroby ($p > 0,05$).

Kwas 3-hydroksymasłowy (3-HB). W I dobie przed obciążeniem glukozą stężenia 3-HB we krwi 16 (spośród 20) chorych przewyższały największą wartość kontrolną. W 48 min. po obciążeniu stężenia omawianego metabolitu we krwi 15 pacjentów były większe od najwyższej odpowiadającej im wartości kontrolnej; w 64 min. próby zmianę taką wykazano u 11 osób. Okazało się, że przeciętne stężenie 3-HB we krwi w 64 min. po dożylnym podaniu glukozy było istotnie mniejsze od stężenia wyjściowego ($p < 0,05$).

W XIV dobie we krwi 7 chorych (spośród 15) przed obciążeniem glukozą, 8 chorych w 48 min. po obciążeniu oraz 1 chorego w 64 min. po dożylnym podaniu glukozy stwierdzono stężenia 3-HB przewyższające największe odpowiadające im wartości kontrolne. Wykazano, że przeciętne stężenie 3-HB we krwi, uzyskane w 64 min. próby obciążenia glukozą, było znamienne mniejsze od wartości wyjściowej ($p < 0,05$). Średnie stężenia 3-HB we krwi przed obciążeniem glukozą oraz w 64 min. po obciążeniu w omawianej dobie choroby okazały się istotnie mniejsze od tych, które wykazano w I dobie ($p < 0,05$).

Kwas acetoctowy (AcAc). W I dobie choroby przed obciążeniem glukozą stężenia AcAc we krwi 12 (spośród 20) osób przewyższały największą wartość kontrolną. Po dożylnym podaniu glukozy stężenie AcAc większe od najwyższej odpowiadającej wartości kontrolnej wykazano u 13 chorych w 48 min. próby obciążenia oraz u 3 w 64 min. Przeciętne stężenie AcAc, uzyskane w 48 min. próby obciążenia glukozą, okazało się znamienne mniejsze od tego, które wykazano przed obciążeniem ($p < 0,05$).

W XIV dobie choroby u 5 (spośród 15) osób stężenia AcAc we krwi przed próbą obciążenia glukozą przewyższały największą wartość kontrolną. W 48 min. po dożylnym podaniu glukozy we krwi 7 pacjentów stwierdzono stężenia AcAc większe od najwyższej odpowiadającej im wartości kontrolnej, natomiast wszystkie wartości uzyskane w 64 min. próby obciążenia mieściły się w zakresie kontrolnym. Okazało się, że

przeciętne stężenia AcAc we krwi, stwierdzone w 48 i 64 min. próby obciążenia glukozą, były znamienne mniejsze od tego, które wykazano przed obciążeniem ($p < 0,05$).

OMÓWIENIE

Przedstawione wyniki badań potwierdzają wcześniej poznany przez nas fakt (2—4, 8, 10), że w najwcześniejszym okresie udaru mózgu występuje zmniejszenie tolerancji glukozy, nasilenie beztlenowej przemiany tego substratu, sprzyjającej gromadzeniu się we krwi kwasu mlekowego i pirogronowego, oraz zaburzenia przemiany ciał ketonowych, łączące się z ketonemią. Z własnych wcześniejszych spostrzeżeń wiadomo, że wymienione zaburzenia osiągają największe nasilenie w pierwszych 3 dobach ostrego naczyniowego uszkodzenia mózgu, jednak utrzymują się u części chorych także w końcu pierwszego tygodnia choroby.

Ustalenia, dokonane na podstawie badań prowadzonych w I i XIV dobie zawału mózgu, pozwalają przyjąć, że u chorych zaburzenia przemiany węglowodanowej mogą występować także po upływie 14 dni od początku choroby, a więc po ustąpieniu najbardziej burzliwych zaburzeń vegetatywnych; u części chorych — także po zmniejszeniu się somatycznych następstw uszkodzenia mózgu.

Wydaje się, że w końcu drugiego tygodnia u chorych z zawałem mózgu występuje wyraźne usprawnienie metabolizmu ketokwasów, głównie w zakresie kwasu 3-hydroksymasłowego, oraz aktywacja tlenowej przemiany glukozy, co znajduje potwierdzenie w sprawniejszym metabolizowaniu kwasu mlekowego po obciążeniu chorych glukozą. Można wskazać na zbieżność niektórych wyników uzyskanych po obciążeniu glukozą osób kontrolnych oraz chorych z zawałem mózgu w XIV dobie choroby, co z jednej strony, jak się zdaje, wskazuje na rolę zdrowienia w ustępowaniu badanych zaburzeń, z drugiej — na udział czynników fizjologii późnego wieku w patogenezie ujawnionych zmian biochemicznych u badanych obydwu grup (miażdżycy). Niektórzy badacze wykazali obecność zaburzeń przemiany glukozy i ciał ketonowych u osób z procesem miażdżycowym (7, 12).

