

Wydział Lekarski  
Collegium Medicum  
Uniwersytetu Jagiellońskiego  
w Krakowie

Bibl. Medyczna CM UJ



1816013502

**Wojciech Turaj**

## **Mikroalbuminuria w udarze niedokrwiennym mózgu**

Praca na stopień  
doktora nauk medycznych

Promotor: Doc. dr hab. Andrzej Szczudlik

Kraków 2000

# SPIS TREŚCI

<b>1. Wstęp.....</b>	<b>4</b>
1.1. Udar mózgu.....	4
1.1.1. Określenie i epidemiologia.....	4
1.1.2. Czynniki ryzyka udaru niedokrwienego.....	5
1.1.3. Śmiertelność i czynniki rokownicze.....	8
1.2. Mikroalbuminuria.....	10
1.2.1. Fizjologia wydalania białek z moczem.....	10
1.2.2. Mechanizm powstawania mikroalbuminurii.....	11
1.2.3. Określenie.....	15
1.2.4. Metody pomiaru.....	15
1.2.5. Epidemiologia.....	16
1.2.6. Mikroalbuminuria a cukrzyca.....	17
1.2.7. Mikroalbuminuria a nadciśnienie tętnicze.....	18
1.2.8. Mikroalbuminuria a inne czynniki ryzyka chorób naczyniowych.....	19
1.2.9. Mikroalbuminuria w ostrych stanach chorobowych.....	20
<b>2. Założenia i cele pracy.....</b>	<b>22</b>
<b>3. Materiał i metody.....</b>	<b>24</b>
3.1. Materiał.....	24
3.2. Metody.....	25
3.2.1. Ocena czynników ryzyka.....	25
3.2.2. Ocena stanu klinicznego.....	26
3.2.2.1. Stan ogólny.....	26
3.2.2.2. Stan neurologiczny.....	27
3.2.2.3. Powikłania.....	27
3.2.2.4. Punkty końcowe badania.....	27
3.2.3. Ocena badań biochemicznych.....	29
3.2.4. Ocena innych badań dodatkowych.....	30
3.2.4.1. Badanie elektrokardiograficzne.....	30
3.2.4.2. Tomografia komputerowa głowy.....	30
3.2.4.3. Inne badania rutynowe.....	31
3.2.5. Analiza statystyczna.....	31

<b>4. Wyniki.....</b>	<b>33</b>
4.1. Opis populacji badanej.....	33
4.2. Charakterystyka dobowego wydalania albumin z moczem i częstość występowania mikroalbuminurii.....	33
4.3. Związek mikroalbuminurii z wiekiem i stanem klinicznym chorych w ostrym okresie udaru.....	38
4.3.1. Mikroalbuminuria a wiek chorych.....	38
4.3.2. Mikroalbuminuria a kliniczny zespół udarowy.....	39
4.3.3. Mikroalbuminuria a deficyt neurologiczny.....	40
4.3.4. Mikroalbuminuria a zaburzenia przytomności.....	45
4.3.5. Mikroalbuminuria a powikłania w trakcie hospitalizacji.....	48
4.4. Znaczenie rokownicze mikroalbuminurii.....	49
4.4.1. Mikroalbuminuria a śmiertelność.....	49
4.4.1.1. Mikroalbuminuria a przyczyny zgonu.....	51
4.4.2. Mikroalbuminuria a stan funkcjonalny chorych.....	52
4.5. Związek mikroalbuminurii z temperaturą ciała.....	53
4.6. Mikroalbuminuria a ciśnienie tętnicze.....	59
4.7. Mikroalbuminuria a wybrane parametry biochemiczne.....	62
4.7.1. Mikroalbuminuria a kortyzol.....	62
4.7.2. Mikroalbuminuria a katecholaminy.....	64
4.7.3. Mikroalbuminuria a inne parametry biochemiczne.....	66
4.8. Mikroalbuminuria a wielkość ogniska zawałowego.....	68
4.9. Analiza wieloczynnikowa parametrów mających wpływ na wystąpienie mikroalbuminurii w ostrym okresie udaru.....	69
4.10. Analiza wieloczynnikowa czynników rokowniczych 30-dniowej, 90-dniowej i rocznej śmiertelności po udarze mózgu.....	70
<b>5. Omówienie.....</b>	<b>78</b>
5.1. Częstość występowania mikroalbuminurii w udarze.....	78
5.2. Mikroalbuminuria a inne czynniki ryzyka udaru.....	79
5.3. Mikroalbuminuria a wiek.....	81
5.4. Mikroalbuminuria a kliniczny zespół udarowy i wielkość ogniska zawałowego.....	83
5.5. Mikroalbuminuria a wielkość deficytu neurologicznego.....	83
5.6. Mikroalbuminuria a zaburzenia przytomności.....	85
5.7. Znaczenie rokownicze mikroalbuminurii.....	86
5.8. Związek mikroalbuminurii z temperaturą ciała.....	88
5.9. Mikroalbuminuria a ciśnienie tętnicze.....	91
5.10. Mikroalbuminuria a wybrane parametry biochemiczne.....	92
<b>6. Wnioski.....</b>	<b>96</b>
<b>7. Piśmiennictwo.....</b>	<b>97</b>
<b>8. Streszczenie.....</b>	<b>119</b>

# 1. WSTĘP

## 1.1. Udar mózgu

### 1.1.1. Określenie i epidemiologia

Według definicji WHO udar mózgu jest zespołem klinicznym cechującym się nagłym wystąpieniem ogniskowych, a niekiedy również uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, które trwają dłużej niż 24 godziny (lub prowadzą wcześniej do śmierci) i nie mają przyczyny innej niż naczyniowa [96]. Określenie to obejmuje zarówno udar niedokrwienny, jak i pierwotny krwotok śródmózgowy, a także część przypadków krwotoku podpajęczynówkowego. Udar niedokrwienny stanowi ok. 80% wszystkich udarów mózgu [33, 214, 271]. W 50% przypadków udar powstaje na podłożu tzw. „choroby dużych naczyń”, czyli zmian miażdżycowych w tętnicach o dużym i średnim przekroju, powikłanych zakrzepami i zatorami. „Choroba małych naczyń” jest przyczyną ok. 25% zawałów mózgu, a zatorowość pochodzenia sercowego – ok. 20% przypadków udaru niedokrwiennego [1]. Około 95% wszystkich zawałów mózgu jest więc bezpośrednią lub pośrednią konsekwencją postępu miażdżycy. Pozostałe 5% przypadków zawału mózgu powstaje wskutek zmian zapalnych w naczyniach, wrodzonych lub nabytych zaburzeń układu krzepnięcia i fibrynolizy oraz urazów i wrodzonych nieprawidłowości budowy ścian naczyń.

Udar mózgu jest na całym świecie drugą, a w krajach rozwiniętych trzecią w kolejności najczęstszą przyczyną zgonu [179]. Liczbę zgonów z powodu udaru mózgu na świecie szacuje się na 4,6 mln rocznie [179]. W krajach wysoko rozwiniętych udar stanowi jedną z głównych przyczyn niesprawności i braku samodzielności u osób dorosłych [32].

W Polsce zapada na udar niedokrwienny mózgu około 60 000 osób rocznie. Zapadalność wynosi ok. 175/100000 wśród mężczyzn i ok. 125/100000 wśród kobiet [55] i jest porównywalna ze średnią zapadalnością na udar w innych krajach europejskich. W międzynarodowym badaniu MONICA najwyższą zapadalność zarejestrowano w Rosji (388/100000 wśród mężczyzn i 312/100000 wśród kobiet),

a najniższą we Włoszech (odpowiednio 124/100000 i 61/100000) [254]. W przeciwieństwie do krajów Europy Zachodniej i Stanów Zjednoczonych, gdzie w ciągu ostatnich kilkunastu lat śmiertelność i niesprawność wywołana udarem zmniejsza się, w Polsce wskaźniki te utrzymują się wciąż na wysokim poziomie [7, 221].

### **1.1.2. Czynniki ryzyka udaru niedokrwiennego**

Zapadalność i umieralność z powodu udaru mózgu jest odmienna w różnych regionach geograficznych. Część tego zróżnicowania ma swoje źródło w odmiennej częstości występowania czynników ryzyka udaru niedokrwiennego. Ich rozpoznanie i leczenie ma zatem istotne znaczenie dla pierwotnej i wtórnej profilaktyki udaru mózgu. Badania epidemiologiczne przynoszą wiele informacji na temat potencjalnych czynników ryzyka udaru mózgu, ale ich interpretacja często jest utrudniona ze względu na niedoskonałości metodologiczne. W wielu badaniach analizowane są łącznie grupy chorych na udar niedokrwienny i krwotoczny. Często nie są również wyodrębnione grupy chorych z zawałem mózgu o różnej etiologii (tj. wywołanych chorobą dużych naczyń, chorobą małych naczyń lub zatorowością pochodzenia sercowego). W ten sposób wiele czynników mających wpływ na wystąpienie określonego rodzaju udaru niedokrwiennego nie zostaje ujawnione.

Wykazanie współistnienia określonego czynnika ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na udar mózgu nie oznacza jeszcze związku przyczynowo-skutkowego. Pożądane byłoby wykonanie randomizowanych kontrolowanych badań, w których modyfikacja danego czynnika wpływałaby na zmniejszenie zapadalności na udar. Z różnych względów jednak badania takie są trudne do przeprowadzenia [82].

Mimo przedstawionych wątpliwości ustalono wiele czynników ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego, które można podzielić na podlegające modyfikacji oraz niemodyfikowalne. Wśród niemodyfikowalnych czynników ryzyka najistotniejszą rolę odgrywa wiek. W populacji w przedziale wiekowym 55-64 lata zapadalność wynosi 3/1000, w wieku 65-74 lata – 6/1000, a w wieku powyżej 85 lat – 15/1000 rocznie [11]. Można zatem stwierdzić, że po 55 roku życia zapadalność na udar podwaja się z każdą kolejną dekadą życia. Częściej na udar niedokrwienny zapadają mężczyźni

[253], choć prawidłowość ta nie jest tak wyraźna, jak w przypadku choroby niedokrwiennej serca; nie dotyczy również osób młodych i bardzo starych [140]. Zapadalność na udar jest również większa wśród osób rasy czarnej [10, 80, 109], ale prawdopodobnie wynika to z częstszego występowania w tej populacji nadciśnienia tętniczego i cukrzycy. Udar w wywiadzie rodzinnym również stanowi niemodyfikowalny czynnik ryzyka zachorowania na udar mózgu [130, 276].

Wśród czynników ryzyka poddających się modyfikacji największe znaczenie ma nadciśnienie tętnicze [277]. Zależność między wielkością ciśnienia rozkurczowego a logarytmem ryzyka względnego wystąpienia udaru ma charakter liniowy; nie ma również dolnej granicy wartości ciśnienia rozkurczowego, poniżej której ryzyko wystąpienia udaru byłoby mniejsze [49]. Związek między ciśnieniem skurczowym a ryzykiem wystąpienia udaru jest równie silny, nawet w przypadku izolowanego nadciśnienia skurczowego [121, 128, 229]. Zależności te są jednak mniejsze w grupie osób bardzo starych [206]. Dowodem na związek przyczynowo-skutkowy nadciśnienia tętniczego i udaru mózgu są wyniki randomizowanych badań, w których obniżenie ciśnienia tętniczego wiązało się ze zmniejszoną zapadalnością na udar mózgu [49, 150, 151, 178].

Ryzyko względne wystąpienia zawału mózgu wśród palących papierosy jest dwukrotnie większe niż u osób niepalących [65, 235]. Ryzyko zachorowania jest podobne wśród mężczyzn i kobiet, jest natomiast mniejsze wśród ludzi bardzo starych. Zaprzestanie palenia papierosów powoduje zmniejszenie się ryzyka względnego zachorowania na udar mózgu, choć z oczywistych względów trudno w tym przypadku o randomizowane badania [127, 217]. Cukrzyca jest również czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego [13, 35, 154], a ryzyko względne w populacji chorych na cukrzycę, szacowane na 1,4 - 5,8 [54, 59, 243], jest nieco wyższe u kobiet.

Udar niedokrwienno mózgu występuje częściej u osób z innymi chorobami naczyniowymi. Należy tutaj choroba niedokrwienno serca, zarówno pod postacią dusznicy bolesnej [101, 229, 247, 280] jak i zawału serca [63, 247] oraz przerost lewej komory serca [122, 141], chromanie przestankowe [94, 241] i obecność tętniaka aorty brzusznej [126].

Zaburzenia gospodarki lipidowej pod postacią podwyższonego poziomu cholesterolu całkowitego i LDL-cholesterolu oraz obniżonego poziomu HDL-cholesterolu w surowicy są uznanym i istotnym czynnikiem ryzyka choroby

niedokrwiennej serca, zwłaszcza u ludzi młodych [138]. Rola tych zaburzeń jako czynnika ryzyka udaru niedokrwinnego pozostaje w dalszym ciągu kontrowersyjna. Istnieją badania, w których nie stwierdzono związku między stężeniem całkowitego cholesterolu a zapadalnością na udar niedokrwienno, z wyjątkiem osób przed 45 rokiem życia [94, 206]. Z drugiej strony istnieją prace, w których ten wpływ, choć o niewielkim znaczeniu, wykazano [104, 143, 208]. Tym bardziej zaskakujące są wyniki randomizowanych badań, w których wykazano, że obniżające poziom cholesterolu statyny zmniejszają o około 30% ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego [97]. Być może jednak takie działanie statyn nie ma związku z obniżeniem poziomu cholesterolu. Wspomniane we wstępie trudności interpretacyjne związane z niedoskonałością metodologiczną dotychczasowych prac sprawiają, że do czasu kolejnych, bardziej rygorystycznie prowadzonych badań, kwestia zaburzeń lipidowych jako czynnika ryzyka zawału mózgu pozostaje otwarta.

Odrębną grupę stanowią czynniki ryzyka udaru niedokrwinnego wywołanego zatorowością pochodzenia sercowego. Wśród nich najbardziej istotną rolę odgrywa migotanie przedsionków [95]. Bezwzględne ryzyko wystąpienia zawału mózgu w tej populacji wynosi około 5% rocznie i jest sześciokrotnie większe niż u osób z rytmem zatokowym [95]. Grupa osób z migotaniem przedsionków jest niejednorodna, są w niej bowiem osoby z izolowanym migotaniem przedsionków, dla których ryzyko względne i bezwzględne wystąpienia udaru jest niskie [279]. Z drugiej strony ryzyko to jest wysokie u osób z migotaniem przedsionków i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, wadą mitralną i powiększeniem lewego przedsionka [8, 248].

Wśród innych czynników ryzyka zawału mózgu o etiologii zatorowej wymienia się świeży zawał serca [259], wady zastawkowe związane z chorobą reumatyczną [52], zapalenie wsierdzia [225] i kardiomiopatię rozstrzeniową [129]. U osób ze sztuczną zastawką serca ryzyko wystąpienia zatoru przy prawidłowym leczeniu przeciwzakrzepowym wynosi ok. 2% rocznie [93].

W badaniach epidemiologicznych ujawniono związek wielu innych czynników z chorobą niedokrwinną serca i ze zwiększoną zapadalnością na udar niedokrwienno. Spośród 246 czynników wymienianych w podsumowaniach [107] wiele uwagi poświęcano podwyższonemu stężeniu fibrynogenu [51, 70, 282], wysokiemu hematokrytowi [276] i podwyższonemu poziomowi homocysteiny w surowicy [145, 198, 242]. Udar niedokrwienno występuje częściej u osób nadużywających alkoholu [261], choć z drugiej strony jego niewielka konsumpcja ma nawet działanie

protekcyjne [224]. Zawał mózgu dotyka częściej również osoby otyłe [77, 276] i mało aktywne fizycznie [142, 236].

### 1.1.3. Śmiertelność i czynniki rokownicze

Mimo znacznych osiągnięć, jakie dokonały się w ciągu ostatnich lat w zakresie rozumienia patofizjologii krążenia mózgowego i etiopatogenezy udaru niedokrwienego, w dalszym ciągu leczenie przyczynowe tej choroby jest możliwe w bardzo ograniczonym zakresie. W ciągu ostatnich kilkunastu lat śmiertelność z powodu udaru w krajach Europy Zachodniej uległa jednak znacznemu zmniejszeniu, co należy tłumaczyć przede wszystkim optymalizacją postępowania z chorymi w ostrym okresie udaru, szybką diagnostyką i skutecznym leczeniem objawowym.

Ta korzystna tendencja nie dotyczy niestety Polski, gdzie śmiertelność w ciągu miesiąca od zachorowania jest szacowana na około 27% [220]. Wydaje się jednak, że wraz z powstawaniem wyspecjalizowanych oddziałów udarowych śmiertelność okołoudarowa ulegnie jednak zmniejszeniu. Podstawą do takiej opinii są osiągnięcia Oddziału Udarowego Kliniki Neurologii CM UJ, w którym uzyskano w ostatnich latach redukcję 30-dniowej śmiertelności z 28% do 14% [dane nie opublikowane].

Przyczyny zgonu w ostrym okresie udaru obejmują następstwa obrzęku mózgu wywołanego zawałem, powikłania wywołane unieruchomieniem (zapalenie płuc, posocznica, powikłania zakrzepowo-zatorowe) oraz przyczyny kardiologiczne (zawał serca, zaburzenia rytmu serca i niewydolność krążenia). Objawowe leczenie pozostaje zatem istotnym elementem poprawy rokowania w udarze, ponieważ ponad połowę zgonów w ostrym okresie udaru stanowią powikłania, związane zarówno z unieruchomieniem, jak i ze współistniejącymi przewlekłymi chorobami (cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, niewydolność krążenia) [118].

Wczesne ustalenie rokowania umożliwia właściwą kwalifikację chorych do drogich i specjalistycznych procedur diagnostycznych i leczniczych, usprawnia podejmowanie decyzji dotyczących prowadzenia ryzykownego leczenia; ułatwia również komunikację z chorym i jego rodziną. Stosunkowo duża śmiertelność wśród chorych na udar niedokrwieny sprawia, że czynniki rokownicze zwiększonej śmiertelności były i są przedmiotem wielu badań.



Wśród stwierdzanych klinicznie czynników, które mają niekorzystne znaczenie prognostyczne wymienia się: podeszły wiek [19, 45, 75, 100, 134, 268, 269, 275], duży deficyt neurologiczny przy przyjęciu do szpitala [42, 44, 66, 75, 100, 119, 250], zaburzenia przytomności obecne przy przyjęciu do szpitala lub w ciągu pierwszych 24 godzin po zachorowaniu [2, 5, 74, 100, 250], cukrzycę [131, 135, 147, 190], migotanie przedsionków [40, 120, 269], gorączkę [9, 41, 102, 213] i zaburzenia zwieraczy [270, 274]. Opisywano również niekorzystną rokowniczo rolę zaburzeń czucia głębokiego [239], niedowidzenia połowiczego [125] oraz współistniejącej zastoinowej niewydolności krążenia [5].

Drugą grupę czynników potencjalnie niekorzystnych rokowniczo stanowią nieprawidłowości stwierdzone w badaniach laboratoryjnych. Należą do nich podwyższony OB, hematokryt i leukocytoza [56], hiperglikemia nie związana z cukrzycą [39] oraz zaburzenia rytmu stwierdzone w EKG [74, 250] lub w EEG [74].

Opisano również związek nieprawidłowego stosunku swoistej dla neuronów enolazy do karnozynazy [37] oraz podwyższonego poziomu białka S-100 i swoistej dla neuronów enolazy [171] z niekorzystnym rokowaniem u osób po udarze mózgu. Gorsze rokowanie stwierdzano również wśród chorych z nieprawidłowo niskim poziomem białka C [6] i u osób z niskim poziomem całkowitego cholesterolu [67].

Wśród patologii stwierdzanych w badaniach obrazowych podkreśla się niekorzystną rolę zmian obecnych w wykonanej wcześniej tomografii komputerowej głowy [267]. Niekorzystne rokowanie dotyczy również przypadków, w których stwierdzono dużą objętość ogniska zawałowego w tomografii komputerowej głowy [74].

Istotnym faktem jest spostrzeżenie, że również długoterminowa przeżywalność osób, które przebyły udar niedokrwienny, jest znacznie mniejsza w porównaniu z osobami w tym samym wieku i tej samej płci, które nie przebyły udaru [62].

W badaniu Oxfordshire Community Stroke Project śmiertelność 30-dniowa wyniosła 10%, po 6 miesiącach od udaru zmarło 18% chorych, a po roku od zachorowania – 23% [11]. W badaniu NOMASS w ciągu pierwszych 30 dni po udarze zmarło 8% chorych, po roku – 21%, po 3 latach – 31%, a po 5 latach zmarło 44% osób [223]. Roczne ryzyko zgonu w grupie chorych, którzy przeżyli pierwszy w życiu udar niedokrwienny i przeżyli miesiąc od zachorowania wynosi 8,7% i jest trzykrotnie większe niż w grupie kontrolnej [62]. Wydaje się więc celowe poszukiwanie

czynników decydujących o długoterminowym rokowaniu chorych po przebytych udarach, a możliwych do ustalenia jak najwcześniej po zachorowaniu.

## **1.2. Mikroalbuminuria**

### **1.2.1. Fizjologia wydalania albumin z moczem**

W procesie przesączania kłębkowego woda i rozpuszczone w niej substancje przechodzą z krwi do przestrzeni Bowmana przez błonę filtracyjną. Składa się ona ze śródbłonka, błony podstawnej i nabłonka. Zatrzymywanie białek osocza (głównie albumin) podczas przesączania kłębkowego jest możliwe dzięki oddziaływaniom mechanicznym i elektrostatycznym. Włókna kolagenowe oraz łańcuchy lipo- i glikoproteinowe tworzą molekularne „sito”, zatrzymujące większość substancji o dużym ciężarze cząsteczkowym. Wszystkie warstwy błony filtracyjnej posiadają ujemny ładunek elektryczny, powstający wskutek obecności kwaśnych mukopolisacharydów (głównie siarczanu heparyny i szczawianów glikozaminoglikanów). Albuminy również posiadają ujemny ładunek elektryczny, co prowadzi do wzajemnego odpychania wskutek działania sił elektrostatycznych.

O ilości białek przechodzących z osocza do torebki Bowmana decydują, poza własnościami błony filtracyjnej kłębka, wielkość ciśnienia przesączania, szybkość przepływu osocza przez kłębek nerkowy, oraz wielkość i kształt cząsteczki białka, a także jej ładunek elektryczny. Działanie modyfikujące własności mechaniczne i elektrostatyczne błony filtracyjnej wywierają m.in. angiotensyna II, endotelina i czynnik wzrostowy śródbłonka oraz katecholaminy, prostaglandyny i wazopresyna [68, 191, 218].

W warunkach prawidłowych z moczem wydalanych jest w ciągu doby 40 - 80 mg białek. Połowę tej ilości stanowi białko Tamma-Horsfalla, produkowane w kanalikach nerkowych i w drogach moczowych, ok. 40% albuminy, a pozostałe 10% stanowią alfa-globuliny. Nadmierne wydalanie białka z moczem w ilości wykrywalnej rutynowymi metodami diagnostycznymi określane jest jako białkomocz [191].

Ilość albumin wydalanych z moczem w ciągu doby nie jest stała. Zwiększone wydalanie albumin z moczem może występować w następstwie długotrwałej postawy

stojącej (tzw. białkomocz ortostatyczny lub lordotyczny) [174], intensywnego wysiłku fizycznego [252], niskiej temperatury otoczenia, a nawet po palpacyjnym badaniu nerek lub wskutek działania czynników emocjonalnych [191]. Białkomocz tego typu określany jest mianem białkomoczu czynnościowego i może występować u osób ze zdrowymi nerkami, zwłaszcza u ludzi młodych [191]. U osób z nadciśnieniem tętniczym granicznym umiarkowany wysiłek fizyczny wywołuje znacznie większy wzrost wydalania albumin z moczem w porównaniu z osobami zdrowymi [207].

Większość autorów podaje, że dobowe wydalanie albumin z moczem wzrasta wraz z wiekiem [57, 88, 111, 278], choć w niektórych badaniach zależność ta nie została potwierdzona [113, 284]. Albuminuria jest większa u mężczyzn [88, 113], choć i w tej kwestii opinie nie są jednoznaczne [111]. Wydalanie albumin w moczu dobowym jest odwrotnie proporcjonalne do wzrostu u mężczyzn [88]. Albuminuria wzrasta również wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (Body Mass Index, BMI) [48].

Znaczenie przytoczonych powyżej korelacji jest szczególnie istotne w populacji chorych z udarem niedokrwiennym mózgu, bowiem zarówno starszy wiek jak i płeć męska są czynnikami ryzyka wystąpienia udaru. Niski wzrost idzie natomiast w parze ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca [156].

### **1.2.2. Mechanizm powstawania mikroalbuminurii**

Według Orłowskiego [191] białkomocz może być spowodowany: 1) nadmiernym przesączeniem białek osocza wskutek zwiększonej przepuszczalności błony filtracyjnej (białkomocz kłębkowy); 2) zaburzeniami wchłaniania zwrotnego białek niskocząsteczkowych w cewkach bliższych (białkomocz cewkowy); 3) przechodzeniem przez błonę filtracyjną dużych ilości patologicznych białek (np. białko Bence-Jonesa w szpiczaku mnogim), które nie ulegają reabsorpcji (białkomocz z przeładowania); 4) nadmiernym wydzielaniem białek (np. białko Tamma-Horsfalla) w obrębie cewek nerkowych (białkomocz wydzielniczy) oraz 5) przechodzeniem białka do moczu w drogach moczowych.

Nieprawidłowo duże wydalanie albumin z moczem może teoretycznie być wywołane nadmiernym przesączeniem albumin przez błonę filtracyjną kłębków, lub niedostatecznym wchłanianiem zwrotnym w obrębie kanalików bliższych. Resorpcji

zwrotnej w kanalikach bliższych ulegają jednak głównie białka frakcji poalbuminowej oraz alfa<sub>2</sub>- i beta<sub>1</sub>-globuliny [191]. Ponadto na podstawie badań nad wydalaniem w moczu β-mikroglobuliny, białka w całości resorbowanego przez błonę kanalików bliższych, ustalono, że czynność resorbacyjna tych kanalików jest prawidłowa u osób z mikroalbuminurią [181, 193]. Zatem podwyższone dobowe wydalanie albumin z moczem wynika ze zwiększonej przepuszczalności błony filtracyjnej.

Zmiany morfologiczne w kłębkach nerkowych występujące u osób chorych na cukrzycę i z mikroalbuminurią porównywano z morfologią prawidłowych kłębków i stwierdzano zwiększoną objętość kłębków, stwardnienie w obrębie mezangium oraz szkliwienie arterioli w grupie osób z mikroalbuminurią [20]. Pierwszą nieprawidłowością o charakterze czynnościowym u osób z mikroalbuminurią jest upośledzenie selektywnej przepuszczalności związanej z ładunkiem elektrycznym. Kofoed-Enevoldsen i wsp. wykazali, że u osób bez cukrzycy upośledzenie tej selektywnej przepuszczalności koreluje z wielkością albuminurii [133]. Na tym etapie rozwoju nefropatii utrzymuje się jeszcze selektywność przepuszczalności związana z rozmiarami porów w błonie filtracyjnej, nie stwierdza się również zmian hemodynamicznych w obrębie kłębków ani upośledzenia czynności cewek nerkowych [61]. W związku z tym uważa się, że nieprawidłowość ta jest wynikiem zmniejszenia ilości siarczanu heparanu w błonie podstawnej kłębka [89]. Siarczan heparanu jest głównym glikozaminoglikanem wchodzącym w skład błony podstawnej kłębuszków nerkowych [124]. Obecny jest również w obrębie błony pomiędzy naczyńkawką a nabłonkiem barwnikowym siatkówki (stąd możliwy związek z retinopatią) [38] i w błonie wewnętrznej tętnic [211].

Siarczan heparanu w obrębie błon plazmatycznych śródbłonna naczyń wykazuje własności przeciwzakrzepowe, przyłącza lipazę lipoproteinową i stymuluje jej aktywność oraz hamuje proliferację komórek mięśni gładkich w tętnicach [60]. W następstwie utraty siarczanu heparanu z macierzy pozakomórkowej dochodzi więc do promowania procesów prowadzących do tworzenia się blaszki miażdżycowej, a w końcu do klinicznych następstw miażdżycy. Przypuszczenia te znajdują potwierdzenie w wynikach badań nad wydalaniem siarczanu heparanu z moczem. Stwierdzono bowiem, że jest on wydalany z moczem w znacznie większych ilościach przez osoby z cukrzycą insulinozależną w porównaniu z grupą kontrolną [234]. Ponadto osoby z cukrzycą i z mikroalbuminurią wydalają z moczem znacznie

większe ilości siarczanu heparanu i glikozaminoglikanów ogółem w porównaniu z osobami z prawidłową dobową albuminurią [162].

W 1989 Deckert i wsp. [60] wysunęli hipotezę, według której albuminuria odzwierciedla uogólnione uszkodzenie naczyń, dotyczące zarówno naczyń nerkowych jak i dużych tętnic; jej znaczenie wykracza zatem daleko poza ocenę czynności kłębków nerkowych. Na uogólnione zaburzenie czynności naczyń wskazuje towarzysząca mikroalbuminurii zwiększona przepuszczalność naczyń dla albumin i fibrynogenu, określana jako odsetek ucieczki przezkapilarnej (transcapillary escape rate, TER), który u chorych z cukrzycą i mikroalbuminurią jest zwiększony o 50% [73]. Z drugiej strony jednak zwiększony odsetek ucieczki przezkapilarnej może być związany bezpośrednio z nadciśnieniem tętniczym, a nie z wielkością albuminurii, jak to wykazał Pedrinelli [197].

Uogólnione upośledzenie czynności śródbłonna może być w warunkach laboratoryjnych stwierdzane na podstawie podwyższonego stężenia czynnika von Willebranda (von Willebrand Factor, vWF) w surowicy [27]. U osób z cukrzycą insulinozależną stwierdzono w badaniu prospektywnym, że wzrost aktywności vWF poprzedza średnio o 3 lata wystąpienie mikroalbuminurii [246]. Również w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym poziom vWF w surowicy koreluje z wielkością dobowej albuminurii [196]. Istnieją jednak prace, w których nie udokumentowano związku mikroalbuminurii z upośledzeniem czynności śródbłonna u chorych z cukrzycą [76, 184]. W populacji chorych z cukrzycą i z mikroalbuminurią stwierdzić można również podwyższoną aktywność trombomoduliny, będącej również wskaźnikiem uszkodzenia śródbłonna [90, 175], oraz zwiększoną aktywność  $\beta$ -tromboglobuliny i endoteliny-1 [186].

Sugeruje się również związek obecności mikroalbuminurii w chorobach przewlekłych z dyskretnymi zaburzeniami układu krzepnięcia i fibrylizacji polegającymi na przesunięciu równowagi układu w kierunku stanu prozakrzepowego. W połączeniu z obecnością zmian miażdżycowych w dużych naczyniach może to nasilać ryzyko udaru o etiologii miażdżycowo-zakrzepowej. U osób z cukrzycą i z mikroalbuminurią stwierdzono podwyższoną aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu [103, 186] i zwiększenie prozakrzepowej aktywności monocytów [15]. Z drugiej strony jednak u osób zdrowych z mikroalbuminurią nie stwierdzano zaburzeń w zakresie hemostazy [114].

Wspomniano powyżej o podwyższonym stężeniu homocysteiny w surowicy jako możliwym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego. W tym świetle interesujące wydają się doniesienia o związku mikroalbuminurii ze stężeniem homocysteiny w surowicy, dotyczące zarówno osób z cukrzycą insulinoniezależną [46, 137], jak i osób bez cukrzycy [106].

Wiadomo o związku pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego a wielkością albuminurii [47], co wydaje się oczywiste w świetle zależności wpływających na wartość ciśnienia przesączania kłębkowego [191]. Udowodniono, że stosowanie leków obniżających ciśnienie tętnicze, zwłaszcza inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACI), zmniejsza albuminurię u osób z cukrzycą i oddala w czasie wystąpienie klinicznych objawów nefropatii cukrzycowej [210, 265]. Oprócz działania hipotensyjnego tych leków nie mniej istotne jest hamowanie mitogennej aktywności angiotensyny II w stosunku do komórek mezangium kłębka [14]. Nie wiadomo jednak dotychczas, czy stosowanie ACI u chorych bez cukrzycy zmniejszy zapadalność na choroby sercowo-naczyniowe i umieralność (w sposób niezależny od wpływu normalizacji ciśnienia tętniczego). W populacyjnym badaniu 1254 osób z nadciśnieniem tętniczym nie stwierdzono różnic w wielkości albuminurii między grupą osób leczonych skutecznie, a leczonych niedostatecznie lub wcale [116]. Stwierdzone w badaniach epidemiologicznych powiązanie występowania mikroalbuminurii z chorobami sercowo-naczyniowymi jest niezależne od nadciśnienia tętniczego [58, 284].

Przejściowe występowanie mikroalbuminurii po urazach, zabiegach operacyjnych, zapaleniu trzustki i zawale mięśnia sercowego [str. 20] sugeruje jej związek ze zwiększoną aktywnością cytokin i / lub innych mediatorów stanu zapalnego, jednak mechanizm ten jest do tej pory nieznanym. Wiadomo również o przejściowym zwiększaniu się albuminurii u osób z cukrzycą insulinozależną pod wpływem egzogennych katecholamin [105], ale nie wyjaśniono, czy ten sam mechanizm ma miejsce podczas ich zwiększonego endogennego wydzielania, np. wskutek stresu.

Opublikowane dotychczas dane nie dają zatem jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o mechanizm powstawania mikroalbuminurii. Można jedynie przypuszczać, że mechanizm ten jest odmienny w przypadku postępujących przewlekłych chorób, takich jak nadciśnienie tętnicze lub cukrzyca w porównaniu z przejściową mikroalbuminurią obserwowaną w świeżym zawale serca, czy w ostrym zapaleniu trzustki.

### 1.2.3. Określenie

Termin „mikroalbuminuria” został zaproponowany przez Vibertiego w 1982 roku [264] i oznacza nieprawidłowo wysokie dobowe wydalanie albumin z moczem, które pozostaje jednak poniżej progu wykrywalności rutynowych metod diagnostycznych (Albustix, próba z kwasem sulfosalicylowym). Podstawową zasadą badania wielkości albuminurii jest oznaczenie stężenia albumin w próbce moczu zebranej w określonym czasie. Postępowaniem referencyjnym jest przeprowadzenie 24-godzinnej zbiórki moczu, ale ze względu na trudności w prowadzeniu takiej zbiórki u chorych leczonych ambulatoryjnie, często oznacza się stężenie albumin w moczu wydalonym po spoczynku nocnym. W badaniach nad dynamiką wydalania albumin z moczem oznacza się albuminurię w krótszych przedziałach czasowych, wyrażając ją w  $\mu\text{g}/\text{min}$ . Dla celów badań przesiewowych można również zdefiniować mikroalbuminurię jako stosunek stężenia albuminy do kreatyniny w przypadkowej próbce moczu wynoszący powyżej 3,5 [115].

