

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

**Stężenia glukozy, kwasu mlekowego i pirogronowego
w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z zawałem mózgu
po dożylnym obciążeniu glukozą (dalsze badania)**

Содержание глюкозы, молочной и пировиноградной кислот в спинномозговой
жидкости больных с мозговым инфарктом после внутривенной нагрузки
глюкозой (дальнейшие исследования)

The Glucose, Lactic and Pyruvic Acids Concentration in the CSF in Patients
with Cerebral Infarction After the Intravenous Glucose Loading Test (Continuation)

Doświadczalna ischemia mózgu prowadzi do zmian toru metabolicznego glukozy z tlenowego na beztlenowy i gromadzenia się kwasu mlekowego (3, 16). U chorych z udarem mózgu dochodzi do lokalnego niedokrwienia i niedotlenienia mózgu oraz do zaburzenia przemiany węglowodanowej (1, 2, 5—12, 14, 15).

Glukoza jest nie tylko jednym z podstawowych substratów energetycznych mózgu, obok ciał ketonowych i wolnych kwasów tłuszczowych, lecz, stosowana w roztworach hipertonicznych, posiada również działanie przeciwozrękowe, chociaż po dożylnym zastosowaniu może doprowadzić do pewnych niekorzystnych następstw na skutek wtórnego względnego niedocukrzenia.

Badania własne pozwoliły ustalić zbieżność ciężkości stanu klinicznego chorych z udarem mózgu z gromadzeniem się kwasu mlekowego we krwi i płynie m.-rdz. tych chorych (6, 8, 10, 11). Dlatego postanowiono zbadać zachowanie się glukozy podawanej dożylnie w roztworze hipertonicznym, zakładając, że duży wzrost zawartości kwasu mlekowego w płynie m.-rdz. należałoby uważać za zjawisko niekorzystne z punktu widzenia metabolicznego i terapeutycznego, ponieważ może być łączone z zaburzeniem przemiany glukozy u chorych z zawałem mózgu.

METODA I MATERIAŁ

Krew do oznaczania zawartości glukozy pobierano z opuszki palca przed oraz w 32 i 64 min. po obciążeniu 60 cm³ 40% roztworu glukozy. Płyn m.-rdz. pobierano z nakłucia łędźwiowego w pozycji leżącej przed oraz w 32 i 64 min. po dożylnym podaniu glukozy. W płynie m.-rdz. oznaczano stężenia glukozy, kwasu mlekowego i pirogronowego.

Stężenia glukozy oznaczano metodą o-toluidynową za pomocą standardowych zestawów Bio-La-Test firmy „Lachema” (CSRS). Ekstynkcje odczytywano na spektrofotokolorymetrze typu Specol (NRD) przy długości fali 630 nm. Zawartość kwasu mlekowego oznaczano za pomocą standardowych zestawów Lactat UV-Test firmy „Boehringer” (RFN), a kwasu pirogronowego — za pomocą zestawów Pyruvat-Test firmy „VEB Feinchemie Sebnitz” (NRD). Ekstynkcje odczytywano na spektrofotokolorymetrze typu Spektromom 203 (Węgry) przy długości fali 340 nm.

Badania wykonywano w ciągu pierwszych 48 godz. od zachorowania. Wyniki oznaczeń otrzymanych po próbie obciążenia glukozą porównano z tymi, które uzyskano przed obciążeniem u tych samych chorych oraz z wartościami kontrolnymi.

Grupa kontrolna obejmowała 10 osób z zespołami korzeniowymi w okresie remisji dolegliwości. Wiek osób grupy kontrolnej wahał się w granicach 44—73 lat (średnio wynosił 57 lat). Mężczyzn było 6, kobiet — 4.

Liczba chorych z zawałem mózgu wynosiła 22 osoby. Mężczyzn było 6, kobiet — 16. Wiek chorych wahał się w granicach 37—84 lat (średnio wynosił 69 lat). Rozpoznanie oparto na klinicznych objawach chorobowych oraz na wynikach badań pomocniczych. W 5 przypadkach rozpoznanie potwierdzono sekcyjnie. Chorzy nie wykazywali schorzeń, które mogłyby mieć wpływ na gospodarkę węglowodanową. Wszyscy badani pozostawali w warunkach szpitalnych i otrzymywali standardową dietę szpitalną. Wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą testu *t* Studenta oraz współczynnika korelacji (13).

