ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN — POLONIA
VOL. LI, 9 SECTIO D 1996

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

BARBARA CHMIELEWSKA, TOMASZ HASIEC,
EWA BELNIAK-LEGIEĆ

Zawartość glukozy, glikozylowanej hemoglobiny i fruktozaminy we krwi osób z niedokrwiennym udarem mózgu, nie obciążonych cukrzycą we wczesnym okresie choroby

Glucose, Glycosylated Haemoglobin and Fructosamine Concentrations in Blood of Non-diabetic Patients During Recent Ischaemic Brain Infarction

Makroangiopatia towarzysząca cukrzycy II typu obejmuje również tętnice szyjne i mózgowe, a powikłania naczyniowo-mózgowe uznawane są za jedną z głównych przyczyn zgonów w cukrzycy. Co piąty chory na cukrzycę umiera w następstwie udaru niedokrwiennego na tle niedrożności tętnic mózgowych lub zatoru z tętnic szyjnych (14). Nie ustalono jednoznacznie, czy poza zwiększeniem zachorowalności na udar mózgu (u.m.) współistnienie cukrzycy regulacyjnej wywiera również niekorzystny wpływ na przebieg kliniczny udaru i rokowanie (3, 12). Zjawisko reaktywnego przecukrzenia krwi w czasie u.m. występuje również u nie chorujących na cukrzycę, a wśród hospitalizowanych z powodu u.m. znaczący odsetek stanowią chorzy na cukrzycę regulacyjną, klinicznie bezobjawową (1). Glukoza wykazuje zdolność do nieenzymatycznej reakcji glikozylacji *in vivo* z wolnymi grupami aminowymi białek, m.in. zawartych w surowicy krwi, co pozwala wnioskować o średniej retrospektywnej glikemii w okresie ich półtrwania. Stężenie glikozylowanej hemoglobiny (HBA1) określa poziom glikemii w okresie 2—3 miesięcy, a glikozylowanej albuminy (fruktozaminy; FA) — w okresie 2—3 tygodni poprzedzających badanie.

Celem niniejszej pracy była ocena relacji pomiędzy glikemią w początkowym okresie niedokrwiennego u.m. u osób nie chorujących na cukrzycę, zachowaniem się glikemii w okresie odległym i bezpośrednio poprzedzającym wystąpienie u.m. a stanem klinicznym oraz rokowaniem wczesnym, w ciągu miesiąca.

MATERIAŁ I METODY

Badano 37 chorych nie obciążonych cukrzycą w wieku do 75 r.ż. z pierwszym zachorowaniem na u.m. niedokrwienny w dorzeczu tętnicy szyjnej wewnętrznej. Kliniczne rozpoznanie u.m. potwierdzono badaniem KT w 3—5 dobie choroby. Stan kliniczny chorych oceniano w 1, 3, 14 i 28 dobie obserwacji. Grupę kontrolną stanowiło 22 pacjentów z przewlekłymi dolegliwościami korzeniowymi.

Od chorych pobierano próbki krwi żylnej i oznaczano w nich stężenia glukozy HBA1 i FA po upływie 24—28 h od zachorowania oraz po 8 h przerwie nocnej w stosowaniach leków i żywieniu.

Stężenie glukozy oznaczano metodą enzymatyczną w zestawach analitycznych firmy Cormay. Wartości prawidłowe: 60—105 mg%.

Stężenia AF oznaczano w zestawach diagnostycznych (Test-Combination Fructosamine) firmy Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica wg metody Johnsona — 6 (norma: do 285 mmol/l).

Stężenia HBA1 oznaczano w zestawach diagnostycznych (Test-Combination Hemoglobin A1) tej samej firmy (13). Prawidłowa zawartość frakcji HBA1 stanowi 5—8% całkowitej hemoglobiny krwi, wartości od 8 do 10% stwierdza się u chorych z cukrzycą wyrównaną, a ponad 10% w niewyrównanej cukrzycy.

Wyniki oznaczeń w postaci wartości średnich opracowano statystycznie przy pomocy testu T Studenta dla zmiennych niepołączonych, przy poziomie istotności różnic $p < 0,05$. Porównania wyników dokonano dla wszystkich przypadków u.m. jak i w podgrupach chorych wyodrębnionych na podstawie różnic klinicznych i biochemicznych.