W populacji zdrowych dorosłych osób średnie wydalanie albumin z moczem wynosi 5,1 mg/L, a w 95% próbek stężenie albumin jest mniejsze niż 29,6 mg/L [273]. W badaniach epidemiologicznych powszechnie przyjęto wydalanie albumin poniżej 30 mg/dobę jako normę, pomiędzy 30 a 300 mg/dobę jako mikroalbuminurię, a powyżej 300 mg/dobę jako makroalbuminurię (proteinurię) [92]. Górny zakres mikroalbuminurii, tj. 300 mg/dobę, określony jest na podstawie wydolności rutynowych metod diagnostycznych. Dolna wartość graniczna mikroalbuminurii, tj. 30 mg/dobę, jest ustalona na podstawie międzynarodowego konsensusu [92] w celu możliwości porównywania badań epidemiologicznych w populacji chorych na cukrzycę. Niektórzy autorzy uważają, że dla populacji osób bez cukrzycy wartość ta powinna być obniżona do 20 mg/dobę [116], a pojedyncze prace wskazują na punkt odcięcia w granicach 7,5 mg/dobę [58].

### 1.2.4. Metody pomiaru

Zgodnie z przytoczoną wcześniej definicją mikroalbuminurii, pozostaje ona niewykrywalna rutynowymi metodami diagnostycznymi, tzn. testami paskowymi

(Albustix), lub próbą z kwasem sulfosalicylowym. Rozwinięto szereg metod analitycznych służących wykrywaniu mikroalbuminurii. Za najbardziej czułą uznaje się metodę radioimmunologiczną (radioimmunoassay; RIA), w której albumina z badanej próbki konkuruje z określoną ilością albuminy znakowanej radioaktywnym izotopem o miejsce przyłączenia się do swoistego przeciwciała. Radioaktywność mierzona gamma-kamerą jest odwrotnie proporcjonalna do stężenia albuminy w badanej próbce. Stosowane są również inne metody polegające na uwidacznianiu produktu reakcji immunologicznej przeciwciało-albumina. W metodzie immunodyfuzji radialnej (radial immunodiffusion; RID) próbki dodawane są do warstwy żelu zawierającego surowicę z przeciwciałami skierowanymi przeciw ludzkiej albuminie. Następnie mierzony jest promień okręgu tworzonego przez precypitat, a stężenie albuminy odczytywane jest z krzywej standardowej. Immunoturbidymetria opiera się na powstawaniu roztworu o zmniejszonej przejrzystości wskutek reakcji albuminy zawartej w próbce i swoistego dla niej przeciwciała. Następnie przy pomocy spektrofotometru mierzy się absorbancję roztworu, która jest proporcjonalna do stężenia albumin w roztworze. W niniejszej pracy zastosowano metodę immunonefelometryczną, w której wykorzystuje się własność rozpraszania światła przez roztwór albuminy i swoistego dla niej przeciwciała. W ostatnich latach dla celów badań przesiewowych opracowano półilościowe sposoby oznaczenia stężenia albumin w moczu przy użyciu testów paskowych (Micral-Test, Microbumintest) [157, 255].

### **1.2.5. Epidemiologia**

Porównywanie danych dotyczących częstości występowania mikroalbuminurii w populacji generalnej jest trudne. W różnych badaniach stosowane są zbliżone, ale nie jednakowe kryteria rozpoznawania mikroalbuminurii. Używane są różne metody oznaczania albuminurii. Wiadomo również, że ilość albumin wydalanych w moczu charakteryzuje się zmiennością wynoszącą nawet 30% w kolejnych zbiórkach dobowych moczu [85]. Ponadto albuminuria jest uzależniona od pozycji ciała, wysiłku fizycznego, wieku i płci badanych osób [88]. Populacje badane różnią się między sobą częstością występowania osób z cukrzycą i / lub nadciśnieniem tętniczym. Grupy kontrolne są zróżnicowane pod względem wieku, często trudno o



charakterystykę dokładniejszą niż określenie „osoby zdrowe”. Niektóre badania charakteryzują się niewielką liczebnością grup badanych. Biorąc pod uwagę powyższe zastrzeżenia zrozumiałe stają się rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań.

W populacjach generalnych krajów europejskich mikroalbuminuria stwierdzana jest u 2,2 - 10,2% badanych. Winocour [278] ustalił częstość występowania mikroalbuminurii w populacji Newcastle (Wlk. Brytania) na 6,7%, a w połączeniu ze stosunkiem stężeń albumin do kreatyniny w moczu wynoszącym  $> 3,5$  – u 2,2% badanych. Beatty [17] badał populację mężczyzn odwiedzających lekarza rodzinnego w Belfaście (Irlandia Płn.) i stwierdził mikroalbuminurię u 4,7% badanych. W badaniu Islington Diabetes Survey mikroalbuminuria występowała u 10,2% osób [284]. W populacjach pozaeuropejskich odnotowano występowanie mikroalbuminurii z częstością od 2,7% w Nowej Zelandii [167], przez 13,3% wśród Meksykanów zamieszkujących w Stanach Zjednoczonych [92], aż do 27,9% wśród mieszkańców wyspy Nauru [50].

Wobec faktu, że mikroalbuminuria występuje ze zwiększoną częstością w populacjach osób z cukrzycą i / lub nadciśnieniem (str. 17), w wielu badaniach epidemiologicznych brano pod uwagę populacje osób bez tych chorób. Zgodnie z oczekiwaniem częstość występowania mikroalbuminurii była nieco niższa w porównaniu z populacją generalną i wynosiła od 2,2% w Londynie [88], 3% w populacji duńskiej [113] do 9,4% we wspomnianym badaniu Islington Diabetes Survey [284]. Podsumowując można stwierdzić, że w populacji europejskiej częstość występowania mikroalbuminurii w populacji generalnej wynosi kilka procent.

### **1.2.6. Mikroalbuminuria a cukrzyca**

Zainteresowanie klinicystów zjawiskiem nieznacznie podwyższonego wydalania albumin z moczem rozpoczęło się w 1982 roku, kiedy Viberti i wsp. udowodnili, że pojawienie się mikroalbuminurii jest czynnikiem prognostycznym wystąpienia klinicznych objawów nefropatii cukrzycowej u chorych z cukrzycą insulinozależną [264]. Osoby z mikroalbuminurią w przebiegu cukrzycy insulinozależnej ponad 20-krotnie częściej rozwijają nefropatię cukrzycową w porównaniu do grupy chorych z prawidłową albuminurią [132]. W populacji chorych na cukrzycę insulinoniezależną

częstość występowania mikroalbuminurii szacowana jest na 9 - 20%, a u osób z cukrzycą insulinozależną na 13 - 29% [194]. W populacji polskiej częstość występowania mikroalbuminurii wśród chorych na cukrzycę insulinozależną oceniono na 19,2% (w tym u 23% mężczyzn i 15,3% kobiet) [112]. W kilku retro- i prospektywnych badaniach wykazano, że u chorych na cukrzycę mikroalbuminuria jest niezależnym czynnikiem rokowniczym wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego [136], umieralności ogólnej [161,172] i z przyczyn sercowo-naczyniowych [18, 165]. Obecność mikroalbuminurii w tej grupie chorych zwiększa czterokrotnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, podczas gdy obecność choroby niedokrwiennej serca zwiększa to ryzyko jedynie o 1,5 raza [161].

Osoby z mikroalbuminurią w przebiegu cukrzycy insulinozależnej charakteryzują się większymi zaburzeniami autonomicznymi w zakresie regulacji układu sercowo-naczyniowego, co może stanowić podłoże zwiększonego ryzyka nagłego zgonu z przyczyn sercowych w tej grupie chorych [173, 204, 219]. Ponadto u chorych z cukrzycą i z nadciśnieniem wartości ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych są wyższe u osób z mikroalbuminurią w porównaniu do osób z prawidłowym dobowym wydalaniem albumin z moczem [146]. Potwierdzeniem hipotezy o uogólnionej zwiększonej przepuszczalności naczyń, jako jednej z przyczyn mikroalbuminurii, jest stwierdzenie związku między występowaniem i stopniem nasilenia retinopatii cukrzycowej a mikroalbuminurią u chorych z cukrzycą insulinozależną [53] i insulinoniezależną [149]. Mikroalbuminuria koreluje ponadto ze stopniem osteopenii wywołanej mikroangiopatią cukrzycową [83].

### **1.2.7. Mikroalbuminuria a nadciśnienie tętnicze**

W 1974 roku Parving i wsp. po raz pierwszy wykazali obecność podwyższonego wydalania albumin z moczem u niektórych chorych z nadciśnieniem tętniczym [193]. W populacji osób z nadciśnieniem tętniczym mikroalbuminuria występuje u 6,7 - 31% badanych [26, 43, 111, 200]. Mikroalbuminuria występuje częściej i osiąga wyższe wartości u chorych z nadciśnieniem, u których nie obserwuje się spadku ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych ("non-dippers") [24], koreluje również ze średnim dobowym ciśnieniem tętniczym [110]. Osoby z nadciśnieniem tętniczym i mikroalbuminurią charakteryzują się częstszym współistnieniem przerostu lewej

komory [202], częściej występuje u nich również choroba niedokrwienności serca [136, 284] oraz choroba naczyń obwodowych [284]. W grupie osób z nadciśnieniem tętniczym i mikroalbuminurią obserwuje się zwiększoną częstość incydentów sercowo-naczyniowych [26]. Mikroalbuminuria jest także niezależnym czynnikiem prognostycznym zwiększonej śmiertelności w tej grupie chorych [148, 284]. Ponadto mikroalbuminuria stwierdzana u rodziców jest czynnikiem rokowniczym wystąpienia nadciśnienia tętniczego u ich dzieci, co sugeruje udział czynników genetycznych w rozwoju mikroalbuminurii [263].

W populacji chorych z nie leczonym nadciśnieniem tętniczym i z mikroalbuminurią stwierdza się brak rozszerzenia naczyń w odpowiedzi na podanie inhibitora konwertazy angiotensyny [170] i ujemną korelację wielkości albuminurii z aktywnością reninową osocza [160]. Sugeruje to obecność zaburzeń regulacji rozszerzania i zwężania tętnic nerkowych u osób z mikroalbuminurią. Nie wyjaśniono jednak do tej pory, czy mikroalbuminuria jest przyczyną, czy skutkiem tych zjawisk.

### **1.2.9. Mikroalbuminuria a inne czynniki ryzyka chorób naczyniowych**

W przekrojowych badaniach populacji osób bez cukrzycy wykazano, że występowanie mikroalbuminurii wiąże się również z częstszym występowaniem podwyższonego ciśnienia tętniczego [278], hiperglikemii [278], hiperinsulinemii [281] i hipertrójglicydemii [281]. W populacji generalnej obserwowano również częste współwystępowanie mikroalbuminurii i otyłości [167], podwyższonego poziomu fibrynogenu [278], podwyższonego stężenia LDL-cholesterolu [278], obniżonego stężenia HDL-cholesterolu [166], zwiększonego spożycia alkoholu [278] oraz palenia tytoniu [167].

Wobec stwierdzanych w badaniach epidemiologicznych korelacji pomiędzy występowaniem mikroalbuminurii i innych biochemicznych markerów postępu procesów miażdżycowych, niektórzy autorzy wyodrębniają tzw. „zespół mikroalbuminuryczny” („microalbuminuric syndrome”), w skład którego, poza mikroalbuminurią, wchodzi także: 1) podwyższone ciśnienie tętnicze, 2) sprzyjający postępowi miażdżycy profil lipidów (podwyższony poziom VLDL i trójglicerydów, obniżony poziom HDL-cholesterolu, podwyższony poziom Lp(a)), 3) podwyższone stężenie fibrynogenu w surowicy, 4) obniżona wrażliwość na insulinę, 5) wzrost

przezkapilarnej ucieczki albumin, 6) upośledzone rozszerzanie się naczyń zależne od śródbłonna, 7) zwiększona objętość lewej komory serca, 8) nadmierna aktywność przeciwtransportu  $\text{Na}^+ / \text{Li}^+$  oraz 9) obecność retinopatii [258].

Uważano początkowo, że mikroalbuminuria stanowi pojedynczy wskaźnik biochemiczny odzwierciedlający obecność większości czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W licznych badaniach ustalono jednak, że jest ona niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [284], a współistnienie innych, wymienionych wyżej czynników, tłumaczy najwyżej 40% zmienności stwierdzanej albuminurii..

### **1.2.8. Mikroalbuminuria w ostrych stanach chorobowych.**

Wspomniano już o roli mikroalbuminurii jako czynnika rokowniczego występowania incydentów sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą i/lub z nadciśnieniem tętniczym. W 1991 roku Gosling po raz pierwszy wykazał, że dobowe wydalanie albumin z moczem jest zwiększone u chorych w pierwszych dobach po wystąpieniu ostrego zawału serca i ma tendencję do normalizacji w ciągu tygodnia od wystąpienia objawów [86]. W 1997 i 1998 roku Berton i wsp. [21, 22] stwierdzili, że mikroalbuminuria występuje u 44% chorych w 1. dobie i u 25% w dobie 3. po wystąpieniu zawału serca (praktycznie bez różnicy między grupą osób z nadciśnieniem tętniczym i bez niego). W tych badaniach mikroalbuminuria okazała się niezależnym czynnikiem rokowniczym zwiększonej śmiertelności szpitalnej.

Uważa się, że przejściowa mikroalbuminuria odzwierciedla ogólnoustrojową zwiększoną przepuszczalność naczyń [231, 87], powstającą prawdopodobnie w reakcji na uwalnianie mediatorów zapalnych. Udowodniono, że mikroalbuminuria pojawia się w ciągu kilku godzin po zabiegach operacyjnych [240], oparzeniach [84], urazach [87, 192] i w ostrym zapaleniu trzustki [233]. Wielkość albuminurii koreluje z poziomem białka w płynie mózgowo-rdzeniowym i z ciężkością stanu klinicznego u dzieci z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych [215]. Wiadomo również, że albuminuria wzrasta przejściowo podczas wykonywania próby wysiłkowej, ale jedynie u osób z dodatnim wynikiem próby (tj. z niedokrwieniem mięśnia sercowego indukowanym przez wysiłek) [108]. Podobnie przejściowy wzrost albuminurii można zaobserwować u chorych podczas epizodu chromania przestankowego [232]. U

kobiet w okresie okołoporodowym obserwuje się krótkotrwały wzrost wydalania albumin z moczem w pierwszych godzinach po porodzie [205].

Zwiększoną częstość występowania mikroalbuminurii stwierdzono u chorych z rakiem oskrzela [195] i z innymi nowotworami [227]. Obecność mikroalbuminurii jest niezależnym czynnikiem prognostycznym krótszego przeżycia u tych chorych [195, 227]. Mikroalbuminuria jest również niezależnym czynnikiem rokowniczym zwiększonej śmiertelności w populacji osób bez cukrzycy [284] i wśród osób powyżej 60 roku życia [58].

W piśmiennictwie światowym indeksowanym w bazie danych MEDLINE do chwili obecnej nie opublikowano wyników badań na temat występowania, lub znaczenia rokowniczego mikroalbuminurii w ostrym okresie udaru niedokrwinnego u osób bez cukrzycy. W 1999 roku Beamer i wsp. opublikowali wyniki badań wskazujące na występowanie mikroalbuminurii u 29% chorych będących 6-8 tygodni po udarze niedokrwinnym [16]. Również w 1999 roku Guerrero-Romero i wsp. wykazali, że mikroalbuminuria jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwinnego o etiologii miażdżycowo-zakrzepowej w populacji osób z cukrzycą insulinoniezależną [91].

## 2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Przy projektowaniu badania wzięto pod uwagę następujące założenia:

1. Mikroalbuminuria występuje z częstością 2,2 - 10,2% w populacji generalnej krajów europejskich [17, 278, 284]. Dobowe wydalanie albumin z moczem wzrasta w sposób przejściowy w wielu ostrych stanach chorobowych, m.in. w zawałe serca [21, 22, 86], po urazach [94, 192] i zabiegach operacyjnych [240]. W jedynej pracy dotyczącej częstości występowania mikroalbuminurii u chorych w ostrym okresie udaru i z cukrzycą stwierdzono jej obecność u ponad 70% badanych [91]. Wśród chorych po przebytych udarze niedokrwiennym mikroalbuminuria występuje u 29% osób po 6-8 tygodniach od zachorowania [16]. Nie wyjaśniono dotychczas, jak duży jest odsetek chorych bez cukrzycy, u których stwierdza się mikroalbuminurię w pierwszych dobach po wystąpieniu udaru niedokrwiennego.
2. Mikroalbuminuria występuje częściej u osób z innymi czynnikami ryzyka chorób naczyniowych, tj. z cukrzycą [194], nadciśnieniem tętniczym [26, 43, 111], hiperinsulinemią [281], hipertrójglicydemią [281], otyłością [167], podwyższonym poziomem fibrynogenu [278] i LDL-cholesterolu [278], obniżonym stężeniem HDL-cholesterolu [166] i wśród palaczy [167]. U osób z cukrzycą insulinozależną oraz z nadciśnieniem tętniczym udokumentowano związek mikroalbuminurii ze zwiększoną aktywnością czynnika von Willebranda, będącego markerem uszkodzenia śródbłonna [196, 246].
3. Osoby z mikroalbuminurią charakteryzują się cięższym stanem klinicznym w przebiegu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [215], ostrego zapalenia trzustki [233] i świeżego zawału serca [21]. Dotychczas nie opublikowano wyników badań dotyczących różnic w stanie klinicznym między osobami z mikroalbuminurią i z prawidłowym dobowym wydalaniem albumin z moczem w ostrym okresie udaru niedokrwiennego mózgu.

4. Mikroalbuminuria jest istotnym czynnikiem rokowniczym zwiększonej śmiertelności w chorobach przewlekłych (cukrzyca, nadciśnienie), w populacji osób starych i w ostrych stanach chorobowych (zawał serca, ostre zapalenie trzustki). Nie ustalono dotychczas, czy mikroalbuminuria w ostrym okresie udaru jest czynnikiem rokowniczym zwiększonej śmiertelności.

W oparciu o przedstawione założenia ustalono następujące cele pracy:

1. Określenie wielkości albuminurii i częstości występowania mikroalbuminurii u chorych w ostrym okresie udaru niedokrwienego mózgu w porównaniu z grupą kontrolną osób bez chorób naczyniowych mózgu i z osobami po przebytym udarze niedokrwienym mózgu.
2. Ustalenie związku między mikroalbuminurią a obecnością czynników ryzyka chorób naczyniowych, ciśnieniem tętniczym krwi, wskaźnikami reakcji stresowej oraz wskaźnikami uszkodzenia śródbłonna u chorych w ostrym okresie udaru niedokrwienego.
3. Określenie zależności między występowaniem mikroalbuminurii a stanem klinicznym chorych w ostrym okresie udaru niedokrwienego.
4. Ustalenie znaczenia mikroalbuminurii w ostrym okresie udaru jako czynnika rokowniczego 30-dniowej, 90-dniowej i rocznej śmiertelności oraz stanu funkcjonalnego chorych po 30 i 90 dniach od udaru niedokrwienego.

### 3. MATERIAŁ I METODY

#### 3.1. Materiał

W badaniu wzięło udział ogółem 157 osób hospitalizowanych w Klinice Neurologii (152 osoby) i w I Klinice Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego (5 osób). Osoby biorące udział w badaniu zostały podzielone na trzy grupy.

Do grupy pierwszej włączono 60 chorych w ostrym okresie udaru niedokrwiennego mózgu. Kryterium włączenia do tej grupy stanowiło rozpoznanie pierwszego w życiu udaru niedokrwiennego mózgu, którego objawy wystąpiły nie później niż 24 godziny przed przyjęciem do szpitala. Rozpoznanie udaru mózgu stawiano w oparciu o kryteria WHO [96], na podstawie wywiadu i badania fizykalnego, w których stwierdzano obecność ogniskowych objawów neurologicznych o nagłym początku. Na podstawie tomografii komputerowej (TK) głowy, wykonanej u każdego z badanych przy przyjęciu do szpitala, wykluczano udar krwotoczny i inne przyczyny nagłego wystąpienia ogniskowych objawów neurologicznych.

Do grupy drugiej zakwalifikowano 67 chorych, którzy przebyli udar niedokrwienny mózgu. Wszyscy chorzy byli z tego powodu uprzednio hospitalizowani w Klinice Neurologii CM UJ, a rozpoznanie udaru niedokrwiennego było każdorazowo potwierdzone badaniem TK głowy. Czas, który upłynął od zachorowania do włączenia do badania, wynosił od 3 do 18 miesięcy (mediana – 6 miesięcy).

Grupę trzecią, kontrolną, stanowiło 30 osób, w tym 25 osób leczonych w Klinice Neurologii CM UJ z powodu innych chorób neurologicznych. U żadnej z tych osób nie stwierdzano w przeszłości chorób naczyniowych mózgu. Przyczyny hospitalizacji w tej grupie obejmowały bóle głowy typu napięciowego i związane ze zmianami zwyrodnieniowymi w kręgosłupie szyjnym, choroby zwyrodnieniowe ośrodkowego układu nerwowego (choroba Parkinsona nie leczona L-dopą, choroba Alzheimerera) oraz zawroty głowy nie związane ze zmianami naczyniowymi. Do grupy tej włączono również 5 chorych hospitalizowanych w Klinice Kardiologii w celu wykonania badań kontrolnych z powodu nadciśnienia tętniczego i/lub choroby niedokrwiennej serca; u żadnej z tych osób nie stwierdzano niestabilnej duszniczy bolesnej ani zawału serca.



Z badania wykluczono osoby z przemijającym atakiem niedokrwiennym (TIA), tj. osoby, u których ogniskowe objawy neurologiczne pochodzenia naczyniowego ustąpiły przed upływem 24 godzin.

Z badania wyłączono również osoby z cukrzycą. Obecność cukrzycy stwierdzano na podstawie wywiadu oraz faktu przyjmowania doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny. Ponadto u wszystkich chorych w ostrym okresie udaru badano poziom hemoglobiny glikozylowanej i fruktozaminy w surowicy w pierwszej dobie hospitalizacji i po stwierdzeniu podwyższonych wartości ( $HbA_{1c} > 6\%$  i/lub fruktozamina  $> 286 \mu\text{mol/L}$ ) rozstrzygano o wykluczeniu z badania osób z wywiadem niepełnym, lub niemożliwym do zebrania. W każdym przypadku badano poziom glikemii na czczo w dobie 1, 7 i 14. i w razie nieprawidłowości wykonywano test doustnego obciążenia glukozą w celu wykluczenia cukrzycy.

Z badania wykluczono chorych ze zmianami w badaniu ogólnym moczu wykonanym w pierwszej dobie hospitalizacji (hematuria, glikozuria, leukocyturia), z kliniczną proteinurią, czyli z dobowym wydalaniem białka z moczem w ilości  $> 300 \text{ mg}$  [169] oraz z klinicznymi lub laboratoryjnymi cechami ostrej infekcji w pierwszej dobie hospitalizacji (gorączka, kaszel, dyzuria, leukocytoza, leukocyturia). Ponadto kryterium wyłączenia z badania stanowiły: niewydolność wątroby, poważna choroba nerek (zapalenie kłębuszkowe nerek lub niewydolność nerek), współistniejąca choroba nowotworowa oraz brak zgody na udział w badaniu.

## **3.2. Metody**

### **3.2.1. Ocena czynników ryzyka**

We wszystkich grupach badanych zbierano wywiad od chorych (lub od rodziny, jeśli stan kliniczny uniemożliwiał uzyskanie wiarygodnych informacji od chorego w ostrym okresie udaru), dotyczący obecności czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Dążono do obiektywizacji danych uzyskanych z wywiadu poprzez analizę dostępnej dokumentacji medycznej (karty informacyjne z poprzednich hospitalizacji, karty leczenia ambulatoryjnego). Odnotowywano wiek i płeć chorych oraz obecność nadciśnienia tętniczego (rozpoznanego przed lub w

trakcie hospitalizacji), choroby niedokrwiennej serca (rozpoznanej przed lub w trakcie hospitalizacji), fakt przebycia zawału serca, obecność migotania przedsionków i / lub innych zaburzeń rytmu serca. W ocenie czynników ryzyka uwzględniano również fakt palenia tytoniu, nadużywanie alkoholu, obecność zaburzeń lipidowych (hipercholesterolemii, hipertrójglicydemii lub hiperlipidemii mieszanej) rozpoznanych wcześniej lub w trakcie hospitalizacji. Odnotowywano współistnienie wady serca oraz występowanie chorób naczyniowych w rodzinie. Rejestrowano występowanie w przeszłości przemijających ataków niedokrwienych (TIA). Dane uzyskane w ten sposób wyrażono w skali nominalnej. Obecność określonego czynnika ryzyka opisywano jako „1”, a jego brak jako „0”. Dane w tej postaci były używane w analizach statystycznych.

### 3.2.2. Ocena stanu klinicznego

#### 3.2.2.1. Stan ogólny

U chorych w ostrym okresie udaru niedokrwiennego w pierwszych trzech dobach monitorowano podstawowe czynności życiowe nie rzadziej, niż co 4 godziny.

Częstość akcji serca ustalano na podstawie osłuchiwania serca i jednoczesnego obmacywania tętnicy promieniowej w okolicy nadgarstka

Liczba oddechów była określana na podstawie ruchów oddechowych klatki piersiowej. Liczby oddechów nie określano u osób z oddechem zastępczym.

Ciśnienie tętnicze krwi (CTK) mierzono w pozycji leżącej, w spoczynku, przy pomocy manometru rtęciowego o standardowej szerokości mankietu. CTK mierzono na zdrowej kończynie górnej osłuchując okolicę dołu łokciowego; wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego ustalano na podstawie tonów Korotkoffa z dokładnością do 2 mmHg. Ciśnienie tętnicze średnie (CTS) obliczano na podstawie pomiaru ciśnienia skurczowego (CS) i rozkurczowego (CR) wg reguły:  $CTS = (2CR + CS) / 3$  [251].

Temperaturę ciała określano przy pomocy termometru mierzącego temperaturę błony bębenkowej (Thermoscan Pro1, Braun) z dokładnością do 0,1 stopnia Celsjusza. Najwyższa temperatura ciała zarejestrowana w ciągu danej doby była wykorzystywana do dalszej analizy statystycznej.

U wszystkich chorych mierzono wzrost i masę ciała. Otyłość rozpoznawano, jeśli wskaźnik masy ciała (Body Mass Index, BMI), wyrażany jako iloraz masy w kilogramach i kwadratu wysokości w metrach, wynosił powyżej 30 [kg /m<sup>2</sup>].

### **3.2.2.2. Stan neurologiczny**

Deficyt neurologiczny oceniano przy pomocy Skandynawskiej Skali Udarowej (Scandinavian Stroke Skale, SSS) [228]. Skala ta wyraża w sposób ilościowy nasilenie deficytu neurologicznego, uwzględniając stan przytomności, orientację, skojarzone ruchy gałek ocznych, mowę, siłę mięśni twarzy i kończyn oraz sprawność chodu. Ma zakres od 0 do 58 punktów; deficyt neurologiczny jest tym mniejszy, im większa jest liczba punktów. Deficyt neurologiczny w skali SSS badano przy przyjęciu (doba 0), oraz w dobach 1., 7., 14. i 30. lub w ostatniej dobie hospitalizacji. U osób z przebyłym udarem niedokrwiennym (grupa druga) deficyt neurologiczny określano jednorazowo w trakcie hospitalizacji.

Nieprawidłowości stwierdzone w badaniu neurologicznym przy przyjęciu do szpitala stanowiły podstawę do rozpoznawania określonych klinicznych zespołów udarowych według klasyfikacji Oxfordshire Community Stroke Project [12]. Zgodnie z tą klasyfikacją wyróżniano: 1) udar w pełnym zakresie przedniego kręgu unaczynienia (Total Anterior Circulation Infarct; TACI); 2) udar w części zakresu przedniego kręgu unaczynienia (Partial Anterior Circulation Infarct; PACI); 3) udar w zakresie tylnego kręgu unaczynienia (Posterior Circulation Infarct; POCI) oraz 4) udar lakunarny (Lacunar Infarct; LACI).

### **3.2.2.3. Powikłania**

W grupie osób w ostrym okresie udaru odnotowywano wystąpienie następujących powikłań: gorączki, zapalenia płuc, infekcji dróg moczowych, niewydolności krążenia, niewydolności oddechowej i niewydolności nerek.

### **3.2.2.4. Punkty końcowe badania**

Stan funkcjonalny chorych oceniano w dobie 30. i 90. przy pomocy Wskaźnika Barthel (The Barthel Index for Activities of Daily Living) [153], oraz w dobie 30. w

skali Rankina (Modified Rankin Scale) [262]. Wskaźnik Barthel wyraża w sposób ilościowy zdolność do samodzielnego wykonywania czynności dnia codziennego, takich jak: kontrola zwieraczy (0-10 pkt.), samodzielność w korzystaniu z toalety (0-10 pkt.), pielęgnacja (0-5 pkt.), przygotowywanie i spożywanie posiłków (0-10 pkt.), przenoszenie się z łóżka na fotel (0-15 pkt.), chód (0-15 pkt.), ubieranie się (0-10 pkt.), chodzenie po schodach (0-10 pkt.) i kąpiel (0-5 pkt.). Skala ma zakres od 0 (całkowita zależność od innych) do 100 punktów (pełna niezależność).

Skala Rankina jest 6-punktową skalą oceny samodzielności chorych po udarze mózgu. W tej skali 0 punktów oznacza brak objawów udaru mózgu; 1 punkt otrzymuje chory zdolny do wykonywania codziennych czynności i samodzielny mimo istniejącego deficytu neurologicznego (nieznaczne inwalidztwo); 2 punkty otrzymuje chory, który jest zdolny do samoobsługi, nie ma natomiast możliwości wykonywania czynności, które podejmował przed zachorowaniem (inwalidztwo niewielkiego stopnia); 3 punkty otrzymuje chory, który jest zdolny do samodzielnego poruszania się, ale wymaga pomocy przy innych codziennych czynnościach (inwalidztwo średniego stopnia); 4 punkty przyznawane są choremu, który wymaga pomocy przy poruszaniu się i innych codziennych czynnościach (inwalidztwo średniociężko nasilone); 5 punktów oznacza konieczność stałej opieki osób drugich ze względu na brak możliwości poruszania się i zaburzenia zwieraczy (inwalidztwo ciężkie).

Śmiertelność po 30 i 90 dobach oraz po roku od zachorowania rejestrowano, a przyczynę zgonu klasyfikowano według podziału stosowanego w Oxfordshire Community Stroke Project [11]. Zgodnie z tą klasyfikacją wyróżniano: 1) zgon będący bezpośrednim następstwem udaru (wgnębienie, ostre wodogłowie); 2) zgon wskutek wyżej wymienionych następstw w przebiegu kolejnego udaru; 3) zgon z przyczyn kardiologicznych (zawał serca, zaburzenia rytmu serca, ostra niewydolność krążenia), stwierdzonych w oparciu o badanie fizykalne i wyniki badań dodatkowych; 4) zgon z przyczyn kardiologicznych rozpoznanych jedynie na podstawie wywiadu i badania fizykalnego oraz przypadki nagłej śmierci; 5) zgon z powodu powikłań związanych z unieruchomieniem (zatorowość płucna, zapalenie płuc, posocznica) oraz 6) zgon z przyczyn nie związanych z udarem (wypadek, choroba nowotworowa, samobójstwo itp.).

### 3.2.3. Ocena badań biochemicznych

Dobowe wydalanie albumin z moczem badano w dobowej zbiorce moczu, którą prowadzono w drugiej dobie hospitalizacji w grupie chorych w ostrym okresie udaru oraz w dobie pobierania innych badań biochemicznych w pozostałych dwóch grupach. Mocz zbierano do szklanych pojemników, a jego dobową objętość określano z dokładnością do 50 ml. Ilość moczu odnotowywano, a próbkę przesyłano do oznaczenia w laboratorium bezzwłocznie po zakończeniu zbiórki. W wyjątkowych sytuacjach przechowywano próbki w temp. + 4 st. C do 48 godzin od pobrania. Stężenie albumin w moczu badano metodą immunonefelometryczną (Behring Nephelometer System, Marburg) przy użyciu surowic zwierzęcych zawierających przeciwciała przeciwko ludzkiej albuminie (N Antiserum to Human Albumin, Dade Behring Marburg GmbH, Marburg). Współczynniki zmienności wynoszą 2.2% (w obrębie tej samej próby) i 2.6% (między grupami). Dolny próg czułości metody wynosi 8,8 mg/L; dla potrzeb analizy statystycznej wartości poniżej progu wykrywalności metody wyrażano jako stężenie albumin wynoszące 8,8 mg/L.

Stężenie kortyzolu w surowicy mierzono w grupie chorych w ostrym okresie udaru w pierwszej dobie hospitalizacji, a w pozostałych dwóch grupach w dowolnej dobie hospitalizacji. Krew do oznaczeń pobierano czterokrotnie w ciągu doby, o godz. 6.00, 10.00, 18.00 i 22.00 na skrzep, niezwłocznie odwirowywano, a osocze przechowywano w temp. – 20 st. C do momentu oznaczenia. Stężenie kortyzolu w surowicy mierzono metodą immunochemiluminescencyjną (ACS Cortisol Kit, ACS 180 Apparatus, Chiron Diagnostics) i wyrażano w nmol/L. Zakres norm wynosi 119 - 618 nmol/L dla próbek porannych i 85 - 460 nmol/L dla próbek wieczornych. Dolny próg czułości metody wynosi 5,5 nmol/L, współczynniki zmienności wynoszą 5,8% (w obrębie tej samej próby) i 9,1% (między próbkami).

Dobowe wydalanie adrenaliny i noradrenaliny z moczem badano w zbiorce dobowej moczu prowadzonej w pierwszej i trzeciej dobie hospitalizacji w grupie osób w ostrym okresie udaru. Mocz zbierano do szklanych pojemników z 15 ml 6N HCl, a po zakończeniu zbiórki oznaczano ilość moczu i próbki przesyłano do oznaczenia metodą fluorymetryczną [163]. Zakres normy dla dobowego wydalania adrenaliny z moczem wynosi 0 - 10 µg/dobę, a dla noradrenaliny wynosi 0 - 50 µg/dobę.

