

## ЕФЕКТ НА ХИПЕРГЛИКЕМИЯТА ВЪРХУ КЛИНИЧНИЯ ИЗХОД ОТ СПОНТАНЕИ ИНТРАЦЕРЕБРАЛЕН КРЪВОИЗЛИВ

**М. Дановска\*, М. Александрова\*\***

*\*Катедра по неврология и неврохирургия, УМБАЛ „Д-р Георги Странски” ЕАД  
бул. “Георги Кочев” №8а, 5800 Плевен, България  
e-mail: [mdanovska@yahoo.com](mailto:mdanovska@yahoo.com)*

*\*\*Сектор „Физика и биофизика”, Медицински Университет-Плевен,  
ул. “Климент Охридски” № 1, 5800 Плевен, България  
e-mail: [margalexandrova@hotmail.com](mailto:margalexandrova@hotmail.com)*

## EFFECT OF HYPERGLYCEMIA ON CLINICAL OUTCOME OF SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

**M. Danovska\*, M. Alexandrova\*\***

*\*Department of Neurology and Neurosurgery, University Hospital „Dr G.Stranski”  
8a Georgi Kochev str., 5800 Pleven, Bulgaria  
e-mail: [mdanovska@yahoo.com](mailto:mdanovska@yahoo.com)*

*\*\*Department of Biophysics, Medical University, 1 Kliment Ohridski str, 5800 Pleven, Bulgaria  
e-mail: [margalexandrova@hotmail.com](mailto:margalexandrova@hotmail.com)*

### ABSTRACT

Hyperglycemia is a common finding after spontaneous intracerebral hemorrhage (sICH) that may worsen prognosis. We studied 42 sICH patients, mean age 65±11 years, within 48 hours of onset. Admission blood glucose (BG) and other biochemical parameters were measured using standard laboratory methods. The functional outcome of patients was assessed by both the modified Rankin Scale (mRS) and the Glasgow Outcome Scale (GOS). We found that hyperglycemia was associated with sICH outcome (mRS -  $\chi^2 = 10.510$ ;  $p = 0.028$ ; GOS -  $\chi^2 = 8.491$ ,  $p = 0.012$ ). The results suggest that hyperglycemia plays a detrimental role in sICH. Further studies should confirm the benefits of tight glycemetic control in acute sICH.

*Key words: hyperglycemia, spontaneous intracerebral hemorrhage, blood glucose, clinical outcome*

### УВОД

Спонтанният интрацеребрален кръвоизлив (sICH) е заболяване с висока смъртност и лош функционален изход [15]. Хипергликемията е обичайно регистрирано явление при sICH (64, 4%). Малко са проучванията, изследващи ролята на хипергликемията за прогнозата на острата интрацеребрална хеморагия и резултатите от тях са обект на противоречиви дискусии [3, 7]. Единични автори установяват корелация между високите входящи нива на кръвната глюкоза, леталитета и клиничния изход от sICH [7, 9, 12]. Неизяснени остават точните комплексни механизми, по които хипергликемията повлиява клиничния ход и прогнозата на sICH [3, 11]. Въпросът доколко регистрираната остра хипергликемия е проява на стрес реакция, отразяваща тежестта на sICH или пряко участва в последващото кръвоизлива вторично мозъчно увреждане е от изключителна важност за създаване на успешен терапевтичен подход. В експериментални условия е установено, че прилагането на инсулин намалява степента на мозъчното увреждане след sICH, което дава основание да се предполага, че хипергликемията е модифицируем рисков фактор и нейното ефективно повлияване е мишена в комплексната терапия на мозъчния кръвоизлив [13, 19]. Понастоящем не съществува консенсус относно необходимостта от прилагането на инсулин за оптимална корекция на хипергликемията при пациенти с интрацеребрален кръвоизлив и създаване на терапевтичен алгоритъм в неврологичната практика [4, 5]. Затова в настоящето