WYNIKI BADAŃ WŁASNYCH

Wśród 37 chorych na u.m. 23 osoby (62%) wykazywały umiarkowane nasilenie zaburzeń neurologicznych (udar lekki), a 14 pacjentów (38%) było w stanie ciężkim. U 24 chorych (65%) nie wystąpiła progresja objawów początkowych i przeżyli oni miesięczną obserwację szpitalną, uzyskując zmniejszenie objawów ubytkowych. U 13 chorych (35%) doszło do pogorszenia stanu i zgonu w ciągu miesiąca.

Średnie wartości glikemii u wszystkich chorych w początkowym okresie u.m. były istotnie większe (108,2 mg%) w porównaniu z grupą kontrolną (91,3 mg%) i wartościami prawidłowymi. W grupach zawałów lekkich oraz o dobrym rokowaniu glikemia mieściła się w górnym przedziale wartości prawidłowych (101,5 i 102,7 mg%). Równocześnie była mniejsza niż u chorych z zawałem ciężkim oraz rokującym niepomyślnie (119,1, 118,3 mg%).

U chorych z normoglikemią (<105 mg%) w początkowym okresie u.m. stężenia HBA1 przekraczały wartość prawidłową (8,3%). Natomiast u chorych z hiperglikemią (>105 mg%) stężenia HBA1 były istotnie większe (9,0%). Podobne relacje stężeń HBA1 (8,2, 9,6%) wykazano u chorych z prawidłowym oraz zwiększonym stężeniem FA.

Tab. 1. Średnia zawartość glukozy, glikozylowanej hemoglobiny i fruktozaminy we krwi osób kontrolnych oraz chorych z niedokrwiennym udarem mózgu
Mean content of glucose, glycosylated haemoglobin and fructosamine in control patients' blood and in blood of patients with ischaemic brain infarction

Grupa	Liczba badanych	Zawartość glukozy (x±SD)	Zawartość HBA1 (x±SD)	Zawartość FA (x±SD)
		mg %	%	μmol/l
Kontrola	22	91.3 (±14.1)	6.7 (±0.8)	235.5 (±111.0)
Zawał — ogółem	37	108.2 (±24.3*)	8.7 (±2.6*)	214.6 (±144.0)
Zawał lekki	23	101.5 (±14.9*)	9.1 (±2.2*)	255.7 (±151.7)
Zawał ciężki	14	119.1 (±32.4*≠)	7.9 (±3.2)	214.6 (±144.1)
Zawał z przeżyciem	24	102.7 (±22.5)	8.8 (±2.9*)	236.3 (±149.7)
Zawał letalny	13	118.3 (±24.9*^≠)	8.3 (±2.2*^)	247.2 (±151.2)
Glikemia <105	19	—	8.3 (±1.8)	203.4 (±136.4)
Glikemia >105	18	—	9.0 (±3.3*)	278.9 (±154.0)
HBA1 <8	17	111.6 (±32.4)	—	210.0 (±116.8)
HBA1 >8	20	105.2 (±14.5)	—	273.4 (±166.1)
FA <285	25	103.6 (±20.8)	8.2 (±2.6)	—
FA >285	12	117.8 (±28.8)	9.6 (±2.5*)	—

* Różnica statystycznie istotna w stosunku do grupy kontrolnej ($p<0,05$).
≠ Różnica statystycznie istotna w stosunku do grupy zawału lekkiego ($p<0,05$).
^ Różnica statystycznie istotna między grupą zawałów z przeżyciem i letalnych ($p<0,05$).

U chorych z prawidłową wartością HBA1 (<8%) stwierdzono zwiększenie stężeń glukozy we krwi w ostrym okresie u.m. (111,6 mg%). U chorych z podwyższonym stężeniem HBA1 (>8%) glikemia nieznacznie wykraczała poza zakres wartości prawidłowych (105,2 mg%) oraz grupy kontrolnej.

U wszystkich chorych oraz w poszczególnych podgrupach klinicznych u.m. stwierdzono prawidłowe stężenia FA i nie wykazujące istotnych różnic z kontrolą.