Aktywność czynnika von Willebranda mierzono w surowicy krwi pobieranej w trzeciej dobie hospitalizacji w grupie osób w ostrym okresie udaru i oznaczano

metodą immunoenzymatyczną. Zakres normy dla aktywności czynnika von Willebranda wynosi 60 - 150%.

Badania biochemiczne zostały wykonane w Katedrze Biochemii Klinicznej Collegium Medicum UJ.

### **3.2.4. Ocena innych badań dodatkowych**

#### **3.2.4.1. Badanie elektrokardiograficzne**

Standardowe badanie EKG z 12 odprowadzeń wykonywano u każdego badanego przy przyjęciu do szpitala. Analizowano obecność zaburzeń rytmu serca (w szczególności migotania przedsionków) oraz cech niedokrwienia mięśnia sercowego. Badania EKG w kolejnych dniach hospitalizacji wykonywano w zależności od stanu klinicznego chorych i indywidualnych wskazań.

#### **3.2.4.2. Tomografia komputerowa głowy**

Tomografia komputerowa głowy (TK) wykonywana była u wszystkich chorych przynajmniej jeden raz, a u większości chorych dwukrotnie. Po raz pierwszy - przy przyjęciu do szpitala, w celu wykluczenia innych przyczyn wystąpienia objawów ogniskowych. Po raz drugi TK głowy wykonywano u większości chorych między 3. a 14. dobą od zachorowania w celu oceny wielkości ogniska zawałowego. Oceniano obecność ogniska lub ognisk hipodensyjnych, a w razie stwierdzenia jego obecności ustalano w konfrontacji z obrazem klinicznym następujące parametry: a) związek stwierdzanego ogniska hipodensyjnego z obecnym zachorowaniem (ognisko związane/nie związane z obecnym zachorowaniem, lub związek niepewny); b) lokalizacja anatomiczna (półkula lewa/prawa, tylna jama) oraz w odniesieniu do poszczególnych struktur mózgowia (ognisko korowe, korowe graniczne, podkorowe, mózdzek/pień mózgu); c) lokalizacja w odniesieniu do zakresów unaczynienia poszczególnych tętnic (t. mózgu przednia/środkowa/tylna, tętnice kręgowie i podstawna); d) obecność obrzęku mózgu (brak obrzęku, ucisk na komorę lub

zaciśnięcie bruzd, przemieszczenie względem linii środkowej); e) obecność zmian zanikowych mózgu (zanik korowy, podkorowy, korowo-podkorowy, leukoarajoza).

Dodatkowo ognisko zawałowe określano jako „duże”, jeśli największy wymiar poprzeczny obszaru hipodensyjnego był większy niż 15 mm. Ognisko określano jako „małe”, jeśli jego wielkość była w największym wymiarze mniejsza lub równa 15 mm, lub jeśli ognisko nie było widoczne w ogóle.

### **3.2.4.3. Inne badania rutynowe**

U wszystkich chorych hospitalizowanych w Oddziale Udarowym wykonywane są rutynowo inne badania dodatkowe. Przy przyjęciu do oddziału bada się gazometrię, morfologię krwi, oraz stężenie sodu, potasu i glukozy we krwi. W pierwszej dobie hospitalizacji oznaczany jest lipidogram (poziom cholesterolu całkowitego, HDL-cholesterolu i LDL-cholesterolu oraz trójglicerydów), proteinogram (stężenie białka całkowitego i elektroforeza białek), badane są parametry hemostazy (czas krwawienia i krzepnięcia, czas kaolinowo-kefalinowy, wskaźnik protrombiny, stężenie fibrynogenu i liczba płytek krwi), wykonywane jest badanie ogólne moczu i oznaczenia aktywności enzymów (AlAT, AspAT, CPK). Wymienione badania powtarzane są rutynowo w 14. dobie hospitalizacji.

Chorzy przytomni i bez afazji badani są w kierunku zaburzeń funkcji poznawczych przy pomocy przesiewowego testu Mini Mental State Examination (MMSE) [78] w dobie przyjęcia, w dniu 1.,7.,14. i 30. lub w ostatnim dniu hospitalizacji.

### **3.2.5. Analiza statystyczna**

Zmienne o rozkładzie normalnym opisywano podając wartość średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego (SD). Zmienne o innym rozkładzie opisywano podając wartość mediany oraz pierwszego ( $q_1$ ) i trzeciego ( $q_3$ ) kwartyła. Czynniki ryzyka i inne dane jakościowe przedstawiono w skali nominalnej (0 – nieobecny, 1 – obecny). Normalność rozkładu badano testem Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lillieforsa, a jednorodność wariacji sprawdzano testem F lub testem Levene'a.

Różnice w częstości oczekiwanej i obserwowanej zmiennych jakościowych porównywano przy pomocy testu chi-kwadrat (w razie konieczności testem chi-kwadrat z poprawką Yatesa, testem V-kwadrat lub dokładnym testem Fishera). Istotność różnic między dwoma grupami analizowano testem t-Studenta dla zmiennych o rozkładzie normalnym i testem U-Manna-Whitneya dla pozostałych. Istotność różnic między więcej niż dwoma grupami badano przy pomocy jednoczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) lub przy pomocy jej nieparametrycznego odpowiednika (ANOVA rang Kruskala-Wallis) w zależności od normalności rozkładu i równości wariancji. Korelacje pomiędzy zmiennymi opisywano w zależności od rodzaju zmiennych współczynnikiem korelacji Pearsona lub współczynnikiem korelacji rang Spearmana.

Analizę niezależnych czynników rokowniczych 30- i 90-dniowej oraz rocznej śmiertelności po udarze mózgu prowadzono przy zastosowaniu metody regresji logistycznej. Do modelu regresji włączano każdorazowo wszystkie zmienne mogące mieć potencjalny wpływ na zmienną zależną. Obliczenia prowadzono przy użyciu skomputeryzowanych pakietów statystycznych „*STATISTICA for Windows PL*”, v. 5.1 oraz „*Statistical Package for Social Sciences*” (SPSS), v. 8.0. Za istotny statystycznie przyjęto poziom istotności  $p = 0,05$ . Rodzaj zastosowanego testu i poziom istotności podano każdorazowo przy przedstawianiu wyników.



## 4. WYNIKI

### 4.1. Opis populacji badanej

Charakterystykę trzech badanych grup pod względem płci, wieku i obecności czynników ryzyka chorób naczyniowych przedstawiono w tabeli 1. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy średnią wieku osób w ostrym okresie udaru, a grupą kontrolną, jak również pomiędzy grupą osób po przebytych udarze, a grupą kontrolną. Stwierdzono natomiast istotną statystycznie różnicę wieku między grupą osób w ostrym okresie udaru, a osobami po przebytych udarze (odpowiednio  $68,0 \pm 13,2$  lat i  $60,2 \pm 9,0$  lat;  $p < 0,05$ ). Trzy badane grupy nie różniły się między sobą istotnie pod względem płci, ani częstości występowania czynników ryzyka chorób naczyniowych (tabela 1).

Porównując osoby z mikroalbuminurią i osoby z prawidłowym dobowym wydalaniem albumin z moczem w grupie chorych w ostrym okresie udaru stwierdzono, że chorzy z mikroalbuminurią byli istotnie starsi (odpowiednio  $71,9 \pm 12,2$  lat i  $64,6 \pm 13,2$  lat;  $p < 0,05$ ). Dwie wymienione podgrupy nie różniły się natomiast pod względem płci, ani częstości występowania czynników ryzyka chorób naczyniowych (tabela 2).

### 4.2. Charakterystyka dobowego wydalania albumin z moczem i częstość występowania mikroalbuminurii

Trzy grupy różniły się w sposób istotny wielkością dobowej albuminurii. Zgodnie z oczekiwaniem, największą albuminurię stwierdzano w ostrym okresie udaru niedokrwiennego (mediana: 23,4 mg/dobę), podczas gdy wielkość albuminurii w okresie przewlekłym udaru i w grupie kontrolnej była porównywalna (odpowiednio 11,4 i 9,1 mg/dobę;  $p = n.s.$ ) (tabela 3).

Częstość występowania mikroalbuminurii była zdecydowanie największa w ostrym okresie udaru (46,7%) i różniła się w sposób istotny od częstości stwierdzonej w grupie kontrolnej (16,7%) i w przewlekłym okresie udaru (14,9%). Częstość występowania mikroalbuminurii w przewlekłym okresie udaru i w grupie kontrolnej była porównywalna (tabela 4).

Tabela 1. Porównanie wieku, płci i obecności czynników ryzyka chorób naczyniowych oraz udaru mózgu w grupach osób w ostrym i przewlekłym okresie udaru niedokrwinnego oraz w grupie kontrolnej.

	Ostry okres udaru [A]		Przebyty udar [B]		Grupa kontrolna [C]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Wiek (lata, średnia $\pm$ SD)	68,0 $\pm$ 13,2		60,2 $\pm$ 9,0 *		63,5 $\pm$ 10,7	
Kobiety	28	46,7%	22	32,8%	13	43,3%
Mężczyźni	32	53,3%	45	67,2%	17	56,7%
Nadciśnienie tętnicze	42	70,0%	48	71,6%	16	53,3%
Palenie tytoniu	18	30,0%	20	29,9%	5	16,6%
Choroba niedokrwienność serca	34	56,7%	27	40,3%	9	30,0%
Przebyty zawał serca	4	6,7%	2	3,0%	0	
Migotanie przedsionków	13	21,7%	2	3,0%	0	
Wada serca	5	8,3%	1	1,5%	0	
Udar mózgu w rodzinie	11	18,3%	6	9,0%	0	
Dyslipidemia	15	25,0%	31	46,3%	6	20,0%
Nadużywanie alkoholu	11	18,3%	7	10,4%	0	
Otyłość	23	38,3%	18	26,9%	5	16,6%

\* A vs B –  $p < 0,05$  (test t-Cochrana-Coxa z oddzielną analizą wariancji);  
dla pozostałych różnic  $p = n.s.$

Tabela 2. Porównanie wieku, płci i obecności czynników ryzyka chorób naczyniowych oraz udaru mózgu w grupie osób w ostrym okresie udaru niedokrwiennego.

	Osoby bez mikroalbuminurii		Osoby z mikroalbuminurią	
	n	(%)	n	(%)
Kobiety	15	46,9%	13	46,4%
Mężczyźni	17	53,1%	15	53,6%
Wiek (lata, średnia ± SD)	64,6 ± 13,2		71,9 ± 12,2 *	
Nadciśnienie tętnicze	22	68,7%	20	71,4%
Palenie papierosów	11	34,4%	7	25,0%
Choroba niedokrwienna serca	17	53,1%	17	60,7%
Przebyty zawał serca	3	9,4%	1	3,6%
Migotanie przedsionków	5	15,6%	8	28,6%
Wada serca	2	6,2%	3	10,7%
Udar w rodzinie	9	28,1%	2	7,1%
Dyslipidemia	6	18,7%	9	32,1%
Nadużywanie alkoholu	4	12,5%	7	25,0%
Otyłość	9	28,1%	14	50,0%

\*  $p < 0,05$  (test t-Studenta dla zmiennych niezależnych);

Tabela 3. Porównanie wielkości dobowego wydalania albumin z moczem w grupach osób w ostrym i przewlekłym okresie udaru niedokrwinnego oraz w grupie kontrolnej.

	Dobowe wydalanie albumin z moczem [mg/dobę]		
	mediana	minimum - maksimum	kwartył 1 – 3
Chorzy w ostrym okresie udaru (A)	23,4	8,8 – 249	8,8 – 85,6
Chorzy po przebytych udarze (B)	11,4	8,8 – 104	8,8 – 19,8
Grupa kontrolna (C)	9,1	8,8 – 69,3	8,8 – 16,8

Różnice między wszystkimi grupami:  $p < 0,005$  (ANOVA rang Kruskala-Wallis)

A vs C:  $p < 0,005$ ; A vs B:  $p < 0,001$ ; B vs C:  $p = n.s.$  (test U-Manna-Whitneya)

Przeanalizowano również wielkość dobowej albuminurii wśród mężczyzn i kobiet we wszystkich badanych grupach i nie stwierdzono, aby płeć wpływała w znaczący sposób na dobowe wydalanie albumin z moczem w którejkolwiek z grup (tabela 5).

Tabela 4. Porównanie częstości występowania mikroalbuminurii w grupach chorych w ostrym okresie udaru i po przebyłym udarze oraz w grupie kontrolnej.

	Mikroalbuminuria	
	n	%
<b>Chorzy w ostrym okresie udaru [A]</b>	<b>28</b>	<b>46,7</b>
Kobiety	13	46,3
Mężczyźni	15	46,9
<b>Chorzy po przebyłym udarze [B]</b>	<b>10</b>	<b>14,9</b>
Kobiety	4	18,2
Mężczyźni	6	13,3
<b>Grupa kontrolna [C]</b>	<b>5</b>	<b>16,7</b>
Kobiety	3	23,0
Mężczyźni	2	11,8

A vs. B:  $p < 0,0002$  (test  $\chi^2$ ); A vs. C:  $p < 0,02$  (test  $V^2$ ); B vs. C:  $p = n.s.$  (test  $V^2$ )

Tabela 5. Porównanie wielkości dobowego wydalania albumin z moczem [mg/dobę] u kobiet i mężczyzn w trzech badanych grupach (mediana, kwartył 1 – 3)

	Kobiety	Mężczyźni
Ostry okres udaru	25,5 (8,8 – 115,6)	17,2 (8,8 – 78,2)
Przebyty udar	11,0 (8,8 – 20,0)	11,4 (8,8 – 17,6)
Grupa kontrolna	9,1 (8,8 – 26,6)	9,1 (8,8 – 16,6)

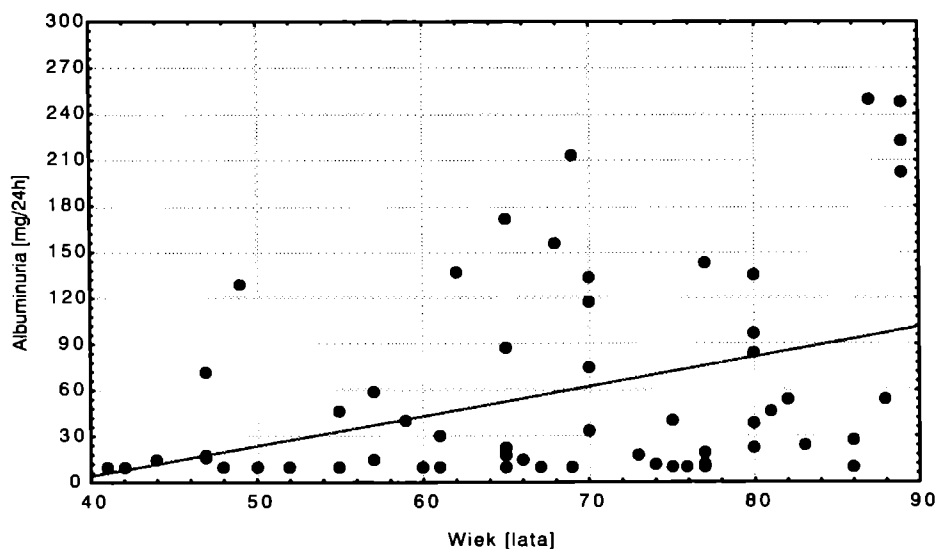
Różnice pod względem płci:  $p = n.s.$  (test U-Manna-Whitneya)

### 4.3. Związek mikroalbuminurii z wiekiem i stanem klinicznym chorych w ostrym okresie udaru

#### 4.3.1. Mikroalbuminuria a wiek chorych

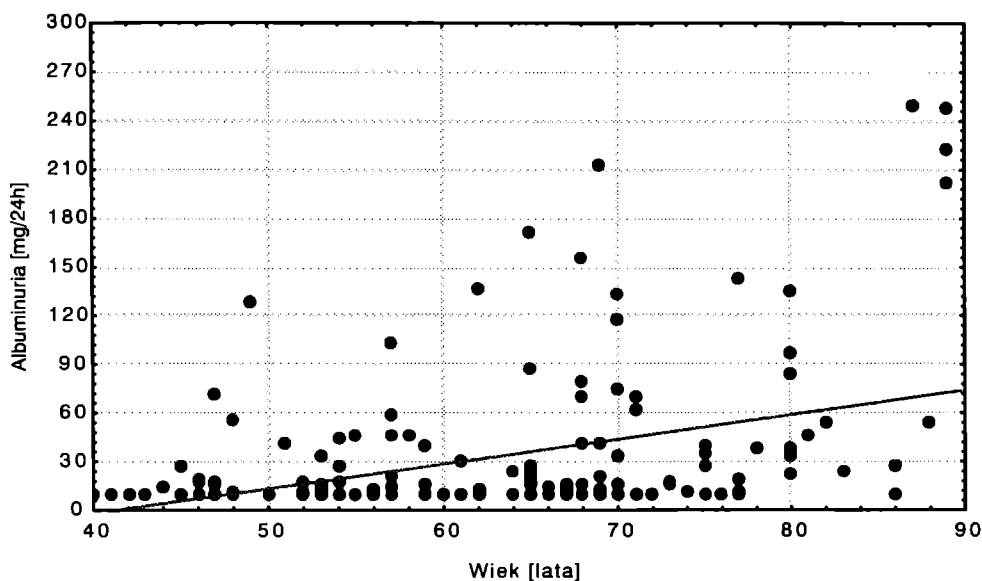
Stwierdzenie, że w ostrym okresie udaru chorzy z mikroalbuminurią byli starsi w porównaniu do osób z prawidłową dobową albuminurią, skłoniło do zbadania korelacji między wiekiem a dobowym wydalaniem albumin. Wykazano, że istotna statystycznie korelacja pomiędzy wiekiem a dobową albuminurią występuje zarówno w grupie osób w ostrym okresie udaru ( $R_s = 0,37$ ) (rycina 1), jak również we wszystkich grupach badanych łącznie ( $R_s = 0,27$ ) (rycina 2). Stwierdzona korelacja była jednak słaba dla wszystkich badanych grup i przeciętna dla grupy w ostrym okresie udaru.

*Rycina 1. Wykres korelacji liniowej między dobową albuminurią a wiekiem w grupie osób w ostrym okresie udaru.*



*Korelacja porządku rang Spearmana;  $R_s = 0,37$ ;  $p < 0,01$*

Rycina 2. Wykres korelacji liniowej między dobową albuminurią a wiekiem we wszystkich grupach badanych łącznie.



Korelacja porządku rang Spearmana;  $R_S = 0,27$ ;  $p < 0,001$

#### 4.3.2. Mikroalbuminuria a kliniczny zespół udarowy

W grupie osób z mikroalbuminurią nieznacznie częściej występował zespół lakunarny (LACI) (35,7% vs. 21,9%), podczas gdy w grupie bez mikroalbuminurii częściej stwierdzano udar w części przedniego kręgu unaczynienia (PACI) (53,1% vs. 39,3%). Różnice te nie były jednak istotne statystycznie (tabela 6).

*Tabela 6. Porównanie częstości występowania poszczególnych klinicznych zespołów udarowych w grupie osób bez mikroalbuminurią i z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru.*

Zespół udarowy	Osoby bez mikroalbuminurii		Osoby z mikroalbuminurią	
	n	%	n	%
TACI	6	18,7%	6	21,4%
PACI	17	53,1%	11	39,3%
LACI	7	21,9%	10	35,7%
POCI	2	6,3%	1	3,6%

*dla wszystkich różnic  $p = n.s.$  (test  $\chi^2$  ; kategorię POCI pominięto ze względu na małą liczebność)*

*TACI – zespół z pełnego przedniego kręgu unaczynienia*

*PACI – zespół z części przedniego kręgu unaczynienia*

*LACI – zespół lakunarny*

*POCI – zespół z tylnego kręgu unaczynienia*

### **4.3.3. Mikroalbuminuria a deficyt neurologiczny**

Grupa osób z mikroalbuminurią charakteryzowała się znacznie większym deficytem neurologicznym w porównaniu z osobami z prawidłową albuminurią dobową (tabela 7). Różnica ta była istotna statystycznie we wszystkich dobach pomiaru deficytu neurologicznego, największą odnotowano w 7. dobie hospitalizacji (odpowiednio 29 i 45 pkt.,  $p < 0,005$ ). Zwraca uwagę fakt nasilenia się deficytu neurologicznego w grupie chorych z mikroalbuminurią w dobie 1. w porównaniu ze



stanem klinicznym przy przyjęciu. Stan neurologiczny chorych ulegał poprawie począwszy od 7. doby hospitalizacji, ale poprawa ta następowała wolniej w grupie osób z mikroalbuminurią.

*Tabela 7. Deficyt neurologiczny w ostrym okresie udaru - porównanie między grupą osób z prawidłowym dobowym wydalaniem albumin z moczem i z mikroalbuminurią.*

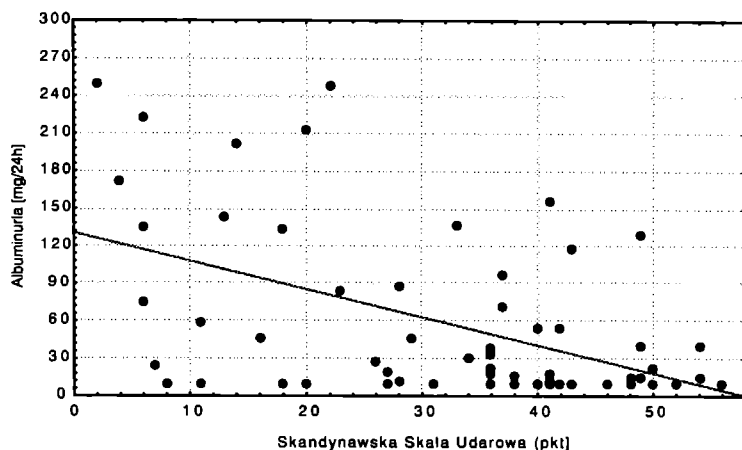
Deficyt neurologiczny (pkt. SSU #)	Osoby bez mikroalbuminurii Mediana (kwartył 1 – 3)	Osoby z mikroalbuminurią Mediana (kwartył 1 – 3)
Doba 0	40 (27 - 47)	28 (13 - 38) *
Doba 1	39 (27 - 44)	22 (16 - 40) *
Doba 7	45 (40 - 50)	29 (20 - 44) **
Doba 14	50 (45 - 55)	39 (27 - 49) *
Doba 30/ost.	53 (48 - 58)	44 (29 - 50) *

# SSU – Skandynawska Skala Udarowa

\*  $p < 0,02$ ; \*\*  $p < 0,005$  (test U-Manna-Whitneya)

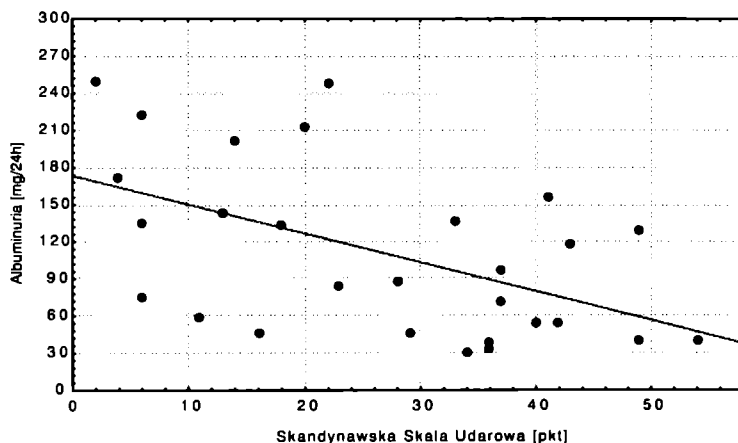
Wykazano, że istnieje korelacja między wielkością dobowej albuminurii w dobie 2. a deficytem neurologicznym u osób ostrym okresie udaru w całości (we wszystkich dobach pomiaru deficytu) jak również w wyodrębnionej grupie osób z mikroalbuminurią ( przy przyjęciu i w dobie 1. hospitalizacji) (ryciny 3-9). Najwyższy współczynnik korelacji między deficytem neurologicznym a albuminurią ( $R_s = - 0,50$ ) odnotowano przy przyjęciu do szpitala w grupie osób z mikroalbuminurią.

Rycina 3. Wykres korelacji liniowej między dobową albuminurią a deficytem neurologicznym przy przyjęciu do szpitala w grupie osób w ostrym okresie udaru.



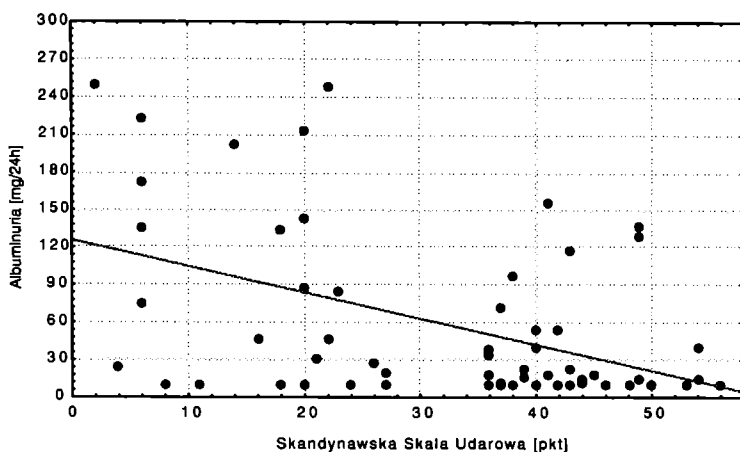
Korelacja porządku rang Spearmana;  $R_S = -0,41$ ;  $p < 0,005$

Rycina 4. Wykres korelacji liniowej między dobową albuminurią a deficytem neurologicznym przy przyjęciu do szpitala w grupie osób z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru.



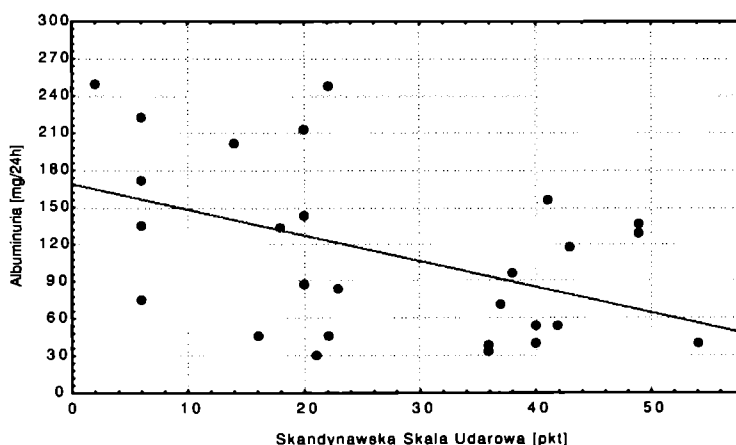
Korelacja porządku rang Spearmana;  $R_S = -0,50$ ;  $p < 0,005$

Rycina 5. Wykres korelacji liniowej między dobową albuminurią a deficytem neurologicznym w dobie 1. w grupie osób w ostrym okresie udaru



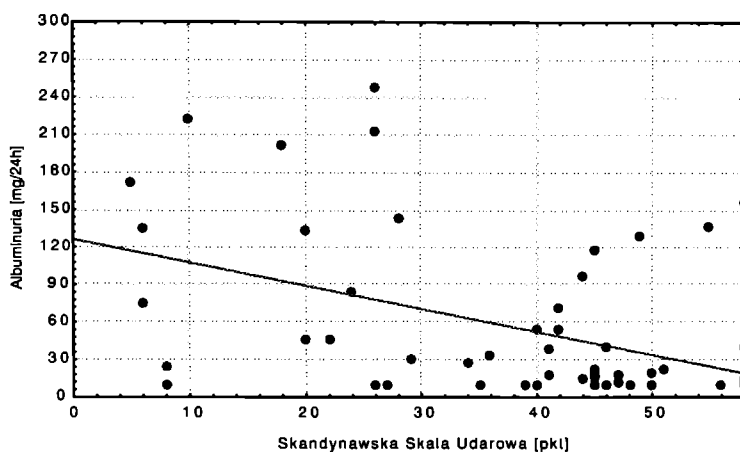
Korelacja porządku rang Spearmana;  $R_S = -0,37$ ;  $p < 0,001$

Rycina 6. Wykres korelacji liniowej między dobową albuminurią a deficytem neurologicznym w dobie 1 w grupie osób z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru.



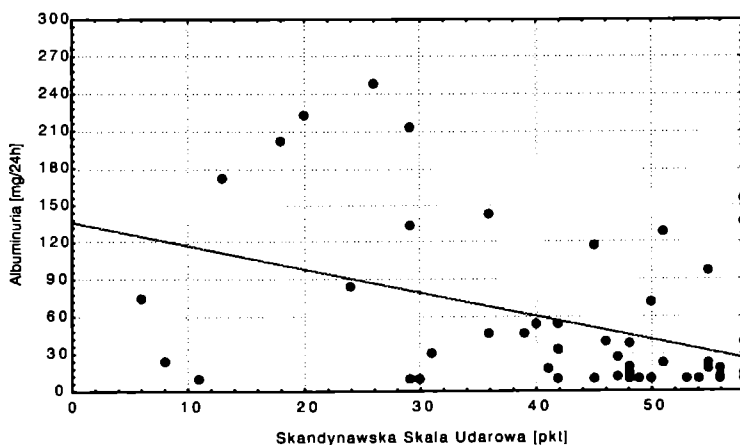
Korelacja porządku rang Spearmana;  $R_S = -0,40$ ;  $p < 0,05$

Rycina 7. Wykres korelacji liniowej między dobową albuminurią a deficytem neurologicznym w dobie 7. w grupie osób w ostrym okresie udaru.



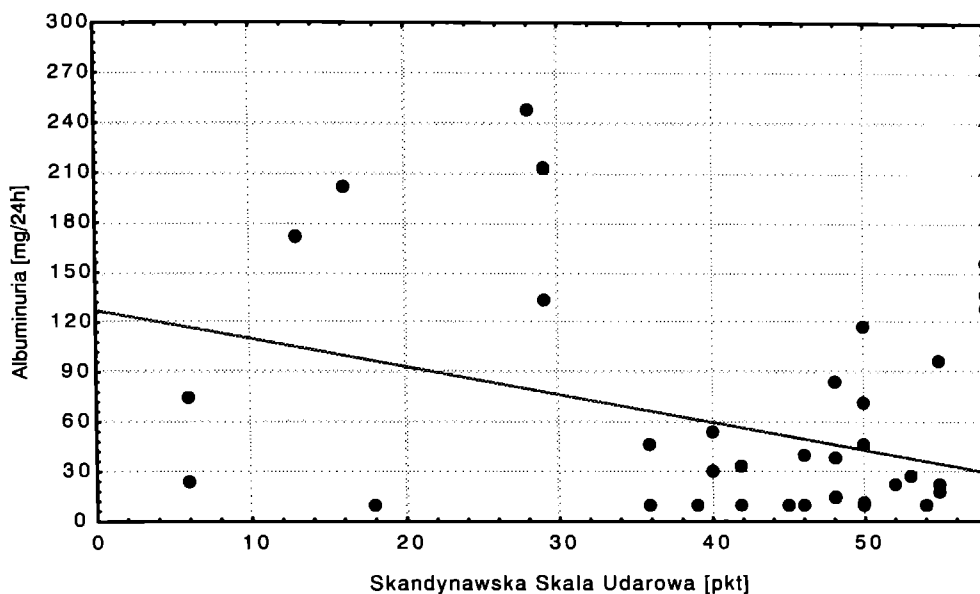
Korelacja porządku rang Spearmana;  $R_S = -0,38$ ;  $p < 0,005$

Rycina 8. Wykres korelacji liniowej między dobową albuminurią a deficytem neurologicznym w dobie 14. w grupie osób w ostrym okresie udaru.



Korelacja porządku rang Spearmana;  $R_S = -0,35$ ;  $p < 0,01$

Rycina 9. Wykres korelacji liniowej między dobową albuminurią a deficytem neurologicznym w dobie 30. lub ostatniej w grupie chorych w ostrym okresie udaru.



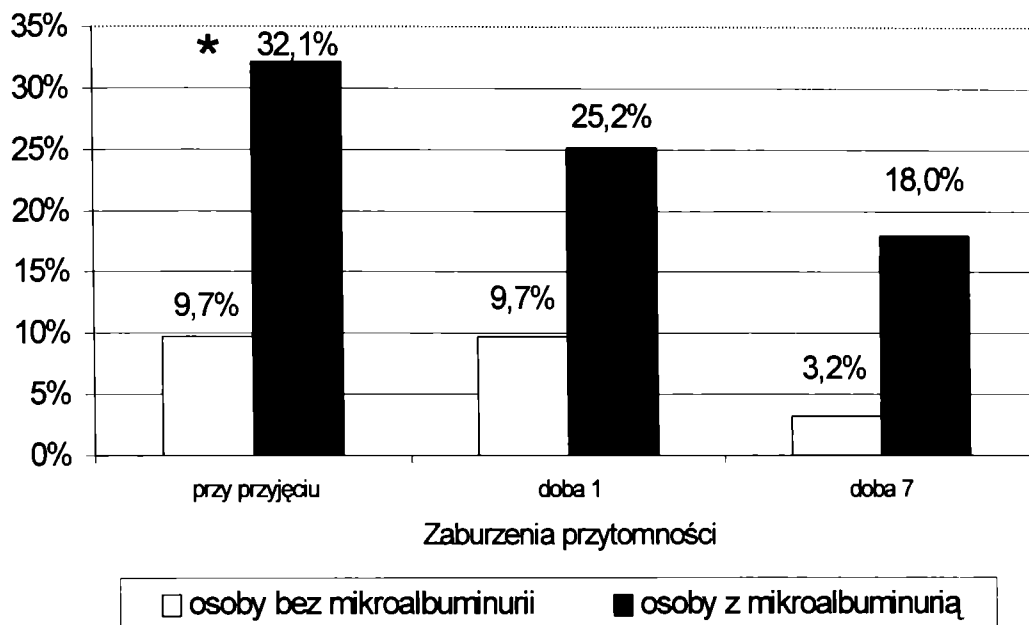
Korelacja porządku rang Spearmana;  $R_s = -0,28$ ;  $p < 0,05$

Potwierdzono również występowanie spodziewanej korelacji pomiędzy deficytem neurologicznym a wiekiem we wszystkich dobach pomiaru (przy przyjęciu:  $R_s = -0,38$ ;  $p < 0,003$ ; w dobie 1:  $R_s = -0,40$ ;  $p < 0,002$ ; w dobie 7:  $R_s = -0,40$ ;  $p < 0,002$ ; w dobie 14:  $R_s = -0,30$ ;  $p < 0,005$ ; i w dobie 30 lub ostatniej:  $R_s = -0,19$ ;  $p < 0,05$ ). Stwierdzenie tego związku miało implikacje dla tworzenia modelu analizy wieloczynnikowej czynników rokowniczych zwiększonej śmiertelności.

