

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

Barbara CHMIELEWSKA, Tomasz HASIEC,
Ewa BELNIAK-LEGIEĆ

**Zawartość glukozy, glikozylowanej hemoglobiny i fruktozaminy we krwi chorych
z krwotokiem mózgowym w ostrym okresie choroby**

The Concentration of Glucose, Fructosamine and Glucosylated Hemoglobin in Blood of
Patients with Cerebral Haemorrhage at an Early Stage of Their Illness

U 21 chorych z krwotokiem śródmózgowym, potwierdzonym w tomograficznym badaniu komputerowym (TK) głowy, oznaczono glikemię na czczo w początkowej fazie choroby oraz ustalono średnie glikemie w okresie poprzedzającym wystąpienie udaru na podstawie zawartości we krwi białek glikozylowanych: fruktozaminy (FA) i glikozylowanej hemoglobiny (HbA1). Wykazanie prawidłowych poziomów FA i HbA1 we krwi badanych przemawiało za tym, że w okresie odpowiednio 2—3 tygodni oraz 2—3 miesięcy przed wystąpieniem u nich udaru mózgu średnie stężenia glukozy we krwi były prawidłowe. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy glikemią na czczo u pacjentów w stanie średnio ciężkim z dobrym rokowaniem a zawartością glukozy we krwi pacjentów w stanie ciężkim, którzy zmarli.

Cukrzyca zwiększa częstość uszkodzeń serca, naczyń oraz istotnie przyczynia się do zachorowań na udar mózgu. Ryzyko udaru u diabetyków jest dwukrotnie większe, a w zawałach o mechanizmie zakrzepowo-zatorowym 2,5 oraz 3,6 razy większe odpowiednio u kobiet i mężczyzn w porównaniu z osobami, u których metabolizm węglowodanów jest prawidłowy (3, 5). Współistnienie cukrzycy pogarsza również przebieg udaru oraz rokowanie co do odzyskania utraconych funkcji i przeżycia (1).

Ostrej fazie udaru mogą towarzyszyć różnorodne zaburzenia metaboliczne, także hiperglikemia u osób nie chorujących na cukrzycę. Stwierdzono, że znaczna glikemia w początkowym okresie udaru koreluje z rozległością uszkodzenia anatomicznego mózgu oraz z niekorzystnym rokowaniem (6). Jednak nie uzyskano jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy hiperglikemia jest czyn-

nikiem pierwotnie warunkującym rozległość uszkodzenia mózgu, czy też następstwem, którego skutkiem jest upośledzenie regulacyjnego oddziaływania mózgu na ogólnoustrojowe przemiany metaboliczne. Większość dotychczasowych obserwacji dotyczy niedokrwiennej postaci udaru mózgu. Opracowania analizujące znaczenie przemiany glukozy w okresie poprzedzającym wystąpienie krwotoku mózgowego są nieliczne.

Glukoza ma zdolność reagowania z wolnymi grupami aminowymi białek. Nasilenie nieenzymatycznej glikozylacji jest wprost proporcjonalne do poziomu glikemii i czasu jej trwania. Na podstawie stężeń glikozylowanych białek we krwi można ocenić średnie glikemie w okresie ich półtrwania (2, 15).

Celem pracy było określenie średnich glikemii u chorych przed wystąpieniem krwotoku mózgu w ostrym okresie choroby na czczo oraz ustalenie zależności wyników oznaczeń z klinicznym przebiegiem i rokowaniem w najwcześniejszym okresie choroby. Jako retrospektywne wskaźniki glikemii przyjęto stężenia glikozylowanej albuminy — fruktozaminy (FA) oraz glikozylowanej hemoglobiny (HbA1) we krwi badanych. HbA1 odzwierciedla średnią glikemię w okresie 2—3 miesięcy, a FA — na przestrzeni ostatnich 2—3 tygodni poprzedzających badanie.

MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono u 21 chorych nie przekraczających 75 roku życia, hospitalizowanych z powodu pierwszorazowego pierwotnego krwotoku śródmózgowego w obszarze unaczynienia tętnicy szyjnej wewnętrznej. Rozpoznanie kliniczne potwierdzono badaniem TK w ciągu 72 godz. od zachorowania. Pacjentów wybrano spośród leczonych w ciągu 4 miesięcy 112 przypadków udaru mózgu, po wyłączeniu zawałów, krwotoków podnamiotowych, krwotoków z anomalii naczyniowych oraz krwotoków jednocześnie śródmiażdżowych i do przestrzeni płynowych mózgu. Nie uwzględniono także chorych z niedokrwistością, hipoproteinemią i niewydolnością nerek. Ze względu na małą liczebność grupy pacjentów z krwotokiem obciążonych cukrzycą (3 przypadki) ocenę statystyczną ostatecznie ograniczono do chorych bez zaburzeń przemiany węglowodanowej. Wyróżniono dwie podgrupy: do jednej zaliczono chorych w stanie średnio ciężkim, z przeżyciem 30 dni i uzyskaniem w tym czasie poprawy klinicznej i regresji zmian w obrazie TK (10 osób), a do drugiej — chorych w stanie początkowym ciężkim z postępującą ewolucją choroby doprowadzającą do zgonu (11 osób).

Do oceny stanu klinicznego zastosowano skalę punktową określającą nasilenie niedowładu kończyn (0 — brak, 1 — minimalne, 2 — średnie osłabienie siły, 4 — porażenie) według Murrusa i wsp. (10), poszerzoną o ocenę funkcji korowych i ogólnomózgowych (0 — brak, 1 — umiarkowane zaburzenie świadomości, mowy lub gnozzji, 2 — afazja lub utrata przytomności) oraz pniowych (0 — brak, 1 — umiarkowane, 2 — nasilone zaburzenia oddychania, regulacji krążenia, porażenia nn. opuszkowych). Pacjenci uzyskujący do 4 punktów byli zaliczani do grupy I, powyżej 4 — do grupy II. Ocenę kliniczną przeprowadzono w I, VII, XIV, XXI i XXVIII dobie leczenia programowanego według ogólnie przyjętych zasad. Grupę kontrolną stanowili pacjenci leczeni z powodu przewlekłych dolegliwości bólowych kostno-stawowych na tle osteoporozy lub zmian zwyrodnieniowo-wytwórczych kręgosłupa, nie chorujący na cukrzycę.

Oznaczenia zawartości glukozy, HbA1 i FA przeprowadzono we krwi żyłnej, pobranej po co najmniej 8-godzinnej przerwie nocnej w stosowaniu leków, płynów infuzyjnych i jedzenia, po 12—48 godz. od zachorowania.

Stężenia glukozy oznaczono metodą enzymatyczną z użyciem oksydazy glukozy, korzystając z zestawów odczynników i roztworów wzorcowych firmy Cormay. Wartości prawidłowe mieszczą się w przedziale 60—105 mg%.

Oznaczenia stężeń fruktozaminy przeprowadzono przy pomocy zestawów diagnostycznych (Test-Combination Fructosamine) firmy Boehringer Mannheim Diagnostica według metody Johnsona (4), która wykorzystuje zdolności redukcyjne fruktozaminy w stosunku do błękitu nitrotetrazolinowego (NBT) w środowisku zasadowym. Wartości prawidłowe nie przekraczają 285 $\mu\text{mol/l}$.

Stężenia HbA1 oznaczano metodą Schneka i Schroedera (14) w mikrokolumnach jonowymiennych wchodzących w skład zestawów diagnostycznych firmy Boehringer Mannheim (Test-Combination Hemoglobin A1). Całkowita zhemolizowana hemoglobina jest wiązana przez wymiennik jonowy, po czym wyodrębniana w formie frakcji. Frakcja HbA1 stanowi odsetek absorpcji Hb całkowitej. U osób z prawidłową przemianą glukozy zawartość HbA1 stanowi 5—8% Hb całkowitej, natomiast wartości 8—10% stwierdza się u chorych z cukrzycą wyrównaną, a stężenia przekraczające 10% — u chorych z zaburzeniem kontroli cukrzycy.

