

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Zbigniew Stelmasiak

BARBARA CHMIELEWSKA, TOMASZ HASIEC,
EWA BELNIAK-LEGIEĆ, ZBIGNIEW STELMASIAK

*Przydatność oznaczeń aktualnych i retrospektywnych
stężeń glikemii dla wczesnego rokowania w udarze
mózgu niedokrwiennym w zależności
od współistnienia cukrzycy regulacyjnej*

Usefulness of fasting glycaemia and glycosylated proteins estimation
for early prognosis in ischaemic stroke in diabetics and non-diabetics

Cukrzyca przyspiesza rozwój miażdżycy naczyń, zmiany angiopatyczne obejmują również w znacznym stopniu tętnice szyjne i wewnątrzczaszkowe (4). Przyczynę zgonu co piątego chorego na cukrzycę stanowią naczyniopochodne uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (oun), przede wszystkim zakrzepowo–zatorowy niedokrwienny udar mózgu (num), podczas gdy powikłania krwotoczne są rzadkie (19). Ryzyko num u diabetyków jest u mężczyzn 2,5 oraz u kobiet 3,6x większe w porównaniu z osobami nie chorującymi na cukrzycę (6). Natomiast nie ustalono jednoznacznie, czy współistnienie cukrzycy pogarsza przebieg oraz rokowanie w num dotyczące przeżycia i przetrwania neurologicznego zespołu ubytkowego. Patomechanizmy różnorodnych uszkodzeń w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu cukrzycy są złożone. Również w udarze mózgu u diabetyków, poza udziałem czynników metabolicznych (m.in. zmienność stężeń glikemii, obecność produktów beztlenowej glikolizy i związków ketonowych), podkreśla się znaczenie ujemnych następstw angiopatii mózgowej, pogorszenia właściwości reologicznych krwi oraz zaburzenia autoregulacji krążenia mózgowego (1, 13). Ocenę wpływu hiperglikemii zależnej od cukrzycy na przebieg num utrudnia zjawisko przecukrzenia krwi, występujące we wstępnej fazie udaru również u osób, które nie chorują na cukrzycę. Glukoza wykazuje zdolność *in vivo* do nieenzymatycznego reagowania z wolnymi grupami aminowymi białek wielu tkanek, m. in. zawartych w osoczu oraz komórkach nie podlegających regulacji insulinowej (np. erytrocyty). Stopień glikozylacji zależy od stężeń i czasu trwania hiperglikemii, a zawartość glikozylowanych białek we krwi pozwala na retrospektywne oszacowanie średniej glikemii w okresie ich półtrwania. Stężenie glikozylowanej hemoglobiny (HbA1) określa średnią glikemię w czasie 2–3 miesięcy, a glikozylowanej albuminy – fruktozaminy (FA) – w okresie 2–3 tygodni poprzedzających oznaczenia (16).