#### 4.3.4. Mikroalbuminuria a zaburzenia przytomności

Osoby z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru charakteryzowały się znacznie częstszym występowaniem zaburzeń przytomności w pierwszym tygodniu hospitalizacji w porównaniu z osobami bez mikroalbuminurii (rycina 10).

Rycina 10. Częstość występowania zaburzeń przytomności w ostrym okresie udaru – porównanie grup z prawidłowym dobowym wydalaniem albumin z moczem i z mikroalbuminurią.



\*  $p < 0,03$ ; dla pozostałych różnic  $p = n.s.$  (dokładny test Fishera)

W dobie przyjęcia do szpitala zaburzenia przytomności obserwowano u 32,1% osób ze stwierdzoną później mikroalbuminurią wobec 9,1% osób bez mikroalbuminurii. W 1. dobie hospitalizacji zaburzenia przytomności stwierdzano u 25,2% osób z mikroalbuminurią i 9,7% chorych bez mikroalbuminurii. W 7. dobie hospitalizacji nieprzytomnych było odpowiednio 18% i 3,2% chorych. Różnica była istotna statystycznie w 1 dobie. hospitalizacji, a w pozostałych nie osiągnęła istotności statystycznej najprawdopodobniej ze względu na małą liczebność grup. Zwraca uwagę fakt, że w grupie osób z prawidłową albuminurią odnotowywano jedynie patologiczną senność (jedynie u 1 osoby przy przyjęciu obserwowano półśpiączkę), podczas gdy wśród osób z mikroalbuminurią rejestrowano również śpiączkę we wszystkich dobach pomiaru (tj. przy przyjęciu, w dobie 1. i 7.) (tabela 8).

Tabela 8. Porównanie częstości występowania poszczególnych rodzajów zaburzeń przytomności w ostrym okresie udaru między grupą z prawidłową dobową albuminurią i z mikroalbuminurią.

Zaburzenia przytomności	Osoby bez mikroalbuminurii	Osoby z mikroalbuminurią
Przy przyjęciu:		
Ogółem	3 (9,7%)	9 (32,1%) *
Senność	2 (6,4%)	5 (17,8%)
Półśpiączka	1 (3,2%)	1 (3,6%)
Śpiączka	0	3 (10,7%)
Doba 1:		
Ogółem	3 (9,7%)	7 (25,2%)
Senność	3 (9,7%)	3 (10,7%)
Półśpiączka	0	1 (3,6%)
Śpiączka	0	3 (10,7%)
Doba 7:		
Ogółem	1 (3,2%)	5 (18%)
Senność	1 (3,2%)	1 (3,6%)
Półśpiączka	0	1 (3,6%)
Śpiączka	0	3 (10,7%)

\*  $p < 0,03$ ; dokładny test Fishera; pozostałe  $p = n.s.$

#### 4.3.5. Mikroalbuminuria a powikłania w trakcie hospitalizacji

W obu grupach chorych rejestrowano w trakcie hospitalizacji powikłania. W grupie osób z mikroalbuminurią istotnie częściej stwierdzano gorączkę (53,6% i 18,7%) oraz niewydolność krążenia (35,7% i 3,1%), grupy nie różniły się natomiast pod względem częstości występowania zapalenia płuc, infekcji dróg moczowych, niewydolności krążenia i nerek (tabela 9).

Tabela 9. Porównanie częstości występowania powikłań w trakcie hospitalizacji w grupie osób z prawidłową dobową albuminurią i z mikroalbuminurią.

Rodzaj powikłania	Osoby bez mikroalbuminurii		Osoby z mikroalbuminurią	
	n	%	n	%
Gorączka	6	18,7	15	53,6 *
Zapalenie płuc	3	9,3	7	25,0
Infekcja dróg moczowych	6	18,7	11	39,3
Niewydolność krążenia	1	3,1	10	35,7 **
Niewydolność oddechowa	1	3,1	6	21,4
Niewydolność nerek	0	0	4	14,3

\*  $p < 0,005$  (test  $V^2$ )

\*\*  $p < 0,005$  (test  $\chi^2$  z poprawką Yatesa)



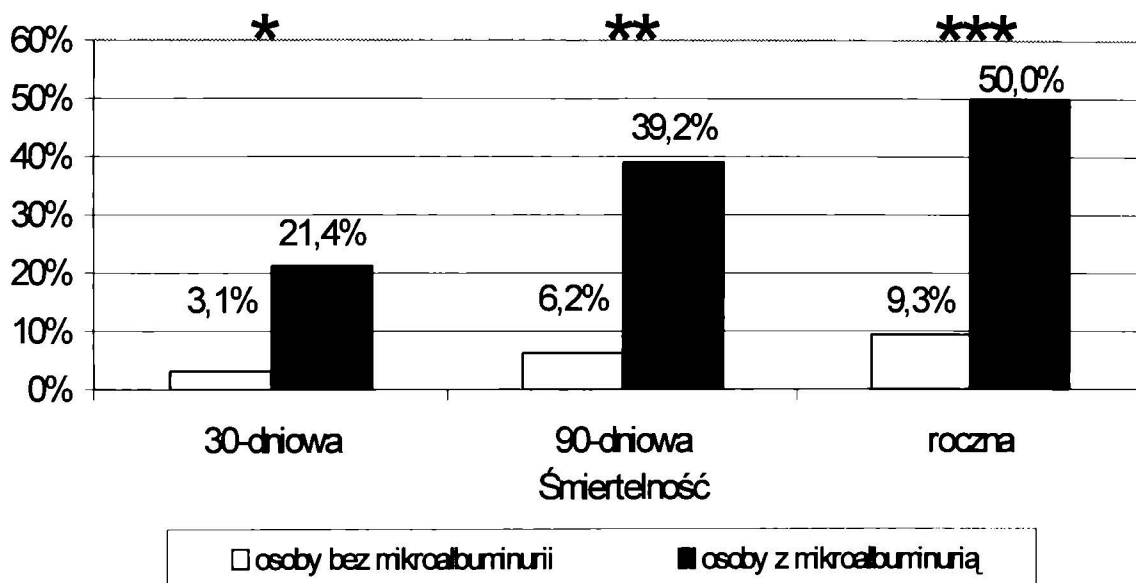
## 4.4. Znaczenie rokownicze mikroalbuminurii

### 4.4.1. Mikroalbuminuria a śmiertelność

Spośród 60 osób badanych w ostrym okresie udaru, w ciągu 30 dni po zachorowaniu zmarło 7 osób (11,7%), w ciągu 90 dni po zachorowaniu – 13 osób (21,7%), a w ciągu roku po zachorowaniu – 17 osób (28,3%).

W grupie osób z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru stwierdzono znacznie większą śmiertelność 30-dniową (21,4% vs. 3,1%) i 90-dniową (39,2% vs 6,2%) oraz roczną (50% vs 9,3%) . Różnica między grupami była wysoce istotna statystycznie, zwłaszcza w 90 dobie ( $p < 0,003$ ) i po roku od zachorowania ( $p < 0,005$ ). (rycina 11).

Rycina 11. Porównanie śmiertelności w grupie osób z prawidłową dobową albuminurią i z mikroalbuminurią po 30 i 90 dniach oraz po roku od zachorowania.

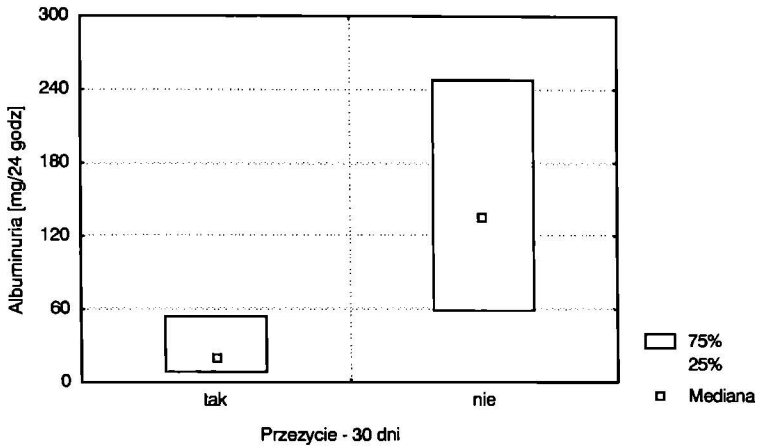


\*  $p < 0,03$ ; \*\*  $p < 0,003$ ; \*\*\*  $p < 0,005$  – test dokładny Fishera

Podobnie bardzo istotne różnice zaobserwowano podczas porównania dobowego wydalania albumin z moczem między osobami zmarłymi i tymi, które przeżyły 30 dni (mediany odpowiednio 135 i 19,7 mg/dobę), 90 dni (odpowiednio 135

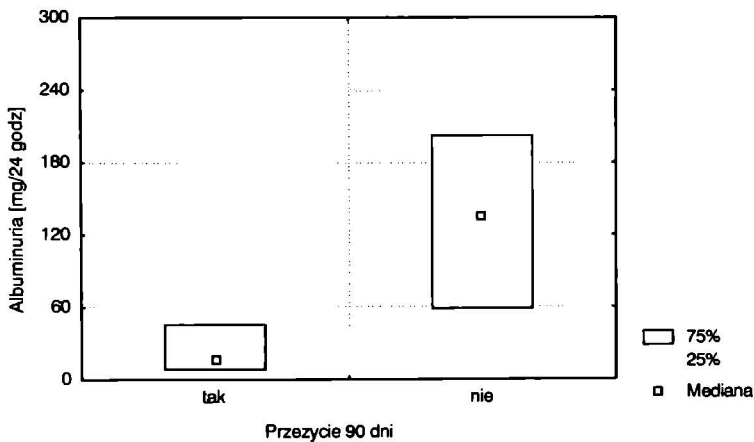
i 16,8 mg/dobę) i rok od zachorowania (odpowiednio 118 i 16,8 mg/dobę) (ryciny 12-14).

Rycina 12. Porównanie albuminurii dobowej między grupą osób, które przeżyły i które zmarły do 30 doby od zachorowania.



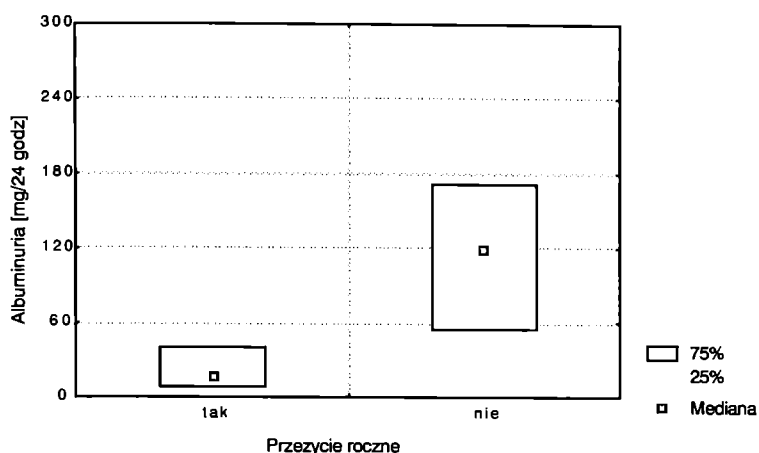
$p < 0,002$ ; test U-Manna-Whitneya

Rycina 13. Porównanie albuminurii dobowej między grupą osób, które przeżyły i które zmarły do 90 doby od zachorowania.



$p < 0,0005$ ; test U-Manna-Whitneya

Rycina 14. Porównanie albuminurii dobowej między grupą osób, które przeżyły i które zmarły po roku od zachorowania.



$p < 0,0002$ ; test U-Manna-Whitneya

Obliczona wartość predykcyjna ujemna (negative predictive value; NPV), dla mikroalbuminurii była bardzo wysoka i wyniosła dla śmiertelności 30-dniowej 96,9%, dla śmiertelności 90-dniowej 93,7%, a dla śmiertelności rocznej – 90,6%. Tyle wynosi prawdopodobieństwo, że osoba, u której nie stwierdzono mikroalbuminurii w 2. dobie po udarze przeżyje odpowiednio 30, 90 i 360 dni po udarze. Wartość predykcyjna dodatnia (positive predictive value; PPV) pokrywała się z odsetkiem zgonów w grupie osób z mikroalbuminurią w odpowiednim przedziale czasu i nie była wysoka.

#### 4.4.1.1. Mikroalbuminuria a przyczyny zgonu w ostrym okresie udaru

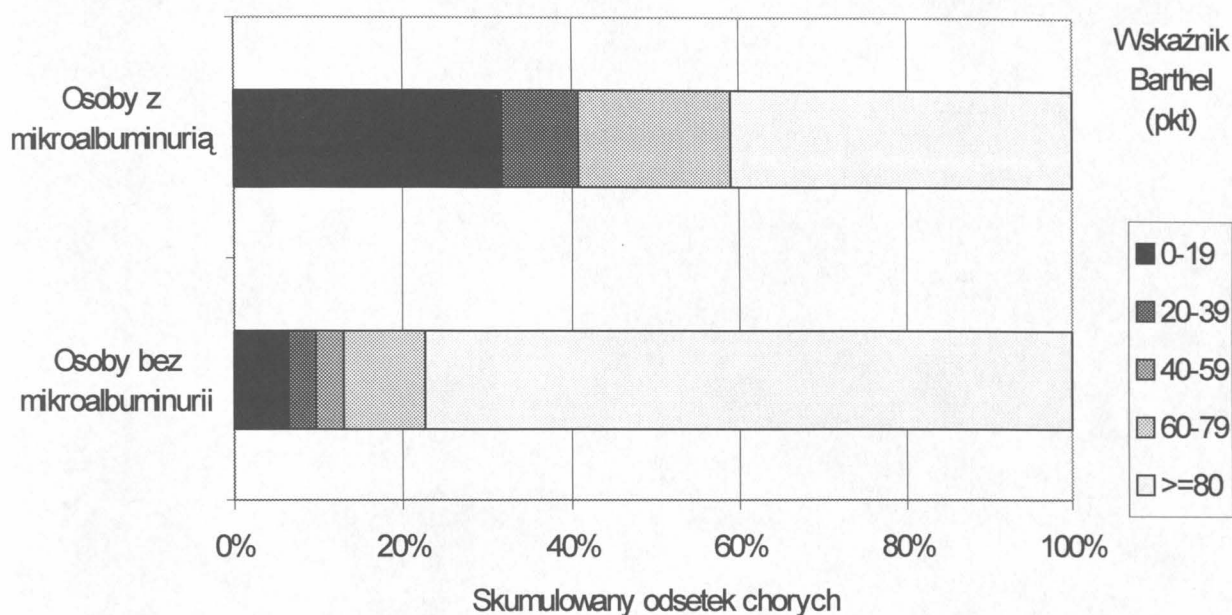
Spośród 7 osób, które zmarły w ciągu 30 dni od zachorowania, w 4 przypadkach zgon nastąpił z przyczyn kardiologicznych, a w 3 przypadkach – z powodu powikłań związanych z unieruchomieniem. (jeden zgon osoby bez mikroalbuminurii spowodowany był powikłaniem związanym z unieruchomieniem). Wśród 13 osób, które zmarły w ciągu 90 dni od zachorowania, 6 zgonów nastąpiło z przyczyn kardiologicznych i 5 – z powodu unieruchomienia (w tym 2 zgony osób bez mikroalbuminurii: jeden z powodu unieruchomienia i jeden z przyczyn kardiologicznych); u 2 osób nie ustalono przyczyny zgonu. Nieznana jest również przyczyna 4 zgonów, które nastąpiły pomiędzy 90 a 365 dniem od zachorowania (w tym jedna osoba bez mikroalbuminurii).

Mała liczba zgonów u osób bez mikroalbuminurii uniemożliwia analizę różnic w zakresie przyczyn zgonów pomiędzy grupami osób z mikroalbuminurią i bez niej.

#### 4.4.2. Mikroalbuminuria a stan funkcjonalny chorych po udarze

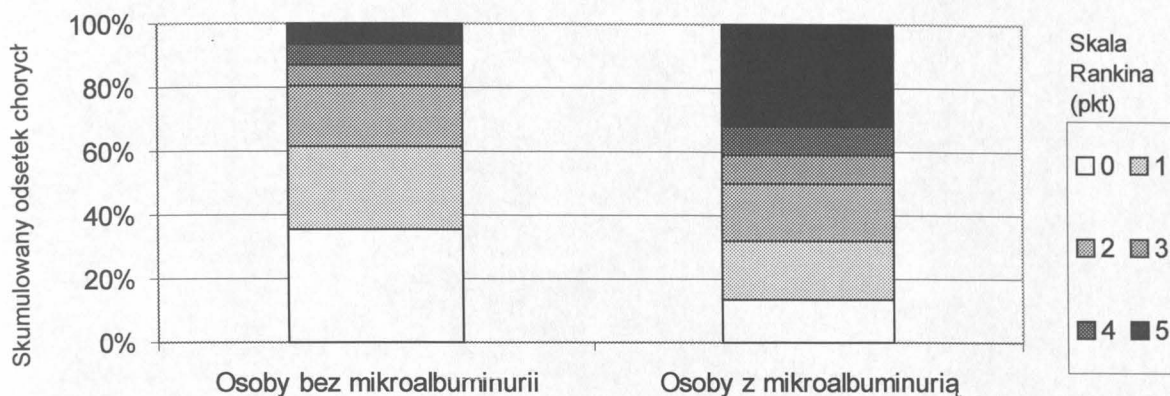
Po 30 dniach od zachorowania grupa osób z mikroalbuminurią cechowała się znacznie gorszym stanem funkcjonalnym (rycina 15).

*Rycina 15. Stan funkcjonalny chorych w 30. dobie od zachorowania – porównanie osób z mikroalbuminurią i z prawidłową dobową albuminurią.*



Mediana Wskaźnika Barthel (WB) po 30 dniach od zachorowania w całej grupie w ostrym okresie udaru wyniosła 85 (55-100); wśród osób z mikroalbuminurią mediana WB wyniosła 65 (10-90); a w grupie osób bez mikroalbuminurii - 100 (80-100) ( $p < 0,005$ ; test U-Manna-Whitneya). W grupie osób z mikroalbuminurią punktację WB  $\geq 80$  pkt. (interpretowaną jako niezależność funkcjonalną) uzyskało 40,9% osób, a w grupie bez mikroalbuminurii analogiczny wynik uzyskało 77,4% osób ( $p < 0,01$ ; test  $V^2$ ). Podobnie w skali Rankina ocenianej po 30 dniach punktację 0-2 pkt. (niezależność) uzyskało 50% z mikroalbuminurią i 80% osób bez mikroalbuminurii ( $p < 0,02$ ; test  $V^2$ ) (rycina 16).

Rycina 16. *Niesprawność poudarowa w 30. dobie od zachorowania – porównanie grup osób z prawidłową dobową albuminurią i z mikroalbuminurią.*

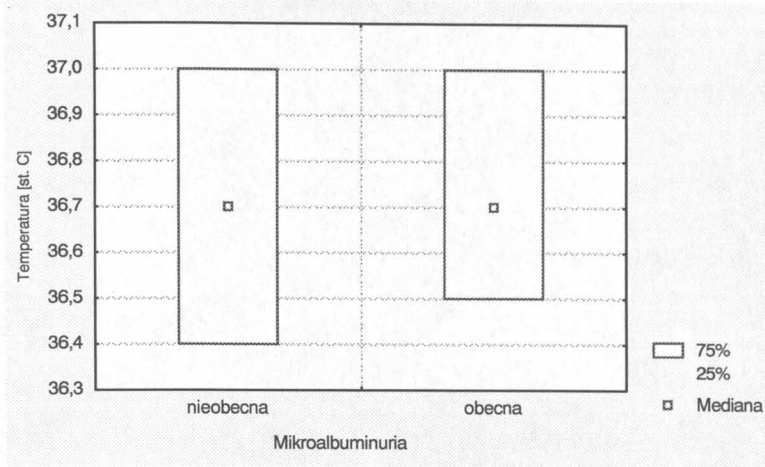


W 90. dobie po udarze stan funkcjonalny osób z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru nadal był gorszy w porównaniu z grupą osób bez mikroalbuminurii. Mediana WB w grupie osób z mikroalbuminurią wyniosła 80 (80 – 90), a u osób bez mikroalbuminurii - 100 (90 – 100) ( $p < 0,02$ ; test U-Manna-Whitneya). W grupie osób z mikroalbuminurią  $WB \geq 80$  pkt. uzyskało 77%, a w grupie osób bez mikroalbuminurii – 85% osób ( $p = n.s.$ ).

#### 4.5. Związek mikroalbuminurii z temperaturą ciała

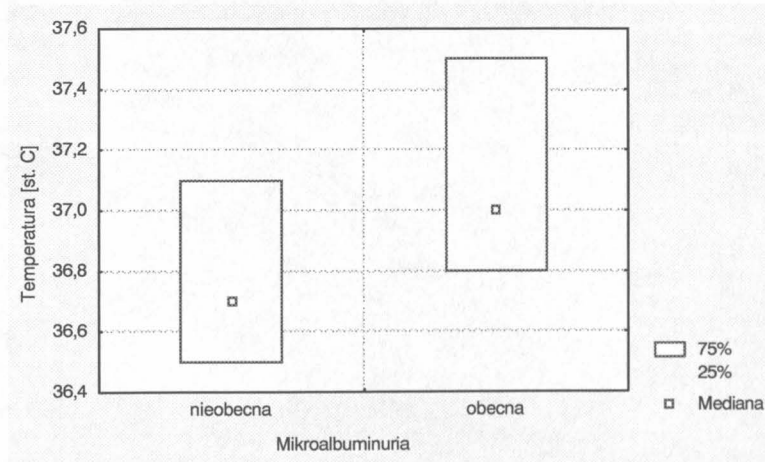
Osoby z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru charakteryzowały się wyższą medianą maksymalnych temperatur ciała w 1., 2. i 3. dobie hospitalizacji w porównaniu z osobami bez mikroalbuminurii (odpowiednio  $37,0^\circ$  vs  $36,7^\circ$  w dobie 1.;  $37,2^\circ$  vs  $36,8^\circ$  w dobie 2. i  $37,0^\circ$  vs  $36,8^\circ$  w dobie 3.). Różnica temperatur w dobie 1. i 2. osiągnęła znamienność statystyczną (ryciny 17-20).

Rycina 17. Porównanie maksymalnych temperatur ciała w dobie przyjęcia do szpitala u osób z prawidłową dobową albuminurią i z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru.



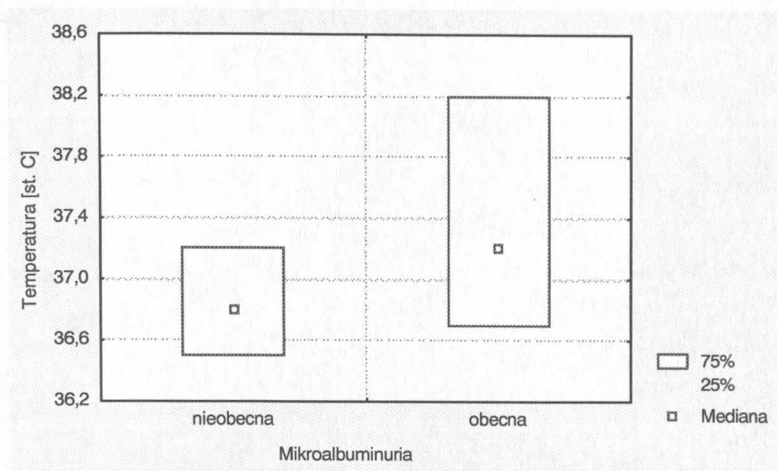
$p = n.s.$  (test U-Manna-Whitneya)

Rycina 18. Porównanie maksymalnych temperatur ciała w 1. dobie hospitalizacji u osób z prawidłową dobową albuminurią i z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru.



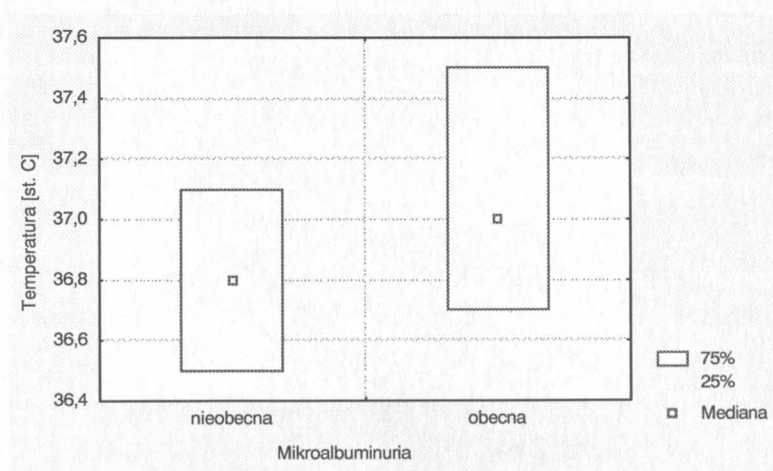
$p < 0,01$  (test U-Manna-Whitneya)

Rycina 19. Porównanie maksymalnych temperatur ciała w 2. dobie hospitalizacji u osób z prawidłową dobową albuminurią i z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru.



$p < 0,05$  (test U-Manna-Whitneya)

Rycina 20. Porównanie maksymalnych temperatur ciała w 3. dobie hospitalizacji u osób z prawidłową dobową albuminurią i z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru.

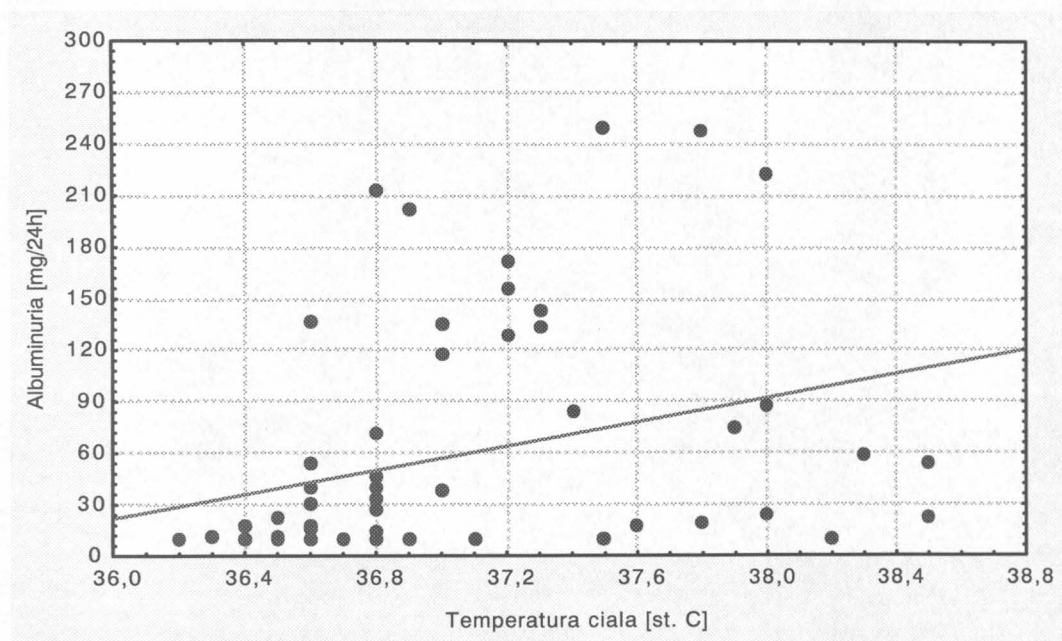


$p = n.s.$  (test U-Manna-Whitneya)



Stwierdzono również istotną korelację między maksymalną temperaturą ciała a wielkością dobowej albuminurii w pierwszej, drugiej i trzeciej dobie hospitalizacji – zarówno w grupie chorych z ostrym udarem w całości (odpowiednio  $R_s = 0,45$ ;  $0,30$  i  $0,34$ ) jak i z wyodrębnioną z niej grupą osób z mikroalbuminurią (odpowiednio  $R_s = 0,41$ ;  $0,40$  i  $0,54$ ) (ryciny 21-26).

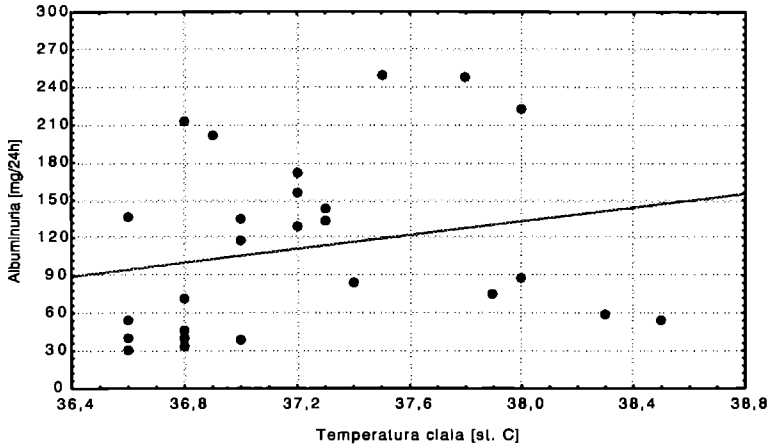
Rycina 21. Wykres korelacji liniowej między dobową albuminurią a maksymalną temperaturą ciała w 1. dobie hospitalizacji u osób w ostrym okresie udaru.



Korelacja porządku rang Spearmana;  $R_s = 0,45$ ;  $p < 0,005$

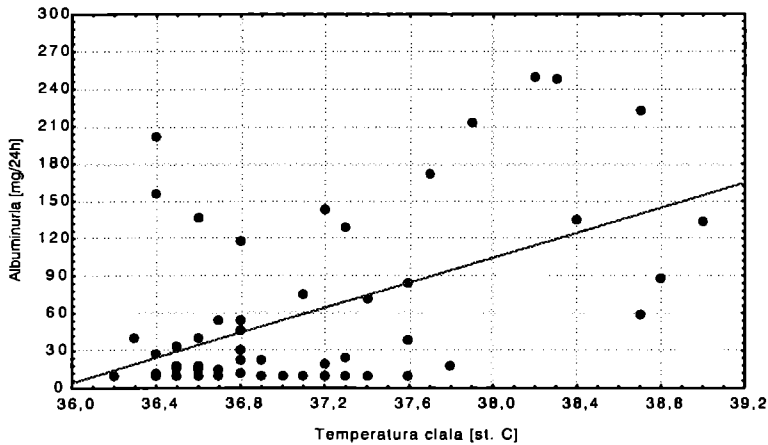


Rycina 22. Wykres korelacji liniowej między dobową albuminurią a maksymalną temperaturą ciała w 1. dobie hospitalizacji u osób z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru.



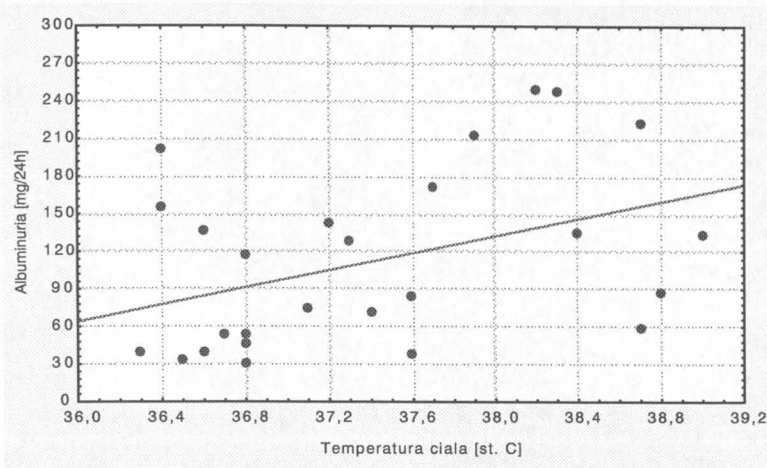
Korelacja porządku rang Spearmana;  $R_S = 0,41$ ;  $p < 0,05$

Rycina 23. Wykres korelacji liniowej między dobową albuminurią a maksymalną temperaturą ciała w 2. dobie hospitalizacji u osób w ostrym okresie udaru.



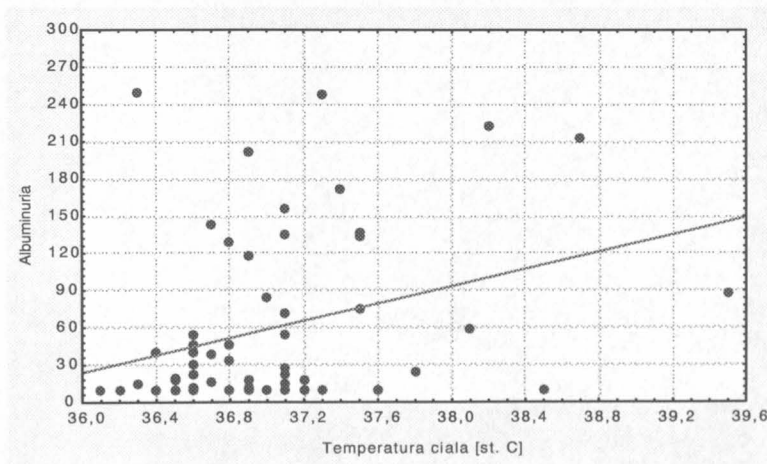
Korelacja porządku rang Spearmana;  $R_S = 0,30$ ;  $p < 0,02$

Rycina 24. Wykres korelacji liniowej między dobową albuminurią a maksymalną temperaturą ciała w 2. dobie hospitalizacji u osób z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru.