Uzyskane wyniki pomiarów zestawiono w postaci wartości średnich w poszczególnych grupach chorych i opracowano statystycznie przy pomocy testu *t* Studenta, według wzoru dla zmiennych niepołączonych. Za poziom istotności różnic przyjęto wartość 0,05.

WYNIKI BADAŃ WŁASNYCH

Spośród ponad 100 chorych z udarem mózgu spełniających kryteria diagnostyczne i założenia badań własnych wybrano 24 przypadki pierwotnego krwotoku mózgu: 21 pacjentów bez cukrzycy i 3 pacjentów z cukrzycą typu II (w tym 2 chorych z cukrzycą nowo wykrytą). Ze względu na małą liczbę chorych z krwotokiem mózgu z cukrzycą nie uwzględniono wyników oznaczeń dotyczących tych chorych w opracowaniu rezultatów.

Okolo 20% częstość postaci krwotocznej udaru mózgu w analizowanej przez nas grupie chorych z udarem mózgu odpowiadała ustaleniom epidemiologicznym.

Średni wiek pacjentów z ciężką postacią krwotoku (68,5) był zbliżony do wieku osób kontrolnych (65,9), a był średnio o 13 lat większy w porównaniu z tym, jaki stwierdzono u chorych z krwotokiem śródmózgowym dobrze rokującym (55,5).

U 100% chorych z krwotokiem lżejszym (grupa I) i u 82% chorych z postacią źle rokującą (grupa II) istniało nadciśnienie tętnicze oraz odpowiednio u 80% i u ponad 90% stwierdzono hipercholesterolemię.

U 10% chorych z krwotokiem o lżejszym przebiegu i u 64% pacjentów w stanie ciężkim stwierdzono cechy przerostu lewej komory serca. W grupie I 30% chorych leczyło się uprzednio z powodu choroby wieńcowej lub przeżyło zawał serca, natomiast w grupie II chorzy tacy stanowili 54%.

W grupie I 20% chorych, a w grupie II 27% chorych przeżyło przemijające niedokrwienie mózgu (TIA).

Wartości hematokrytu, hemoglobiny, mocznika, kreatyniny, trombocytów we krwi oraz parametry krzepliwości krwi (czas k—k, protrombinowy, INR) u chorych w obu grupach były prawidłowe.

Badanie TK przeprowadzone w podgrupie krwotoków dobrze rokujących wykazało obecność pojedynczego małego lub średniego krwiaka zlokalizowanego w strukturach głębokich jąder podstawy mózgu lub w istocie białej okolicy przykomorowej, z częściowym uciśnięciem tożstronnej komory bocznej i z niewielką strefą obrzęku. W podgrupie krwotoków ciężkich stwierdzono rozległy obszar krwotoczny, a u 2 chorych — 2 krwiaki, znaczny obrzęk mózgu oraz efekt masy w postaci zaciśnięcia i przemieszczenia układu komorowego.

W grupie krwotoków ciężkich 64% chorych zmarło w ciągu 7 dni wskutek powiększenia się obszaru pierwotnego uszkodzenia i obrzęku oraz przemieszczeń wewnątrzczaszkowych lub wskutek przebicia krwiaka do przestrzeni płynowych, co ustalono na podstawie obserwacji klinicznej oraz badania TK. Po upływie 2 lub 3 tygodni wskutek powikłań ogólnych (jak sepsa czy zespół mózgowo-sercowy) zmarło 36% pacjentów.

Stężenie glukozy na czczo we krwi osób kontrolnych wynosiło średnio 91,4 mg% ($\pm 14,8$) i odpowiadało ogólnie przyjętym normom.

U chorych z krwotokiem mózgu w ostrym okresie choroby stwierdzono zwiększenie glikemii na czczo. W grupie udaru średnio ciężkiego glikemia wynosiła średnio 120,9 mg% ($\pm 37,3$), a w grupie chorych z krwotokiem mózgu o ciężkim przebiegu 117,5 mg% ($\pm 35,3$). Wartości glikemii stwierdzone w obu podgrupach badanych istotnie przekraczały zakres wartości prawidłowych. Zwiększenie glikemii nie było wprost proporcjonalne do ciężkości stanu klinicznego i niepomyślnego rokowania co do przeżycia udaru.

