Refresher Course

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงกับโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน

นิพนธ์ พวงวรินทร์ พ.บ., FRCP, FRCP (Edin), FRCP (Glasg)*

เป็นที่ทราบกันดีว่าโรคเบาหวานนั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดสมอง[1-3] โรคหลอดเลือดหัวใจ และโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย ปัจจุบันมีข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของโรคเบาหวานกับโรคหลอดเลือดหัวใจที่ชัดเจนว่า ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือดนั้น ถ้ามีโรคเบาหวานร่วมด้วยจะมีการพยากรณ์โรคที่เลวกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน[4,5] ยิ่งกว่านั้นยังมีข้อมูลสนับสนุนว่าภาวะ stress hyperglycemia ที่เกิดตามหลังโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานนั้น มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอัตราตายในผู้ป่วยอีกด้วย[6] ล่าสุดมีรายงานจาก Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study พบว่าการทำให้ผู้ป่วยเบาหวานมีภาวะน้ำตาลในเลือดปรกติ (euglycemia) ในระหว่างที่เกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดนั้นจะมีผลทำให้ลดอัตราตายในระยะยาวของผู้ป่วยได้[7] ข้อมูลต่างๆ เหล่านี้มีผลทำให้มีการปฏิวัติการดูแลรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบจนเป็นมาตรฐาน เช่นในปัจจุบัน.

สำหรับข้อมูลจากการศึกษาวิจัยต่างๆ ของโรคหลอดเลือดสมองนั้นในปัจจุบันมีแนวคิดและการดูแลรักษาใกล้เคียงกับโรคหลอดเลือดหัวใจมาก เพราะทั้งสองโรคต่างมีพยาธิสภาพ, พยาธิกำเนิด, และปัจจัยเสี่ยงโรคเหมือนกัน แต่เหตุผลว่าทำไมโรคหลอดเลือดหัวใจจึงเกิดก่อนโรคหลอดเลือดสมองราว 15 ปี นั้นยังไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจนในปัจจุบัน กล่าวคือผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจมักจะเกิดในผู้ที่มีอายุระหว่าง 45-60 ปี และผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองมักเกิดในผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 60-75 ปี อย่างไรก็ตามในปัจจุบันมีข้อมูลชัดเจนทั้งที่ศึกษาในสัตว์ทดลองและมนุษย์ว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูงนั้น มีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับการดำเนินโรคที่เลวลงในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน ข้อมูลจากประเทศไทย นิพนธ์ พวงวรินทร์ และคณะได้ศึกษาถึงปัจจัยของการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองแตกจำนวน 93 ราย พบว่าปัจจัยที่บ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่เลวมี 4 อย่างได้แก่ ขนาดของก้อนเลือด, ตำแหน่งที่เลือดออก, การที่มีเลือดแตกเข้าในโพรงสมองและภาวะน้ำตาลในเลือดสูง[8] ในปัจจุบันข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างโรคเบาหวาน, ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองนั้น ยังไม่สามารถสรุปได้ เพราะยังขาดการศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุม (controlled clinical trial) ที่ดีและมีจำนวนประชากรที่มากเพียงพอที่จะสรุปผลชัดเจน ว่าค่าระดับน้ำตาลในเลือดค่าเท่าใดที่จึงเป็นระดับที่เหมาะสมที่สุดในผู้ป่วยเบาหวาน ดังนั้นในทางเวชปฏิบัติปัจจุบันแนวทางการรักษารักษาโรคหลอดเลือดสมองที่อาศัยข้อมูลอิงหลักฐานจากการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุม (controlled studies) อย่างเดียว จึงไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าต้องการให้ค่าระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองมีค่าเท่าใด.

*สาขาวิชาประสาทวิทยา, ภาควิชาอายุรศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพมหานคร 10700.