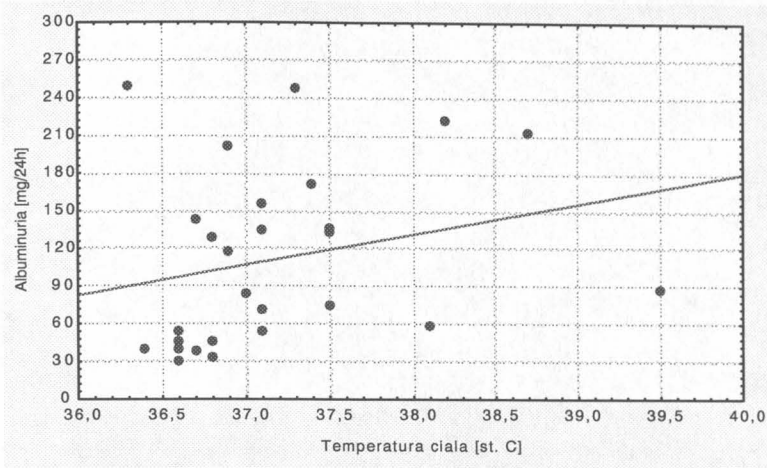
Korelacja porządku rang Spearmana;  $R_S = 0,40$ ;  $p < 0,05$

Rycina 25. Wykres korelacji liniowej między dobową albuminurią a maksymalną temperaturą ciała w 3. dobie hospitalizacji u osób w ostrym okresie udaru.



Korelacja porządku rang Spearmana;  $R_S = 0,34$ ;  $p < 0,01$

Rycina 26. Wykres korelacji liniowej między dobową albuminurią a maksymalną temperaturą ciała w 3. dobie hospitalizacji u osób z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru.

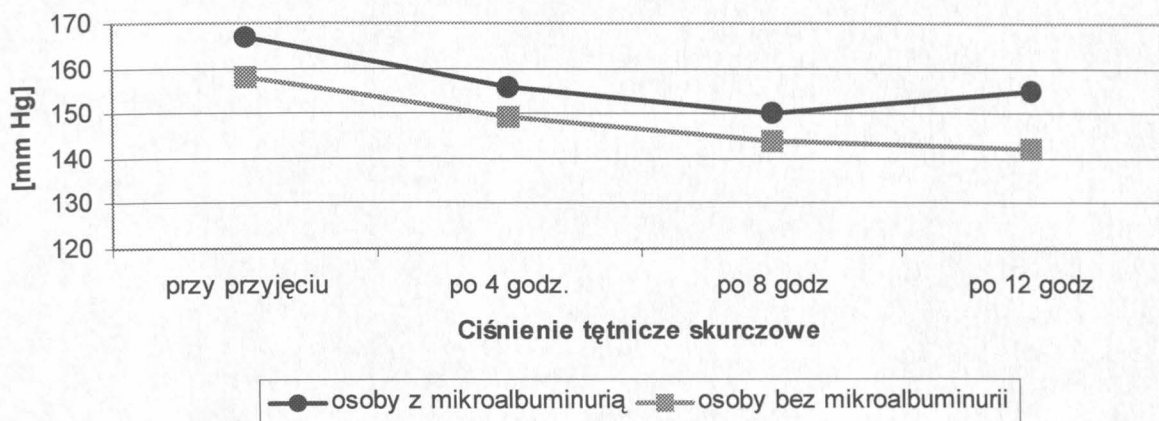


Korelacja porządku rang Spearmana;  $R_S = 0,45$ ;  $p < 0,02$

#### 4.6. Mikroalbuminuria a ciśnienie tętnicze

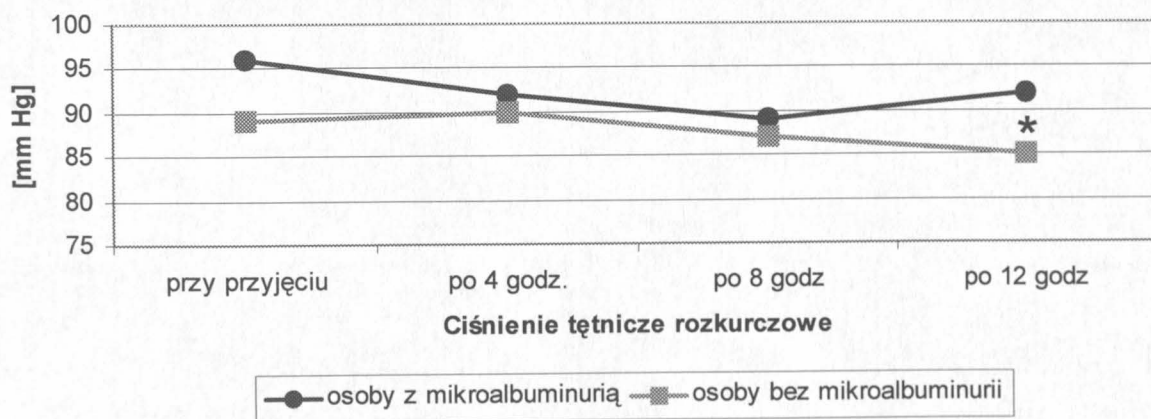
Grupy chorych z mikroalbuminurią i z prawidłową dobową albuminurią cechowały się porównywalnymi wartościami ciśnienia tętniczego w pierwszej dobie hospitalizacji, choć w grupie osób z mikroalbuminurią odnotowywano wyższe wartości w porównaniu z grupą bez mikroalbuminurii. Jedyna istotna statystycznie różnica dotyczyła wartości ciśnienia tętniczego rozkurczowego i średniego po 12 godzinach od przyjęcia, które były wyższe w grupie osób z mikroalbuminurią (odpowiednio 155 vs 142 mm Hg oraz 113 vs 104 mm Hg) (ryciny 27-29).

Rycina 27. Porównanie średnich wartości ciśnienia tętniczego skurczowego w grupach chorych z mikroalbuminurią i z prawidłową dobową albuminurią w ostrym okresie udaru.



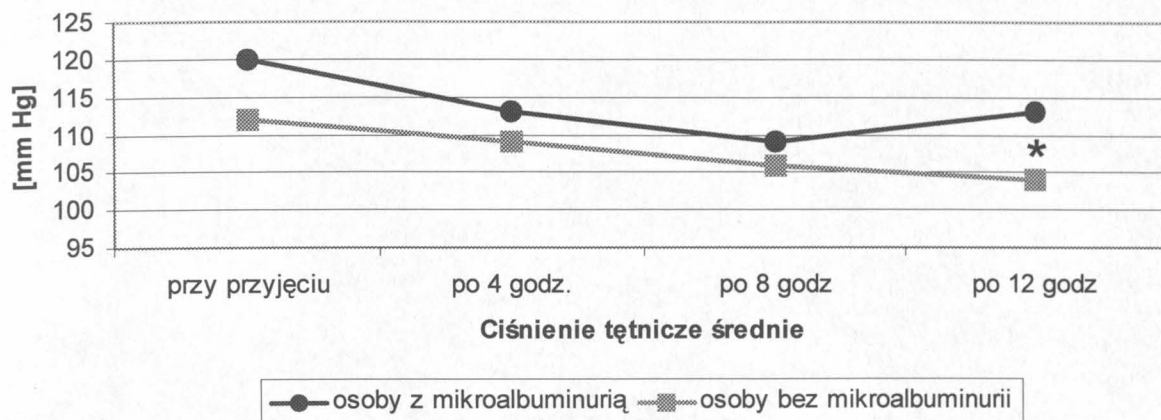
Dla wszystkich różnic  $p = n.s.$  (test t-Studenta)

Rycina 28. Porównanie średnich wartości ciśnienia tętniczego rozkurczowego w grupach chorych z mikroalbuminurią i z prawidłową dobową albuminurią w ostrym okresie udaru.



\*  $p < 0,05$ ; dla pozostałych różnic  $p = n.s.$  (test t-Studenta)

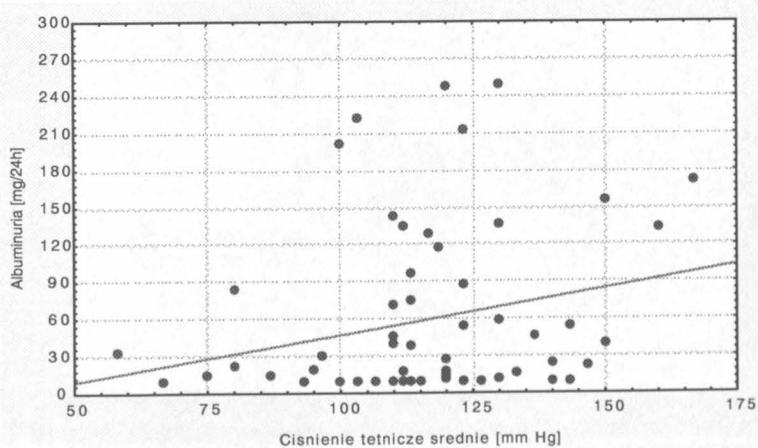
Rycina 29. Porównanie średnich wartości ciśnienia tętniczego średniego w grupach chorych z mikroalbuminurią i z prawidłową dobową albuminurią w ostrym okresie udaru.



\*  $p < 0,05$ ; dla pozostałych różnic  $p = n.s.$  (test t-Studenta)

Stwierdzono ponadto słabą ( $R_s = 0,27$ ), choć statystycznie istotną korelację między albuminurią dobową a ciśnieniem tętniczym średnim przy przyjęciu do szpitala w całej grupie osób w ostrym okresie udaru (rycina 30).

Rycina 30. Wykres korelacji liniowej między dobową albuminurią a ciśnieniem tętniczym średnim przy przyjęciu do szpitala w grupie osób w ostrym okresie udaru.



Korelacja porządku rang Spearmana;  $R_s = 0,27$ ;  $p < 0,05$

## 4.7. Mikroalbuminuria a wybrane parametry biochemiczne

### 4.7.1. Mikroalbuminuria a kortyzol

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między osobami z mikroalbuminurią i bez niej w zakresie stężeń kortyzolu w surowicy w żadnym z pomiarów (tabela 10).

*Tabela 10. Stężenie kortyzolu w surowicy osób w ostrym okresie udaru – porównanie grupy chorych z prawidłową dobową albuminurią i z mikroalbuminurią [mediana (kwartył 1 - 3)].*

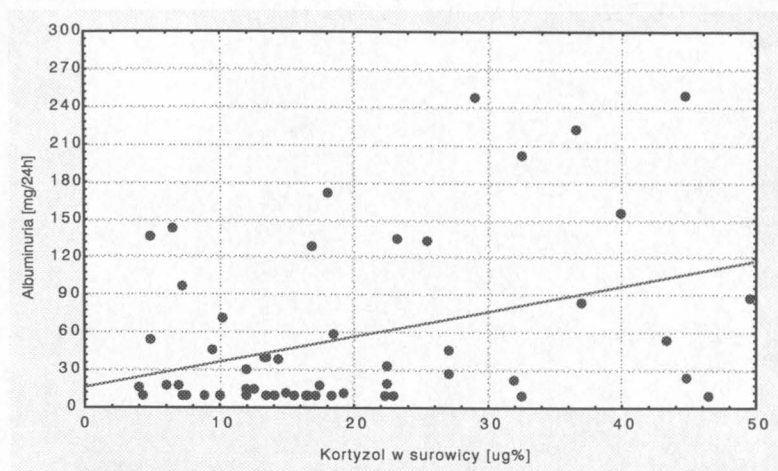
Kortyzol (nmol/L) Godziny pobrania	Osoby bez mikroalbuminurii	Osoby z mikroalbuminurią
6.00	571 (458 – 896)	690 (552 – 1010)
10.00	648 (408 – 924)	635 (430 – 726)
18.00	452 (298 – 866)	419 (254 – 701)
22.00	510 (331 – 897)	419 (276 – 615)

*Dla wszystkich różnic  $p = n.s.$*

Jedyna istotna statystycznie, choć słaba korelacja ( $R_s = 0,28$ ) dotyczyła wielkości albuminurii i stężeń kortyzolu w surowicy krwi pobieranej o godz. 22.00 (rycina 31).

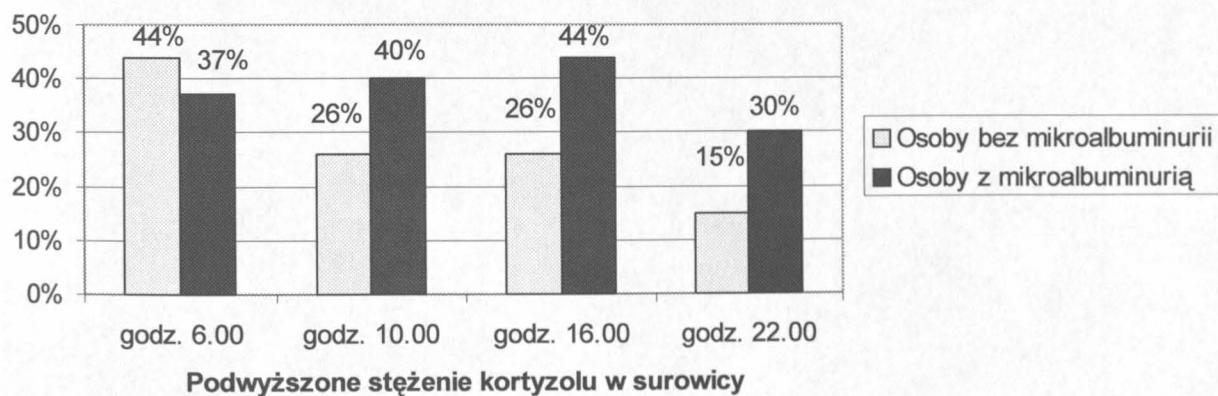
Nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania hiperkortyzolemii między grupą z mikroalbuminurią i bez niej w żadnej z godzin, w których pobierano próbki (rycina 32).

Rycina 31. Wykres korelacji liniowej między dobową albuminurią a stężeniem kortyzolu w surowicy o godz. 22.00 w 1. dobie hospitalizacji u osób w ostrym okresie udaru.



Korelacja porządku rang Spearmana;  $R_S = 0,28$ ;  $p < 0,05$

Rycina 32. Porównanie częstości występowania podwyższonego stężenia kortyzolu w surowicy u osób z prawidłową dobową albuminurią i z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru.



dla wszystkich różnic  $p = n.s.$  (test  $\chi^2$ )



Udokumentowano natomiast, opisywane już wielokrotnie, znacznie wyższe stężenia kortyzolu w surowicy chorych w ostrym okresie udaru w porównaniu z grupą kontrolną we wszystkich godzinach pomiaru (tabela 11).

*Tabela 11. Porównanie stężenia kortyzolu w surowicy krwi w poszczególnych godzinach pomiaru w grupie osób w ostrym okresie udaru i w grupie kontrolnej.*

Kortyzol (nmol/L) Godziny pobrania	Ostry okres udaru	Grupa kontrolna
6.00	634 (483 – 1007)	499 (331 – 593) *
10.00	634 (408 – 883)	356 (273 – 394) **
18.00	425 (287 – 795)	210 (179 – 237) ***
22.00	455 (276 – 745)	97 (69 – 210) ***

\*  $p < 0,03$ ; \*\*  $p < 0,0005$ ; \*\*\*  $p < 0,0001$  (test U-Manna-Whitneya)

#### **4.7.2. Mikroalbuminuria a katecholaminy**

Osoby z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru charakteryzowały się zwiększonym wydalaniem katecholamin z moczem w porównaniu z osobami z prawidłową dobową albuminurią. Jedyne różnica w zakresie adrenaliny wydalonej w moczu w 1. dobie hospitalizacji osiągnęła znamienność statystyczną (tabela 12).



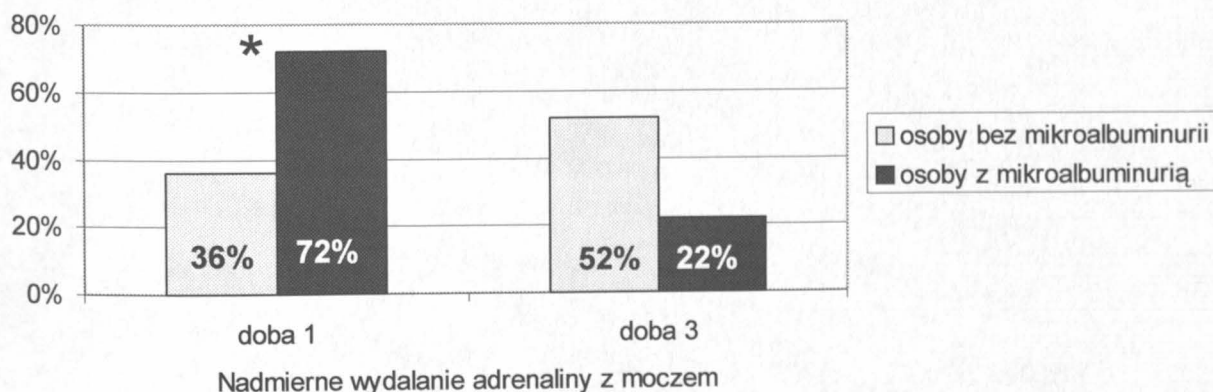
Tabela 12. Wydalanie katecholamin z moczem w ostrym okresie udaru – porównanie grup chorych z prawidłową dobową albuminurią i z mikroalbuminurią.

	Osoby bez mikroalbuminurii	Osoby z mikroalbuminurią
Adrenalina – doba 1 [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]	8,3 (7,2 – 9,9) *	14,4 (8,2 – 18,8) *
Adrenalina – doba 3 [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]	11,2 (5,4 – 15,0)	8,9 (5,9 – 12,3)
Noradrenalina – doba 1 [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]	21,2 (15,8 – 27,4)	28,5 (16,6 – 44,7)
Noradrenalina – doba 3 [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]	24,5 (20,9 – 32,8)	26,3 (21,0 – 63,6)

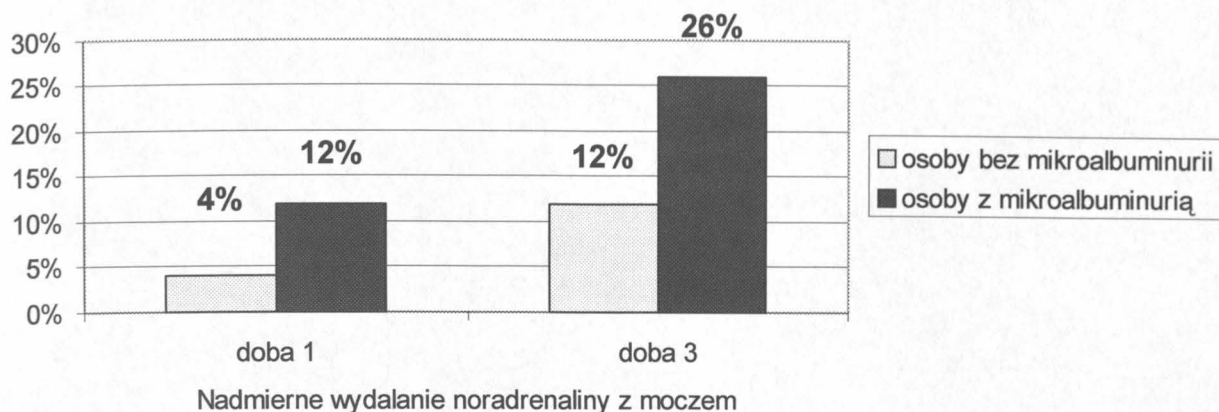
\*  $p < 0,01$ ; pozostałe  $p = n.s.$  (test U-Manna-Whitneya)

W grupie osób z mikroalbuminurią znamienne częściej w porównaniu z osobami bez mikroalbuminurii stwierdzano zwiększone wydalanie adrenaliny z moczem w 1. dobie hospitalizacji (odpowiednio 72% i 36%). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami z mikroalbuminurią i bez niej odnośnie częstości nadmiernego wydalania adrenaliny z moczem w dobie 3., ani noradrenaliny w dobach 1. i 3. (ryciny 33 i 34).

Rycina 33. Porównanie częstości występowania nadmiernego wydalania adrenaliny z moczem u osób z prawidłową dobową albuminurią i z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru. (\*  $p < 0,001$ ; test  $\chi^2$ )



Rycina 34. Porównanie częstości występowania nadmiernego wydalania noradrenaliny z moczem u osób z prawidłową dobową albuminurią i z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru.



Dla obu różnic  $p = n.s.$  (test  $\chi^2$ )

Nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy dobowym wydalaniem adrenaliny w dobie 1. a deficytem neurologicznym w którejkolwiek dobie pomiaru. 30-dniowa śmiertelność w grupie z podwyższonym dobowym wydalaniem adrenaliny w moczu wyniosła 20%, a w grupie z prawidłowym dobowym wydalaniem adrenaliny – 11%. Różnica ta nie była istotna statystycznie (test  $\chi^2$  z poprawką Yatesa).

#### 4.7.3. Mikroalbuminuria a inne parametry biochemiczne

Osoby z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru charakteryzowały się wyższą aktywnością czynnika von Willebranda i CPK, wyższym stężeniem fibrynogenu i OB. Żadna z tych różnic nie osiągnęła jednak istotności statystycznej (tabela 13).

Stwierdzono tylko korelację pomiędzy albuminurią a aktywnością CPK mierzoną w 1 dobie hospitalizacji (rycina 35).

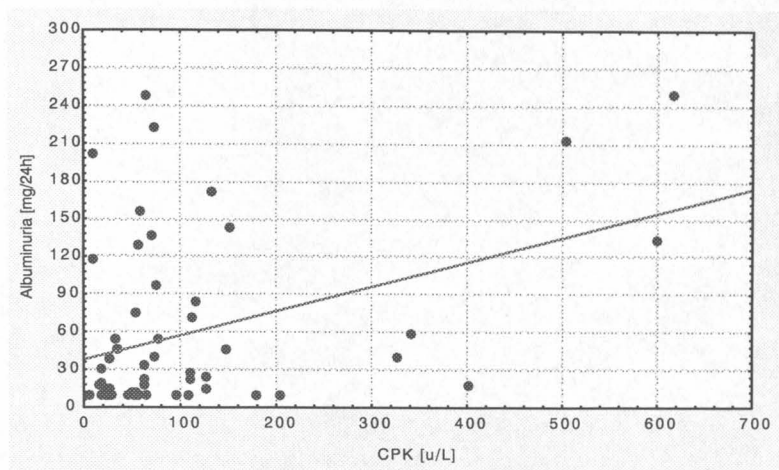
Tabela 13. Inne parametry biochemiczne u osób w ostrym okresie udaru – porównanie grupy chorych z prawidłową dobową albuminurią i z mikroalbuminurią.

Parametr	Osoby bez mikroalbuminurii	Osoby z mikroalbuminurią
Czynnik von Willebranda [%]	175 (112 – 230)	212 (118 – 223)
Podwyższony poziom vWF	57,9%	68,2%
Płytki krwi przy przyjęciu [1/mm <sup>3</sup> ]	226 800 ± 56 300	214 000 ± 50 700
Hematokryt – doba 1 [%]	42,7 (40,0 – 45,0)	43,0 (40,5 – 46,5)
Fibrynogen – doba 1 [g/L]	2,5 ± 0,64	2,8 ± 0,64
CPK – doba 1 [u/L]	54 (26 – 108)	72 (54 – 148)
OB – doba 1 [mm]	10 (4 – 21)	16 (8 – 30)

Dla wszystkich różnic  $p = n.s.$

vWF – czynnik von Willebranda

Rycina 35. Wykres korelacji liniowej między dobową albuminurią a aktywnością CPK w 1. dobie hospitalizacji u osób w ostrym okresie udaru.



Korelacja porządku rang Spearmana;  $R_s = 0,34$ ;  $p < 0,01$

Podgrupy chorych z mikroalbuminurią i bez niej nie różniły się między sobą wielkością leukocytozy (mediany odpowiednio 7800 i 8900,  $p = \text{n.s.}$ ; test U-Manna-Whitneya). Nie stwierdzono również żadnej korelacji między albuminurią a leukocytozą ( $p=0,56$ ; test korelacji rang Spearmana).

#### 4.8. Mikroalbuminuria a wielkość ogniska zawałowego

W grupie osób bez mikroalbuminurii częściej niż u osób z mikroalbuminurią (odpowiednio 66,7% vs 53,9%) stwierdzano obecność dużego ogniska zawałowego w kontrolnej TK głowy. Różnica ta jednak nie była znamienna statystycznie (tabela 14).

*Tabela 14. Wielkość ogniska zawałowego w kontrolnej tomografii komputerowej (TK) głowy – porównanie grupy osób z prawidłową dobową albuminurią i z mikroalbuminurią.*

Ognisko zawałowe w TK	Osoby bez mikroalbuminurii	Osoby z mikroalbuminurią
Duże	20 (66,7%)	14 (53,9%)
Małe lub niewidoczne	10 (33,3%)	12 (46,1%)

*Dla obu różnic  $p = n.s.$*

#### **4.9. Analiza wieloczynnikowa parametrów mających wpływ na wystąpienie mikroalbuminurii w ostrym okresie udaru.**

Udokumentowane powyżej związki mikroalbuminurii z licznymi zmiennymi, zarówno o charakterze demograficznym (wiek), opisującymi stan kliniczny (deficyt neurologiczny, zaburzenia przytomności) jak i biochemicznymi (wydalanie adrenaliny z moczem) stanowiły podstawę do opracowania modelu regresji logistycznej, na podstawie którego można oszacować, które z wymienionych parametrów są niezależnymi czynnikami wpływającymi na wystąpienie mikroalbuminurii. Do modelu włączono wszystkie zmienne, w zakresie których stwierdzono różnice między grupami osób z mikroalbuminurią i bez niej.

Z analizy modelu regresji logistycznej wynika, że czynnikami wpływającymi w sposób niezależny na wystąpienie mikroalbuminurii są wielkość dobowego wydalania adrenaliny w 1. dobie hospitalizacji oraz zaburzenia przytomności stwierdzone przy przyjęciu do szpitala (tabela 15).

*Tabela 15. Niezależne czynniki mające wpływ na wystąpienie mikroalbuminurii w ostrym okresie udaru (analiza modelu regresji logistycznej).*

Zmienna	$\beta$	Błąd standardowy	Istotność statystyczna	Exp $\beta$	95% przedział ufności
Wydalenie adrenaliny z moczem w 1. dobie	0,123	0,057	0,032	1,131	1,010 – 1,266
Brak zaburzeń przytomności	-2,234	0,932	0,016	0,017	0,017 – 0,665
Constant	0,189	0,948	0,842	-	-

#### **4.10. Analiza wieloczynnikowa czynników rokowniczych 30-dniowej, 90-dniowej i rocznej śmiertelności po udarze mózgu**

W celu ustalenia niezależnych czynników rokowniczych 30-dniowej, 90-dniowej i rocznej śmiertelności zastosowano metodę regresji logistycznej. Do modeli włączano każdorazowo wszystkie zmienne, którymi w istotny sposób różniły się grupy osób, które przeżyły i które zmarły w odpowiednich przedziałach czasowych (tabele 16–18). Dla każdego przedziału czasowego tworzono dwa odrębne modele. W pierwszym uwzględniano albuminurię dobową i wydalenie adrenaliny z moczem w dobie 1 hospitalizacji jako zmienne ciągłe. W drugim przypadku traktowano je jako zmienne jakościowe (odpowiednio – obecność mikroalbuminurii oraz obecność podwyższonego wydalenia adrenaliny z moczem).

Tabela 16. Czynniki różniące grupy osób, które przeżyły i które zmarły w ciągu 30 dni od zachorowania.

Zmienna	Zmarli (n = 7)	Przeżyli (n = 53)	Istotność statystyczna
Wiek	71,4 ± 12,5	66,8 ± 12,9	p < 0,05 *
Albuminuria [mg/dobę]	135 (58 – 248)	19,7 (8,8 – 53,8)	p < 0,001 **
Obecność mikroalbuminurii	6 (86%)	22 (41,5%)	p < 0,05 ***
Deficyt neurologiczny przy przyjęciu (pkt.SSU #)	11 (6 – 22)	37 (27 – 43)	p < 0,001 **
Deficyt neurologiczny w dobie 1. (pkt. SSU)	8 (6 – 20)	38 (23 – 43)	p < 0,002 **
Temperatura maksymalna w dobie 0 (st. C)	37,3 (36,7 – 37,7)	36,7 (36,4 – 37,0)	p < 0,05 **
Temperatura maksymalna w dobie 1 (st. C)	37,8 (37,5 – 38,0)	36,9 (36,6 – 37,2)	p < 0,001 **

\* test t-Studenta

\*\* test U-Manna-Whitneya

\*\*\* test  $\chi^2$  z poprawką Yatesa

# SSU - Skandynawska Skala Udarowa

Tabela 17. Czynniki różniące grupy osób, które przeżyły i które zmarły w ciągu 90 dni od zachorowania.

Zmienna	Zmarli (n = 13)	Przeżyli (n = 47)	Znamiennosc statystyczna
Wiek [lata]	77,4 ± 10,5	65,4 ± 12,7	p < 0,003 *
Albuminuria [mg/dobę]	135 (58 – 202)	16,8 (8,8 – 45,7)	p < 0,0005 **
Obecność mikroalbuminurii	11 (85%)	17 (36%)	p < 0,005 ***
Deficyt neurologiczny przy przyjęciu [pkt. SSU #]	11 (6 – 14)	40 (29 – 46)	p < 0,00001 **
Deficyt neurologiczny w dobie 1 [pkt. SSU]	8 (6 – 20)	40 (27 – 44)	p < 0,00001 **
Zaburzenia przytomności przy przyjęciu	6 (46%)	4 (8,5%)	p < 0,01 ***
Temperatura maksymalna w dobie 1 [st. C]	37,5 (37,2 – 38,0)	36,8 (36,6 – 37,0)	p < 0,00001 **

\* test t-Studenta

\*\* test U-Manna-Whitneya

\*\*\* test  $\chi^2$  z poprawką Yatesa

# SSU – Skandynawska Skala Udarowa



Tabela 18. Czynniki różniące grupy osób, które przeżyły i które zmarły w ciągu roku od zachorowania.

Zmienna	Zmarli (n = 17)	Przeżyli (n = 43)	Znamiennosc statystyczna
Wiek [lata]	74,9 ± 12,6	65,3 ± 12,5	p < 0,05 *
Albuminuria [mg/dobę]	118 (53,8 – 172)	16,2 (8,8 – 39,8)	p < 0,002 **
Obecność mikroalbuminurii	14 (82,3%)	14 (32,5%)	p < 0,002 ***
Deficyt neurologiczny przy przyjęciu [pkt. SSU #]	13 (6 – 33)	38 (28 – 46)	p < 0,0005 **
Deficyt neurologiczny w dobie 1 [pkt. SSU]	17 (6 – 39)	39 (26 – 44)	p < 0,005 **
Temperatura maksymalna w dobie 0 [st. C]	36,8 (36,7 – 37,3)	36,6 (36,4 – 37,0)	p < 0,05 **
Temperatura maksymalna w dobie 1 [st. C]	37,5 (37,0 – 38,0)	36,8 (36,6 – 36,9)	p < 0,0005 **

\* test t-Studenta

\*\* test U-Manna-Whitneya

\*\*\* test  $\chi^2$  z poprawką Yatesa

# SSU – Skandynawska Skala Udarowa

W modelu z uwzględnieniem wyżej wymienionych cech jako zmiennych ciągłych nie udało się ustalić (prawdopodobnie ze względu na małą liczbę obserwacji) zmiennych, które w niezależny sposób wpływają na 30-dniową śmiertelność (tabela 19).

*Tabela 19. Niezależne czynniki prognostyczne 30-dniowej śmiertelności u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu (model regresji logistycznej – albuminuria dobowa i wydalanie adrenaliny z moczem w dobie 1. traktowane jako zmienne ciągłe).*

Zmienna	$\beta$	Błąd standardowy	Istotność statystyczna	Exp $\beta$	95% przedział ufności
Albuminuria	0,013	0,0072	0,063	1,0135	0,999 – 1,028
Deficyt neurologiczny w 1 dobie	-0,108	0,0575	0,058	0,8971	0,801 – 1,004
Constant	-1,011	1,4119	0,473	-	-

Czynniki na granicy istotności statystycznej okazały się być deficyt neurologiczny w dobie 1 ( $p = 0,058$ ) oraz albuminuria ( $p = 0,063$ ). Przy uwzględnieniu mikroalbuminurii i podwyższonego wydalania adrenaliny z moczem jako zmiennych jakościowych jedynym istotnym niezależnym czynnikiem rokowniczym 30-dniowej śmiertelności okazał się deficyt neurologiczny w 1. dobie hospitalizacji (tabela 20).

*Tabela 20. Niezależne czynniki prognostyczne 30-dniowej śmiertelności u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu (model regresji logistycznej – mikroalbuminuria i podwyższone wydalanie adrenaliny z moczem jako zmienne jakościowe).*

Zmienna	$\beta$	Błąd standardowy	Istotność statystyczna	Exp $\beta$	95% przedział ufności
Deficyt neurologiczny w 1 dobie	-0,134	0,0524	0,01	0,8742	0,789 – 0,969
Constant	0,809	0,8910	0,3638	-	-

Z analizy modeli regresji logistycznej wynika, że jedynym istotnym czynnikiem rokowniczym 90-dniowej śmiertelności jest deficyt neurologiczny przy przyjęciu, a wartości na granicy istotności statystycznej osiągnęły również mikroalbuminuria ( $p = 0,060$ ) i temperatura maksymalna w pierwszej dobie hospitalizacji ( $p = 0,055$ ) (tabele 21 i 22).

*Tabela 21. Niezależne czynniki prognostyczne 90-dniowej śmiertelności u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu (model regresji logistycznej – albuminuria dobowa i wydalanie adrenaliny z moczem w dobie 1. traktowane jako zmienne ciągłe).*

Zmienna	$\beta$	Błąd standardowy	Istotność statystyczna	Exp $\beta$	95% przedział ufności
Albuminuria	0,017	0,0098	0,080	1,0173	0,998 – 1,037
Deficyt neurologiczny przy przyjęciu	- 0,157	0,0602	0,009	0,8549	0,760 – 0,962
Temperatura maksymalna w 1 dobie	2,136	1,2099	0,077	8,4663	0,790 – 90,68
Constant	-78,341	44,825	0,080	-	-

*Tabela 22. Niezależne czynniki prognostyczne 90-dniowej śmiertelności u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu (model regresji logistycznej – mikroalbuminuria i podwyższone wydalanie adrenaliny z moczem w dobie 1. jako zmienne jakościowe).*

Zmienna	$\beta$	Błąd standardowy	Istotność statystyczna	Exp $\beta$	95% przedział ufności
Mikroalbuminuria	2,563	1,3641	0,060	12,97	0,895 – 188,0
Deficyt neurologiczny przy przyjęciu	-1,941	0,0699	0,0055	0,823	0,718 – 0,944
Temperatura maksymalna w 1 dobie	2,468	1,2884	0,055	11,80	0,945 – 147,5
Constant	-90,34	47,633	0,057	-	-

Niezależnym czynnikiem rokowniczym rocznej śmiertelności po udarze mózgu okazała się być obecność mikroalbuminurii w 2. dobie hospitalizacji (traktowanej jako zmienna jakościowa) lub albuminuria (traktowanej jako zmienna ciągła) oraz deficyt neurologiczny w 1. dobie hospitalizacji (tabele 23 i 24).