Cel pracy stanowiło porównanie bieżącej glikemii w ostrej fazie num z wykładnikami retrospektywnej glikemii (HBA1 i FA) w okresie przedudarowym u chorych bez oraz ze współistnieniem cukrzycy regulacyjnej oraz zależności glikemii z objawami klinicznymi i rokowaniem w okresie miesiąca.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 22 osoby (po 11 kobiet i mężczyzn) w wieku śr. 66,4 lat chorujące na cukrzycę regulacyjną oraz 37 osób (18 kobiet, 19 mężczyzn) w wieku śr. 69,8 lat bez cukrzycy, u których pierwszy raz w życiu wystąpiły objawy dokonanego num w obszarze nadnamiotowym. W grupie chorych z cukrzycą 12 osób stosowało doustne leki hipoglikemizujące, 5 insulinę oraz 5 wyłącznie dietę cukrzycową. Grupę kontrolną stanowiły 22 osoby w wieku śr. 71,5 lat ze spondyloartrozą w okresie bezbólowym. Rozpoznanie num ustalone na podstawie kryteriów klinicznych potwierdzono badaniem KT w czasie 48–72 h od wystąpienia udaru. Chorych z num oraz z num i cukrzycą podzielono na cztery grupy kliniczne w zależności od a) nasilenia deficytu ruchowego we wczesnym okresie udaru, co pozwoliło wyróżnić grupę I – udaru lekkiego i grupę II – udaru ciężkiego oraz b) rokowania, gdzie wyodrębniono grupę III z pomyślnym rokowaniem (przeżycie chorego w okresie 30 dni w szpitalnym stanie neurologicznym lub z regresją objawów ubytkowych) oraz grupę IV – z niepomyślnym rokowaniem (progresja objawów, zgon przed upływem 30 dni). Ocenę stanu pacjentów przeprowadzono w 1, 7, 14 i 28 dobie trwania num. W badaniach wykorzystano 8–punktową skalę deficytu ruchowego u chorych z udarem wg Murros i wsp. (8); 1 punkt w tej skali oznacza minimalne osłabienie siły jednej kończyny, 2 punkty – umiarkowane osłabienie, które umożliwia uniesienie kończyny wbrew sile ciężenia, natomiast 4 punkty – monoplegię. Chorzy uzyskujący od 1 do 4 punktów zaliczani byli do grupy udaru lekkiego, co praktycznie oznaczało wystąpienie u nich deficytu ruchowego od minimalnej monoparezy po umiarkowaną hemiparezę. Chorzy ocenieni w zakresie 5–8 punktów zaliczani byli do grupy udarów ciężkich (monoplegia + znaczna monopareza lub hemiplegia). Podział na grupy kliniczne wykorzystano następnie przy analizowaniu wyników oznaczeń biochemicznych.

W czasie do 48 h od zachorowania oraz po 10 h przerwie nocnej w stosowaniu leków i żywieniu od chorych pobierano próbki krwi żyłnej do oznaczeń aktualnej glikemii oraz HBA1 i FA. Stężenie glukozy oznaczano metodą enzymatycznej oksydacji w zestawach analitycznych firmy Cormay (norma 60 – 105 mg%). Stężenia FA oznaczano metodą redukcyjną fruktozaminy w stosunku do błękitu nitrotetrazolinowego w środowisku zasadowym (5) w zestawach diagnostycznych firmy Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica. U osób zdrowych zawartość FA we krwi nie przekracza 285 $\mu\text{mol/l}$. Zawartość HBA1 oznaczano metodą chromatografii mikrokolumnowej wg Schneka i Schroedera (17) w zestawach firmy Boehringer. U zdrowych frakcja HBA1 stanowi 5 – 8% całkowitej hemoglobiny krwi, wartości od 8 do 10% stwierdza się u chorych z cukrzycą wyrównaną, a przekraczające 10% u chorych z cukrzycą metabolicznie niewyrównaną.

Wyniki oznaczeń zestawiono jako wartości średnie w poszczególnych grupach chorych i opracowano statystycznie testem T Studenta dla zmiennych niepołączonych, przyjmując za istotne różnice przy $p < 0,05$. Wyznaczono współczynniki korelacji dla glikemii bieżącej i retrospektywnej w poszczególnych grupach klinicznych, przy $p < 0,05$.

WYNIKI

W grupie z cukrzycą umiarkowane objawy num stwierdzono u 14 (64%), a ciężkie u 8 osób (36%). 18 chorych (82%) przeżyło okres miesiąca, osiągając zmniejszenie objawów, a 4 chorych (18%) zmarło z powodu powikłań ogólnych.

W grupie chorych z num bez cukrzycy proporcje udarów lekkich i ciężkich były podobne (62% vs 38%), natomiast proporcje udarów z przeżyciem lub ze zgonem – mniej korzystne (65% vs 35%). Stężenia glikemii bieżącej u chorych z num oraz num i współistniejącą cukrzycą analizowano w poszczególnych podgrupach klinicznych, które wyróżniono ze względu na stwierdzenie różnic w nasileniu początkowych objawów udaru (deficytu ruchowego) oraz w dalszym przebiegu udaru (przeżycie w ciągu 30 dni). Uwzględniono także zależności pomiędzy 3–tygodniową i 3–miesięczną glikemią retrospektywną a glikemią bieżącą oraz klinicznym stanem chorych z udarem.