проучване ние си поставихме за цел да проверим доколко хипергликемията при постъпване е свързана с изхода от интрацеребрален кръвоизлив и да мотивираме необходимостта от строг гликемичен контрол и своевременно корекция на кръвната глюкоза за подобряване прогнозата на sICH.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са 42 пациенти (15 мъже, 27 жени) със спонтанен интрацеребрален кръвоизлив, постъпили за лечение в Неврологична клиника на УМБАЛ-Плевен през първите 48 часа от възникване на симптомите за периода септември 2009 - юни 2010 год. В проучването не са включени лица с вторично кървене от мозъчен тумор, травма, хеморагична трансформация на церебрален инфаркт, разкъсване на аневризма или съдова малформация, хеморагична диатеза поради коагулопатия или антикоагулантна терапия. Изключени са също така пациенти с история за остра или хронична инфекция, раково, бъбречно, чернодробно заболяване или предшестваща хирургична интервенция.

Спонтанният интрацеребрален кръвоизлив е дефиниран като неврологичен дефицит със скенеграфски верифицирана интрацеребрална хеморагия, а наличието на захарен диабет е определяно според критериите на Американската Диабетна Асоциация [1]. Всички пациенти са скринирани по строг протокол, включващ подробна медицинска история, цялостно неврологично изследване, стандартни кръвни тестове и компютърна томография на глава при постъпване в клиниката (през първите 48 часа от началото). Периферна венозна кръв за извършване на стандартен биохимичен анализ и определяне нивото на кръвната глюкоза е вземана веднага при постъпване на пациентите в клиниката. Хипергликемията в острата фаза на sICH е дефинирана при концентрация на кръвната глюкоза над 6.0 mmol/l. За специфичните цели на проучването в зависимост от концентрацията на кръвната глюкоза пациентите са разделени на 3 групи: 1-ва група до 6.1 mmol/l; 2-ра група от 6.2 до 11.2 mmol/l и 3-та група над 11.3 mmol/l. Клиничният изход и прогнозата на кръвоизлива са определяни едновременно по две утвърдени международни скали: Модифицирана Скала на Ранкин (mRS) и Глазгоу Скала за Изход (GOS) при изписване на пациентите от клиниката.

Проучването е одобрено от Етичната комисия на МУ-Плевен. Информирано съгласие за участие в проучването е получено от пациентите или техните близки.

Статистическият анализ бе осъществен със Статистическата програма за социални науки 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Сравняването на пропорциите между групите пациенти е провеждано с Pearson  $\chi^2$  или Fisher's exact test. За праг на статистическа значимост е разглеждана стойността  $p < 0.05$ .

### РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Хипергликемията, дефинирана като кръвно глюкозно ниво  $>6.0$  mmol/l (108 mg/dl), е обичайно явление в ранната фаза на мозъчен инсулт. Една част от пациентите имат предшестващ или новооткрит захарен диабет, при други се касае за стрес хипергликемия, свързана с освобождаване на кортизол или норепинефрин или проява на относителна инсулинова резистентност.

Анализът на получените резултати показва наличие на асоциация между нивото на хипергликемията и клиничния изход от sICH, оценен както по модифицираната Ранкин скала (Таблица 1,  $\chi^2 = 10.510$ ,  $p = 0.028$ ), така и по Глазгоу скала за Изход (Таблица 2,  $\chi^2 = 8.491$ ,  $p = 0.012$ ).