U chorych z prawidłową średnią glikemią w okresie 2—3 tygodni przed zachorowaniem na u.m. (prawidłowe stężenie FA) nie stwierdzano istotnej zmiany stężenia głukozy w czasie u.m. (103,6 mg%). U chorych ze zwiększonym stężeniem FA po wystąpieniu udaru mózgu glikemia (117,8 mg%) różniła się istotnie od wartości kontrolnych oraz prawidłowych.

U chorych z normo- lub hiperglikemią w czasie u.m. wprost proporcjonalne różnice stężeń FA (203,3, 247,9) były prawidłowe.

U chorych z hiperglikemią w czasie 3 miesięcy przed zachorowaniem oraz w czasie udaru wartości FA były proporcjonalnie większe (273,4, 278,3) w porównaniu z chorymi normoglikemicznymi przed i w czasie u.m. (odpowiednio 203,3, 201,0), ale prawidłowe.

U wszystkich chorych stwierdzono istotne zwiększenie stężenia HBA1 (8,7%) w porównaniu z kontrolą (6,7%) oraz przekraczające wartości prawidłowe.

Istotne zwiększenie stężeń HBA1 obserwowano także u chorych z zawałem lekkim (9,1%) i pomyślnie rokującym (8,8%). U chorych w stanie ciężkim stanowiło ono graniczną wartość prawidłową (7,9%), a u chorych, którzy zmarli, nieznacznie przekraczało zakres prawidłowy (8,3%).

OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ WŁASNYCH

W obserwacjach własnych u chorych z niedokrwiennym u.m. nie obciążonych cukrzycą wykazano zwiększenie stężeń HBA1, co przemawiało za przecukrzeniami krwi w okresie trzech miesięcy przed zachorowaniem na u.m.

Natomiast nie wykazano zwiększenia glikemii w ciągu dwu-, trzech tygodni bezpośrednio poprzedzających zachorowanie u.m., o czym świadczyły prawidłowe stężenia FA we krwi. Brak statystycznej istotności różnic stężeń fruktozaminy po części mógł wynikać ze znacznej międzyosobniczej zmienności tego parametru w grupach chorych oraz u osób kontrolnych, co podkreślają inne doniesienia (5, 9).

Glikozylacja albumin we krwi przebiega powoli; nawet znaczna, ale

krótkotrwała hiperglikemia nie zwiększa zawartości frakcji albumin glikozylowanych (1). Natomiast glikozylacja hemoglobiny występuje nawet podczas umiarkowanego, krótkotrwałego zwiększenia stężeń glukozy we krwi, np. po doustnym obciążeniu glukozą w teście tolerancji (1). Wykazano istnienie dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem HBA1 a średnią glikemią na czczo, dobowym profilem glikemii, średnią trzymiesięczną glikemią oraz klinicznymi wykładnikami cukrzycy (1, 11).

Zwiększenie stężeń HBA1 w przedziale wartości, od 8 do 10%, przy równocześnie prawidłowych wynikach oznaczeń FA we krwi u obserwowanych chorych z u.m. przemawia za występowaniem u nich umiarkowanych, okresowych przecukrzeń krwi w ciągu trzech miesięcy poprzedzających zachorowanie na u.m., sugerując możliwość współistnienia cukrzycy regulacyjnej.

Oszacowania co do rozpowszechnienia nie rozpoznawanej cukrzycy regulacyjnej u osób po raz pierwszy doznających u.m. wykazują znaczne różnice: od 5 do 42% (12, 15). Decydują o nich m.in. niejednolite kryteria rozpoznania cukrzycy, różna metodyka oceny retrospektywnej glikemii, dobór chorych i czynniki demograficzne, warunkujące zachorowania na udar i cukrzycę.