U chorych na cukrzycę bieżąca glikemia była istotnie większa niż w grupie kontrolnej i u chorych bez cukrzycy. Zwiększone glikemie stwierdzano również we wszystkich podgrupach chorych z num i cukrzycą. Statystycznie istotną różnicę stężeń glukozy stwierdzono pomiędzy podgrupami chorych z num i cukrzycą w dobrym i ciężkim stanie. Podobna różnica stężeń u chorych z dobrym i niepomyslnym rokowaniem nie była istotna statystycznie. Istotnie różniły się średnie stężenia glikemii bieżącej u chorych z num bez cukrzycy w zależności od nasilenia objawów klinicznych udaru.

U chorych z num i cukrzycą, stężenia HbA1c były istotnie większe niż u chorych z num bez cukrzycy oraz w grupie kontrolnej, odpowiadając wartościom w cukrzycy metabolicznie niewyrównanej. Nie stwierdzono istotnych różnic stężeń HbA1c u chorych z num i cukrzycą w podgrupach w zależności od nasilenia objawów udaru oraz rokowania. Umiarkowane zwiększenie stężeń HbA1c obserwowano także w całej grupie chorych z num bez cukrzycy (u 17 z 37, tj. u 46% chorych HbA1c przekraczała wartość prawidłową) oraz w podgrupach udaru lekkiego i pomyślnie rokującego. Zawartość FA u chorych z num i cukrzycą była zwiększona ponad normę oraz istotnie większa w porównaniu z chorymi bez cukrzycy i z grupą kontrolną. Zwiększone wartości FA stwierdzono także u chorych na cukrzycę w podgrupie udarów lekkich, ciężkich i dobrze rokujących, jednak nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami. U chorych z cukrzycą i niepomyslnym przebiegiem udaru (n=4) stężenie FA było zbliżone do wartości grupy kontrolnej. Wartości FA u chorych z num bez cukrzycy nie różniły się od stężeń w grupie kontrolnej. Współczynniki korelacji HbA1c/glukoza, FA/glukoza, HbA1c/FA w poszczególnych podgrupach klinicznych udaru u diabetyków i chorych nie obciążonych cukrzycą nie były znamienne statystycznie (zestawienia nie zamieszczono).

OMÓWIENIE

Uzyskane wyniki są zgodne z wcześniejszymi spostrzeżeniami o występowaniu hiperglikemii proporcjonalnej do natężenia zaburzeń neurologicznych w początkowym okresie udaru mózgu (2, 12, 15). Według części autorów istnieje również dodatnia korelacja hiperglikemii w ostrej fazie udaru z rokowaniem dotyczącym przeżycia choroby i przetrwania neurologicznych objawów ubytkowych po kilku miesiącach od zachorowania (2, 12). W naszej obserwacji nie znalazło to potwierdzenia w ocenie statystycznej wobec przyjętego wskaźnika rokowniczego, który stanowiło przeżycie wczesnego okresu udaru, tj. jednego miesiąca. Ponadto u części pacjentów bez cukrzycy (tj. u 17 z 37, czyli ok. 46%) stwierdziliśmy umiarkowane zwiększenie stężeń HbA1c przy prawidłowych wartościach FA, świadczące o występowaniu hiperglikemii w okresie dwu–trzech miesięcy poprzedzających udar,

Tab. 1. Średnia zawartość glukozy, HbA1 i FA we krwi osób z grupy kontrolnej chorych z udarem niedokrwinnym oraz udarem niedokrwinnym i cukrzycą
 Mean levels of glucose, HbA1 and FA in the blood of controls, patients with brain infarct and patients with brain infarct and diabetes mellitus

