ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN — POLONIA
VOL. LI, 8 SECTIO D 1996

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Wiesław Kawiak

KRYSTYNA MITOSEK-SZEWCZYK

Wpływ dożylnego obciążenia glukozą na stężenie glukozy i fruktozy we krwi oraz na aktywność izomerazy glukozo-6-fosforanowej w surowicy pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym

Effect of Intravenous Glucose Load on Blood Glucose and Fructose Level and Glucose-6-phosphate Isomerase Activity in Serum of Patients with Subarachnoid Haemorrhage

W ostrym naczyniowym uszkodzeniu mózgu zaburzenia metaboliczne są częściowo związane z bezpośrednim lub pośrednim następstwem zmian w układzie nerwowym (3, 12). Ośrodkowa dysregulacja powodująca występowanie zaburzeń metabolicznych w udarze mózgu jest wynikiem zaburzonej odpowiedzi osi podwzgórze—przysadka—nadnercza (3, 7, 12, 14).

Występujące u pacjentów z udarem mózgowym zmiany metaboliczne wpływają na stan i przebieg choroby. Hiperglikemia koreluje z cięższym przebiegiem udaru (2, 5, 13), a fakt przejściowej hiperglikemii i cukromoczu w pierwszych dniach choroby u pacjentów z ostrym naczyniowym uszkodzeniem mózgu stwierdzano od dawna i określono przejściową reaktywną hiperglikemią (13).

Izomeraza glukozo-6-fosforanowa (PHI) jest ważnym enzymem procesu glikolizy i glukogenezy oraz cyklu pentozowego: katalizuje odwracalną reakcję przemiany glukozo-6-fosforanu do fruktozo-6-fosforanu (1, 4).

Uwzględniając poznane dotychczas zaburzenia gospodarki węglowodanowej występujące w ostrych naczyniowych uszkodzeniach mózgu,

jak również biorąc pod uwagę współczesną wiedzę o roli izomerazy glukozo-6-fosforanowej, wydawało się uzasadnione przeprowadzenie badań dotyczących wpływu obciążenia glukozą na zachowanie się stężenia glukozy i fruktozy we krwi oraz na aktywność izomerazy glukozo-6-fosforanowej w surowicy krwi chorych z krwawieniem podpajęczynówkowym.

MATERIAŁ I METODA

Grupa kontrolna liczyła 20 osób z zespołami korzeniowymi w okresie remisji dolegliwości i objawów klinicznych (średnia wieku 60 lat), u których wykonano jednokrotne oznaczenia poziomu glukozy, fruktozy i aktywności PHI na czczo oraz w 4, 16, 32, 64 i 124 minucie po dożylnym obciążeniu 80 ml 40% glukozy.

Grupa pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym obejmowała 20 osób (średnia wieku 51 lat), u których oznaczenia glukozy, fruktozy i PHI wykonano przed i po dożylnym obciążeniu glukozą w I, III, VII i XIV dobie obserwacji klinicznej.

Rozpoznanie kliniczne ustalono na podstawie ogólnie przyjętych kryteriów, biorąc pod uwagę wywiad, obraz kliniczny i wyniki badań dodatkowych. U wszystkich pacjentów wykonano badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, które potwierdziło rozpoznanie. Badanie angiograficzne wykonano u 13 pacjentów, a badanie tomograficzne u 19 chorych.

Na podstawie wywiadu i wyników badań biochemicznych wykluczono z badań osoby obarczone cukrzycą, schorzeniami wątroby lub nerek.

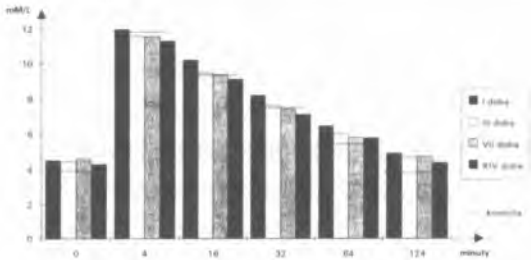
Oznaczenia glukozy we krwi wykonano metodą o-toluidynową, a fruktozy — za pomocą metody z dwufenyloaminą. Do oznaczenia PHI w surowicy wybrano metodę kolorymetryczną.

Wyniki badań poddano analizie statystycznej przy pomocy testu t Studenta dla zmiennych połączonych lub niepołączonych, przyjmując poziom istotności ($p < 0{,}005$).

WYNIKI

W grupie kontrolnej średni poziom glukozy na czczo i po dożylnym obciążeniu tym substratem nie odbiegał od tych, które w piśmiennictwie uznano za prawidłowe (ryc. 1).