ข้อมูลความสัมพันธ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงกับโรคหลอดเลือดสมอง

มีข้อมูลจากการศึกษาวิจัยจำนวนมากที่บ่งว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองจะมีการพยากรณ์โรคที่เลว เมื่อมีโรคเบาหวานร่วมด้วย[9-12] แต่ก็มีบางรายงานที่ไม่พบความสัมพันธ์อันนี้[13-14] อย่างไรก็ตามข้อมูลจากการศึกษาใหญ่ ๆ ต่างก็พบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในขณะแรกรับนั้นเป็นปัจจัยสำคัญที่จะทำให้เกิดการพยากรณ์โรคที่เลวในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง[15-19] Weir และคณะ ได้ติดตามผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองจำนวน 750 รายที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน พบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ในขณะแรกรับนั้นมีผลทำให้มีอัตราตายในระยะยาวสูงขึ้น[17] นอกจากนี้ยังมีรายงานจาก TOAST study ซึ่งเป็นการศึกษาร่วมระหว่างหลายสถาบัน โดยประกอบด้วยผู้ป่วยหลอดเลือดสมองชนิด nonlacunar stroke จำนวน 1,259 ราย พบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูงมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่เลวในช่วง 3 เดือน[18]

สำหรับในรายงานของการศึกษาวิจัยที่ขัดแย้งกัน และไม่พบความสัมพันธ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงกับการพยากรณ์โรคที่เลวในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองนั้น อธิบายว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูงขณะแรกรับอาจเป็นผลมาจาก extensive brain damage ซึ่งทำให้มีการหลั่งของ corticosteroid ซึ่งเป็น stress hormone ออกมามากผิดปรกติ[13,19,20] อย่างไรก็ตาม van Kooten และคณะ กลับไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ของระดับ catecholamine และระดับน้ำตาลในเลือด ดังนั้นภาวะน้ำตาลในเลือดสูง จึงไม่น่าจะเป็นผลมาจากการที่มี stress hormone หลั่งออกมามากขึ้นแต่อย่างใด[21] ดังนั้นจากข้อมูลของการศึกษาวิจัยในปัจจุบันจึงยังสรุปไม่ได้ว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ในขณะแรกรับในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันนั้นเกิดจากโรคเบาหวานที่มีซ่อนเร้นอยู่ก่อนหรือเกิดจาก stress reaction แต่ข้อมูลส่วนใหญ่สนับสนุนว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูงขณะแรกรับนั้นมีผลทำให้การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยเลวลงโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีผู้ป่วย non-lacunar stroke แต่ในผู้ป่วย lacunar stroke ความสัมพันธ์นี้พบไม่ชัดเจน[22]

การศึกษาในสัตว์ทดลอง

ข้อมูลจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูงเฉียบพลัน (acute hyperglycemia) มีผลเสียอย่างมากต่อภาวะสมองขาดเลือด โดย Mayer และ Yamaguchi เป็นกลุ่มแรกที่ได้ทำการศึกษาทดลองพบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูงเฉียบพลันที่ทำให้เกิดขึ้นในลิง จะมีผลทำให้เกิด hypoxic-ischaemic brain damage เพิ่มขึ้น[23] ต่อมา Pulsinelli และคณะได้ศึกษาทดลองในหนูพบว่าถ้าทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในหนูจะทำให้เกิดพยาธิสภาพในสมอง (neuropathological change) และสมองบวมน้ำ (brain edema) เพิ่มขึ้นอย่างมากมายใน ischaemic brain model[24] สำหรับกลไกของการเกิดพยาธิสภาพมากขึ้นในเนื้อสมองของสัตว์ทดลองที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงนั้น พบว่าเกิดเชื่อมโยงกับภาวะกรดแลคติคคั่ง (lactic acidosis) ที่เกิดขึ้นที่บริเวณเนื้อสมองที่มีการขาดเลือดโดยตรงหรือร่วมกับการที่มีการกระตุ้นต่อ excitatory amino acids โดยภาวะน้ำตาลในเลือดสูง จะทำให้มีการหลั่งสาร glutamate ออกมามากและทำให้เกิดเซลล์สมองตายได้ (neuronal death) ในที่สุด โดยผ่านกลไกทาง postsynaptic glutamate receptors โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors.[25-27] การกระตุ้นที่ NMDA receptors นี้จะมีผลทำให้แคลเซี่ยม (calcium) ทะลักเข้าเซลล์ (influx) กล่าวคือเข้าไปในเซลล์สมองเป็นจำนวนมากและเกิด mitochondrial injury ตามมาจนเซลล์ตายในที่สุด นอกจากนี้ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในสัตว์ทดลองที่มีภาวะสมอง