*Tabela 23. Niezależne czynniki prognostyczne rocznej śmiertelności u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu (model regresji logistycznej – albuminuria dobową i wydalanie adrenaliny z moczem w dobie 1. traktowane jako zmienne ciągłe).*

Zmienna	$\beta$	Błąd standardowy	Istotność statystyczna	Exp $\beta$	95% przedział ufności
Albuminuria	0,023	0,0065	0,0005	1,022	1,010 – 1,036
Constant	-2,424	0,5818	0,00	-	-

*Tabela 24. Niezależne czynniki prognostyczne rocznej śmiertelności u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu (model regresji logistycznej – mikroalbuminuria i podwyższone wydalenie adrenaliny z moczem w dobie 1. jako zmienne jakościowe).*

Zmienna	$\beta$	Błąd standardowy	Istotność statystyczna	Exp $\beta$	95% przedział ufności
Mikroalbuminuria	1,788	0,0262	0,022	5,976	1,289 – 27,71
Deficyt neurologiczny w 1 dobie	-0,062	0,0262	0,018	0,940	0,893 – 0,989
Constant	-0,153	0,9506	0,872	-	-

Podsumowując wyniki tej analizy należy podkreślić, że o ile jedynym istotnym czynnikiem rokowniczym śmiertelności we wczesnym okresie po udarze jest deficyt neurologiczny, o tyle najbardziej istotnym czynnikiem rokowniczym śmiertelności w dłuższym (1 rok) okresie po udarze jest obecność mikroalbuminurii i wielkość albuminurii w drugiej dobie hospitalizacji.

## 5. OMÓWIENIE

### 5.1. Częstość występowania mikroalbuminurii w udarze.

W pracy niniejszej udokumentowano występowanie mikroalbuminurii u 46,7% osób w ostrym okresie udaru niedokrwiennego mózgu. Do tej pory (lipiec 2000) w piśmiennictwie światowym cytowanym przez MEDLINE nie przedstawiono wyników badań dotyczących częstości występowania mikroalbuminurii w populacji chorych bez cukrzycy. Dwie opublikowane na ten temat prace dotyczyły odmiennych populacji chorych i różniły się czasem, w którym dokonywano pomiaru albuminurii.

W 1999 Beamer i wsp. [16] stwierdzili występowanie mikroalbuminurii u 29% z 97 chorych po udarze niedokrwiennym. Pomiaru albuminurii dokonywano jednak w okresie od 6 do 8 tygodni po zachorowaniu, a zatem nie określono częstości występowania mikroalbuminurii w ostrym okresie udaru. Do grupy badanej włączono również osoby z cukrzycą. Z kolei Guerrero-Romero i Rodriguez-Moran badając chorych z cukrzycą insulinozależną i z pierwszym w życiu udarem niedokrwiennym w ciągu 10 dni od udaru, stwierdzili występowanie mikroalbuminurii u 76,3% chorych i u 14% osób z grupy kontrolnej [91]. Obie prace miały na celu ustalenie znaczenia mikroalbuminurii jako czynnika ryzyka udaru niedokrwiennego, nie badano natomiast jej znaczenia prognostycznego.

W 1997 roku Berton [21] udokumentował występowanie mikroalbuminurii u 44% osób w pierwszej dobie hospitalizacji z powodu świeżego zawału serca i u 14% osób z grupy kontrolnej – uzyskane wartości były zatem bardzo zbliżone do uzyskanych w niniejszym badaniu.

Analizując częstość występowania mikroalbuminurii w trzech badanych grupach należy podkreślić blisko trzykrotnie częstsze występowanie mikroalbuminurii w ostrym okresie udaru w porównaniu z grupą kontrolną. Istotnym znaleziskiem jest również brak istotnej różnicy w odsetkach osób z mikroalbuminurią między grupą osób po przebytym zawale mózgu i grupą kontrolną. Stanowi to pośrednie potwierdzenie założenia, że wzrost wydalania albumin z moczem jest fenomenem obserwowanym w ostrym okresie udaru. W cytowanej pracy Bertona [21] stwierdzono stopniowe zmniejszanie się albuminurii w pierwszych dobach

hospitalizacji – w trzeciej dobie mikroalbuminuria występowała u 29% badanych, a w dobie siódmej była obecna u 14% badanych, a więc w odsetku identycznym jak w grupie kontrolnej

Znaczna częstość występowania mikroalbuminurii w ostrym okresie udaru stanowi zachętę do wykorzystania możliwości jej oznaczania w tej grupie chorych. Wnioski dotyczące osób z mikroalbuminurią w ostrym udarze będą odnosić się bowiem do blisko połowy wszystkich chorych bez cukrzycy.

## **5.2. Mikroalbuminuria a inne czynniki ryzyka udaru**

Jak wykazano wcześniej (str. 19), mikroalbuminuria statystycznie częściej współistnieje z innymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, w tym udaru niedokrwienego mózgu. W jednym z pierwszych badań analizujących rolę zwiększonej albuminurii w chorobach naczyniowych, Kannel i wsp. [123] udokumentowali częstsze występowanie proteinurii definiowanej jako stężenie albumin w moczu powyżej 200 mg/L u chorych z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i powiększeniem sylwetki serca. Po raz pierwszy zwrócono wówczas uwagę na trzykrotnie większą umieralność z powodów sercowo-naczyniowych w grupie osób z proteinurią, mimo wyeliminowania wpływu wymienionych czynników ryzyka [123]. W dużym populacyjnym badaniu 1254 chorych na nadciśnienie tętnicze stwierdzono częstsze współwystępowanie mikroalbuminurii ze starszym wiekiem badanych, wyższymi wartościami ciśnienia skurczowego oraz z płcią męską, a więc uznanymi czynnikami ryzyka udaru niedokrwienego [116]. Również wśród osób zdrowych obecność mikroalbuminurii wiąże się z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego oraz większą masą ciała i większym wskaźnikiem masy ciała (BMI) [113].

Celem niniejszej pracy nie była analiza czynników ryzyka udaru niedokrwienego. Zaplanowano natomiast zbadanie związku występowania mikroalbuminurii w ostrym okresie udaru z uznanymi czynnikami ryzyka. Nie stwierdzono, aby którykolwiek z rejestrowanych czynników był w sposób istotny powiązany z częstszym występowaniem mikroalbuminurii w drugiej dobie hospitalizacji. Jedynym odstępstwem był związek albuminurii z wiekiem, stwierdzony zarówno w odniesieniu do grupy w ostrym okresie udaru, jak i wszystkich osób badanych łącznie. Znaczenie tej korelacji zostanie omówione w dalszej kolejności.

W zbliżonej metodologicznie pracy Bertona i wsp. [21] dotyczącej występowania i znaczenia rokowniczego mikroalbuminurii w ostrym zawale serca, stwierdzono związek mikroalbuminurii w pierwszej dobie hospitalizacji z wiekiem i aktywnością kinazy kreatynowej oraz niewydolnością krążenia. Interesującym faktem jest brak związku mikroalbuminurii w pierwszej dobie po zawale serca z obecnością cukrzycy lub nadciśnienia tętniczego [21].

Mimo udowodnionych licznych związków mikroalbuminurii z innymi czynnikami ryzyka chorób naczyniowych, w tym udaru mózgu, liczba doniesień dotyczących bezpośrednio mikroalbuminurii jako czynnika ryzyka udaru mózgu jest zaskakująco mała.

W cytowanej już pracy Guerrero-Romero i Rodriguez-Moran [91] na podstawie pomiaru wielkości albuminurii w ostrym okresie udaru niedokrwiennego o etiologii miażdżycowo-zakrzepowej ustalili, że mikroalbuminuria jest niezależnym i silnym (OR = 3,23) czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego u chorych z cukrzycą insulinoniezależną. Wydaje się jednak, że mimo niewątpliwej wartości poznawczej, jaką ma określenie częstości występowania mikroalbuminurii w ostrym okresie udaru u chorych z cukrzycą, autorzy błędnie zinterpretowali otrzymane wyniki. Nie wzięli bowiem pod uwagę faktu, że albuminuria może wzrastać w ostrych stanach chorobowych i że badana przez nich mikroalbuminuria w ostrym okresie udaru nie jest przyczyną, ale skutkiem choroby i w związku z tym nie można na tej podstawie wnioskować na temat jej wielkości przed zachorowaniem.

Istnieją natomiast pojedyncze badania prospektywne, w których analizowano wpływ występowania mikroalbuminurii i proteinurii na zwiększone ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego. Miettinen i wsp. [169] prowadzili obserwację ponad dwóch tysięcy chorych z cukrzycą insulinoniezależną oraz bez cukrzycy i wykazali, że proteinuria (> 300 mg/L), ale nie mikroalbuminuria, jest niezależnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu w 7-letnim okresie obserwacji w obu obserwowanych grupach chorych. Proteinuria okazała się czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego również w dwóch innych badaniach przeprowadzonych wśród chorych na cukrzycę [176, 226].

Także badacze japońscy w długoletnim prospektywnym badaniu 2300 chorych udokumentowali znaczenie mikroalbuminurii jako czynnika ryzyka udaru niedokrwiennego, ale jedynie u mężczyzn [185].



Deckert i wsp. [60] w hipotezie dotyczącej znaczenia mikroalbuminurii jako wskaźnika uogólnionego uszkodzenia naczyń sugerowali, że zwiększona przepuszczalność naczyń może sprzyjać przenikaniu do ścian naczyń miażdżycorodnych frakcji lipoprotein. Potwierdzeniem tego przypuszczenia są wyniki badań nad grubością kompleksu *intima-media* w tętnicy szyjnej wspólnej jako mierzalnego wskaźnika postępu miażdżycy w obrębie dużych naczyń. Mykkanen i wsp. udowodnili związek między obecnością mikroalbuminurii a zwiększoną grubością tego kompleksu u osób bez cukrzycy. Korelacja ta była niezależna od potencjalnych czynników zakłócających, takich jak wiek, palenie papierosów, płeć, rasa, czy obecność zaburzeń gospodarki lipidowej [183]. Podobnych obserwacji w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym dokonali Pontremoli i wsp. [201] oraz Bigazzi i wsp. [25].

### 5.3. Mikroalbuminuria a wiek

W pracy wykazano, że średnia wieku osób z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru jest wyższa w porównaniu z osobami z prawidłową dobową albuminurią. Udokumentowano również istotną statystycznie korelację między wiekiem a wielkością dobowej albuminurii, dotyczącą zarówno u osób w ostrym okresie udaru, jak i wszystkich badanych łącznie.

Proces starzenia się nerek dotyczy zarówno zmian czynnościowych jak i strukturalnych. Wśród tych pierwszych najbardziej istotne jest postępujące zmniejszanie się współczynnika filtracji kłębkowej (GFR) średnio o około 1% rocznie począwszy od czwartej dekady życia. Podobnie jak obniżenie się współczynnika filtracji kłębkowej, także związane z wiekiem zmniejszanie się nerkowego przepływu krwi (RBF) dotyczy w większym stopniu płci męskiej. Obserwuje się ponadto zmniejszoną zdolność do zatrzymywania lub do wydalania sodu, obniżenie zdolności do zagęszczania moczu i do wydalania jonów wodorowych [14]. W starczej nerce obserwuje się zmniejszoną reaktywność receptorów  $\alpha_2$ - i  $\beta$ -adrenergicznych oraz zmniejszenie wrażliwości odruchu z baroreceptorów. Prowadzi to do nadmiernej aktywności układu współczulnego, który zwiększa zarówno opór naczyń nerkowych jak i wrażliwość krążenia nerkowego na inne czynniki zwężające naczynia [14]. W niniejszej pracy wykazano związek między mikroalbuminurią a zwiększonym wydalaniem adrenaliny z moczem w 1 dobie hospitalizacji. Stąd interesujące wydają

się związane ze starzeniem się zmiany wpływające na regulację szerokości naczyń nerkowych. Przedstawione powyżej zmiany czynnościowe prowadzą poprzez zwiększenie ciśnienia tętniczego w obrębie kłębka do zwiększenia frakcji filtracyjnej pomimo spadku GFR. Nałożenie się na te zmiany zwiększonego wydzielania katecholamin w pierwszych dobach po udarze może mieć wpływ na wzrost dobowej albuminurii.

Mimo przytoczonych prawidłowości, wyniki badań epidemiologicznych nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o relację pomiędzy albuminurią a wiekiem.

Hörner [111] wykazał w badaniu przeprowadzonym wśród blisko 1000 osób zgłaszających się do ambulatorium lekarza rodzinnego, że osoby po 60 roku życia charakteryzują się większą dobową albuminurią w porównaniu z osobami młodszymi. Wzrost albuminurii wraz z wiekiem stwierdzano także w innych badaniach dotyczących osób z nadciśnieniem [116] i populacji generalnej [278]. W badaniu Jensena i wsp. [113] stwierdzono natomiast, że dobowe wydalanie albumin z moczem w grupie osób bez cukrzycy nie zmienia się wraz z wiekiem. Zależności między wiekiem a albuminurią nie potwierdzono również w pracy Yudkina i wsp. [284].

Stwierdzenie korelacji pomiędzy albuminurią a wiekiem badanych chorych wymagało rozważenia możliwości mylnej interpretacji faktu korelacji albuminurii z deficytem neurologicznym. Wiek chorych jest bowiem istotnym czynnikiem rokowniczym zwiększonej śmiertelności w udarze [250], wiąże się również z większym deficytem neurologicznym. Konieczne stało się więc przeprowadzenie analizy statystycznej, która w sposób jednoznaczny określiłaby wzajemne relacje pomiędzy badanymi zmiennymi. W analizie regresji logistycznej z mikroalbuminurią jako zmienną zależną wykazano, że wiek, podobnie jak deficyt neurologiczny, nie są niezależnymi czynnikami wpływającymi na wystąpienie mikroalbuminurii w ostrym okresie udaru.

Wraz z wiekiem zmniejsza się synteza prostacykliny w krążeniu nerkowym [14]. Podawany w udarze niedokrwiennym kwas acetylosalicylowy hamuje cyklooksygenazę, przyczyniając się w ten sposób do spadku produkcji prostaglandyn. Wywołuje to skurcz tętniczek doprowadzających kłębka i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz kłębka, a w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia ilości albumin przechodzących przez błonę filtracyjną [98]. Teoretycznie więc samo podawanie aspiryny mogłoby przyczyniać się do zmniejszenia albuminurii. Wydaje

się jednak mało prawdopodobne, aby właśnie ten czynnik wpłynął w znaczący sposób na częstość występowania mikroalbuminurii w tym badaniu. Chorzy przyjmowali bowiem standardową dawkę aspiryny wynoszącą 150 mg/dobę, podczas gdy dawki wpływające na krążenie nerkowe u osób starych wynoszą 3 g/dobę [194], ponadto leczenie aspiryną prowadzone było u wszystkich chorych niezależnie od stanu klinicznego.

#### **5.4. Mikroalbuminuria a kliniczny zespół udarowy i wielkość ogniska zawałowego**

W badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych klinicznych zespołów udarowych między grupami z mikroalbuminurią i bez niej. Na podkreślenie zasługuje jednak fakt, że częstość występowania zespołu TACI (zespołu z pełnego przedniego kręgu unaczynienia) była porównywalna w obu grupach (odpowiednio 21% i 19%). Chorzy z tym zespołem charakteryzują się dużą objętością ogniska zawałowego i częstymi zaburzeniami przytomności oraz znacznie gorszym rokowaniem [3, 144]. Mimo to w grupie z mikroalbuminurią znacznie częściej odnotowywano zaburzenia przytomności w ciągu pierwszego tygodnia po zachorowaniu. Upoważnia to do sugestii, że mikroalbuminuria odzwierciedla inne niż duża objętość ogniska zawałowego przyczyny zaburzeń przytomności i zwiększonej śmiertelności.

Nie stwierdzono również statystycznie istotnych różnic w częstości występowania dużych ognisk zawałowych między porównywanymi podgrupami chorych. Fakt częstszego występowania niewidocznych lub małych ognisk zawałowych w podgrupie chorych z mikroalbuminurią można wiązać z częstszym występowaniem zespołu lakunarnego w tej samej podgrupie chorych. W zespole LACI bowiem objętość ogniska niedokrwiennego jest niewielka, a w części przypadków nie udaje się go uwidocznić w ogóle [144, 272].

#### **5.5. Mikroalbuminuria a wielkość deficytu neurologicznego**

W pracy ustalono istotne liniowe korelacje między wielkością albuminurii dobowej a deficytem neurologicznym we wszystkich dobach pomiaru w grupie osób w ostrym okresie udaru jako całości. Stwierdzono również, że grupa osób z mikroalbuminurią

cechowała się znacznie większym deficytem neurologicznym we wszystkich dniach pomiaru w porównaniu z osobami z prawidłową albuminurią. O ile u osób bez mikroalbuminurii deficyt neurologiczny jedynie nieznacznie wzrósł w ciągu 24 godzin hospitalizacji, a następnie ulegał stopniowej poprawie, to w grupie osób z mikroalbuminurią stwierdzano znaczne nasilenie deficytu neurologicznego po 24 godzinach hospitalizacji. Odpowiada to okresowi największego nasilenia obrzęku mózgu towarzyszącemu udarowi. W grupie osób z mikroalbuminurią zmniejszanie się deficytu neurologicznego było przesunięte w czasie w stosunku do pozostałych osób. Mediana punktacji SSU w dobie 14. u osób z mikroalbuminurią odpowiadała medianie punktacji SSU w dobie 1. u pozostałych chorych. Skłania to do sugestii, że mikroalbuminuria stwierdzana w 2. dobie pobytu chorego w szpitalu może służyć jako wskaźnik długości przewidywanego okresu rekonwalescencji.

Wielkość deficytu neurologicznego jest, obok wieku, najbardziej istotnym czynnikiem rokowniczym w udarze mózgu [19, 134, 269]. Wiadomo, że duży deficyt neurologiczny jest niezależnym czynnikiem prognostycznym zgonu w ciągu 30 dni po zachorowaniu [42, 74, 56, 250], istotnie niekorzystnie wpływa na śmiertelność po 3 [100] i 4 miesiącach [75] od zachorowania. W niniejszym badaniu również stwierdzono w analizie jednoczynnikowej i w analizie modelu regresji logistycznej, że deficyt neurologiczny przy przyjęciu do szpitala i w 1 dobie hospitalizacji jest najbardziej istotnym czynnikiem rokowniczym 30- i 90-dniowej śmiertelności w grupie osób w ostrym okresie udaru. Mimo stwierdzonych liniowych korelacji ustalono, że deficyt neurologiczny jest czynnikiem rokowniczym niezależnym od mikroalbuminurii.

Większy deficyt neurologiczny u chorych z mikroalbuminurią nie wiąże się z większą objętością ogniska zawałowego, jak to przedstawiono wcześniej. Wspomniane przesunięcie w czasie, dotyczące poprawy w zakresie deficytu neurologicznego, oraz omówione w dalszej kolejności zaburzenia przytomności w grupie osób z mikroalbuminurią sugerują udział obrzęku mózgu w patomechanizmie obserwowanej zależności. Częściowym wytłumaczeniem może być również względnie częste występowanie zespołu lakunarnego wśród osób z mikroalbuminurią. Mimo małej objętości ogniska zawałowego często charakteryzuje się on bowiem dużym deficytem neurologicznym [12].

## 5.6. Mikroalbuminuria a zaburzenia przytomności

Osoby z mikroalbuminurią w drugiej dobie udaru niedokrwiennego charakteryzowały się znacznie częstszym występowaniem zaburzeń przytomności we wszystkich dobach, w których dokonywano takiej oceny. Ponadto w grupie osób z mikroalbuminurią częściej obserwowano głębokie zaburzenia przytomności w postaci śpiączki. W modelu regresji logistycznej zaburzenia przytomności stwierdzone przy przyjęciu były istotnym i niezależnym czynnikiem mającym wpływ na wystąpienie mikroalbuminurii.

Szacuje się, że zaburzenia przytomności o różnym stopniu nasilenia dotyczą przynajmniej 20% chorych w ostrym okresie udaru [30, 164]. Zaburzenia przytomności spowodowane są najczęściej obrzękiem mózgu, lub bezpośrednim uszkodzeniem pnia mózgu albo obu półkul mózgu równocześnie. Wiadomo, że stopień boczno-przemieszczenia struktur linii środkowej mózgu koreluje dobrze z nasileniem zaburzeń przytomności [216]. Rzadszymi przyczynami zaburzeń przytomności w tej grupie chorych są infekcje (głównie zapalenie płuc) lub zaburzenia metaboliczne.

Wśród osób włączonych do badania jedynie u trzech stwierdzono udar w tylnym kręgu unaczynienia. U jednej z nich (z mikroalbuminurią) występowały zaburzenia przytomności przy przyjęciu i w dobie 1 pod postacią patologicznej senności. Wśród osób badanych nie stwierdzano natomiast równoczesnych zawałów obu półkul mózgu. Na podstawie tych przesłanek należy odrzucić bezpośrednio uszkodzenie pnia mózgu lub obu półkul jako przyczynę zaburzeń przytomności stwierdzanych w grupie badanych osób. Z badania wykluczono osoby z klinicznymi i laboratoryjnymi cechami infekcji przy przyjęciu, jak również z cukrzycą i niewydolnością nerek. W ten sposób można wykluczyć również obecność zaburzeń metabolicznych jako przyczyny zaburzeń przytomności u większości z badanych osób. Wydaje się więc uzasadnione twierdzenie, że znakomita większość zaburzeń przytomności u badanych chorych odzwierciedlała obrzęk mózgu u tych chorych.

W badaniu eksperymentalnym przeprowadzonym przez Blezera i wsp. [28] białkomocz poprzedzał w każdym przypadku wystąpienie obrzęku mózgu u szczurów z nadmierną podażą sodu. W badaniu tym stwierdzano również wysoką korelację pomiędzy nasileniem obrzęku mózgu (w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego i w badaniach histopatologicznych) a dobowym białkomoczem. Ta

sama grupa badaczy wykazała również, że blokowanie receptora A dla endoteliny u zwierząt eksperymentalnych powoduje zmniejszenie obrzęku mózgu obserwowanego w obrazie rezonansu magnetycznego oraz jednocześnie zmniejszanie się albuminurii w sposób zależny od dawki [29].

W niniejszej pracy nie badano związku między mikroalbuminurią a obrzękiem mózgu w obrazie TK głowy, bowiem największe nasilenie obrzęku mózgu u chorych z udarem przypada na 2-4 dobę od zachorowania [230, 237], a w tym czasie TK głowy nie wykonywano. Z kolei badanie TK wykonywane przy przyjęciu do szpitala było niemiarodajne, co do oceny obrzęku. Sugestia dotycząca związku mikroalbuminurii z obrzękiem mózgu opiera się zatem wyłącznie na danych klinicznych i założeniu, że obserwowane zaburzenia przytomności odzwierciedlały nasilenie obrzęku mózgu.

### **5.7. Znaczenie rokownicze mikroalbuminurii**

W pracy tej po raz pierwszy udokumentowano rolę mikroalbuminurii jako niezależnego czynnika rokowniczego zwiększonej śmiertelności w ciągu roku po udarze niedokrwiennym mózgu w grupie chorych bez cukrzycy. Z analizy wyników regresji logistycznej wynika, że obecność mikroalbuminurii w drugiej dobie hospitalizacji zwiększa (niezależnie od innych czynników) 6-krotnie ryzyko zgonu w ciągu roku po zachorowaniu. Ponadto w modelach regresji logistycznej, mikroalbuminuria osiągała wyniki nieznacznie poniżej progu istotności statystycznej jako niezależny czynnik rokowniczy 30-dniowej ( $p = 0,063$ ) i 90-dniowej ( $p = 0,060$ ) śmiertelności. Być może przy większej liczbie badanych w ostrym okresie udaru wynik ten uzyskałby istotność statystyczną. Analiza wyników regresji logistycznej sugeruje, że obecność mikroalbuminurii mogłaby blisko 13-krotnie zwiększać prawdopodobieństwo zgonu w ciągu 90 dni od zachorowania.

Analiza wieloczynnikowa w oparciu o metody regresji logistycznej umożliwia ustalenie, które z potencjalnych wskaźników zwiększonej śmiertelności są istotnie niezależnymi czynnikami rokowniczymi, a które stanowią jedynie ich następstwo. Przykładem może być zapalenie płuc, częsty zwiastun niekorzystnego rokowania w udarze mózgu, będące następstwem zwiększonego deficytu neurologicznego. Modele służące do analizy wieloczynnikowej są zależne od charakterystyki demograficznej badanej populacji, a wyniki analiz różnią się w zależności od

liczebności próby oraz zmiennych włączonych do modelu [81]. Dotychczas nie przedstawiono wyników innych badań dotyczących rokowniczej roli mikroalbuminurii w ostrym udarze niedokrwiennym.

W badaniu dotyczącym populacji polskiej, a przeprowadzonym na 329 chorych Szczudlik i wsp. wykazali, że niezależnymi czynnikami zwiększonej 30-dniowej śmiertelności stwierdzanymi do 24 godzin po zachorowaniu są: duży deficyt neurologiczny, zaburzenia przytomności oraz zaburzenia rytmu stwierdzone w EKG [250]. W pracy Członkowskiej i wsp. [56] obok zaburzeń przytomności i dużego deficytu neurologicznego, także wiek oraz podwyższony OB, hematokryt i leukocytoza były niezależnymi czynnikami 30-dniowej śmiertelności.

Według Finocchiego i wsp. czynnikami decydującymi o 30-dniowej śmiertelności w grupie 351 badanych były nieprawidłowości stwierdzone w badaniach EKG i EEG w grupie ponad 300 chorych z udarem niedokrwiennym [74]. Nasilenie deficytu neurologicznego przy przyjęciu do szpitala oraz obecność migotania przedsionków determinowały w sposób niezależny ryzyko zgonu w ciągu miesiąca po zachorowaniu w badaniu przeprowadzonym przez Censoriego i wsp. [42]. W pracach dotyczących dłuższego okresu obserwacji po przebytych udarze opisywano duży deficyt neurologiczny przy zachorowaniu oraz wiek jako niezależne czynniki decydujące o niekorzystnym rokowaniu (tj. o zgonie lub braku samodzielności) po 3 [100] i 4 miesiącach [75].

Chorzy po udarze niedokrwiennym mózgu w porównaniu z populacją generalną charakteryzują się zwiększoną śmiertelnością w każdym przedziale czasowym, również po wielu miesiącach, a nawet latach [4, 222]. W przeciwieństwie do krwotoku podpajęczynówkowego lub krwotoku śródmózgowego, w których znaczna większość zgonów ma miejsce w pierwszych tygodniach po wystąpieniu objawów, w udarze niedokrwiennym krzywa przeżycia ma kształt równi pochyłej [62]. Stąd wynika duża wartość mikroalbuminurii oznaczanej w drugiej dobie hospitalizacji jako niezależnego czynnika umożliwiającego określenie rokowania w dłuższym okresie czasu.

Wobec braku innych prac dokumentujących znaczenie rokownicze mikroalbuminurii w udarze niedokrwiennym mózgu interesujące wydają się wyniki badań nad rolą mikroalbuminurii pojawiającej się w sposób przejściowy w innych ostrych stanach chorobowych stanowiących potencjalne zagrożenie życia.

Berton i wsp. [21] badając dobową albuminurię u chorych ze świeżym zawałem serca stwierdzili, że albuminuria jest nie tylko niezależnym, ale również najsilniejszym

czynnikiem prognostycznym śmiertelności szpitalnej z powodu zawału serca (pozostałymi były wiek i stopień niewydolności krążenia wg klasyfikacji Killipa). W trakcie hospitalizacji zmarło 24% chorych z mikroalbuminurią obecną w 3. dobie hospitalizacji i tylko 1% z prawidłowym dobowym wydalaniem albumin z moczem. W kolejnej pracy poszerzono te obserwacje dokumentując synergistyczny wpływ obecności nadciśnienia i mikroalbuminurii na zwiększoną śmiertelność [22].

W pracy Smitha i wsp. [240] wykazano, że wydalanie albumin z moczem gwałtownie wzrasta u wszystkich chorych operowanych z powodu tętniaka aorty. Chorzy charakteryzujący się dużym wzrostem albuminurii i utrzymywaniem się jej przez 24 godziny po zabiegu, istotnie częściej padali ofiarą powikłań oddechowych (zespołu niewydolności oddechowej dorosłych – ARDS). W badaniu dotyczącym występowania tego powikłania u osób po ciężkich urazach, Pallister i wsp. wykazali, że mikroalbuminuria stwierdzana po ośmiu godzinach od urazu była czynnikiem rokowniczym wystąpienia ARDS, z ujemną wartością predykcyjną wynoszącą 95% [192]. Shearman i wsp. obserwowali wczesne występowanie mikroalbuminurii u chorych z ostrym zapaleniem trzustki i wykazali, że brak mikroalbuminurii w 2. dobie od zachorowania był wybitnie korzystnym czynnikiem rokowniczym – wszyscy chorzy bez mikroalbuminurii przeżyli bez istotnych powikłań, niezależnie od ciężkości stanu klinicznego i stężeń amylazy w surowicy [233].

Marso i wsp. [158] badali znaczenie rokownicze mikroalbuminurii u chorych z cukrzycą, u których przeprowadzano przezskórną rewaskularyzację tętnic wieńcowych. W ciągu 2 lat obserwacji po zabiegu operacyjnym zmarło 43,1% chorych z mikroalbuminurią w okresie pooperacyjnym i 9,1% z prawidłowym wydalaniem albumin z moczem. Mikroalbuminuria okazała się kluczowym czynnikiem rokowniczym w tej grupie chorych.

## **5.8. Związek mikroalbuminurii z temperaturą ciała**

W pracy udokumentowano korelację pomiędzy wielkością dobowej albuminurii w dobie 2. a maksymalnymi wartościami temperatury w 1., 2. i 3. dobie hospitalizacji w całej grupie osób w ostrym okresie udaru. Osoby z mikroalbuminurią charakteryzowały się wyższą temperaturą ciała we wszystkich dobach pomiaru, a istotne statystycznie różnice zanotowano w 1. i 2. dobie hospitalizacji. Wzrost temperatury ciała nie był skorelowany z leukocytozą, a do badania nie włączono



osób z klinicznymi lub laboratoryjnymi cechami infekcji w pierwszej dobie hospitalizacji. Ponadto najwyższe wartości temperatury odnotowano w drugiej dobie po udarze, a w dobie trzeciej temperatura była niższa, zarówno u osób z mikroalbuminurią jak i bez niej. Sugeruje to bezpośredni wpływ mechanizmów odpowiedzi zapalnej po udarze mózgu na obserwowany wzrost temperatury ciała.

W badaniach eksperymentalnych udowodniono, że obniżenie temperatury ciała zmniejsza objętość mózgu uszkodzoną przez niedokrwienie [34, 283]; zwierzęta poddane hipotermii charakteryzują się ponadto mniejszym deficytem neurologicznym po zatrzymaniu krążenia [139]. O tym, że podwyższona temperatura ciała jest czynnikiem wpływającym niekorzystnie na rokowanie u osób po udarze wiadomo było od połowy lat 70-tych [41, 102]. Jednak dopiero Reith i wsp. [213] w badaniu przeprowadzonym na 390 chorych z udarem niedokrwinnym udokumentowali związek podwyższonej temperatury ciała przy przyjęciu do szpitala z większym deficytem neurologicznym, większym ogniskiem zawałowym i większą śmiertelnością szpitalną. Co istotne, związek ten był niezależny od potencjalnych zmiennych zakłócających, takich jak wiek, czy obecność infekcji. W niniejszej pracy również stwierdzono, że grupa osób, które zmarły w ciągu 30 i 90 dni oraz roku od zachorowania cechowała się istotnie wyższą maksymalną temperaturą, w porównaniu do osób, które przeżyły. Szczególnie istotna różnica dotyczyła temperatury maksymalnej w pierwszej dobie hospitalizacji u osób, które zmarły w ciągu 90 dni ( $p < 0,00001$ ) i w ciągu roku od zachorowania ( $p < 0,0005$ ), w porównaniu z osobami, które przeżyły. W modelu regresji logistycznej temperatura ciała w dobie 1. hospitalizacji nie była niezależnym czynnikiem rokowniczym zwiększonej śmiertelności w okresie do 30 i do 90 dni po udarze. Z drugiej strony jednak w modelu dotyczącym czynników 90-dniowej śmiertelności temperatura w dobie 1. osiągnęła wynik tylko nieznacznie poniżej istotności statystycznej ( $p = 0,055$ ).

Z badań eksperymentalnych wynika, że wzrost temperatury pociąga za sobą nasilenie przemian beztlenowych w obrębie tkanki niedokrwionej, co prowadzi do kwasicy mleczanowej i przyspieszenia śmierci neuronów [152]. Objętość ogniska zawałowego w eksperymentalnych modelach udaru wzrasta wykładniczo wraz ze wzrostem temperatury ciała [283]. Z kolei hipotermia zmniejsza produkcję wolnych rodników [31] i uwalnianie aminokwasów ekscytotoksycznych, głównie glutaminianu [36] w obrębie tkanki poddanej niedokrwieniu.

Nie są znane wyniki badań dotyczących potencjalnej korelacji pomiędzy wielkością albuminurii a temperaturą ciała u osób zdrowych. Można jedynie spekulować, że wzrost albuminurii jest warunkowany tym samym czynnikiem, co wzrost temperatury ciała w następstwie udaru. Wiadomo, że uszkodzenie tkanki mózgowej może prowadzić do uwalniania cytokin, np. interleukiny-1 [266], która ma działanie pirogenne [64]. Pojedyncze doniesienia sugerują udział cytokin i innych mechanizmów regulacji odpowiedzi immunologicznej w patomechanizm nefropatii zapalnych i niezapalnych i w konsekwencji w zwiększeniu przepuszczalności błon filtracyjnych [159, 168, 256, 260]. W badaniach *in vitro* stwierdzono obecność receptorów dla interleukiny-4 i interleukiny-13 na komórkach nabłonkowych kłębków nerkowych. Wykazano ponadto, że wymienione interleukiny (IL) w sposób zależny od dawki zmniejszają przeznabłonkową oporność elektryczną i wywołują zwiększoną przepuszczalność błony podstawnej kłębka dla substancji o niskiej wadze cząsteczkowej, przy braku zmian morfologicznych możliwych do stwierdzenia w mikroskopie elektronowym [260]. Z kolei IL-12 i IL-15 stymulują syntezę czynnika nasilającego przepuszczalność naczyń (vascular permeability factor; VPF) w limfocytach krwi chorych z zespołem nerczycowym [159]. W ostatnim czasie stwierdzono również niedobór wywierającej działanie przeciwzapalne IL-10 w łożyskach kobiet z stanem przedrzucawkowym, cechującym się białkomoczem, wzrostem ciśnienia tętniczego i obrzękami [99].