	Grupa kontrolna	Zawał mózgu					Zawał mózgu i cukrzyca				
		ogółem	lekki	ciężki	przeżycie	zgon	ogółem	lekki	ciężki	przeżycie	zgon
N	22	37	23	14	24	13	22	14	8	18	4
%	100	100	62	38	65	35	100	64	36	82	18
Glukoza mg%	91,3	108,2 ⁰	101,5 ⁰	119,1 ^{0*}	102,7	118,3 ⁰	200,8 ^{0*}	169,7 ⁰	251,9 ^{0*}	187,8 ⁰	262,2 ⁰
FA μmol/l	235,5	240,1	255,7	214,6	236,3	247,3	303,9 ^{0#}	293,7	324,6 ⁰	312,8 ⁰	247,3
HbA1	6,7	8,7 ⁰	9,1 ⁰	7,9	8,8 ⁰	8,3 ^{0*}	11,0 ^{0#}	10,8 ⁰	11,3 ⁰	10,8 ⁰	11,9 ⁰

⁰ Różnica istotna statystycznie w stosunku do grupy kontrolnej na poziomie $p < 0,05$

[#] Różnica istotna statystycznie pomiędzy grupami chorych z cukrzycą vs bez cukrzycy; $p < 0,05$

[^] Różnica istotna statystycznie pomiędzy podgrupami udarów lekkich vs ciężkich lub z przeżyciem vs zgonem; $p < 0,05$