W badaniach własnych u 54% chorych wykazano hiperglikemię w okresie trzech miesięcy przed zachorowaniem na u.m. Z badań wyłączono jednak chorych z krwotokiem mózgu, który rzadziej towarzyszy cukrzycy (10), oraz młodszych chorych (poniżej 55 lat), z mniejszym ryzykiem cukrzycy regulacyjnej (14). Nie uwzględniono również chorych na u.m., u których cukrzycę wykluczono we wcześniejszych badaniach. Davis i wsp. (3) wykazali, że średni czas dzielący rozpoznanie cukrzycy regulacyjnej od wystąpienia niedokrwiennego u.m. jest krótki; dlatego też pierwszorazowe rozpoznanie cukrzycy jest często ustalane w związku z hospitalizacją z powodu mózgowych powikłań naczyniowych. Obserwacja ta skłania do podejmowania rozszerzonych badań laboratoryjnych, służących wykrywaniu cukrzycy (m.in. oznaczania produktów glikozylacji we krwi), zwłaszcza u tych chorych z u.m., u których nie stwierdza się innych czynników ryzyka dla chorób naczyniowych układu nerwowego.

Z badań epidemiologicznych wynika, że zachorowalność na udar mózgu wśród diabetyków jest dwu-, czterokrotnie większa niż u nie

obciążonych cukrzycą (7, 14). Choroba ta stanowi niezależny czynnik ryzyka u.m.; wysokie wskaźniki zachorowań stwierdza się również u chorych na cukrzycę bez współistnienia innych czynników ryzyka u.m., do których należą zwłaszcza nadciśnienie tętnicze i choroby serca (10, 14).

W badaniach własnych u chorych z umiarkowanymi objawami uszkodzenia mózgu w przebiegu udaru oraz u chorych z pomyślnym rokowaniem stwierdzono prawidłowe stężenia glukozy we krwi we wczesnym okresie choroby, jakkolwiek zwiększone stężenia HBA1 wskazywały na możliwość współistnienia cukrzycy w okresie wstępnym. U chorych z ciężką postacią u.m. oraz u pacjentów z niepomyślnym rokowaniem stwierdzono początkową hiperglikemię. Jednocześnie w obu grupach chorych stężenia HBA1 były prawidłowe lub nieznacznie większe od fizjologicznych. Porównanie zachowania się glikemii przed i w czasie choroby w poszczególnych grupach chorych pozwala na wnioskowanie, że umiarkowana hiperglikemia w okresie przedudarowym nie wykazywała zależności wprost proporcjonalnej z glikemią w początkowym okresie u.m. oraz nie była czynnikiem determinującym cięższy przebieg oraz większą śmiertelność u chorych z klinicznie niejawną, a więc prawdopodobnie łagodną i krótko trwającą cukrzycą regulacyjną.

Podobne spostrzeżenia wynikają z badań G r a y a i wsp. (4) u chorych z u.m., u których nie wykazano zależności aktualnej glikemii od stężenia HBA1, jak również zależności między stężeniem HBA1 i śmiertelnością z powodu u.m.

Badania własne potwierdzają przekonanie, że przebieg kliniczny u.m. zależy od aktualnej glikemii i jest cięższy u chorych z hiperglikemią, zarówno reaktywną, jak i powiązaną z wcześniejszą cukrzycą (10, 15). Zarówno diabetycy, jak i chorzy z reaktywną hiperglikemią osiągali mniejszą poprawę stanu klinicznego w porównaniu z nie-diabetykami i chorymi euglikemicznymi w czasie u.m. (10). Reaktywna hiperglikemia w u.m. ma większe znaczenie rokownicze aniżeli następstwa uprzedniej cukrzycy (2). Spostrzeżenie to jest zgodne z wynikami obserwacji KT, w których zmiany anatomiczne, powstałe w następstwie niedokrwiennego u.m. u diabetyków, przyjmują postać ograniczonych ognisk w strukturach głębokich (zawały lakunarne) — 8, jednak wielokrotnie towarzyszy im ciężki stan kliniczny w początkowym okresie choroby.

Ustalenie znaczenia hiperglikemii dla wstępnej manifestacji oraz ewolucji zawału mózgu wymaga dalszych badań uwzględniających ocenę bieżącej oraz retrospektywnej glikemii.