WYNIKI BADAŃ

Grupa kontrolna

W tab. 1 zestawiono średnie stężenia (z odchyleniem standardowym i zakresem wartości) glukozy, kwas mlekowego i pirogronowego. Uzyskane wartości były zbliżone do tych, które w piśmiennictwie uważane są za prawidłowe (6, 7, 10, 11).

Chorzy z zawałem mózgu

Średnie wartości stężeń glukozy we krwi i płynie m.-rdz. oraz kwasu mlekowego i pirogronowego w płynie m.-rdz. zestawiono w tab. 1.

Po dożylny próbie obciążenia glukozą średnie stężenie glukozy we krwi w 32 min. było większe o 3,63 mmol/l, a w 64 min. — o 1,10 mmol/l od przeciętnej wartości przed obciążeniem. Obie te różnice okazały się istotne pod względem statystycznym ($p < 0,001$).

Tab. 1. Stężenia glukozy we krwi i płynie m.-rdz. oraz kwasu mlekowego i pirogronowego w płynie m.-rdz. chorych z zawałem mózgu po dożylnym obciążeniu glukozą (mmol/l)

The concentration of glucose in the blood and in the CSF and the concentration of lactic and pyruvic acid in the CSF of patients with cerebral infarction after a glucose load (mmol/l)

Badane grupy	Czas obciążenia /min./	Krew	Płyn mózgowo-rdzeniowy		
		Glukoza	Glukoza	Kwas mlekowy	Kwas pirogronowy
Grupa kontrolna n=13/		5,33±0,51 /4,55-6,22/	3,92±0,53 /3,00-4,83/	1,30±0,65 /0,46-2,55/	0,09±0,02 /0,06-0,13/
Chorzy z zawałem mózgu /n=22/	0	^a 6,01±1,31 /3,35-7,84/	^a 4,17±0,87 /2,77-5,71/	1,47±0,51 /0,90-2,41/	0,08±0,04 /0,02-0,19/
	32	9,64±2,06 /5,71-14,56/	4,72±1,12 /2,77-7,17/	1,50±0,62 /0,66-3,58/	0,07±0,02 /0,02-0,13/
	64	7,11±1,62 /5,33-11,20/	4,56±0,98 /3,05-6,50/	1,52±0,65 /0,93-3,34/	0,08±0,03 /0,05-0,18/

Różnica istotna pod względem statystycznym: grupa kontrolna—zawał mózgu (przed obciążeniem glukozą): a — $p < 0,05$.

Statistically significant difference: control group—cerebral infarction (before the glucose load): a — $p < 0,05$.

Po obciążeniu glukożą przeciętne stężenie glukozy w płynie m.-rdz. w 32 min. było o 0,55 mmol/l większe, a w 64 min. — o 0,39 mmol/l większe od przeciętnej wartości uzyskanej przed obciążeniem tym substratem. Różnice te były statystycznie znamienne ($p < 0,001$).

Po dożylny próbie obciążenia glukożą średnie stężenie kwasu mlekowego w płynie m.-rdz. było większe o 0,03 mmol/l w 32 min. próby oraz o 0,05 mmol/l większe w 64 min. od przeciętnej wartości wyjściowej, ale różnice te okazały się przypadkowe ($p > 0,05$).

Po dożylnym podaniu glukozy średnie stężenie kwasu pirogronowego w płynie m.-rdz. w 32 min. próby obciążenia było mniejsze o 0,01 mmol/l od przeciętnej wartości wyjściowej. Różnica ta okazała się nieznamienna ($p > 0,05$). W 64 min. próby obciążenia glukożą stężenie kwasu pirogronowego było równe wartości wyjściowej.