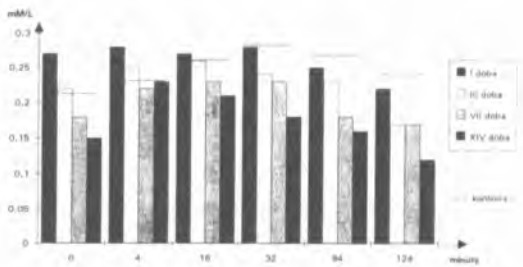
W grupie chorych z krwawieniem podpajęczynówkowym średnie stężenie glukozy na czczo w kolejnych dobach choroby było wyższe od odpowiadających im wartości kontrolnych, a różnica stwierdzona w VII



Ryc. 1. Poziom glukozy we krwi pacjentów
The glucose level in patients' blood

dobie choroby była istotna statystycznie. Po dożylnym obciążeniu glukozą średnie stężenia glukozy we krwi w I, III, VII i XIV dobie choroby były wyższe od średniej wartości kontrolnej, a różnice stwierdzane w 64 i 124 min. testu w I dobie i w 124 min. III doby oraz w 64 i 124 min. w VII dobie okazały się istotne statystycznie ($p<0,05$) — ryc. 1.

Średnie stężenie fruktozy we krwi grupy kontrolnej przed obciążeniem glukozą było zbliżone do wartości uznanych w piśmiennictwie za prawidłowe. Po obciążeniu hipertonicznym roztworem glukozy poziom fruktozy ulegał podwyższeniu do 32 min. testu i w tym czasie był najwyższy, a następnie powoli obniżał się i w 124 min. testu okazał się nieznacznie wyższy od wartości wyjściowej (ryc. 2).

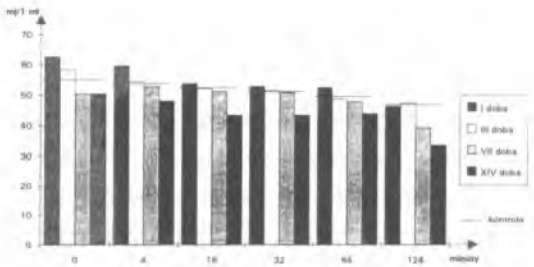


Ryc. 2. Poziom fruktozy we krwi pacjentów
The fructose level in patients' blood

Średnie stężenie fruktozy we krwi na czczo u pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym było zbliżone do wartości kontrolnych, a różnice okazały się nieistotne statystycznie. Obciążenie glukozą wykazywało w I, III, VII i XIV dobie choroby spadek stężenia fruktozy,

a różnice stwierdzone w 124 min. III doby, w 64 i 124 min. VII doby oraz w 32, 64 i 124 min. XIV okazały się istotne statystycznie ($p < 0,05$) — ryc. 2.

Wyniki aktywności PHI w grupie kontrolnej mieściły się w granicach przyjętej normy, a obciążenie glukozą powodowało spadek aktywności PHI w kolejnych czasach testu, największy — w 64 minucie testu (ryc. 3).



Ryc. 3. Aktywność PHI w surowicy pacjentów
Active PHI in patients' serum

Średnia aktywność PHI na czczo w I, III, VII i XIV dobie choroby była zbliżona do średnich aktywności w grupie kontrolnej. Obciążenie glukozą nie zmieniło istotnie aktywności PHI w I, III, VII dobie w porównaniu z aktywnością PHI w grupie kontrolnej. Tylko średnia aktywność PHI w XIV dobie w 124 min. testu okazała się statystycznie istotnie niższa ($p < 0,05$) od średniej aktywności PHI w grupie kontrolnej (ryc. 3).

OMÓWIENIE

U pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym stwierdzono przedłużone przecukrzenie krwi w I, III i VII dobie choroby. W XIV dobie krwawienia podpajęczynówkowego test tolerancji glukozy wypadł prawidłowo. Zaburzenie gospodarki węglowodanowej w krwawieniu podpajęczynówkowym wynika z nieprawidłowej funkcji podwzgórza, które stanowi centrum integracji i regulacji procesów hormonalnych i humoralnych ustroju (12, 14).

Każdy czynnik działający na organizm i powodujący zagrożenie funkcji struktury żyjącego organizmu wywołuje reakcję stresową. Stresor doprowadza do zmian czynności podwzgórza. W ciężkich postaciach krwawienia podpajęczynówkowego nie można wyłączyć wtórnych zmian strukturalnych w obrębie podwzgórza (7, 15). Czynność podwzgórza jest ściśle sprzężona z przysadką i nadnerczami, które wspólnie stanowią układ korowo-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowy (5, 7).