Stężenie fruktozaminy we krwi osób kontrolnych wynosiło 220,19 $\mu\text{mol/l}$ ($\pm 124,5$), we krwi chorych ze średnio ciężkim krwotokiem — 194,5 $\mu\text{mol/l}$ ($\pm 161,9$), a u chorych z ciężkim krwotokiem mózgowym — 245,7 $\mu\text{mol/l}$ ($\pm 91,6$). Wyniki tych oznaczeń znajdowały się w przedziale wartości prawidłowych.

Stężenia glikozyłowanej hemoglobiny wynosiły: w grupie osób kontrolnych — 6,72% ($\pm 0,77$), w grupie krwotoków średnio ciężkich — 7,41% ($\pm 1,60$), a u chorych z ciężkim krwotokiem mózgowym — 7,27% ($\pm 1,65$). Wyniki tych oznaczeń nie przekraczały granicznych wartości stężeń HbA1 we krwi osób wykazujących prawidłowe średnie wartości glikemii (7,5%) w okresie 2—3 miesięcy przed badaniem (tab. 1).

OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

Zależności pomiędzy hiperglikemią a rokowaniem w udarze mózgu nie są w pełni wyjaśnione. W badaniach eksperymentalnych uzyskano rezultaty zarówno potwierdzające, że hiperglikemia zwiększa obszar niedokrwiennego

Tab. 1. Średnia zawartość glukozy, FA, HbA1 we krwi osób kontrolnych oraz chorych z krwotokiem mózgowym w stanie średnio ciężkim (grupa I) i ciężkim (grupa II)
 Mean content of glucose, FA, HbA1 in blood of control persons and in blood of patients with cerebral haemorrhage in medium-severe state (group I) and in severe state (group II)

Grupa	Glukoza	FA	HbA1
	mg%	μmol/l	%
Kontrolna	91,38	220,19	6,72
I	120,90	194,50	7,41
II	117,55	245,70	7,27

uszkodzenia mózgu (13), jak i podkreślające jej wpływ neuroprotektyny wobec tkanki mózgowej (7).

W wielu obserwacjach klinicznych stwierdzono także znaczny (6—42%) odsetek chorych z cukrzycą nowo wykrytą wśród chorych hospitalizowanych z powodu udaru mózgu, szczególnie udaru niedokrwiennego (12). Okoliczności te utrudniają ustalenie związków pomiędzy glikemią a przebiegiem klinicznym udaru, wczesnym i odległym rokowaniem oraz rozstrzygnięcie, który z czynników — przemijająca hiperglikemia stresowa czy następstwa długotrwałej hiperglikemii w cukrzycy — ma wpływ decydujący.

Wcześniej doniesienia podkreślały, że tzw. niemetaboliczne następstwa cukrzycy, a zwłaszcza angiopatia, hipercholesterolemia, zmiany własności reologicznych krwi i krzepliwości, stanowią nie tylko czynnik zwiększonego ryzyka udaru, ale w większym stopniu decydują o klinicznym przebiegu i rokowaniu aniżeli przemijająca reaktywna hiperglikemia, stanowiąca odpowiedź na zwiększenie stężenia kortyzolu we krwi, które w ostrym okresie udaru mózgu występuje zarówno u diabetyków, jak i u nie chorujących na cukrzycę (11).

Mohr i wsp. (9) nie potwierdzili wprawdzie niekorzystnego wpływu hiperglikemii występującej w ostrej fazie udaru na rozległość uszkodzenia mózgu i przebieg kliniczny, ale ustalili taką zależność w odniesieniu do wskaźnika śmiertelności.