ขาดเลือด (brain ischaemia) ยังมีผลทำให้เกิดภาวะสมองบวมน้ำจากการที่มี blood-brain barrier ถูกทำลาย[24,28,29] และเกิดภาวะเลือดออกในสมอง (haemorrhagic transformation) ตามมาอีกด้วย อนึ่ง ใน middle cerebral artery occlusion model ของการศึกษาในแมวพบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูง จะทำให้เกิด haemorrhagic infarction สูงขึ้น 5 เท่า และเกิด extensive haemorrhage ในเนื้อสมองเพิ่มขึ้นถึง 25 เท่า[30]

การรักษา

หัวใจสำคัญของการรักษาภาวะสมองขาดเลือด (ischaemic stroke) คือการทำให้ ischaemic penumbra zone ที่เกิดรอบๆ ตำแหน่ง focal cerebral infarction มีขนาดเล็กลงเรื่อยๆ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการให้อินซูลิน (insulin therapy) ใน acute focal หรือ global ischaemia จะทำให้มีการลดลงของ ischaemic brain damage และอาจมีคุณสมบัติเป็น neuroprotection ด้วย.[31-36] ปัจจุบันยังไม่ทราบกันแน่ชัดว่าผลดีอันนี้เกิดจากผลทางอ้อมของอินซูลิน ที่ลดระดับน้ำตาลในเลือดลงหรือเป็นผลโดยตรงของ อินซูลินเองต่อภาวะ acute stroke.[31] ใน global ischaemic model ในสัตว์ทดลองพบว่าอินซูลินมีผลทำให้ neuronal necroris ลดลง โดยไม่สัมพันธ์กับระดับน้ำตาลในเลือดแต่อย่างใด.[34] นอกจากนี้เมื่อนำ insulin-like growth factor I (IGF-I) โดยฉีดเข้าในโพรงสมองของสัตว์ทดลองโดยตรง จะทำให้มีการลดลงของ ischaemic damage ได้.[35] ดังนั้นจึงสรุปว่าทั้ง อินซูลิน และ IGF-I มี direct *neuroprotective* ในกรณี transient global ischaemia แต่ในกรณี focal ischaemia กลับพบว่าผลของ neuroprotective effect ของอินซูลิน นั้นเกิดขึ้นเนื่องจากการที่อินซูลิน ไปลดระดับน้ำตาลในเลือดลง เพราะถ้าทดลองให้ฉีด น้ำตาลกลูโคส ร่วมกับ อินซูลินพร้อมกัน พบว่าจะทำให้ผลทางด้าน neuroprotective effect หมดไป.[36] อย่างไรก็ตามข้อมูลทางคลินิก ในปัจจุบันพบว่ายังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุม (controlled clinical trials) อันใดพิสูจน์ถึงผลดี หรือผลเสียของการฉีดอินซูลิน ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน ล่าสุดใน GIST study (Glucose Insulin in Stroke Trial) ที่ศึกษาว่าการให้ glucose-potassium-insulin infusion เพื่อทำให้เกิดภาวะ euglycemia, mild hyperglycemia และ moderate hyperglycemia ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันนั้นยังสรุปไม่ได้ว่าวิธีอันไหนจะเป็นวิธีที่ดีที่สุดต่อผู้ป่วย.[37]

ข้อแนะนำของการให้สารกลูโคสในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันที่รับไว้ในโรงพยาบาล