Pojawiająca się reorientacja podstawowego metabolizmu OUN jest typowa dla udaru mózgowego. Obrzęk mózgu i skurcz naczyniowy powodują narastanie niedokrwienia i niedotlenienia mózgu (6, 18), co wyprzedza załamanie się metabolizmu energetycznego i powoduje nasilenie glikolizy i zahamowanie cyklu pentozowego (9, 10).

Na podstawie danych z piśmiennictwa tyczących zaburzeń w zawartości substratów glikolizy (9, 10), substratów cyklu Krebsa oraz substratów innych przemian (2, 3, 5) można przypuszczać, że w warunkach krwawienia podpajęczynówkowego aktywność i lokalizacja enzymów są w znaczny sposób modyfikowane.

Enzymem przemiany glikolitycznej jest izomeraza glukozo-6-fosforanowa (PHI) (1, 4). U pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym aktywność PHI była w granicach aktywności kontrolnej, zarówno na czczo, jak i po dożylnym obciążeniu glukozą. Tylko w XIV dobie w 124 minucie testu ujawnił się znaczący statystycznie spadek aktywności PHI. W dostępnym piśmiennictwie nie znalazłam doniesień omawiających poziom aktywności PHI w surowicy u pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym.

W badaniach aktywności PHI w płynie mózgowo-rdzeniowym Strumień (16) podał znamienny statystycznie podwyższony poziom PHI u pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym. W badaniach własnych u pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym stwierdziłam nieznaczne podwyższenie aktywności PHI w I dobie na czczo i po dożylnym obciążeniu glukozą, ale nieznamienne statystycznie. W następnych dobach aktywność PHI malała nawet w sposób statystycznie znamienny w teście obciążenia glukozą w XIV dobie w 124 min. choroby. Stwierdzone różnice można tłumaczyć tym, że poziomy enzymów w płynie mózgowo-rdzeniowym nie odzwierciedlają poziomu PHI w surowicy (1, 8, 11, 16). Ponadto były to jednokrotne oznaczenia aktywności

PHI i tylko w płynie mózgowo-rdzeniowym, a więc przypuszczalnie wykonane w I dobie choroby, choć autorzy sugerują, że pochodzące z rozpadłych krwinek podwyższone aktywności PHI mogą ujawniać się w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego na długo po zniknięciu krwinek z płynu (16).

Aktywność PHI w komórkach mózgowych jest około 500 razy większa niż w surowicy krwi (1), a zgodnie z poglądami Thompsona (17) średnia aktywność PHI w komórkach mózgowych jest 14 000 razy większa niż w płynie mózgowo-rdzeniowym, natomiast aktywność tego enzymu w surowicy krwi jest około 20 razy większa niż w płynie mózgowo-rdzeniowym (1). Zmiana aktywności PHI jest wynikiem uszkodzenia i destrukcji tkanek i przechodzenia enzymów do surowicy krwi. Metabolizm OUN jest izolowany od przemian ogólnoustrojowych przez istnienie bariery krew — mózg i krew — płyn mózgowo-rdzeniowy (8, 11). Występujące zmiany w aktywności PHI w płynie nie muszą być odzwierciedleniem zmian w surowicy krwi.

Metabolitem przemiany glukozy przy udziale PHI jest fruktoza. U pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym stężenie fruktozy na czczo było prawidłowe we wszystkich dobach, a obciążenie glukozą powodowało obniżenie stężenia fruktozy w sposób znamienny statystycznie w III dobie w 124 minucie, w VII dobie w 64 i 124 min. oraz w XIV dobie w 32, 64 i 124 minucie. Stwierdzane spadki aktywności PHI u pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym w końcowych czasach testu obciążenia glukozą mogą wpływać na spadki stężenia fruktozy. Fruktozo-6-fosforan powstaje z glukozo-6-fosforanu pod wpływem PHI. Fruktozo-6-fosforan jest dalej przekształcany przy udziale fosfofruktokinazy do fruktozo-1,6-dwufosforanu, który może dalej być włączony do glikolizy lub procesu glukoneogenezy (4). Całkowita kontrola przepływu glikolitycznego istnieje na etapie heksokinazy i fosfofruktokinazy, które katalizują reakcje nieodwracalne. Te enzymy, które nie kontrolują przepływu glikolizy, ale które są dość aktywne, aby utrzymać równowagę, oddziałują na przebieg glikolizy w taki sposób, że podnoszą poziomy substratów przed sobą, spełniając funkcję tamy, a nie zaworu (9, 10). Pomiary stałych przepływu glikolitycznego i poziomów substratów wykazały, że nawet przy maksymalnym przepływie równowaga jest przybliżona na etapie PHI i P-gliceromutazy (9).