Przeciętne wartości wskaźnika kwas mlekowy—kwas pirogronowy w płynie m.-rdz. wynosiły: przed obciążeniem glukożą — 24, w 32 min. po obciążeniu — 23 oraz w 64 min. — 20. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy uzyskanymi wartościami ($p > 0,05$).

Wykazano pozytywną korelację pomiędzy stężeniami glukozy we krwi i płynie m.-rdz. we wszystkich czasach badania oraz pomiędzy stężeniem glukozy we krwi i kwasu mlekowego w płynie m.-rdz. w 32 i 64 min. po dożylnym obciążeniu glukożą.

OMÓWIENIE

Wcześniejsze badania własne, przeprowadzone w 8 i 16 min. po dożylnym obciążeniu glukozą, wykazały istotny wzrost stężeń kwasu pirogronowego i mlekowego w płynie m.-rdz. u chorych z zawałem mózgu w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej, natomiast nie wykazały istotnych różnic pomiędzy średnimi wartościami stężeń kwasu mlekowego i pirogronowego w poszczególnych czasach próby obciążenia glukozą (7).

Na podstawie obecnie przeprowadzonych badań stwierdzono, że w 32 i 64 min. po obciążeniu glukozą dochodzi do istotnego wzrostu stężeń glukozy we krwi i płynie m.-rdz.

Stężenia kwasu mlekowego w 32 i 64 min. obciążenia glukozą były większe niż przed próbą u tych samych chorych, jednak wzrost ten był nieznamienisty pod względem statystycznym, podobnie jak we wcześniejszych badaniach, przeprowadzonych w 8 i 16 min. po dożylnym obciążeniu glukozą (7).

Stwierdzenie dodatniej i istotnej pod względem statystycznym korelacji pomiędzy stężeniami glukozy we krwi oraz stężeniami glukozy i kwasu mlekowego w płynie m.-rdz. w 32 i 64 min. po dożylnym obciążeniu glukozą wskazuje na zależność między przemianą glukozy we krwi i w mózgu, co wynika ze stanu bariery krew—mózg.

Wyniki badań własnych wykazały, że po próbie obciążenia glukozą dochodzi do wzrostu stężenia kwasu pirogronowego w płynie m.-rdz. (7), a stężenia kwasu acetoctowego i 3-hydroksymasłowego we krwi stopniowo spadają, nawet sugerując pewne ochronne działanie glukozy w odniesieniu do stanu ketozy (12).

Badania doświadczalne wykazały, że ischemia mózgu prowadzi do spadku stężeń większości metabolitów cyklu Krebsa, z wyjątkiem bursztynianu i fumaranu, co autorzy tłumaczyli raczej karboksylacją pirogronianu i redukcją fumaranu niż oksydacją α -ketoglutaranu w mózgu (4).

Przeprowadzone badania potwierdziły, że u chorych z zawałem mózgu dochodzi do wzrostu stężenia kwasu mlekowego w płynie m.-rdz., co jest zbieżne z ciężkością stanu klinicznego chorych, jednak nie dały podstaw do stwierdzenia negatywnego wpływu hipertonicznych roztworów glukozy, podawanych dożylnie, ponieważ nie wykazano istotnego wzrostu stężenia kwasu mlekowego w płynie m.-rdz.

Przy próbie wytłumaczenia uzyskanych wyników należy uwzględnić także stan bariery krew—mózg, stan czynności innych narządów oraz pozamózgowe następstwa udaru mózgu, związane szczególnie ze zmianą aktywności osi podwzgórze—przysadka—nadnercza.

Wnioski

1. U chorych w najwcześniejszym okresie zawału mózgu stwierdzono istotny statystycznie wzrost stężenia glukozy we krwi i płynie m.-rdz. po dożylniej próbie obciążenia glukozą.

2. Nie stwierdzono znamiennych pod względem statystycznym różnic pomiędzy stężeniami kwasu mlekowego i pirogronowego w płynie m.-rdz. przed obciążeniem glukozą oraz w 32 i 64 min. po obciążeniu u tych samych chorych z zawałem mózgu.

3. Badania własne wskazują, że glukoza podawana w postaci roztworów hipertonicznych chorym z zawałem mózgu nie powoduje niekorzystnego działania metabolicznego w ciągu pierwszych 48 godz. od zachorowania.