Badania uwzględniające retrospektywną ocenę glikemii w okresie przedudarowym prowadzone są od niedawna. Woo i wsp. (16) wykazali, że nie tyle współistnienie cukrzycy, ile reaktywna hiperglikemia wpływa na zwiększenie śmiertelności w udarze. Kiers i wsp. (6) na podstawie stężenia HbA1 przed zachorowaniem na udar mózgu przeprowadzili porównania u diabetyków, chorych z cukrzycą niejawną oraz u osób euglikemicznych i nie znaleźli różnic co do typu i lokalizacji uszkodzenia mózgu, natomiast u pacjentów z hiperglikemią zarówno reaktywną, jak i związaną z cukrzycą stwierdzili cięższy przebieg kliniczny i większy współczynnik zgonów, także wówczas, gdy z analizy wyłączono przypadki krwotoku mózgu.

Również Murros i wsp. (10) nie stwierdzili istotnego wpływu wcześniejszej hipoglikemii na ciężkość udaru, nasilenie objawów ubytkowych i śmiertelność w okresie 3 miesięcy od zachorowania. Natomiast u pacjentów euglikemicznych w okresie przedudarowym nasilenie hiperglikemii w ostrej fazie zawału wykazywało dodatnią korelację z nasileniem niedowładu, zespołem trwających objawów ubytkowych lub zgonem. Stwierdzono także zależność między hiperglikemią a wielkością obszaru uszkodzenia mózgu.

W badaniach własnych nie wykazaliśmy u chorych z krwotokiem mózgowym zaburzeń przemiany glukozy w okresach bezpośrednio poprzedzających zachorowanie (3 tyg.) i odleglejszych (3 mies.). U pacjentów z cukrzycą krwotoczna postać udaru mózgu występowała rzadziej (5, 6, 12). Mierne zwiększenie glikemii, jakie stwierdzono w ostrym okresie choroby, stanowiło raczej reaktywne zaburzenie metabolicznych torów glukozy w odpowiedzi na uszkodzenie mózgu. Nasilenie hiperglikemii u naszych chorych nie różniło się zależnie od przebiegu klinicznego krwotoku mózgowego i od rokowania co do przeżycia. Natomiast w obserwacjach Melamed (8) reaktywna hiperglikemia występowała częściej i w większym nasileniu u pacjentów z krwotokiem niż u chorych z zawałem mózgu oraz wiązała się z pogorszeniem rokowania.

Jakkolwiek obserwowano znaczne podobieństwo cech topograficznych krwiaków śródmózgowych u naszych chorych zaliczonych do grupy I i II (uszkodzenia podkorowe, zwykle głębokie, w obszarze unaczynienia przez tętnice przesywające, odchodzące od t. mózgu środkowej), to jednak u pacjentów w stanie ciężkim stwierdzano większy obszar pierwotnego uszkodzenia, znaczną strefę obrzęku, częstszy efekt zaciśnięcia i przemieszczenia układu komorowego oraz części mózgu.

Murros (10) stwierdził związek hiperglikemii w ostrej fazie zawału mózgu z rozmiarami uszkodzenia mózgu, jednak tylko w odniesieniu do ognisk korowych. Natomiast u chorych z zawałem w strukturach głębokich mózgu nie obserwował różnicowania wartości glikemii, być może, w związku ze zbliżoną wielkością ognisk zawałowych.

U naszych pacjentów z krwotokiem mózgu nie stwierdziliśmy istotnych związków hiperglikemii z rozwojem stanu klinicznego chorych oraz z wynikami badań TK. Badania TK mózgu wykonywano z opóźnieniem w stosunku do oznaczeń biochemicznych, wynoszącym od 24 do 72 godz., co może tłumaczyć rozbieżności pomiędzy umiarkowaną hiperglikemią a w pełni wykształconym zespołem następstw strukturalnych po rozległym krwotoku mózgu.

U pacjentów z rozleglejszym krwotokiem mózgu i złym rokowaniem dotyczącym przeżycia stwierdziliśmy, poza nadciśnieniem tętniczym, także częściej hipercholesterolemię oraz następstwa miażdżycy w układzie sercowo-naczyniowym. Wydaje się, że większe uszkodzenie miażdżycowe układu sercowo-naczyniowego, także naczyń mózgowych, oraz późniejszy wiek chorych istotnie przyczyniają się do niekorzystnego rokowania w grupie udarów ciężkich

anizeli hiperglikemia, nawet jeśli nastąpiło jej zwiększenie wraz z powiększeniem się obszaru pierwotnego uszkodzenia mózgu.