jednak nie bezpośrednio przed zachorowaniem. Jest to prawdopodobnie wynik obniżonej tolerancji glukozy w następstwie mniej sprawnych mechanizmów regulujących przemianę węglowodanową u osób starszych. Wiele doniesień podkreśla znaczną częstość występowania zaburzeń glikemii (od 3 do 42% badanych populacji chorych) w okresie przedudarowym u osób, u których dotychczas nie rozpoznano cukrzycy (7, 20). W ostrym okresie num u diabetyków obserwowaliśmy większy stopień hiperglikemii aniżeli u chorych bez cukrzycy. Znacząco większe stężenie glukozy u diabetyków w stanie ciężkim niż w grupie udarów łagodnie przebiegających (przy braku różnic w stężeniach glikemii retrospektywnej) sugeruje, że hiperglikemia początkowego okresu num u diabetyków, podobnie jak u chorych bez cukrzycy, ma pochodzenie ośrodkowe i jest powiązana ze stopniem aktualnego uszkodzenia i zaburzenia funkcji regulacyjnych mózgu. Natomiast nie stwierdziliśmy istotnych statystycznie różnic hiperglikemii u diabetyków z num w grupach klinicznych o odmiennym rokowaniu, co może oznaczać, iż nie ma ona znaczenia rokowniczego we wczesnym okresie udaru. Należy jednak podkreślić małą liczebność porównywanych grup klinicznych, co mogło zaważyć na ocenie statystycznej. Ustalenie ostatecznych wniosków wymaga rozszerzenia obserwacji u większej liczby chorych z num i cukrzycą. Wartości stężeń HbA1 i FA u chorych z cukrzycą świadczyły o niedostatecznym leczeniu choroby przed wystąpieniem udaru. Jednak stężenia te u chorych w stanie ciężkim i lekkim oraz u chorych o odmiennym rokowaniu nie różniły się istotnie, a zatem poprzedzająca cukrzyca nie miała wpływu na początkowy obraz kliniczny i dalszy przebieg udaru mózgu. Od kiedy w badaniach doświadczalnych wykazano, że hiperglikemia nasila stopień uszkodzenia mózgu w warunkach ischemii, podejmowano także obserwacje kliniczne, które nie doprowadziły do jednoznacznych ustaleń (14, 18). Wprawdzie stwierdzono, że znaczna hiperglikemia wstępnej fazy udaru mózgu towarzyszy zmianom rozleglejszym (3, 11, 13) lub głębszemu uszkodzeniu strukturalnemu neuronów (14), jednak nie dowiedziono, że jest ona czynnikiem sprawczym. Przyjmuje się, że przemijająca hiperglikemia w udarze jest zjawiskiem wtórnym hiperkortyzolemii i hiperadrenalinemii w następstwie aktywacji osi podwzgórze–prysadka–nadnercza, a jej natężenie koreluje z intensywnością początkowych objawów klinicznych choroby, dalszym przebiegiem i ostatecznym rokowaniem (10, 11). Murros i wsp. (9) porównywali przebieg num u chorych z prawidłową lub zwiększoną glikemią przedudarową (na podstawie stężeń HbA1c) i nie stwierdzili różnic w nasileniu objawów ogniskowych, lokalizacji i wielkości obszaru niedokrwienia mózgu jak również różnic w nasileniu zespołu ubytkowego i śmiertelności po trzech miesiącach. Jednocześnie u osób bez hiperglikemii w okresie poprzedzającym udar obserwowano dodatnią zależność pomiędzy hiperglikemią początkowej fazy choroby a obszarem niedokrwienia, stopniem niedowładu, rokowaniem, a także dodatnią korelacją pomiędzy hiperglikemią i stężeniem kortyzolu. Podobne wyniki uzyskał Woo i wsp. (20). Natomiast Kiers i wsp. (7) porównywali przebieg udaru u pacjentów bez cukrzycy oraz diabetyków ze zróżnicowanymi stężeniami glikemii i stwierdzili, że zarówno znaczna hiperglikemia w czasie udaru u chorych bez cukrzycy, jak i współistniejąca cukrzyca pogarszają przebieg udaru oraz zwiększają śmiertelność. Wyniki obecnej obserwacji u chorych bez oraz ze współistnieniem cukrzycy, u których wystąpił udar mózgu zakrzepowo–zatorowy zlokalizowany nadnamiotowo, są zbliżone do rezultatów uzyskanych przez Murrosa i wsp. i wskazują na brak wpływu poprzedzającej cukrzycy regulacyjnej oraz związek aktualnej glikemii ze stopniem początkowych zaburzeń neurologicznych. Należy jednak podkreślić, że nasza próba, mimo zasady losowego wyboru, dotyczyła chorych z umiarkowanym nasileniem cukrzycy regulacyjnej, bez uchwytnych następstw narządowych choroby oraz znaczących kryzysów metabolicznych w jej dotychczasowym przebiegu. Różniące się rezultaty badań dotyczących wpływu cukrzycy na przebieg udaru mózgu mogą wynikać m.in. z różnic w stopniu zaawansowania cukrzycy, czego nie odzwierciedlają rutynowe wskaźniki biochemiczne, oceniające wyłącznie zaburzenia metaboliczne.

Oznaczanie glikozylowanych białek we krwi, a zwłaszcza HbA1 u chorych z naczyniowym uszkodzeniem mózgu, poza poznawczą, wydaje się mieć także istotną praktyczną wartość zarówno w wykrywaniu cukrzycy niejawnej, co ma znaczenie w prewencji udaru, jak i w kontroli leczenia cukrzycy u chorych z udarem.

WNIOSKI

1. U znacznego odsetka chorych bez cukrzycy (4%) stwierdzono hiperglikemię w okresie trzech miesięcy poprzedzających num.
2. Hiperglikemia poprzedzająca num nie wpływała na stopień początkowych zaburzeń neurologicznych u chorych z cukrzycą oraz chorych bez rozpoznanej cukrzycy.
3. Stwierdzono dodatnią zależność hiperglikemii wstępnej fazy num z nasileniem początkowych zaburzeń neurologicznych u chorych bez cukrzycy oraz diabetyków, natomiast nie wykazano istotności statystycznej takiej zależności w odniesieniu do rokowania w okresie miesiąca.