PIŚMIENNICTWO

1. Bieniowa A.: Poziom cukru we krwi chorych po udarze mózgu. *Neur. Neurochir. Pol.* 2, 145, 1970.
2. Borisienko R.: Chemiczeskije izmjenienija krowi pri ostrych naruszenijach mozgowogo krowoobraszczenija i ich kliničeskoje znaczenije. *Zb. Niewropat. Psychiat.* 4, 452, 1959.
3. Cohen M. M.: *Biochemistry, Ultrastructure and Physiology of Cerebral Anoxia, Hypoxia and Ischemia*. Red.: S. Karger. Basel—München—Paris—London—New York—Sydney 1973.
4. Goldberg N. D. i wsp.: Effects of Changes in Brain Metabolism on the Levels of Citric Acid Cycle Intermediates. *J. Biol. Chem.* 17, 3997, 1966.
5. Kawiak W., Stelmasiak Z.: Dożylna próba tolerancji glukozy u chorych po udarze mózgu. *Neur. Neurochir. Pol.* 2, 147, 1967.
6. Kawiak i wsp.: Stężenia glukozy, kwasu mlekowego i pirogronowego w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z udarem mózgu. *Neur. Neurochir. Pol.* 4, 373, 1978.
7. Kawiak 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.
8. Kawiak W. i wsp.: Stężenie kwasu mlekowego w krwi żylniej chorych z udarem mózgu. *Neur. Neurochir. Pol.* 6, 781, 1974.
9. Kawiak W. i wsp.: Stężenie kwasu pirogronowego w krwi żylniej chorych z udarem mózgu. *Neur. Neurochir. Pol.* 1, 19, 1976.
10. Nowicki 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.
11. Nowicki 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.

12. Nowicki J.: Zachowanie się ciał ketonowych i niektórych wskaźników przemiany węglowodanowej we krwi chorych z różnymi postaciami udarów mózgu pod wpływem dożylnego obciążenia glukozą. *Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D* **40**, 275, 1985.
13. Okta b a W.: *Elementy statystyki matematycznej i metodyka doświadczalnictwa*. PWN, Warszawa 1966.
14. Rafałowska J. i wsp.: Ocena badań gazometrycznych oraz kwasu mlekowego w krwi tętniczej i płynie mózgowo-rdzeniowym w zawałach mózgu. *Neur. Neurochir. Pol.* **6**, 689, 1978.
15. Stelmasiak Z.: Aktywność LDH oraz jej frakcji odpornej na hamowanie za pomocą mocznika w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym w chorobach układu nerwowego ze szczególnym uwzględnieniem chorób naczyniowych mózgu. *Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D* **26**, 89, 1971.
16. Symon L. i wsp.: Lactic Acid Efflux from Ischemic Brain. *J. Neurol. Sci.* **17**, 411, 1972.

Otrzymano 18 IV 1985.

РЕЗЮМЕ

Содержание глюкозы, определяли в крови и спинномозговой жидкости, а молочную и пировиноградную кислоты в спинномозговой жидкости у 22 больных с мозговым инфарктом и у 10 контрольных лиц. Исследования были проведены перед и в 32 и 64 минуте после внутривенной нагрузки раствором глюкозы. Оказалось, что в 32 и в 64 минуте после внутривенной нагрузки глюкозой, существенной разницы в содержании молочной и пировиноградной кислот не наблюдалось. Эти исследования не показали отрицательного влияния внутривенной нагрузки гипертоничных растворов глюкозы, потому что не получено достоверного содержания молочной кислоты в спинномозговой жидкости.

SUMMARY

The concentration of glucose in the blood and CSF as well as of lactic and pyruvic acids in the CSF in 22 patients with cerebral infarction and 10 controls before and in the 32nd and 64th minutes after an intravenous glucose load were determined. It was found that in the 32nd and 64th minutes after glucose load there were no significant differences between concentration of lactic and pyruvic acids. These own investigations did not show the negative action by intravenous hypertonic glucose because there was no significant increase of lactic acid concentration in CSF.