แม้ว่าข้อมูลของการศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมในการประเมินผลของการใช้อินซูลินรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองยังไม่มีในปัจจุบัน แต่ข้อมูลจากการศึกษาในสัตว์ทดลองจำนวนมากร่วมกับข้อมูลจากรายงานผู้ป่วยที่มีประปรายพบว่าให้ผลสอดคล้องกัน คือสมควรให้หลีกเลี่ยงภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิด nonlacunar stroke และ global ischaemia. ดังนั้นจึงมีคำแนะนำว่าในช่วง 24 ชั่วโมงแรกที่รับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองไว้ในโรงพยาบาลนั้นไม่ควรให้สารน้ำที่มีน้ำตาลในรูปแบบใดผสมทางหลอดเลือดดำเลย ล่าสุด American Heart Association จึงได้ออกแนวทางเวชปฏิบัติของผู้ป่วย cardiopulmonary resuscitation ว่า การให้ยาทางหลอดเลือดดำควรผสมในสารละลายที่ไม่มีน้ำตาลกลูโคสร่วมด้วยเพื่อป้องกันผลร้ายที่จะเกิดต่อระบบประสาทตามมา.[38] นอกจากนี้การให้สตีรอยด์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องมีความเข้มงวด โดยเลือกให้แต่เฉพาะในรายที่มีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนเท่านั้น และควรต้องเจาะเลือดดูว่ามีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงด้วยหรือไม่. ในกรณีที่ต้องรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดสูงด้วย

การฉีดอินซูลินนั้นต้องระวังว่าอาจจะเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำตามมา ซึ่งจะมีผลทำให้สมองถูกทำลายมากขึ้นได้.[39] อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลแน่ชัดว่าค่าระดับน้ำตาลในเลือดเท่าใดจึงเป็นค่าที่เหมาะสมจนกว่าจะมีข้อมูลแน่ชัดในอนาคตจึงสรุปได้. ปัจจุบันแพทย์ส่วนใหญ่มักประสงค์ให้ค่าระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันอยู่ในค่าประมาณ 100-200 มก/ดล. ซึ่งถ้าค่าระดับน้ำตาลในเลือดสูงหรือต่ำกว่าค่านี้จะต้องได้รับการบำบัดแก้ไขที่เหมาะสมต่อไปแล้วแต่กรณี สำหรับการที่แพทย์บางท่านตัดสินใจจะรักษาผู้ป่วยแต่ละรายให้ค่าระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปรกติ คือต่ำกว่า 120 มก/ดล. นั้นเป็นความคิดส่วนตัวของแพทย์แต่ละท่าน ซึ่งทำได้แต่จะต้องมีการเจาะเลือดติดตามค่าระดับของน้ำตาลอย่างใกล้ชิดตลอดเวลา เพื่อป้องกันภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเกินไปซึ่งจะเป็นผลร้ายต่อผู้ป่วย.

บทความนี้ถือว่าเป็นบทสรุปของเนื้อหาทางวิชาอย่างกว้างๆ โดยคำแนะนำและวิธีปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในปัจจุบัน ในอนาคตจะต้องติดตามดูผลการศึกษาทดลองทางคลินิกว่าจะต้องปรับให้ค่าระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ในค่าเท่าใดจึงเหมาะสมและเกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน.