Таблица 1	Модифицирана Ранкин скала						
	Без инвалид. симптоми	Неинвалид. симптоми	Лека инвалидизация	Тежка инвалидизация	Смърт	Общо	
Глюкоза < 6.1 [mmol/l]	Бр.	0	2	4	4	1	11
	%	0.0%	18.2%	36.4%	36.4%	9.1%	100.0%
6.2 -11.2	Бр.	2	1	3	12	10	28
	%	7.1%	3.6%	10.7%	42.9%	35.7%	100.0%
>11.3	Бр.	0	0	0	1	2	3
	%	0.0%	0.0%	0.0%	33.3%	66.7%	100.0%
Общо	Бр.	2	3	7	17	13	42
	%	4.8%	7.1%	16.7%	40.5%	31.0%	100.0%

Таблица 2	Глазгоу скала за Изход					
	Смърт	Вегетативно състояние	Умерена до тежка инвалидизация	Добро възстановяване	Общо	
Глюкоза < 6.1 [mmol/l]	Брой	1	3	5	2	11
	%	9.1%	27.3%	45.5%	18.2%	100.0%
6.2 -11.2	Брой	10	11	4	3	28
	%	35.7%	39.3%	14.3%	10.7%	100.0%
>11.3	Брой	2	1	0	0	3
	%	66.7%	33.3%	0.0%	0.0%	100.0%
Общо	Брой	13	15	9	5	42
	%	31.0%	35.7%	21.4%	11.9%	100.0%

Въпреки че хипергликемията се регистрира често след sICH, проведените до момента клинични проучвания демонстрират противоречиви данни за връзката между повишената кръвна глюкоза при постъпване и изхода от заболяването [3]. В експериментални условия е установено, че хипергликемията има неблагоприятни ефекти върху мозъчните тъкани и повлиява функционалния изход от инсулт. Също така има публикувани данни за асоциация между базовата хипергликемия и лошия клиничен изход [7, 12, 14]. Според някои автори нарастването на нивото на кръвната захар при постъпване с 1.0 mmol/l (18 mg/dl) повишава смъртността от мозъчен кръвоизлив с 33% [9]. Нещо повече, повишената кръвна глюкоза се оказва независимо свързана с други добре установени предиктори за леталитет като тежест на неврологичен дефицит, обем на хематома, проникване на кръв във вентрикулите [9], а нейните прогностичните корелати остават неповлияни от наличието на диабет и съпътстващи васкуларни рискови фактори.

В настоящето проучване ние си поставихме за цел да проверим дали базовата хипергликемията на пациенти със sICH е свързана с лош клиничен изход. От изследваните 42 пациенти с sICH, 27 (64%) са жени. Пациентите са на средна възраст 65±11 години. Концентрацията на кръвната глюкоза при постъпване показва следното разпределение: с кръвна захар до 6.1 mmol/l бяха 11 (26,2%) болни; между 6.2 до 11.2 mmol/l - 28 (66,7%) и над 11.3 mmol/l - 3 (7,1%) пациенти.

Различни механизми като остър стрес, автономни хормонални промени и метаболитни нарушения вследствие на последвалото кръвоизлива мозъчно увреждане обуславят хипергликемията [4]. Трябва да се отбележи, че кръвната глюкоза притежава няколко мощни увреждащи ефекти, всеки един от които би могъл да влоши прогнозата на болните. Повишената кръвна глюкоза упражнява пряко невротоксично въздействие, предизвиквайки лактатна ацидоза и продукция на свободни радикали, липидна пероксидация на мембраните