PIŚMIENNICTWO

1. Hultman E.: Principles and Methods. [w:] Clinical Biochemistry. Vol. II. Red.: H. Ch. Curtius, M. Roth, W. de Gruyter. Berlin—New York 1974.
2. Kawiak W., Stelmasiak Z.: Dożylna próba tolerancji glukozy u chorych z udarem mózgu. Neur. Neurochir. Pol. 2, 147, 1967.

3. K a w i a k W. i wsp.: Stężenie kwasu mlekowego w krwi żyłnej chorych z udarem mózgu. *Neur. Neurochir. Pol.* 6, 781, 1974.
4. K a w i a k W. i wsp.: Stężenie kwasu pirogronowego w krwi żyłnej chorych z udarem mózgu. *Neur. Neurochir. Pol.* 1, 19, 1976.
5. K a w i a k W. i wsp.: Stężenie glukozy, kwasu pirogronowego i kwasu mlekowego w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z zawałem mózgu. *Neur. Neurochir. Pol.* 4, 373, 1978.
6. K a w i a k W. i wsp.: Stężenia glukozy, kwasu mlekowego i pirogronowego w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z zawałem mózgu po dożylnym obciążeniu glukozą. *Neur. Neurochir. Pol.* 5, 499, 1980.
7. L i p o w i e c k i B. M.: Kietonowyje tieła kak pokazateli' lipidnogo obmienu u zdorovykh lic i bolnykh artierosklerozom w usłowijach gołodanija i piszczewykh nagruzok. *Tier. Arch.* 67, 98, 1975.
8. N o w i c k i J.: Zachowanie się ciał ketonowych i niektórych wskaźników przemiany węglowodanowej we krwi chorych z różnymi postaciami udarów mózgu. *Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D* 40, 257, 1985.
9. N o w i c k i J.: Zachowanie się ciał ketonowych i niektórych wskaźników przemiany węglowodanowej w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z różnymi postaciami udarów mózgu. *Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D* 40, 267, 1985.
10. N o w i c k i J.: Zachowanie się ciał ketonowych i niektórych wskaźników przemiany węglowodanowej we krwi chorych z różnymi postaciami udarów mózgu pod wpływem dożylnego obciążenia glukożą. *Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D* 40, 275, 1985.
11. O k t a b a W.: *Elementy statystyki matematycznej i metodyka doświadczalnictwa.* PWN, Warszawa 1974.
12. P o n o m a r i o w a E. W.: Kietonowyje tieła w krwi u bolnykh artierosklerozom i ich izmieniennija pri lečenii jodom. *Tier. Arch.* 25, 45, 1963.

Otrzymano 18 IV 1985.

РЕЗЮМЕ

Насыщенность глюкозой, а также молочной, пировиноградной, 3-оксимасляной и ацетоуксусной кислотами определяли в крови у 20 больных с мозговым инфарктом на 1 сутки болезни, у 15 больных на 14 сутки болезни и у 10 контрольных лиц. Исследования были проведены перед, и в 48 и 60 минут после внутривенной нагрузки 60 см³ 40% раствором глюкозы. Показано, что у больных с мозговым инфарктом расстройтва углеводного обмена могут выступать тоже после 14 дней с начала болезни. Однако мы думаем, что в конце второй недели у больных с мозговым инфарктом наступает активизация кислородного обмена глюкозы, что находит подтверждение в лучшем обмене молочной кислоты после введения глюкозы (схожесть с результатами в контрольной группе). В конце второй недели мозгового инфаркта можно заметить улучшение обмена кетонových тел, особенно 3-оксимасляной кислоты.

SUMMARY

The glucose, lactic, pyruvic, acetoacetic and 3-hydroxybutyric acids concentrations were determined in the blood of 20 patients with cerebral infarction on the first 24 hours and in the blood of 15 patients on the 14th day of the disease. The obtained results were compared with 10 controls. The levels of the above substances were determined before and in the 48th and 64th minutes after intravenous administration of 60 cm³ load of 40% glucose. It was found that in the patients with cerebral infarction carbohydrate metabolism disorders may occur still after the 14th day of disease. It seems that in the end of the second week in the patients with cerebral infarction oxygenation of glucose metabolism activates, which is confirmed by the improving metabolism of lactic acid after glucose load. The improvement of ketone bodies metabolism, especially of 3-hydroxybutyric acid is observable in the second week of cerebral infarction.