WNIOSKI

1. U chorych z niedokrwiennym u.m., nie obciążonych cukrzycą regulacyjną, wykazano zwiększone stężenia HBA1, co może świadczyć o występowaniu hiperglikemii w okresie 2—3 miesięcy poprzedzających zachorowanie.
2. Prawidłowe stężenia FA we krwi nie przemawiały za występowaniem przecukrzenia krwi w okresie 2—3 tygodni bezpośrednio poprzedzających wystąpienie u.m.
3. Zwiększone stężenia HBA1 w zakresie wartości 8—10% nie determinowały zachowania się glikemii w początkowym okresie u.m. u osób nie obciążonych cukrzycą regulacyjną.
4. Stan kliniczny we wstępnym u.m. u chorych nie obciążonych cukrzycą oraz dalszy przebieg choroby wykazywały dodatnią korelację z wartościami glikemii w początkowym okresie udaru.
5. Oznaczenia stężeń HBA1 wydają się użyteczne w wykrywaniu cukrzycy regulacyjnej w początkowym okresie jej trwania u pacjentów z u.m., u których nie stwierdza się uchwytnych czynników ryzyka chorób naczyniowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Ciechanowski K., Ciechanowicz A.: Wpływ krótkotrwałych zmian glikemii na glikozylację albumin *in vitro* i *in vivo*. Diagn. Lab., 29, 31, 1993.
2. Cox N. H., Lorains J. W.: The prognositic value of blood glucose and glycosylated haemoglobin estimation in patients with stroke. Postgrad. Med. J., 62, 7, 1986.
3. Davis P. H. i wsp.: Risk factors for ischaemic stroke: a prospective study in Rochester, Minnesota. Ann. Neurol., 22, 319, 1983.
4. Gray C. S. i wsp.: The prognostic value of hyperglycaemia and previous unrecognised diabetes in acute stroke. Diabetic Medicine, 4, 237, 1980.

5. Haczyńska i wsp.: Stężenie fruktozaminy w surowicy krwi kobiet z guzami złośliwymi i niezłośliwymi narządów rodnych. Diagn. Lab., 26, 2, 1980.
6. 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.
7. Kannell W. B., Mc Gree D. L.: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. Jama, 241, 2035, 1979.
8. Kiers L. i wsp.: Stroke topography and outcome in relation to hyperglycemia and diabetes. J. Neurol. Neurosurg. Psych., 55, 263, 1992.
9. Mc Cane D. R. i wsp.: Serum fructosamine in uraemia, myleoma and acute inflammatory disorders — relationships to serum glucose and albumin levels. Ann. Clin. Biochem., 26, 63, 1989.
10. Mohr J. P. i wsp.: Approaches to pathophysiology of stroke through the NINCDS data bank [w:] Cerebrovascular diseases, XIV research (Princeton-Williamsburg) conference. Red. Plum F., Pusinelli W. N., Raven Press 1985, s. 63—68.
11. 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.
12. Riddle Mc, Hart J.: Hyperglycemia recognised and unrecognised as a risk factor for stroke and transient ischaemic attacks. Stroke, 13, 356, 1982.
13. Rowe P. J. F., Dominiczak M. H.: The measurement and clinical significance of glycated proteins. Practical Diabetes, 6, 256, 1989.
14. Toyama K. i wsp.: Risk factors of cerebro-cardiovascular disorders in mild diabetes. Tohoku J. Exp. Med. 141 (supl.), 535, 1983.
15. 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.: 1996.03.20

SUMMARY

Fasting blood glucose level, glycosylated haemoglobin (HBA1) and fructosamine (FA) were measured in 37 non-diabetic patients with a recent (48h) brain infarction of the carotid territory. The severity of hemiparesis was assessed on admission, and in the 2nd week and 1st month. The functional outcome and fatality rate was estimated after 1 month. On the basis of elevated the HBA1 concentration the group of 54% patients was diagnosed to have prestroke hyperglycemia. Hyperglycemia predating cerebral infarction did not influence fasting glycemia during the few days after stroke. Fasting blood glucose concentration but not the preceding 2 — 3 months and 2 — 3 weeks glycemia correlated strongly with the severity of hemiparesis and predicted stroke outcome. Measurement of HBA1 seems to be useful as a screening test for mild, clinically silent diabetes in patients without other risk factors for cerebral stroke.