и клетъчен лизис на намиращите се в критично състояние перихематомни тъкани [18]. Съпътстващите глутаматна екситоксичност и митохондриална дисфункция също така влошават метаболитното състояние и засилват некрозата на тъканта в перихеморагичната пенамбра. Има данни, че хипергликемията отключва биохимични каскади, променящи генната експресия в метаболитно променените неврони [17]. Кръвно-мозъчната бариера също се уврежда от въздействието на хипергликемията поради освобождаването на лактат и свободни мастни киселини. Високите глюкозни концентрации при постъпването участват в механизми, които драматично причиняват нарастване на мозъчния оток, перихематомна клетъчна смърт [16], експанзия на хематома и съответно влошават клиничния изход [12]. Нарастването на мозъчния оток е свързано с клинично влошаване на пациентите с церебрална хеморагия. *Gebel J* [8], установява, че мозъчният оток е силен предиктор за функционалния изход при кръвоизливи със супратенториална локализация, за които е характерно нарастване със 75% през първите 24 часа от началото [8]. При експериментални модели, *Song E* [16] установява, че хипергликемията причинява по-тежък мозъчен оток в сравнение с нормогликемията. Според *Brott T* [2] персистираща хипергликемия  $> 7.0$  mmol/l независимо предсказва нарастване на хематома и лош прогностичен изход. Освен това хипергликемията има проинфламаторни ефекти и индуцира отделянето на цитокини по оксидативни механизми [17]. Всички тези данни сочат непосредственото участие на хипергликемията в сложните процеси на вторичното мозъчно увреждане, инициирано от sICH. На този етап не би могло да се даде категоричен отговор на въпроса доколко повишената кръвна глюкоза е причина за лош функционален изход след sICH. Потенциални механизми, участващи в медираното от хипергликемията мозъчно увреждане, са промяна в церебралния метаболизъм, намаляване на мозъчния кръвоток, нарастване на мозъчния оток вторично на оксидативния стрес и невровъзпаление [18].

От друга страна степента на острофазовата хипергликемия може да отразява силата на самата „стрес“ реакция, свързана с тежестта на sICH. *Godoy et al* [9] установяват, че обемът на хематома корелира с ранната и късна хипергликемия, което дава основания да се предполага, че хипергликемията е не само маркер, отразяващ тежестта на sICH, но и отговор на адренергичния стрес. Мозъчният кръвоизлив иницира остро локално и системно възпаление [6]. Инфламаторните клетки се инфилтрират в съседство на хематома. Инсулинът упражнява многообразни въздействия, независещи от гликемията, като антиинфламаторна активност и супресивен ефект върху тъканния плазминоген инхибитор, стимулирайки по този начин разтварянето на съсирека, последвано от ранно нарастване на хематома. Установено е, че наличието на захарен диабет няма предиктивна стойност за последващата кръвоизлива по-висока глюкозна концентрация [3]. Регистрираната в началото на кръвоизлива хипергликемия би могла да се дължи и на инсулинова резистентност, която от своя страна обезсмисля необходимостта от медикаментозно нормализиране на кръвната глюкоза.

## ИЗВОДИ

Понастоящем не съществува ефективно лечение на спонтанния интрацеребрален кръвоизлив и всяка възможност за подобряване на неговата прогноза заслужава да бъде детайлно проучена. Въпреки доказаните увреждащи ефекти на хипергликемията върху васкуларните функции и невроналния метаболизъм, дори и в актуалните насоки за лечение на sICH, не съществува консенсус относно необходимостта от корекция на хипергликемията при остра интрацеребрална хеморагия. Установената от нас асоциация между хипергликемията и функционалния изход след sICH, дава достатъчно клинични основания да препоръчаме строг гликемичен контрол и поддържане оптимална концентрация на кръвната глюкоза през острата и подостра фази на мозъчния кръвоизлив. Ефективното лечение на хипергликемията е атрактивен и лесно постижим подход в комплексното лечение на острия интрацеребрален кръвоизлив, предоставящ допълнителни възможности за предотвратяване

нарастването на хематома, ограничаване развитието на мозъчен оток и съответно подобряване на клиничния изход и прогноза след sICH. Необходими са бъдещи проучвания върху по-голям брой пациенти със sICH, които правилно да дефинират хипергликемичния отговор след ICH и предоставят надеждни критерии за оценка на терапевтичния риск, клиничните ползи и финансовата ефективност от прилагане на инсулиново лечение за превенция на увреждащите ефекти на хипергликемията след интрацеребрален кръвоизлив.