WNIOSKI

1. Dożylne obciążenie hipertonicznym roztworem glukozy wywołuje u chorych z krwawieniem podpajęczynówkowym przedłużone przecukrzenie krwi (zmniejszenie tolerancji glukozy).

2. U pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym stężenie fruktozy oraz aktywność PHI na czczo są w granicach normy.

3. Obciążenie hipertonicznym roztworem glukozy chorych z krwawieniem podpajęczynówkowym powoduje spadek stężenia fruktozy w III, VII i XIV dobie choroby w końcowych czasach testu.

PIŚMIENNICTWO

1. Bodansky O.: Serum phosphohexose isomerase in cancer. I Method of determination and establishment of range of normal values. Cancer, 7, 1191, 1954.
2. Doliński A.: Badania nad zachowaniem się alaniny w przebiegu zaburzeń przemiany węglowodanowej w niektórych chorobach śródczaszkowych. Praca habilitacyjna, AM Łódź 1979.
3. Gromek A.: Zaburzenia metabolizmu komórkowego mózgu w warunkach niedokrwienia. Praca habilitacyjna PAN, Warszawa 1976.
4. Harper A. H., Rodwell V. W. i wsp.: Zarys chemii fizjologicznej. PZWL, Warszawa 1983.
5. Helgeson C. H.: Blood glucose and stroke. Stroke, 19, 1049, 1988.
6. Kawamura S., Yasui N.: Clinical and long-term follow-up study in patients with spontaneous subarachnoid haemorrhage of unknown etiology. Acta Neurochir., 106, 110, 1990.
7. Kawiak W.: Badania aktywności układu podwzgórze — przysadka — nadnercza i niektórych regulacji przemian we wczesnym okresie ostrych zaburzeń krążenia w mózgu. Praca habilitacyjna, AM Lublin 1969.
8. Leśniak M., Hankiewicz J.: Wartość diagnostyczna badania enzymów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Neurol. Neurochir. Pol., 23, 73, 1973.
9. Lowry O. H. i wsp.: Effect of ischemia on known substrates and cofactors of glycolitic pathway in brain J. Biol. Chem., 23, 18, 1964.
10. Lowry O. H., Passonneau J. V.: The relationships between substrates and enzymes of glycolysis in brain. J. Biol. Chem., 23, 31, 1964.
11. Mathias D.: Phosphohexose isomerase in cerebrospinal fluid in meningitis. Eur. J. Pediatr., 143, 75, 1980.
12. Matsushita H., Shimazu T.: Chemical cording of the hypothalamic neurones in metabolic control. Brain Res., 183, 79, 1980.

13. Melamed E.: Reactive hyperglycemia in patients with acute stroke. J. Neurol. Sci., 29, 267, 1976.
14. Pia H. W., Grote.: Central dysregulation. Modern aspects in neurosurgery. Excerpta Medica, Amsterdam 1971.
15. Rap Z. M.: Zmiany morfologiczne w podwzgórzu, lejku i przysadce mózgowej w krwotokach podpajęczynówkowych i dokomorowych u królików. Neuropat. Pol., 4, 23, 1966.
16. Strumień M.: Aktywność fosfoheksoizomerazy w płynie mózgowo-rdzeniowym. Neurol. Neurochir. Pol., 23, 501, 1973.
17. Thompson H. G., Hirschberg Ph. D. i wsp.: Evaluation of phosphohexose isomerase activity in cerebrospinal fluid in neoplastic disease of cerebral nervous system. Neurology, 9, 545, 1959.
18. Zimoch R.: Czynniki warunkujące stan kliniczny chorych po krwawieniu podpajęczynówkowym. Neur. Neurochir. Pol., 29, 25, 1995.

Otrz.: 1996.02.29

SUMMARY

The purpose of the study was to evaluate the effect of glucose load on changes of glucose and fructose concentrations in the blood and phosphohexose isomerase activity (PHI) in the serum of patients with subarachnoid haemorrhage. The investigation was applied to 20 patients with subarachnoid haemorrhage. The control group included 20 individuals. In patients with subarachnoid haemorrhage the intravenous load of hypertonic glucose solution resulted in the extended blood hyperglycaemia and the decrease of fructose concentration in final moments of test in the III, VII and XIV day of illness. The activity of phosphohexose isomerase remained normal both before and after the glucose load.