Wnioski

1. W ostrym okresie krwotoku śródmózgowego występowała umiarkowana hiperglikemia, której wartości nie były zależne od wielkości obszaru krwotocznego uszkodzenia mózgu, stanu klinicznego oraz rokowania dotyczącego ewolucji choroby i przeżycia.

2. Na podstawie badań retrospektywnych nie wykazano hiperglikemii w okresach 3 tygodni i 3 miesięcy poprzedzających wystąpienie krwotoku śródmózgowego zarówno u chorych w stanie średnio ciężkim, pomyślnie rokujących, jak i u chorych w stanie ciężkim z niepomyślnym rokowaniem.

3. U większości chorych z krwotokiem śródmózgowym występowało nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia i następstwa miażdżycy serca.

PIŚMIENNICTWO

1. Asplund K. i wsp.: The natural history of stroke in diabetic patients. *Acta Med. Scan.* **207**, 417, 1980.
2. Ciechanowski K., Ciechanowicz A.: Wpływ krótkotrwałych zmian glikemii na glikozylację albumin *in vitro* i *in vivo*. *Diagn. Lab.* **29**, 31, 1993.
3. Gorelick P. B.: Stroke prevention. *Arch. Neurol.* **52**, 347, 1995.
4. Johnson N. R. i wsp.: Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosyl protein. An index of diabetic control. *Clin. Chim. Acta* **127**, 87, 1982.
5. Kannel W. B., McGee D. L.: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* **241**, 2035, 1979.
6. Kires L. i wsp.: Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **55**, 263, 1992.
7. Kraft S. A. i wsp.: Effect of hyperglycaemia on neuronal changes in rabbit model of focal cerebral ischemia. *Stroke* **21**, 447, 1990.
8. Melamed E.: Reactive hyperglycaemia in patients with acute stroke. *J. Neurol. Sci.* **29**, 267, 1976.
9. Mohr J. P. i wsp.: Approches to pathophysiology of stroke through the NINCDS data bank. Cerebrovascular diseases, Fourteenth research (Princeton-Williamsburg) conference. Raven Press 63, New York 1985.
10. Murros K. i wsp.: Blood glucose, glycosylated haemoglobin and outcome of ischemic brain infarction. *J. Neurol. Sci.* **111**, 59, 1992.
11. Murros K. i wsp.: Serum cortisol and outcome of ischemic brain infarction. *J. Neurol. Sci.* **116**, 12, 1993.
12. Oppenheimer S. M. i wsp.: Diabetes mellitus and early mortality from stroke. *BMJ* **291**, 1014, 1985.
13. Pusinelli W. A. i wsp.: Moderate hyperglycaemia augment ischemic brain damage: a neuropathologic study in the rat. *Neurology* **32**, 1239, 1982.

14. Schnek A. G., Schroeder W. A.: The reaction between the minor components of whole normal human adult hemoglobin as isolated by chromatography and stroke block electrophoresis. *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1472, 1961.
15. Strojek K., Pietraszek F.: Wartość oznaczania stężenia fruktozaminy w surowicy u ciężarnych chorych na cukrzycę do oceny stopnia wyrównania glikemii. *Pol. Tyg. Lek.* **17—18**, 307, 1991.
16. Woo J. i wsp.: The influence of hyperglycaemia and diabetes mellitus in immediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch. Neurol.* **47**, 1174, 1990.

Otrzymano 1995.08.23

SUMMARY

The level of glucose, fructosamine (FA), glucosylated hemoglobin (HbA1) was determined for 21 patients with cerebral haemorrhage at an early stage of their illness. The correct level of FA and HbA1 shows that in the period of 2—3 weeks and 2—3 months before the stroke the average level of glucose in blood was normal. No significant differences of glucose concentration with respect to patients with a good prognosis and patients with a bad prognosis were found.