W pracy Fassbendera i wsp. [71] przeprowadzonej na 19 chorych z udarem niedokrwiennym przyjętych do 4 godzin od wystąpienia objawów, stwierdzono nagły wzrost stężenia interleukiny-6, które osiągało plateau po 10 godzinach od zachorowania i utrzymywało się do 3 doby, aby wrócić do wartości wyjściowych w 7. dobie od zachorowania. W badaniu tym stwierdzono również, że wzrost poziomu interleukiny-6 korelował ze zwiększoną objętością ogniska zawałowego i był związany z gorszym rokowaniem co do stanu funkcjonalnego chorych po przebytym udarze niedokrwiennym. Nie są znane jednak wyniki badań, które pozwoliłyby na bezpośrednie powiązanie mikroalbuminurii i zwiększonej syntezy prozapalnych cytokin w ostrym okresie udaru niedokrwiennego. Sugestia dotycząca korelacji tych dwóch elementów wymaga zatem potwierdzenia w kolejnych badaniach.

## 5.9. Mikroalbuminuria a ciśnienie tętnicze

Mikroalbuminuria u osób z nadciśnieniem tętniczym występuje częściej w porównaniu z populacją generalną i obserwowana jest u 6,7% - 31% chorych na nadciśnienie [79, 170, 193, 212]. Zmiany ciśnienia wewnątrzkrętkowego są obok przepuszczalności błony filtracyjnej głównym czynnikiem wpływającym na ilość albumin wydalanych z moczem [194]. Wiadomo, że chorzy z nadciśnieniem tętniczym mają zwiększoną frakcję filtracyjną, o której sędzi się, że odzwierciedla ciśnienie wewnątrzkrętkowe u człowieka. Wykazano również, że istnieje związek między frakcją filtracyjną a wielkością albuminurii [194]. Bezpośrednim dowodem na związek ciśnienia tętniczego z wielkością albuminurii jest korzystny wpływ leków obniżających ciśnienie tętnicze na zmniejszenie białkomoczu u chorych z cukrzycą [23]. Z drugiej strony jednak udowodniono, że mimo porównywalnej redukcji ciśnienia tętniczego, inhibitory konwertazy angiotensyny wywierają znacznie większy efekt na zmniejszenie albuminurii w porównaniu z antagonistami wapnia lub beta-blokerami [23, 69]. Sugeruje to niezależny od ciśnienia tętniczego wpływ angiotensyny na przesączanie albumin z moczem.

W niniejszej pracy wykazano, że grupa osób z mikroalbuminurią i bez niej w ostrym okresie udaru nie różniła się w sposób istotny częstością występowania nadciśnienia tętniczego w okresie przed zachorowaniem. Ponadto nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupą osób z mikroalbuminurią i bez niej w zakresie wartości ciśnienia tętniczego mierzonego w pierwszych dobach po zachorowaniu, poza wartościami ciśnienia tętniczego rozkurczowego i średniego po 12 godzinach od zachorowania. Nie stwierdzono również korelacji pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego mierzonego co cztery godziny po udarze, a wartościami albuminurii, z wyjątkiem jednej słabej ( $R_s = 0,27$ ) korelacji pomiędzy albuminurią a średnim ciśnieniem tętniczym przy przyjęciu. Upoważnia to do sugestii, że mikroalbuminuria nie zależy bezpośrednio od wartości ciśnienia tętniczego, tym bardziej, że ciśnienie tętnicze nie było niezależnym czynnikiem wpływającym na wystąpienie mikroalbuminurii w modelu regresji logistycznej.

W pracy Bertona dotyczącej rokowniczego znaczenia nadciśnienia tętniczego i mikroalbuminurii w ostrym zawale serca nie stwierdzono, aby osoby z mikroalbuminurią w pierwszej dobie miały wyższe ciśnienie tętnicze [22]. Podobnie w cytowanych poprzednio pracach dotyczących występowania mikroalbuminurii w

ostrych stanach chorobowych nie odnotowano jej związku z wartościami ciśnienia tętniczego.

Wzrost wartości ciśnienia tętniczego w ciągu pierwszych kilkunastu godzin po wystąpieniu udaru, obserwowany również w tym badaniu, jest zjawiskiem powszechnie znanym. Wiadomo również, że ciśnienie tętnicze samoistnie obniża się u tych osób w ciągu 24-48 godzin [199]. Stąd zalecenie, aby u chorych tych nie obniżać farmakologicznie ciśnienia tętniczego w ciągu pierwszych 24-48 godzin po zachorowaniu, w celu utrzymania względnie prawidłowego przepływu mózgowego [209], Zalecenie to było przestrzegane wobec chorych biorących udział w badaniu, stąd można zaniedbać ewentualny wpływ leczenia obniżającego ciśnienie tętnicze na wielkość dobowej albuminurii.

### **5.10. Mikroalbuminuria a wybrane parametry biochemiczne**

Ilość adrenaliny wydalanej z moczem w ciągu pierwszej doby hospitalizacji była jedynym, spośród poddanych ocenie biochemicznych parametrów, który w sposób niezależny wpływał na wystąpienie mikroalbuminurii w drugiej dobie hospitalizacji. O tym, że u części chorych w ostrym okresie udaru dochodzi do zwiększonego wydalania katecholamin z moczem wiadomo od ponad 30 lat, także z prac polskich autorów [155, 257]. Szczudlik i wsp. [249] stwierdzili zwiększone wydalanie adrenaliny w moczu dobowym u 60% chorych w ostrym okresie udaru, a nadmierne wydalanie noradrenaliny w tym samym badaniu stwierdzono u blisko 28% badanych. W pracy tej udokumentowano ponadto związek nadmiernego wydalania noradrenaliny w moczu ze zwiększoną śmiertelnością i z większym deficytem neurologicznym chorych w ostrym okresie udaru. Do podobnych wniosków doszli również Feibel i wsp. na podstawie badania 56 chorych z udarem niedokrwiennym. Ustalili, że zwiększona śmiertelność i gorszy stan funkcjonalny dotyczą grupy osób, u których ilość wydalanej w moczu adrenaliny i noradrenaliny przekracza 200 µg/dobę [72]. W innych pracach potwierdzano nadmierne stężenie katecholamin w surowicy [182, 189], ale jednocześnie na podstawie analizy wieloczynnikowej negowano niezależny wpływ katecholamin na zwiększoną śmiertelność okołoudarową. Wśród chorych uczestniczących w niniejszym badaniu w ciągu 30 dni od zachorowania zmarło 20% z nadmiernym wydalaniem adrenaliny w pierwszej dobie hospitalizacji i 11% z prawidłowym wydalaniem adrenaliny. Różnica ta nie była jednak istotna

statystycznie, a zwiększone wydalanie adrenaliny z moczem nie było niezależnym czynnikiem zwiększonej śmiertelności w żadnym z badanych przedziałów czasowych.

Hoogenberg i wsp. [105] badali wpływ podawania egzogennej noradrenaliny na wydalanie albumin z moczem u chorych na cukrzycę insulinozależną z mikroalbuminurią i z prawidłowym wydalaniem albumin z moczem oraz w grupie kontrolnej. Podawana w ten sposób noradrenalina wywołała zwiększone wydalanie albumin z moczem u wszystkich badanych osób. W grupie osób ze stwierdzoną wcześniej mikroalbuminurią wzrost albuminurii był zdecydowanie największy, mimo że zmiany hemodynamiczne w krążeniu nerkowym były jednakowe we wszystkich grupach. Sugeruje to istnienie u osób z mikroalbuminurią mechanizmów, które w sposób bardziej swoisty dla nich powodują zmiany w wydalaniu albumin z moczem. Można założyć, że jakkolwiek wzrost wydalania adrenaliny odnotowany był u ponad 70% chorych w pierwszej dobie hospitalizacji, to wywołał on wzrost dobowej albuminurii do wartości nieprawidłowych jedynie w grupie osób, u których nieprawidłowości w obrębie ścian naczyń sprzyjały takiej reakcji. Poza wspomnianą powyżej pracą Hoogenberga nie ma jednak doniesień, które w podobny sposób tłumaczyłyby związek katecholamin z mikroalbuminurią. Takie wyjaśnienie ma więc charakter spekulacji, która wymaga dalszych badań ukierunkowanych bezpośrednio na to zagadnienie.

Zwiększone wydalanie noradrenaliny z moczem stanowi odzwierciedlenie jej nadmiernego uwalniania z zakończeń synaptycznych, a zatem zwiększonej aktywności układu współczulnego. Podwyższone stężenie kortyzolu w surowicy stanowi wskaźnik hormonalnej reakcji układu podwzgórze-przysadka-nadnercza i wskazuje na nadmierną aktywność kory nadnerczy, podczas gdy nadmierne wydalanie adrenaliny jest mało swoistym wskaźnikiem reakcji hormonalnej i odbiciem zwiększonej aktywności rdzenia nadnerczy. W swojej pracy doktorskiej Słowik [238] wyodrębniła dwie składowe reakcji stresowej w następstwie udaru niedokrwiennego i powiązała wzrost wydalania noradrenaliny z przejściową hiperglikemią, wzrostem ciśnienia tętniczego oraz ze zwiększoną aktywnością kinazy kreatynowej. W tej samej pracy wykazano związek hiperkortyzolemii ze wskaźnikami reakcji zapalnej, tzn. wzrostem leukocytozy, podwyższoną temperaturą ciała, zwiększonym stężeniem fibrynogenu i zwiększoną aktywnością płytek krwi [238].

Próba określenia związku mikroalbuminurii z określoną składową reakcji stresowej jest trudna. W niniejszej pracy potwierdzono opisywane już wielokrotnie [177, 180, 188, 189] występowanie hiperkortyzolemii u dużego odsetka chorych w pierwsze dobie po wystąpieniu udaru mózgu. Nie stwierdzono jednak różnicy w częstości występowaniu hiperkortyzolemii, ani w stężeniach kortyzolu w surowicy, między grupą osób z mikroalbuminurią i z prawidłowym wydalaniem albumin z moczem w żadnej z godzin pomiaru, a ujawniona korelacja wielkości albuminurii z poziomem kortyzolu o godz. 22.00 była niska ( $R_s = 0,28$ ). Osoby z mikroalbuminurią i bez niej nie różniły się również w sposób istotny leukocytozą, OB ani stężeniem fibrynogenu. Na tym tle na plan pierwszy wysuwa się silny związek między mikroalbuminurią a temperaturą ciała, którego nie można jednak wytłumaczyć wpływem badanych wskaźników reakcji zapalnej, ani współistniejącą infekcją. Stąd omówiona wcześniej hipoteza o związku przejściowej mikroalbuminurii z uwalnianiem innych mediatorów zapalenia, która wymaga dalszych badań.

Ujawnioną niewielką korelację między wielkością albuminurii a aktywnością kinazy kreatynowej w pierwszej dobie hospitalizacji można tłumaczyć uszkodzeniem kardiomiocytów przez uwalnianie w nadmiarze katecholaminy [187]. U osób z mikroalbuminurią znacznie rzadziej stwierdzano duże ogniska zawałowe, stąd mało prawdopodobne, aby wzrost aktywności kinazy kreatynowej wynikał z większych ognisk martwicy w następstwie zawału mózgu. Nie mierzono jednak poszczególnych frakcji CPK.

W chorobach przewlekłych, takich jak cukrzyca lub nadciśnienie tętnicze, utrzymująca się w kolejnych pomiarach mikroalbuminuria jest traktowana jako wskaźnik uszkodzenia śródbłonna naczyniowego [203, 245]. Wiadomo, że wzrost aktywności czynnika von Willebranda odzwierciedla uszkodzenie śródbłonna u chorych z cukrzycą insulinozależną, insulinoniezależną oraz z nadciśnieniem tętniczym [27, 117, 244]. W nadciśnieniu tętniczym wartości dobowej albuminurii korelują z aktywnością czynnika von Willebranda [196]. U chorych z cukrzycą insulinozależną stwierdzono natomiast, że wzrost aktywności czynnika von Willebranda wyprzedza średnio o 3 lata wystąpienie mikroalbuminurii [246].

W przedstawionej pracy nie stwierdzono w tym zakresie istotnych różnic między grupą z prawidłową i podwyższoną dobową albuminurią. Aktywność czynnika von Willebranda nie korelowała również z wielkością dobowej albuminurii. Można zatem przypuszczać, że wzrost albuminurii w ostrych stanach chorobowych nie wiąże się ze

wzrostem poziomu czynnika von Willebranda i ma odrębny mechanizm, na temat którego spekulowano powyżej. Nie można wykluczyć również braku związku między mikroalbuminurią a podwyższonym poziomem czynnika von Willebranda, choć biorąc pod uwagę cytowane wyniki badań dotyczących tak istotnych czynników ryzyka udaru jak nadciśnienie czy cukrzyca, wydaje się to mało prawdopodobne.

Na podstawie przedstawionych wyników i omówienia wniosków płynących z publikowanych już poprzednio badań można sugerować niejednorodne pochodzenie stałej lub postępującej mikroalbuminurii w przewlekłych chorobach (takich jak nadciśnienie tętnicze lub cukrzyca) i tej pojawiającej się przejściowo w ostrych stanach chorobowych (np. w zawale serca, udarze niedokrwiennym czy w ostrym zapaleniu trzustki). Jakkolwiek podstawowe mechanizmy zwiększonego wydalania albumin z moczem, tzn. wzrost przepuszczalności śródbłonna i błony podstawnej oraz wzrost ciśnienia filtracyjnego w obrębie kłębka, pozostają takie same w obu przypadkach, to mechanizmy modyfikujące oba te parametry pozostają w dużej mierze nieznane. Można jedynie przypuszczać, że są one odmienne dla obu tych zjawisk.

Spośród parametrów biochemicznych poddanych analizie w tym badaniu jedynie wielkość wydalanej z moczem adrenaliny w pierwszej dobie hospitalizacji w sposób niezależny wpływała na wystąpienie mikroalbuminurii. Jednocześnie przyczyniała się jedynie do 25% zmienności obserwowanej albuminurii. Istotnym znaleziskiem wydaje się ścisły związek wielkości albuminurii z temperaturą ciała w pierwszych dobach hospitalizacji, który sugeruje powiązanie mikroalbuminurii z mediatorami stanu zapalnego. Dla wyjaśnienia natury tego związku konieczne są jednak dalsze badania. Mogą przynieść kolejne informacje, istotne z punktu widzenia klinicysty poszukującego możliwie najlepszego sposobu postępowania z chorym na udar niedokrwienny mózgu.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że w badaniu tym udokumentowano po raz pierwszy częstość występowania mikroalbuminurii w ostrym okresie udaru u chorych bez cukrzycy. Ponadto po raz pierwszy ustalono znaczenie rokownicze mikroalbuminurii w udarze niedokrwiennym. Analiza przedstawionych związków mikroalbuminurii z licznymi parametrami stanu klinicznego i wskaźnikami biochemicznymi stanowi punkt wyjścia dla dalszych, bardziej szczegółowych badań.

## 6. WNIOSKI

1. Mikroalbuminuria występuje u 46,7% chorych w ostrym okresie udaru niedokrwiennego mózgu, a zatem znacznie częściej w porównaniu z grupą kontrolną (16,7%) i osobami po przebytych udarach niedokrwiennych mózgu (14,9%). Osoby w ostrym okresie udaru niedokrwiennego charakteryzują się również znacznie większą dobową albuminurią w porównaniu z grupą kontrolną i osobami po przebytych udarach niedokrwiennych mózgu.
2. Nie wykazano żadnego związku między wielkością albuminurii w ostrym okresie udaru a występowaniem czynników ryzyka chorób naczyniowych. Nie stwierdzono również korelacji albuminurii ze wskaźnikiem uszkodzenia śródbłonna, ani z wydzielaniem kortyzolu lub noradrenaliny. Wielkość albuminurii w ostrym okresie udaru koreluje z temperaturą ciała podczas pierwszych trzech dni hospitalizacji, natomiast ilość adrenaliny wydalanej z moczem w pierwszej dobie hospitalizacji jest niezależnym czynnikiem wpływającym na wystąpienie mikroalbuminurii.
3. Osoby z mikroalbuminurią w ostrym okresie udaru charakteryzują się znacznie większym deficytem neurologicznym w trakcie hospitalizacji. Częściej występują u nich również zaburzenia przytomności.
4. Osoby z mikroalbuminurią charakteryzują się znacznie większą śmiertelnością 30- i 90-dniową oraz roczną oraz gorszym stanem funkcjonalnym po 30 i 90 dniach od zachorowania w porównaniu z osobami bez mikroalbuminurii. Znacznie mniej osób w tej grupie jest zdolnych do samodzielnego funkcjonowania. Mikroalbuminuria i wielkość albuminurii w 2. dobie hospitalizacji są również niezależnymi czynnikami rokowniczymi rocznej śmiertelności po udarze niedokrwiennym mózgu.



## 7. PIŚMIENICTWO

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicentre clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24:35-41.
2. Allen CM: Predicting the outcome of acute stroke: a prognostic score. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 1984;47:475-480.
3. Allen CM, Hoare RD, Fowler CJ, Harrison MJ: Clinico-anatomical correlations in uncomplicated stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 1984;47:1251-1254.
4. Anderson CS, Jamrozik KD, Broadhurst RJ, Stewart-Wynne EG: Predicting survival for 1 year among different subtypes of stroke. Results from the Perth Community Stroke Study. Stroke. 1994;25:1935-1944.
5. Andre C, Novis SA: Clinical factors adversely affecting early outcome after brain infarction. Arq Neuropsiquiatr. 1994;52:153-160.
6. Anzola GP, Magoni M, Ascari E, Maffi V: Early prognostic factors in ischemic stroke. The role of protein C and protein S. Stroke. 1993;24:1496-1500.
7. Asplund K: Stroke in Europe: widening gap between East and West. Cerebrovasc Dis. 1996;6:3-6.
8. Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Arch Intern Med. 1994;154:1449-1457.
9. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Fiorani L, Vignatelli L, Re G, D'Allesandro R: Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study. Stroke. 1995;26:2040-2043.
10. Balarajan R: Ethnic differences in mortality from ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in England and Wales. BMJ. 1991;302:560-564.
11. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C: A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project – 1981-1986. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 1990;53:16-22.
12. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C: Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet. 1991;337:1521-1526.

13. Barrett-Connor E, Khaw KT: Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol.* 1988;128:116-123.
14. Baylis C: The aging kidney. W: Jamison RL, Wilkinson R: *Nephrology.* Chapman & Hall, London, 1997:177-180.
15. Bazzan M, Gruden G, Stella S, Vaccarino A, Tamponi G, Olivetti C, Giunti S, Cavallo-Perin P: Microalbuminuria in IDDM is associated with increased expression of monocyte procoagulant activity. *Diabetologia.* 1998;41:767-771.
16. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Wynn M: Microalbuminuria in ischemic stroke. *Arch Neurol.* 1999;56:699-702.
17. Beatty OL, Atkinson AB, Browne J, Clarke K, Sheridan B, Bell PM: Microalbuminuria does not predict cardiovascular disease in a normal general practice population. *Ir J Med Sci.* 1993;163:140-142.
18. Beilin J, Stanton KG, McCann VJ, Knuiman MW, Divitini ML: Microalbuminuria in type 2 diabetes: an independent predictor of cardiovascular mortality. *Aust N Z J Med.* 1996;26:519-525.
19. Benedetti MD, Benedetti M, Stenta G, Costa B, Fiaschi A: Short term prognosis of stroke in a clinical series of 94 patients. *Ital J Neurol Sci.* 1993;14:121-127.
20. Bertani T, Gambarà V, Remuzzi G: Structural basis of diabetic nephropathy in microalbuminuric NIDDM patients: a light microscopy study. *Diabetologia.* 1996;39:1625-1628.
21. Berton G, Citro T, Palmieri R, Petucco S, De Toni R, Palatini P: Albumin excretion rate increases during acute myocardial infarction and strongly predicts early mortality. *Circulation.* 1997;96:3338-3345.
22. Berton G, Cordiano R, Mbaso S, De Toni R, Mormino P, Palatini P: Prognostic significance of hypertension and albuminuria for early mortality after acute myocardial infarction. *J Hypertens.* 1998;16:525-530.
23. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G: Microalbuminuria in patients with essential hypertension: effects of several antihypertensive drugs. *Am J Med.* 1992;93:525-528.
24. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM: Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1994;7:23-29.
25. Bigazzi R, Bianchi S, Nenci R, Baldari G, Campese VM: Increased thickness of the carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hum Hypertens.* 1995;9:827-833.

26. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM: Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1998;16:1325-1333.
27. Blann AD, Naqvi T, Waite M, McCollum CN: Von Willebrand Factor and endothelial damage in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 1993;7:107-111.
28. Blezer ELA, Schurink M, Nicolay K, Bär PRD, Jansen GH, Koomans HA, Joles JA: Proteinuria precedes cerebral edema in stroke-prone rats. A magnetic resonance imaging study. *Stroke*. 1998;29:167-174.
29. Blezer EL, Nicolay K, Goldschmeding R, Jansen GH, Koomans HA, Rabelink TJ, Joles JA: Early-onset but not late-onset endothelin-A-receptor blockade can modulate hypertension, cerebral edema, and proteinuria in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension*. 1999;33:137-144.
30. Bogousslavsky J, van Melle G, Regli F: The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;19:1083-1092.
31. Boisvert DP: In vivo assessment of hydroxyl radical free radical production in the brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1991;11:S637.
32. Bonita R, Stewart A, Beaglehole R: International trends in stroke mortality 1970-1985. *Stroke*. 1990;21:989-992.
33. Broderick JP, Phillips SJ, Whisnant JP, O'Fallon WM, Bergstralh EJ: Incidence rates of stroke in the eighties: the end of the decline in stroke? *Stroke*. 1989;20:577-582.
34. Buchan A, Pulsinelli WA: Hypothermia but not the N-methyl-D-aspartate antagonist, MK-801, attenuates neuronal damage in gerbils subjected to transient global ischemia. *J Neurosci*. 1990;10:311-316.
35. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K: Glucose intolerance and 22 year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke*. 1994;25:951-957.
36. Busto R, Dietrich WD, Globus MYT, Valdes I, Scheinberg P, Ginsberg MD: Small differences in intraintraischemic brain temperature critically determine the extent of ischaemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1987;7:729-738.
37. Butterworth RJ, Wassif WS, Sherwood RA, Gerges A, Poyser KH, Garthwaite J, Peters TJ, Bath PM: Serum neuron-specific enolase, carnosinase, and their ratio in acute stroke. An enzymatic test for predicting outcome? *Stroke*. 1996;27:2064-2068.

38. Caldwell RB, Slapnick SM, McLaughlin BJ: Decreased anionic sites in Bruch's membrane of spontaneous and drug-induced diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986;27:1691-1697.
39. Candelise L, Landi G, Orazio EN, Boccardi E: Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol.* 1985;42:661-663.
40. Candelise L, Pinardi G, Morabito A: Mortality in acute stroke with atrial fibrillation. The Italian Acute Stroke Study Group. *Stroke.* 1991;22:169-174.
41. Castillo J, Martinez F, Leira R, Prieto JM, Lema M, Noya M: Mortality and morbidity of acute cerebral infarction related to temperature and basal analytic parameters. *Cerebrovasc Dis.* 1994;4:56-71.
42. Censori B, Camerlingo M, Casto L, Ferraro B, Gazzaniga GC, Cesana B, Mamoli A: Prognostic factors in first-ever stroke in the carotid artery territory seen within 6 hours after onset. *Stroke.* 1993;24:532-535.
43. Cerasola G, Cottone S, Mule G, Nardi E, Mangano MT, Andronico G, Contorno A, Li Vecchi M, Galione P, Renda F, Piazza G, Volpe V, Lisi A, Ferrara L, Panepinto N, Riccobene R: Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. *J Hypertens.* 1996;14:915-920.
44. Chambers BR, Norris JW, Shurvell BL, Hachinski VC: Prognosis of acute stroke. *Neurology.* 1987;37:221-225.
45. Chamorro A, Vila N, Ascaso C, Saiz A, Montalvo J, Alonso P, Tolosa E: Early prediction of stroke severity. Role of the erythrocyte sedimentation rate. *Stroke.* 1995;26:573-576.
46. Chico A, Perez A, Cordoba A, Arcelus R, Carreras G, de Leiva A, Gonzales-Sastre F, Blanco-Vaca F: Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus: a new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease? *Diabetologia.* 1998;41:684-693.
47. Christensen CK: Rapidly reversible albumin and beta<sub>2</sub>-microglobulin hyperexcretion in recent severe essential hypertension. *J Hypertens.* 1983;1:45-51.
48. Cirillo M, Senigalliesi L, Laurenzi M, Alfieri R, Stamler J, Stamler R, Panarelli W, De Santo NG: Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels, and smoking: The Gubbio Population Study. *Arch Intern Med.* 1998;158:1933-1939.
49. Collins R, MacMahon S: Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull.* 1994;50:272-298.

50. Collins VR, Dowse GK, Finch CF, Zimmet PZ, Linnane AW: Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in diabetic subjects and entire population of Nauru. *Diabetes*. 1989;38:1602-1610.
51. Cook NS, Ubben D: Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci*. 1990;11:444-451.
52. Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, Galloway RW, Walker E: Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J*. 1970;32:26-34.
53. Crimi S, Cippoli D, Infantone E, Infantone L, Lunetta M: Microalbuminuria and severity of diabetic retinopathy in type 1 diabetic patients: association and relationship with some risk factors. *Diabetes Metab*. 1995;21:440-445.
54. Currie CJ, Morgan CL, Gill L, Stott NC, Peters JR: Epidemiology and costs of acute hospital care for cerebrovascular disease in diabetic and nondiabetic populations. *Stroke*. 1997;28:1142-1146.
55. Członkowska A, Ryglewicz D, Weissbein T, Barańska-Gieruszczak M, Hier DB: A prospective community-based study of stroke in Warsaw, Poland. *Stroke*. 1994;25:547-551.
56. Członkowska A, Ryglewicz D, Lechowicz W: Basic analytical parameters as the predictive factors for 30-day case fatality rate in stroke. *Acta Neurol Scand*. 1997;95:121-124.
57. Damsgaard EM, Mogensen CE: Microalbuminuria in elderly hyperglycaemic patients and controls. *Diabetes Med*. 1986;3:430-435.
58. Damsgaard EM, Frøland A, Jørgensen OD, Mogensen CE: Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ*. 1990;300:297-300.
59. Davis PH, Dambrosia JM, Schoenberg BS, Schoenberg DG, Pritchard DA, Lilienfeld AM, Whisnant JP: Risk factors for ischemic stroke: a prospective study in Rochester, Minnesota. *Ann Neurol*. 1987;22:319-327.
60. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A: Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*. 1989;32:219-226.
61. Deckert T, Kofoed – Enevoldsen A, Vidal P, Nørgaard K, Andreasen HB, Feldt-Rasmussen B: Size- and charge selectivity of glomerular filtration in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetologia*. 1993;36:244-251.
62. Dennis MS, Burn JPS, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP: Long-term survival after first ever stroke; the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1993;24:796-800.

63. Dexter DD, Whisnant JP, Connolly DC, O'Fallon WM: The association of stroke and coronary heart disease; a population study. *Mayo Clin Proc.* 1987;62:1077-1083.
64. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis.* 1999;179 (suppl.2):S294-S304.
65. Donnan GA, You R, Thrift A, McNeill JJ: Smoking as a risk factor for stroke. *Cerebrovasc Dis.* 1993;3:129-138.
66. Dove HG, Schneider KC, Wallace JD: Evaluating and predicting outcome of acute cerebral vascular accident. *Stroke.* 1984;15:858-864.
67. Dyker AG, Weir CJ, Lees KR: Influence of cholesterol on survival after stroke: retrospective study. *BMJ.* 1997;314:1584-1588.
68. Eisenbach GM, van Liew JB, Boylan JW, Manz N, Muir P: Effect of angiotensin on the filtration of protein in the rat kidney, a micropuncture study. *Kidney Int.* 1975;8:80-87.
69. Erley CM, Haebele U, Heyne N, Barun N, Risler T: Microalbuminuria in essential hypertension: reduction by different antihypertensive drugs. *Hypertension.* 1993;21:810-815.
70. Ernst E, Resch KL: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med.* 1993;118:956-963.
71. Fassbender K, Rossol S, Kammer T, Daffertshofer M, Wirth S, Dollman M, Hennerici M: Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and outcome. *J Neurol Sci.* 1994;122:135-139.
72. Feibel JH, Hardy PM, Campbell RG, Goldstein MN, Joynt RJ: Prognostic value of the stress response following stroke. *JAMA.* 1977;238:1374-1376.
73. Feldt-Rasmussen B: Increased transcapillary escape rate of albumin in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia.* 1986;29:282-286.
74. Finocchi C, Gandolfo C, Gasparetto B, Del Sette M, Croce R, Loeb C: Value of early variables as predictors of short-term outcome in patients with acute focal cerebral ischemia. *Ital J Neurol Sci.* 1996;17:341-346.
75. Fiorelli M, Alperovitch A, Argentino C, Sacchetti ML, Toni D, Sette G, Cavalletti C, Gori MC, Fieschi C: Prediction of long-term outcome in the early hours following acute ischemic stroke. Italian Acute Stroke Study Group. *Arch Neurol.* 1995;52:250-255.
76. Fioretto P, Stehouwer CD, Mauer M, Chiesura-Corona M, Brocco E, Carraro A, Bortoloso E, van Hinsbergh VW, Crepaldi G, Nosadini R: Heterogenous nature

of microalbuminuria in NIDDM: studies of endothelial function and renal structure. *Diabetologia*. 1998;41:233-236.

77. Folsom AR, Prineas RJ, Kaye SA, Munger RG: Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. *Stroke*. 1990;21:701-706.
78. Folstein MF, Folstein S, McHugh P: „Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-198.
79. Gerber LM, Shmukler C, Alderman MH: Differences in urinary albumin excretion rate between normotensive and hypertensive, white and nonwhite subjects. *Arch Intern Med*. 1992;152:373-377.
80. Gillum RF: Stroke in blacks. *Stroke*. 1988;16:1-9.
81. Gladman JRF, Harwood DMJ, Barer DH: Predicting the outcome of acute stroke: prospective evaluation of five multivariate models and comparison with simple methods. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1992;55:347-351.
82. Glynn JR: A question of attribution. *Lancet*. 1993;342:530-532.
83. Goliat E, Marusza W, Ostrowski K, Lipińska A: Mikroalbuminuria jako czynnik ryzyka osteopatii cukrzycowej u pacjentów z IDDM w okresie wydolności nerek. *Pol Arch Med. Wewn*. 1998;100:111-118.
84. Gosling P, Sutcliffe AJ, Cooper MA, Jones AF: Burn and trauma associated proteinuria: the role of lipid peroxidation, renin and myoglobin. *Ann Clin Biochem*. 1988;25:53-59.
85. Gosling P, Beevers DG: Urinary albumin excretion and blood pressure in the general population. *Clin Sci*. 1989;76:39-42.
86. Gosling P, Hughes EA, Reynolds TM, Fox JP: Microalbuminuria is an early response following myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1991;12:508-513.
87. Gosling P, Sanghera K, Dickson G: Generalized vascular permeability and pulmonary function in patients following serious trauma. *J Trauma*. 1994;36:477-81.
88. Gould MM, Mohamed-Ali V, Goubet SA, Yudkin JS, Haines AP: Microalbuminuria: associations with height and sex in non-diabetic subjects. *BMJ*. 1993;306:240-242.
89. Groggel GC, Stevenson J, Hovingh P, Linker A, Border WA: Changes in heparan sulphate correlate with increased glomerular permeability. *Kidney Int*. 1988;33:517-523.

90. Gruden G, Pagano G, Romagnoli R, Frezet D, Olivetti C, Cavallo-Perin P: Thrombomodulin levels in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Diabet Med.* 1995;12:258-260.
91. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M: Proteinuria is an independent risk factor for ischemic stroke in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke.* 1999;30:1787-1791.
92. Haffner SM, Stern MP, Gruber KK, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK: Microalbuminuria: Potential marker for increased cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects? *Arteriosclerosis.* 1990;10:727-731.
93. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Oprian C, Kim T, Rahimtoola S: A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. *N Engl J Med.* 1993;328:1289-1296.
94. Harmsen P, Rosengren A, Tsipogianni A, Wilhelmsen L: Risk factors for stroke in middle-aged men in Goteborg, Sweden. *Stroke.* 1990;21:223-229.
95. Hart RG, Halperin JL: Atrial fibrillation and stroke: revisiting the dilemmas. *Stroke.* 1994;25:1337-1341.
96. Hatano S: Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull WHO* 1976;54:541-553.
97. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH: Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality: an overview of randomized trials. *JAMA.* 1997;278:313-321.
98. Heeg JE, de Jong PE, de Zeeuw D: Additive antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and non-steroidal anti-inflammatory drug therapy: a clue to the mechanism of action. *Clin Sci.* 1991;81:367-372.
99. Hennessy A, Pilmore HL, Simmons LA, Painter DM: A deficiency of placental IL-10 in preeclampsia. *J Immunol.* 1999;163:3491-3495.
100. Henon H, Godefroy O, Leys D, Mounier-Vehier F, Lucas C, Rondepierre P, Duhamel A, Pruvo JP: Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. *Stroke.* 1995;26:392-398.
101. Herman B, Schmitz PIM, Leyten ACM, Van Luijk JH, Frenken CW, Op De Coul AA, Schulte BP: Multivariate logistic analysis of risk factors for stroke in Tilburg, the Netherlands. *Am J Epidemiol.* 1983;118:514-525.
102. Hindfeldt B: The prognostic significance of subfebrility and fever in ischemic cerebral infarction. *Acta Neurol Scand.* 1976;53:72-79.
103. Hirano T, Kashiwazaki K, Moritomo Y, Nagano S, Adachi M: Albuminuria is directly associated with increased plasma PAI-1 and factor VII levels in NIDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 1997;36:11-18.