## ЛИТЕРАТУРА

1. American Diabetes Association, 2006. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 29 Suppl 1, 43-48
2. Brott, T., J. Broderick, R. Kothari, W. Barsan, T. Tomsick, L. Sauerbeck, J. Spilker, J. Duldner, J. Khoury, 1997. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage, *Stroke*, 28, 1-5
3. Capes, S.E., D. Hunt, K. Malmberg, P. Pathak, H.C. Gerstein, 2001. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in non-diabetic and diabetic patients: a systematic overview, *Stroke*, 32, 2426-2432
4. Carg, R., A. Chaudhuri, F. Munschauer, P. Dandona, 2006. Hyperglycemia, insulin, and acute ischemic stroke: a mechanistic justification for a trial of insulin infusion therapy, *Stroke*, 37(1), 267-273
5. Devos, P., J.C. Preiser, 2007. Current controversies around tight glucose control in critically ill patients, *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 10, 206-209
6. Di Napoli, M., F. Papa, 2006. Systemic inflammation, blood pressure, and stroke outcome, *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, 8, 187-194
7. Fogelholm, R., K. Murros, A. Rissanen, S. Avikainen, 2005. Admission blood glucose and short-term survival in primary intracerebral hemorrhage: a population based study, *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 76, 349-353
8. Gebel, J., E. Jauch, T. Brott, J. Khoury, L. Sauebeck, S. Salisbury, J. Spilker, T.A. Tomsick, J. Duldner, J.P. Broderick, 2002. Natural history of perihematomal edema in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage, *Stroke*, 33(11), 2631-2635
9. Godoy, D., G. Pinéro, S. Svampa, F. Papa, M. Di Napoli, 2008. Hyperglycemia and short-term outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage, *Neurocritical Care*, DOI 10.1007/s12028-008-9063-1.
10. Gray, C.S., A.J. Hildreth, P.A. Sandercock, J.E. O'Connell, D.E. Johnston, N.E. Cartlidge, J.M. Bamford, O.F. James, K.G. Alberti, 2007. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK), *Lancet Neurology*, 6, 397-406
11. Kagansky, N., S. Levy, H. Knobler, 2001. The role of hyperglycemia in acute stroke, *Archives of Neurology*, 58, 1209-1212
12. Kimura, K., Y. Iguchi, T. Inoue, K. Shibasaki, N. Matsumoto, K. Kobayashi, S. Yamashita, 2007. Hyperglycemia independently increases the risk of early death in acute spontaneous intracerebral hemorrhage, *Journal of the Neurological Sciences*, 255, 90-94
13. Langouche, L., I. Vanhorebeek, G. Van den Berghe, 2007. Therapy insight: the effect of tight glycaemic control in acute illness, *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 3, 270-278
14. Passero, S., G. Ciacci, M. Ulliveli, 2003. The influence of diabetes and hyperglycemia on clinical course after intracerebral hemorrhage, *Neurology*, 61, 1351-1356
15. Qureshi, A., S. Tuhim, J.P. Broderick, H.H. Batjer, H. Hondo, D.F. Hanle, 2001. Spontaneous intracerebral hemorrhage, *New England Journal of Medicine*, 344, 1450-1460
16. Song, E.C., K. Chu, S.W. Jeong, K.H. Jung, S.H. Kim, M. Kim, B.W. Yoon, 2003. Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage, *Stroke*, 34, 2215-2220
17. Stegenga, M.E., S.N. van der Crabben, M.C. Dessing, J.M. Pater, P.S. van den Pangaart, A.F. de Vos, M.W. Tanck, D. Roos, H.P. Sauerwein, T. van der Poll, 2008. Effect of acute hyperglycemia and/or hyperinsulinemia on proinflammatory gene expression, cytokine production and neutrophil function in humans, *Diabetic Medicine*, 25, 157-164
18. Tomlinson, D.R., N.J. Gardiner, 2008. Glucose neurotoxicity, *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 36-45
19. Van den Berghe, G., K. Schoonheydt, P. Becx, F. Bruyninckx, P.J. Wouters, 2005. Insulin therapy protects the cerebral and peripheral nervous system of intensive care patients, *Neurology*, 64, 1348-1353