PIŚMIENNICTWO

1. Bentsen N. i wsp.: Chronically impaired autoregulation cerebral blood in long-term diabetics. *Stroke*, 6, 497, 1975.
2. Candelise L. i wsp.: Prognostic significance of hyperglycaemia in acute stroke. *Arch. Neurol.*, 42, 661, 1985.
3. Cox N.H., Lorains J.W.: The prognostic value of blood glucose and glycosylated haemoglobin estimation in patients with stroke. *Postgrad. Med. J.*, 62, 7, 1986.
4. Goerlick P.B.: Stroke prevention. *Arch. Neurol.*, 52, 347, 1995.
5. Johnson R.N. i wsp.: Fructosamine, a new approach for the estimation of serum glycosyl protein. An index of diabetic control. *Clin. Chim. Acta*, 127, 87, 1982.
6. Kannell W.B., Mc Gee D.L.: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *Jama*, 241, 2035, 1979.
7. Kiers L. i wsp.: Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 55, 263, 1992.
8. Murros K. i wsp.: Blood glucose, glycosylated haemoglobin and outcome of ischaemic brain infarction. *J. Neurol. Sci.*, 111, 59, 1992.
9. Murros K. i wsp.: Serum cortisol and outcome of ischaemic brain infarction. *J. Neurol. Sci.*, 116, 12, 1993.
10. Olsson T.: Urinary free cortisol excretion shortly after ischaemic stroke. *J. Int. Med.*, 228, 177, 1990.
11. O'Neill P.A. i wsp.: Stress hormone and blood glucose response following acute stroke in elderly. *Stroke*, 22, 842, 1991.
12. Power M.J. i wsp.: Blood glucose and prognosis after stroke. *Ageing*, 17, 164 1988.

13. Prado R. i wsp.: Hyperglycemia increased infarct size in collaterally perfused but no end-arterial vascular territories. *J. Cereb. Flow. Metab.*, 8, 186, 1988.
14. Pusinelli W.A. i wsp.: Moderate hyperglycaemia augments ischaemic brain damage: a neuropathologic study in rats. *Neurology*, 32, 1239, 1982.
15. Pusinelli W.A. i wsp.: Increased damage after ischaemic stroke in patients with hyperglycaemia with or without established diabetes mellitus. *Am. J. Med.*, 74, 540, 1983.
16. Rowe D., Dominiczak M.H.: The measurement and clinical significance of glycated proteins. *Practical Diabetes*, 6, 256, 1989.
17. Schnek A.G., Schroeder W.A.: The reaction between the minor components of whole normal human adult haemoglobin as isolated by chromatography and track block electrophoresis. *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 1472, 1961.
18. Siemkowicz E., Hansen A.: Clinical restitution following cerebral ischemia in hypo- and hyperglycemic rats. *Acta Neurol. Scand.*, 58, 1, 1978.
19. Wolf P., Kannell W.B.: Controllable risk factors for stroke: preventative implications of trends in stroke mortality. [In:] *Diagnosis and Management of Stroke and TIA's*. Eds J.S. Meyer, T. Show. California, Addison-Wesley, 25, 1982.
20. Woo J. i wsp. The influence of hyperglycaemia and diabetes mellitus on immediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch. Neurol.*, 47, 1174, 1990.

Otrz.: 1999.11.18

SUMMARY

Diabetes mellitus is associated with an increased incidence of ischaemic stroke but it is not established whether it may exacerbate its clinical course and prognosis. In the study we have assessed relations of fasting (1st-2nd day of illness) and pre-stroke glycaemia (measured as HbA1 and FA) with recent clinical manifestation and outcome within one month in 22 diabetics and 37 non-diabetics with ischaemic brain infarction in the internal carotid territory. Merely enhanced HbA1 in the majority of non-diabetic stroke patients confirmed impaired pre-stroke glucose tolerance but did not influence severity of hemiparesis and further prognosis. Abnormally high both HbA1 and d FA in diabetics, reflecting non-sufficient metabolic control of illness did not exacerbate acute manifestation of stroke and outcome. Fasting post-stroke glycaemia that expresses a stress response of brain origin was determinative for clinical state but not for one-month prognosis in diabetics and non-diabetics with brain infarction.