104. Homer D, Ingall TJ, Baker HL, O'Fallon WM, Kottke BA, Whisnant JP: Serum lipids and lipoproteins are less powerful predictors of extracranial carotid artery atherosclerosis than are cigarette smoking and hypertension. *Mayo Clin Proc.* 1991;66:259-267.
105. Hoogenberg K, Sluiter WJ, Navis G, Van Haeften TW, Smit AJ, Reitsma WD, Dullaart RP: Exogenous norepinephrine induces an enhanced microproteinuric response in microalbuminuric insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:643-654.
106. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jager A, Heine RJ, Jakobs C, Bouter LM, Donker AJ, Stehouwer CD: Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: the Hoorn Study. *Kidney Int.* 1998;54:203-209.
107. Hopkins PN, Williams RR: A survey of 246 suggested coronary risk factors. *Atherosclerosis.* 1981;40:1-52.
108. Horton RC, Gosling P, Reeves CN, Payne M, Nagle RE: Microalbumin excretion in patients with positive exercise electrocardiogram tests. *Eur Heart J.* 1994;15:1353-1355.
109. Howard G, Anderson R, Sorlie P, Andrews V, Backlund E, Burke GL: Ethnic differences in stroke mortality between non-Hispanic whites, Hispanic whites, and blacks: the national longitudinal mortality study. *Stroke.* 1994;25:2120-2125.
110. Høegholm A, Bang LE, Kristensen KS, Nielsen JW, Holm J: Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension, and normotension. *Hypertension.* 1994;24:101-105.
111. Hörner D, Fliser D, Klimm HP, Ritz E: Albuminuria in normotensive and hypertensive individuals attending offices of general practitioners. *J Hypertens.* 1996;14:655-660.
112. Idzior-Waluś B, Solnica B, Szopińska-Ciba L, Sieradzki J i EURODIAB Study Group: Czynniki ryzyka chorób układu krążenia u pacjentów z cukrzycą insulinozależną – Badanie EURODIAB IDDM Complications Study Kraków. *Przegl Lek.* 1994;51:468-474.
113. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen G: Urinary albumin excretion in a population based sample of 1011 middle aged non-diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest.* 1993;53:867-872.
114. Jensen JS, Myrup B, Borch-Johnsen K, Jensen G, Jensen T, Feldt-Rasmussen B: Aspects of haemostatic function in healthy subjects with microalbuminuria – a potential atherosclerotic risk factor. *Thromb Res.* 1995;77:423-430.

115. Jensen JS, Clausen P, Borch-Johnsen K, Jensen G, Feldt-Rasmussen B: Detecting microalbuminuria by urinary albumin/creatinine concentration ratio. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(suppl. 2):6-9.
116. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Clausen P, Appleyard M, Jensen G: Microalbuminuria and its relation to cardiovascular disease and risk factors. A population-based study of 1254 hypertensive individuals. *J Hum Hypertens*. 1997;11:727-732.
117. Jensen T, Bjerre-Knudsen J, Feldt-Rasmussen B, Deckert T: Features of endothelial dysfunction in early diabetic nephropathy. *Lancet*. 1989;i:461-463.
118. Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, Faught Jr RE, Haley Jr EC for the RANNTAS investigators: Medical and neurological complications of ischemic stroke. Experience from the RANNTAS trial. *Stroke*. 1998;29:447-453.
119. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS: Acute stroke: Prognosis and a prediction of the effect of medical treatment on outcome and health care utilization. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology*. 1997;49:1335-1342.
120. Kaarisalo MM, Immonen-Räihä P, Marttila RJ, Salomaa V, Kaarsalo E, Salmi K, Sarti C, Sivenius J, Torppa J, Tuomilehto J: Atrial fibrillation and stroke. Mortality and causes of death after the first acute ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28:311-315.
121. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP: Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke: the Framingham Study. *J Am Med Assoc*. 1981;245:1225-1229.
122. Kannel WB, Wolf PA, Verter J: Manifestations of coronary heart disease predisposing to stroke: the Framingham Study. *JAMA*. 1983;250:2942-2946.
123. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J: The prognostic significance of proteinuria: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1984;108:1347-1352.
124. Kanwar YS, Faraquhar MG: Presence of heparan sulfate in glomerular vast membrane. *Proc Natl Acad Sci*. 1979;76:1303-1307.
125. Kaplan J, Hier D: Visuospatial deficits after right hemisphere stroke. *Am J Occup Ther*. 1982;36:314-321.
126. Karanja PN, Madden KP, Lobner S: Co-existence of abdominal aortic aneurysm in patients with carotid stenosis. *Stroke*. 1994;25:627-630.
127. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE: Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA*. 1993;269:232-236.

128. Keli S, Bloemberg B, Kromhout D: Predictive value of repeated systolic blood pressure measurements for stroke risk: the Zutphen Study. *Stroke*. 1992;23:347-351.
129. Kelly DP, Strauss AW: Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med*. 1994;330:913-919.
130. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH: Familial aggregation of stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1993;24:1366-1371.
131. Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC, Carlin J, Ratnaike S: Stroke topography and outcome in relation to hyperglycemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1992;55:263-270.
132. Kilaru P, Bakris GL: Microalbuminuria and progressive renal disease. *J Hum Hypertens*. 1994;8:809-817.
133. Kofoed-Enevoldsen A, Foyle WJ, Fernandez M, Yudkin JS: Evidence of impaired glomerular charge selectivity in nondiabetic subjects with microalbuminuria. Relevance to cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:450-454.
134. Kotila M, Waltimo O, Niemi ML, Laaksonen R, Lempinen M: The profile of recovery from stroke and factors influencing outcome. *Stroke*. 1984;15:1039-1044.
135. Kushner M, Nencini P, Reivich M, Rango M, Jamieson D, Fazekas F, Zimmerman R, Chawluk J, Alavi A, Alves W: Relation of hyperglycemia early in ischemic brain infarction to cerebral anatomy, metabolism and clinical outcome. *Ann Neurol*. 1990;28:129-135.
136. Kuusisto J, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M: Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation*. 1995;91:831-837.
137. Lanfredini M, Fiorina P, Peca MG, Veronelli A, Mello A, Astorri E, Dall'Aglio P, Craveri A: Fasting and post-methionine load homocyst(e)ine values are correlated with microalbuminuria and could contribute to worsening vascular damage in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Metabolism*. 1998;47:915-921.
138. Law MR, Wald NJ, Thompson SG: By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ*. 1994;308:367-373.
139. Leonov Y, Sterz F, Safar P, Radovsky A, Oku K, Tisherman S, Stezoski SW: Mild cerebral hypothermia during and after cardiac arrest improves neurological outcome in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1990;10:57-70.

140. Lerner DJ, Kannel WB: Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26 year follow up of the Framingham population. *Am Heart J.* 1986;111:383-390.
141. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322:1561-1566.
142. Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J: Lifestyle factors and risk of cerebrovascular disease in women: the Copenhagen City Heart Study. *Stroke.* 1993;24:1468-1472.
143. Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J: Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ.* 1994;309:11-15.
144. Lindgren A, Norrving B, Rudling O, Johansson B: Comparison of clinical and neuroradiological findings in first-ever stroke: a population-based study. *Stroke.* 1994;25:1371-1377.
145. Lindgren A, Brattstrom L, Norrving B, Hultberg B, Andersson A, Johansson BB: Plasma homocysteine in the acute and convalescent phase after stroke. *Stroke.* 1995;26:795-800.
146. Lindsay RS, Stewart MJ, Nairn IM, Baird JD, Padfield PL: Reduced diurnal variation of blood pressure in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *J Hum Hypertens.* 1995;9:223-227.
147. Lithner F, Asplund K, Errikson S, Hagg E, Strand T, Wester PO: Clinical characteristics in diabetic stroke patients. *Diabetes Metab.* 1988;14:15-19.
148. Ljungman S, Wikstrand J, Hartford M, Berglund G: Urinary albumin excretion – a predictor of risk of cardiovascular disease. *Am J Hypertens.* 1996;9:770-778.
149. Lunetta M, Infantone L, Calogero AE, Infantone E: Increased urinary albumin excretion is a marker of risk for retinopathy and coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998;40:45-51.
150. MacMahon S, Rodgers A: The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomised controlled trials in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens.* 1993;15:967-978.
151. MacMahon S, Rodgers A: Antihypertensive agents and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis.* 1994;4(suppl. 1):11-15.
152. Maher J, Hachinski V: Hypothermia as a potential treatment for cerebral ischemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1993;5:277-300.
153. Mahoney F, Barthel D: Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61-65.

154. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ: A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med.* 1991;151:1141-1147.
155. Markiewicz M: Poziom adrenaliny i noradrenaliny w moczu chorych po udarze mózgu. *Pol Tyg Lek.* 1964;19:1071-1073.
156. Marmot MG, Shipley MJ, Rose G: Inequalities in death – specific explanations of a general pattern? *Lancet.* 1984;i:1003-1006.
157. Marshall SM, Shearing PA, Alberti KGMM: Micral-Test strips evaluated for screening for albuminuria. *Clin Chem.* 1992;38:588-591.
158. Marso SP, Ellis SG, Tuzcu M, Whitlow PL, Franco I, Raymond RE, Topol EJ: The importance of proteinuria as a determinant of mortality following percutaneous coronary revascularisation in diabetics. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1269-1277.
159. Matsumoto K, Kanmatsuse K: Interleukin-15 and interleukin-12 have an additive effect on the release of vascular permeability factor by peripheral blood mononuclear cells in normals and in patients with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 1999;52:10-18.
160. Mattei P, Arzilli F, Giovannetti R, Penno G, Arrighi P, Taddei S, Salvetti A: Microalbuminuria and renal haemodynamics in essential hypertension. *Eur J Clin Invest.* 1997;27:755-760.
161. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G: Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes.* 1992;41:736-741.
162. McAuliffe AV, Fisher EJ, McLennan SV, Yue DK, Turtle JR: Urinary glycosaminoglycan excretion in NIDDM subjects: its relationship to albuminuria. *Diabet Med.* 1996;13:758-763.
163. McCullaugh HJ. Semi-automated method for the differential determination of plasma catecholamines. *J Clin Pathol.* 1968;21:759-763.
164. Melo P, de Mendonca A, Crespo M, Carvalho M, Ferro JM: An emergency room based study of stroke coma. *Cerebrovasc Dis.* 1992;2:93-101.
165. Messent JW, Elliot TG, Hill RD, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC: Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a twenty-three-year follow-up study. *Kidney Int.* 1992;41:836-839.
166. Metcalf P, Baker J, Scott A, Wild C, Scragg R, Dryson E: Albuminuria in a middle-aged population: Effect of obesity, hypertension and hyperlipidemia. *Clin Chem.* 1992;39:1802-1808.

167. Metcalf P, Baker J, Scragg R, Dryson E, Scott A, Wild C: Microalbuminuria in a middle-aged workforce: Effect of hyperglycemia and ethnicity. *Diabetes Care*. 1993;16:1485-1493.
168. Mezzano SA, Droguett MA, Burgos ME, Ardiles LG, Aros CA, Caorsi I, Egido J: Overexpression of chemokines, fibrogenic cytokines, and myofibroblasts in human membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2000;57:147-158.
169. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M: Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke*. 1996;27:2033-2039.
170. Mimran A, Ribstein J, DuCailar G: Is microalbuminuria a marker of early intrarenal vascular dysfunction in essential hypertension? *Hypertension*. 1994;23:1018-1021.
171. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M: S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28:1956-1960.
172. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med*. 1984;310:356-360.
173. Molgaard H, Christensen PD, Hermansen K, Sorensen KE, Christensen CK, Mogensen CE: Early recognition of autonomic dysfunction in microalbuminuria: significance for cardiovascular mortality in diabetes mellitus? *Diabetologia*. 1994;37:788-796.
174. Montagna G, Buzio C, Calderini C, Quaretti P, Migone L: Relationship of proteinuria and albuminuria to posture and to urine collection period. *Nephron*. 1983;35:143-144.
175. Mormile A, Veglio M, Gruden G, Girotto M, Rossetto P, D'Este P, Cavallo-Perin P: Physiological inhibitors of blood coagulation and prothrombin fragment F1+2 in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria and incipient nephropathy. *Acta Diabetol*. 1996;33:241-245.
176. Morrish NJ, Stevens LK, Fuller JH, Jarrett RJ, Keen H: Risk factors for macrovascular disease in diabetes mellitus: the London follow-up to the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia*. 1991;34:590-594.
177. Mulley GP, Wilcox RG, Harrison MJ: Plasma cortisol as a measure of stress response in acute stroke. *Stroke*. 1989;20:159.
178. Mulrow CD, Cornell JA, Herrera CR, Kadri A, Farnett L, Aguilar C: Hypertension in the elderly: implications and generalizability of randomised trials. *JAMA*. 1994;272:1932-1938.

179. Murray CJL, Lopez AD: Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349:1269-1276.
180. Murros K, Fogelholm R, Kettunen S, Vuorela AL: Serum cortisol and outcome of ischemic brain infarction. *J Neurol Sci*. 1993;116:12-17.
181. Musialik D, Raszeja-Wanic B, Głuszek J, Pieczyńska A: Wydalanie beta<sub>2</sub>-mikroglobuliny w nadciśnieniu tętniczym. *Pol Tyg Lek*. 1994;10:239-245.
182. Myers MG, Norris JW, Hachinski VC, Sole MJ: Plasma norepinephrine in stroke. *Stroke*. 1981;12:200-204.
183. Mykkänen L, Zaccaro DJ, O'Leary DH, Howard G, Robbins DC, Haffner SM: Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Stroke*. 1997;28:1710-1716.
184. Myrup B, Mathiesen ER, Ronn B, Deckert T: Endothelial function and serum lipids in the course of developing microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res*. 1994;26:33-39.
185. Nakayama T, Date C, Yokoyama T, Yoshike N, Yamaguchi M, Tananka H: A 15,5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city: The Shibata Study. *Stroke*. 1997;28:45-52.
186. Neri S, Bruno CM, Leotta C, D'Amico RA, Pennisi G, Ierna D: Early endothelial alterations in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Clin Lab Res*. 1998;28:100-103.
187. Norris JW, Kolin A, Hachinski VC: Focal myocardial lesions in stroke. *Stroke*. 1980;11:130.
188. Olsson T: Urinary free cortisol excretion shortly after ischaemic stroke. *J Intern Med*. 1990;228:177-181.
189. O'Neill PA, Davies I, Fullerton KJ, Bennet D: Stress hormone and blood glucose response following acute stroke in the elderly. *Stroke*. 1991;22:842-847.
190. Oppenheimer SM, Hoffbrand BI, Oswald GA, Yudkin JS: Diabetes mellitus and early mortality from stroke. *BMJ*. 1985;291:1014-1015.
191. Orłowski T: Choroby nerek. PZWL, Warszawa, 1983:108-109.
192. Pallister I, Gosling P, Alpar K, Bradley S: Prediction of posttraumatic adult respiratory distress syndrome by albumin excretion rate eight hours after admission. *J Trauma*. 1997;42:1056-1061.
193. Parving HH, Mogensen CE, Jensen HAE, Evrin PE: Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet*. 1974;i:1190-1192.

194. Parving HH: Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. *J Hypertens*. 1996;14(suppl. 2):S89-S94.
195. Pedersen LM, Milman N: Microalbuminuria in patients with lung cancer. *Eur J Cancer*. 1998;34:76-80.
196. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, Melillo E, Dell'Omo G, Catapano G, Matteucci E, Talarico L, Morale M, De Negri F, Di Bello V: Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet*. 1994;344:14-18.
197. Pedrinelli R, Penno G, Dell'Omo G, Bandinelli S, Giorgi D, Di Bello V, Navalesi R, Mariani M: Microalbuminuria and transcapillary albumin leakage in essential hypertension. *Hypertension*. 1999;34:491-495.
198. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Weland PM, Shaper AG: Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet*. 1995;346:1395-1398.
199. Philips SJ: Pathophysiology and management of hypertension in acute ischaemic stroke. *Hypertension*. 1994;23:131-136.
200. Pontremoli R, Sofia A, Ravera M, Nicoletta C, Viazzi F, Tirota A, Ruello N, Tomolillo C, Castello C, Grillo G, Sacchi G, Deferrari G: Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension. The MAGIC study. *Hypertension*. 1997;30:1135-1143.
201. Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, Ravera M, Sofia A, Berruti V, Bezante GP, Del Sette M, Martinoli C, Sacchi G, Deferrari G: Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1998;11:430-438.
202. Pontremoli R, Ravera M, Bezante GP, Viazzi F, Nicoletta C, Berruti V, Leoncini G, Del Sette M, Brunelli C, Tomolillo C, Deferrari G: Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hypertens*. 1999;17:993-1000.
203. Porta M, La Selva M, Molinatti P, Molinatti GM: Endothelial cell function in diabetic microangiopathy. *Diabetologia*. 1987;30:601-609.
204. Poulsen PL, Ebbelohj E, Hansen KW, Mogensen CE: 24-h blood pressure and autonomic function is related to albumin excretion within the normoalbuminuric range in IDDM patients. *Diabetologia*. 1997;40:718-725.
205. Preis K, Arendarczyk W, Preis E: Mikroalbuminuria i beta<sub>2</sub>-mikroglobulina u kobiet w okresie okołoporodowym. *Ginekol Pol*. 1991;62:202-205.
206. Prospective Studies Collaboration: Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13000 strokes in 450000 people in 45 prospective studies. *Lancet*. 1995;346:1647-1653.



207. Purzycki Z, Wyrzykowski B, Gockowski K, Winnicki MM, Kazmirowicz M, Krupa-Wojciechowska B, Sowers JR: The influence of exercise on albumin excretion rate in borderline hypertensives and in offspring of hypertensive parents. *J Hum Hypertens.* 1997;11:119-123.
208. Qizilbash N, Jones L, Warlow C, Mann J: Fibrinogen and lipids as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *BMJ.* 1991;303:605-609.
209. Raport zespołu ekspertów Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu: Postępowanie w ostrym udarze niedokrwiennym mózgu. *Neurol Neurochir Pol.* 1999;33(supl.4):42.
210. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M: Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med.* 1993;118:577-581.
211. Raz I, Havivi Y, Yarom R: Reduced negative surface charge on arterial endothelium of diabetic rats. *Diabetologia* 1988;31:618-620.
212. Redon J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Baldo E, Cooper RS: Factors related to the presence of microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1994;7:801-807.
213. Reith J, Jørgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS: Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet.* 1996;347:422-425.
214. Ricci S, Celani MG, LaRosa F, Vitali R, Duca E, Ferraguzzi R, Paolotti M, Seppoloni D, Caputo N, Chiurulla C: SEPIVAC: a community-based study of stroke incidence in Umbria, Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1991;54:695-698.
215. Roine I: Microalbuminuria: an index of severity in childhood meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:584-588.
216. Ropper AH: Lateral displacement of the brain and level of consciousness in patients with an acute hemispherical mass. *N Engl J Med.* 1986;314:953-958.
217. Rose G, Colwell L: Randomised controlled trial of antismoking advice: final (20 years) results. *J Epidemiol Commun Health.* 1992;46:75-77.
218. Ruiz-Ortega M, Gomez-Garre D, Alcazar R, Palacios I, Bustos C, Gonzales S, Plaza JJ, Gonzales E, Egido J: Involvement of angiotensin II and endothelin in matrix protein production and renal sclerosis. *J Hypertens.* 1994;12 (suppl.4):S51-S58.

219. Rutter MK, McComb JM, Brady S, Marshall SM: Autonomic neuropathy in asymptomatic subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *Clin Auton Res*. 1998;8:251-257.
220. Ryglewicz D: Epidemiology of stroke: a prospective community-based study of stroke in Warsaw, 1991-1992. *Neurol Neurochir Pol*. 1994;28(supl. 1):35-49.
221. Ryglewicz D, Polakowska M, Lechowicz W, Broda G, Rószkiewicz M, Jasiński B, Hier DB: Stroke mortality rates in Poland did not decline between 1984 and 1992. *Stroke*. 1997;28:752-757.
222. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM: Survival and recurrence following stroke. The Framingham Study. *Stroke*. 1982;13:290-295.
223. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman D: Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology*. 1994;44:626-634.
224. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA, Shea S, Paik MC: The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA*. 1999;281:1112-1120.
225. Salgado AV: Central nervous system complications of infective endocarditis. *Stroke*. 1991;22:1461-1463.
226. Sasaki A, Horiuchi A, Hasegawa K, Uehara M: Mortality from coronary heart disease and cerebrovascular disease and associated risk factors in diabetic patients in Osaka District, Japan. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;27:77-83.
227. Sawyer N, Wadsworth J, Wijnen M, Gabriel R: Prevalence, concentration, and prognostic importance of proteinuria in patients with malignancies. *BMJ*. 1988;296:1295-1298.
228. Scandinavian Stroke Study Group: Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke: background and study protocol. *Stroke*. 1985;16:885-890.
229. Shaper AG, Phillips AN, Pocock SJ, Walker M, MacFarlane PW: Risk factors for stroke in middle aged British men. *BMJ*. 1991;302:1111-1115.
230. Shaw CM, Alvord EC, Berry RG: Swelling of the brain following ischaemic infarction with arterial occlusion. *Arch Neurol*. 1959;1:161-177.
231. Shearman CP, Gosling P: Microalbuminuria and vascular permeability. *Lancet*. 1988;ii:906-907.
232. Shearman CP, Gosling P, Gwynn BR, Simms MH: Systemic effects associated with intermittent claudication. A model to study biochemical aspects of vascular disease? *Eur J Vasc Surg*. 1988;2:401-404.

233. Shearman CP, Gosling P, Walker KJ: Is low proteinuria an early predictor of severity of acute pancreatitis? *J Clin Pathol.* 1989;42:1132-1135.
234. Shield JP, Carradus M, Stone JE, Hunt LP, Baum JD, Pennock CA: Urinary heparan sulphate proteoglycan excretion is abnormal in insulin dependent diabetes. *Ann Clin Biochem.* 1995;32:557-560.
235. Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ.* 1989;298:789-794.
236. Shinton R, Sagar G: Lifelong exercise and stroke. *BMJ.* 1993;307:231-234.
237. Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC: Early mortality following stroke: a prospective view. *Stroke.* 1984;3:492-496.
238. Słowik A: Przejściowa hiperglikemia w ostrej fazie udaru niedokrwienego mózgu – znaczenie prognostyczne i związek z reakcją stresową. Praca doktorska. UJ, Kraków, 1998:99.
239. Smith DL, Akhtar AJ, Garraway WM: Proprioception and spatial neglect after stroke. *Age Ageing.* 1983;12:63-69.
240. Smith FC, Gosling P, Sanghera K, Green MA, Paterson IS, Shearman CP: Microproteinuria predicts the severity of systemic effects of reperfusion injury following infrarenal aortic aneurysm surgery. *Ann Vasc Surg.* 1994;8:1-5.
241. Smith G, Shipley MJ, Rose G: Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality: the Whitehall study. *Circulation.* 1990;82:1925-1931.
242. Stampfer MJ, Malinow MR: Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? *N Engl J Med.* 1995;332:328-329.
243. Stegmayr B, Asplund K: Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia.* 1995;38:1061-1068.
244. Stehouwer CDA, Nauta JJP, Zeldenrust GC, Hackeng WHL, Donker AJM, den Ottolander GJH: Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1992;340:319-323.
245. Stehouwer CDA, Donker AJM: Urinary albumin excretion and cardiovascular disease risk in diabetes mellitus: is endothelial dysfunction the missing link? *J Nephrol.* 1993;6:72-92.
246. Stehouwer CDA, Fischer HRA, van Kuijk AWR, Polak BCP, Donker AJM: Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes.* 1995;44:561-564.

247. Stemmermann GN, Hayashi T, Resch JA, Chung CS, Reed DM, Rhoads GG: Risk factors related to ischaemic and haemorrhagic cerebrovascular disease at autopsy: the Honolulu Heart Study. *Stroke*. 1984;15:23-28.
248. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med*. 1992;116:6-12.
249. Szczudlik A, Słowik A, Dembińska-Kieć A, Zdzienicka A, Zwolińska G, Banach M: Dobowe wydalanie adrenaliny i noradrenaliny w ostrej fazie udaru niedokrwiennej mózgu. *Neurol Neurochir Pol*. 1998;32:767-778.
250. Szczudlik A, Słowik A, Turaj W, Zwolińska G, Wyrwicz-Petkow U, Kasprzyk K, Bosak M: Early predictors of 30-day mortality in supratentorial ischemic stroke patients – first episode. *Med Sci Monit*. 2000;6:75-80.
251. Tatoń J, Czech A: Badanie ciśnienia tętniczego krwi. W: *Ogólna diagnostyka internistyczna*, PZWL, Warszawa, 1991:335.
252. Tetta C, Cavallo-Perin P, Roggero S, Malavasi F, Estivi P, Triolo G, Camussi G, Pagano G: Exercise-induced microalbuminuria in diabetes is associated with urinary excretion of cationic proteins. *Clin Nephrol*. 1988;30:270-276.
253. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M: Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*. *Stroke*. 1995;26:361-367.
254. Thorvaldsen P, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Rastenyte D, Sarti C, Wilhelmsen L: Stroke trends in the WHO MONICA project. *Stroke*. 1997;27:381-387.
255. Tiu SC, Lee SS, Cheng MW: Comparison of six commercial techniques in the measurement of microalbuminuria in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1993;16:616-620.
256. Tomino Y, Ozaki T, Koide H, Takahashi M, Ito K: Serum levels of interleukin-2 receptor and disease activity in patients with IgA nephropathy. *J Clin Lab Anal*. 1989;3:355-359.
257. Tomomatsu T, Ueba Y, Matsumoto T, Oda M, Kondo Y: ECG observations and urinary excretion of catecholamines in cerebrovascular accident. *Jpn Circ J*. 1963;28:905-912.
258. Trevisan R, Walker JD, Viberti GC: Diabetic nephropathy. W: Jamison RL, Wilkinson R: *Nephrology*. Chapman & Hall, London, 1997:551-574.
259. Vaitkus PT, Barnathan ES: Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1004-1009.

260. Van Den Berg JG, Aten J, Chand MA, Claessen N, Dijkink L, Wijdenes J, Lakkis FG, Weening JJ: Interleukin-4 and interleukin-13 act on glomerular visceral epithelial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:413-422.
261. Van Gijn J, Stampfer MJ, Wolfe C, Algra A: The association between alcohol and stroke. W: Verschuren PM: Health issues related to alcohol consumption. ILSI Press; Washington, 1993:44-79.
262. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J: Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* 1988;19:604-607.
263. Vestbo E, Damsgaard EG, Mogensen CE: The relationship between microalbuminuria in first generation diabetic and non-diabetic subjects and microalbuminuria and hypertension in the second generation (a population based study). *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(suppl. 2):32-36.
264. Viberti GC, Jarrett RJ, Mahmud U, Hill RD, Argyropoulos A, Keen H: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1982;i:1430-1432.
265. Viberti GC, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF for the European Microalbuminuria Captopril Study Group: Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA.* 1994;271:245-326.
266. Vila N, Fillela X, Deulofeu R, Ascaso C, Abellana R, Chamorro A: Cytokine-induced inflammation and long-term stroke functional outcome. *J Neurol Sci.* 1999;162:185-188.
267. Von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K: Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *Am J Neuroradiol.* 1994;15:9-15.
268. Wade DT, Skilbeck CE, Hewer RL: Predicting Barthel ADL score after six months after an acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 1983;64:24-28.
269. Wade DT, Wood VA, Hewer RL: Recovery after stroke: the first three months. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1985;48:7-13.
270. Wade DT, Hewer RL: Outlook after an acute stroke: urinary incontinence and loss of consciousness compared in 532 patients. *Q J Med.* 1988;56:601-608.
271. Ward G, Jamrozik K, Stewart-Wynne E: Incidence and outcome of cerebrovascular disease in Perth, Western Australia. *Stroke.* 1988;19:1501-1506.

272. Wardlaw JM, Dennis MS, Lindley RI, Sellar RJ, Warlow CP: The validity of a simple clinical classification of acute ischaemic stroke. *J Neurol.* 1996;243:274-279.
273. Watts GF, Morris RW, Khan K, Polak A: Urinary albumin excretion in healthy adult subjects: reference values and some factors affecting their interpretation. *Clin Chim Acta.* 1988;172:191-198.
274. Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M: Incontinence after stroke in a rehabilitation setting: outcome associations and predictive factors. *Neurology.* 1996;47:659-663.
275. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR: Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of long-term follow-up study. *BMJ.* 1997;314:1303-1306.
276. Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L, Larsson B, Tibblin G: Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. *N Engl J Med.* 1987;317:521-526.
277. Whelton PK: Epidemiology of hypertension. *Lancet.* 1994;344:101-106.
278. Winocour PH, Harland JOE, Millar JP, Laker MF, Alberti KGMM: Microalbuminuria and associated cardiovascular risk factors in the community. *Atherosclerosis.* 1992;93:71-81.
279. Wolf PA, Dawber TR, Thomas E, Kannel WB: Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham Study. *Neurology.* 1978;28:973-977.
280. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22:983-988.
281. Woo J, Cockram CS, Swaminathan R, Lau E, Chan A, Cheung R: Microalbuminuria and other cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects. *Int J Cardiol.* 1992;37:345-350.
282. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, Foley A, Meade TW: Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly; winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet.* 1994;343:435-439.
283. Xue D, Huang ZG, Smith KE, Buchan AM: Immediate or delayed mild hypothermia prevents focal cerebral infarction. *Brain Res.* 1992;587:66-72.
284. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA: Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet.* 1988;ii:530-533.

## 8. STRESZCZENIE

Udar niedokrwienny mózgu stanowi jedną z głównych przyczyn zgonów i niesprawności wśród osób starszych. Mikroalbuminuria (MA), czyli nieznacznie podwyższone dobowe wydalanie albumin z moczem, występuje ze zwiększoną częstością u osób z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i innymi czynnikami ryzyka chorób naczyniowych. MA jest czynnikiem rokowniczym zwiększonej zapadalności na choroby naczyniowe i zwiększonej umieralności wśród chorych na cukrzycę, nadciśnienie tętnicze i u osób po 60 roku życia. Ponadto stwierdzono przejściowe występowanie MA w ostrych stanach chorobowych, np. w świeżym zawale serca, ostrym zapaleniu trzustki, po zabiegach operacyjnych i urazach. Częstość występowania MA w ostrym okresie udaru u osób bez cukrzycy oraz jej znaczenie rokownicze w udarze niedokrwiennym nie były dotychczas przedmiotem badań.

Celem pracy było: 1) określenie wielkości albuminurii i częstości występowania MA u osób w ostrym okresie udaru niedokrwiennego w porównaniu z grupą kontrolną oraz z grupą chorych po przebytych udarze niedokrwiennym; 2) ustalenie związku między MA w ostrym okresie udaru a obecnością czynników ryzyka chorób naczyniowych, ciśnieniem tętniczym, wskaźnikami reakcji stresowej oraz markerami uszkodzenia śródbłonna u chorych w ostrym okresie udaru; 3) określenie zależności między występowaniem MA a stanem klinicznym chorych w ostrym okresie udaru; 4) określenie znaczenia MA w ostrym okresie udaru jako czynnika rokowniczego 30-dniowej, 90-dniowej i rocznej śmiertelności oraz stanu funkcjonalnego chorych po 30 i 90 dniach od zachorowania.

W badaniu wzięło udział 157 chorych, w tym 60 chorych z pierwszym w życiu udarem niedokrwiennym mózgu, przyjętych do 24 godzin od zachorowania, a także 67 chorych będących przynajmniej 3 miesiące po udarze, oraz 30 osób bez chorób naczyniowych mózgu, stanowiących grupę kontrolną. Z badania wyłączone osoby z cukrzycą, cechami infekcji, a także osoby z poważnymi chorobami wątroby, nerek, oraz ze współistniejącą chorobą nowotworową. U chorych w ostrym okresie udaru monitorowano co 4 godziny podstawowe czynności życiowe. Określano obecność określonego klinicznego zespołu udarowego oraz wielkość ogniska zawałowego w kontrolnej tomografii komputerowej. Deficyt neurologiczny oceniano przy pomocy Skandynawskiej Skali Udarowej przy przyjęciu oraz w 1., 7., 14. i 30 lub ostatniej dobie hospitalizacji. Stan funkcjonalny chorych oceniano po 30 i 90 dniach od

zachorowania przy pomocy Wskaźnika Barthel oraz skali Rankina. Rejestrowano śmiertelność po 30 i 90 dniach oraz po roku od zachorowania. Wydalanie albumin z moczem badano w dobowej zbiórce moczu prowadzonej w 2. dobie hospitalizacji. Stężenie kortyzolu badano czterokrotnie w pierwszej dobie, a dobowe wydalanie katecholamin z moczem – w pierwszej i trzeciej dobie hospitalizacji.

W grupie chorych w ostrym okresie udaru MA występowała u 46,7% badanych, a zatem znacznie częściej niż w grupie kontrolnej (16,7%) i wśród osób po przebytych udarze (14,9%). Nie stwierdzono związku MA ze zwiększoną częstością występowania czynników ryzyka chorób naczyniowych. Ustalono natomiast, że dobowy albuminuria koreluje z wiekiem zarówno wśród chorych w ostrym okresie udaru jak i u wszystkich badanych osób łącznie. Osoby z MA cechowały się znacznie większym deficytem neurologicznym we wszystkich dobach pomiaru, częściej również występowały u nich zaburzenia przytomności w pierwszym tygodniu hospitalizacji. Wśród osób z MA rejestrowano znacznie większą śmiertelność po 30 dniach (21,4% vs. 3,1%), 90 dniach (39,2% vs. 6,2%) i po roku od zachorowania (50,0% vs. 9,3%). Spośród parametrów biochemicznych jedynie wydalanie adrenaliny z moczem w pierwszej dobie hospitalizacji w sposób niezależny wpływało na wystąpienie MA. Nie stwierdzono związku MA z ciśnieniem tętniczym, stężeniem kortyzolu w surowicy, innymi wskaźnikami reakcji zapalnej lub uszkodzeniem śródbłonna. Istotna korelacja dotyczyła dobowej albuminurii i temperatury ciała w pierwszych trzech dobach hospitalizacji. Nie stwierdzono różnicy w występowaniu poszczególnych klinicznych zespołów udarowych, ani w częstości występowania dużych ognisk zawałowych między osobami z MA i bez niej. W oparciu o modele regresji logistycznej ustalono, że MA i wielkość dobowej albuminurii w ostrym okresie udaru są niezależnym czynnikiem rokowniczym zwiększonej śmiertelności po roku od zachorowania.

MA u osób w ostrym okresie udaru występuje znacznie częściej w porównaniu z grupą kontrolną i z osobami po przebytych udarze. Chorzy z MA cechują się większym deficytem neurologicznym i większą śmiertelnością, częściej również występują u nich zaburzenia przytomności. MA w ostrym okresie udaru wiąże się ze zwiększonym wydalaniem adrenaliny z moczem i podwyższoną temperaturą ciała w pierwszych dobach po udarze. MA jest również niezależnym czynnikiem rokowniczym zwiększonej śmiertelności z powodu udaru w ciągu roku od zachorowania.