เอกสารอ้างอิง

1. นิพนธ์ พวงวรินทร์. Risk factors of stroke. ใน: นิพนธ์ พวงวรินทร์, บก. โรคหลอดเลือดสมอง. ฉบับเรียบเรียงครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร : เรือนแก้วการพิมพ์, 2544: 39-54.
2. Poungvarin N, Kanluan T, Chawalitnithikul U. Risk factors for cerebrovascular disease in urban community of Thailand. J Med Assoc Thai 1990; **73:** 653-57.
3. Kannnel WB, McGee DL. Diabetes and cerebrovascular disease : The Framingham Study. JAMA 1979; **241:** 2035-38.
4. Rytter L, Froelsen S, Beck-Nielsen H. Prevalence and mortality of acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. Diabet Care 1985; **8:** 230-34.
5. Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1984; **54:** 718-21.
6. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes : a systematic overview. Lancet 2000; **335:** 773-78.
7. Kalache A, Aboderin I. Stroke : the global burden. Health Policy Plan 1995; **10:** 1-21.
8. Poungvarin N, Viriyavejakul A. Spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage. A prognostic study. J Med Assoc Thai 1990; **73:** 206-11.
9. Topic E, Pavlicek I, Brinar V, Korsic M. Glycosylated haemoglobin in clarification of the origin of hyperglycemia in acute cerebrovascular accident. Diabet Med 1989; **6:** 12-15.
10. Kiers L, Davis SM, Larkins R, et al. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycemia and diabetes. J Neurol Neurosurg Psychiat 1992; **55:** 263-70.
11. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. Am J Med 1983; **74:** 540-44.
12. Oppenheimer SM, Hoffbrand BI, Oswald GA, Yudkin JS. Diabetes mellitus and early mortality from stroke. Br Med J 1985; **291:** 1014-15.
13. Murros K, Fogelholm R, Kettunen S, Vuorela AL, Valve J. Blood glucose, glycosylated haemoglobin, and outcome of ischemic brain infarction. J Neurol Sci 1992; **111:** 59-64.
14. Adams Jr HP, Olinger CP, Marler JR, et al. Comparison of admission serum glucose concentration with neurologic outcome in acute cerebral infarction : a study in patients with naloxone. Stroke 1988; **19:** 455-8.
15. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Oslen TS. Stroke in patients with diabetes: The Copenhagen Stroke Study. Stroke 1994; **25:** 1977-84.
16. Melamed E. Reactive hyperglycemia in patients with acute stroke. J Neurol Sci 1976; **29:** 267-75.
17. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow-up study. Br Med J 1997; **314:** 1303-9.
18. Bruno A, Biller J, Adams Jr HP, et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Neurology 1999; **52:** 280-84.

19. Cox NH, Lorains JW. The prognostic value of blood glucose and glycosylated haemoglobin estimation in patients with stroke. Postgrad Med J 1986; **62:** 7-10.
20. Murros K, Fogelholm R, Kettunen S, Vuorela AL, Valve J. Serum cortisol and outcome of ischemic brain infarction. J Neurol Sci 1993; **116:** 12-17.
21. van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaal PJ. Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. Stroke 1993; **24:** 1129-32.
22. Kagansky N, Levy S, Knobler H. The role of hyperglycemia in acute stroke. Arch Neurol 2001; **58:** 1209-12.
23. Mayer RE, Yamaguchi S. Nervous system effects of cardiac arrest in monkeys. Arch Neurol 1977; **34:** 65-74.
24. Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D, Plum F. Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathologic study in rats. Neurology 1982; **32:** 1239-46.
25. Siesjo BK, Zhao Q, Pahlmark K, Siesjo P, Katsura K, Folbergrova J. Glutamate, calcium and free radicals as mediators of ischemic brain damage. Ann Thorac Surg 1995; **59:** 1316-20.
26. Benveniste H. The excitotoxin hypothesis in relation to cerebral ischemia. Cerebrovasc Brain Metab Rev 1991; **3:** 213-45.
27. Lee JM, Zipfel GJ, Choi DW. The changing landscape of ischemic brain injury mechanisms. Nature 1999; **399(Suppl):** A7-A14.
28. Kawai N, Keep RF, Betz AL. Effects of hyperglycemia on cerebral blood flow and edema formation after carotid artery occlusion in Fischer 344 rats. Acta Neurochir (Wien) 1997; **70(Suppl):** 34-36.
29. Dietrich WD, Alonso O, Busto R. Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. Stroke 1993; **24:** 111-16.
30. de Courten-Myers GM, Kleinholz M, Holm P, Schmitt G, Wagner KR, Myers RE. Hemorrhagic infarct conversion in experimental stroke. Ann Emerg Med 1992; **21:** 120-25.
31. Auer RN. Insulin, blood glucose levels, and ischemic brain damage. Neurology 1998; **51(Suppl 3):** S39-S43.
32. Voll CL, Whishaw IQ, Auer RN. Postischemic insulin reduces spatial learning deficit following transient forebrain ischemia in rats. Stroke 1989; **20:** 646-51.
33. Wass C, Scheithauer B, Bronk J, Wilson R, Lanier WL. Insulin treatment of corticosteroid-associated hyperglycemia and its effect on outcome after forebrain ischemia in rats. Anesthesiology 1996; **84:** 644-51.
34. Voll CL, Auer RN. Insulin attenuates ischemic brain damage independent of its hypoglycemic effect. J Cereb Blood Flow Metab 1991; **11:** 1006-14.
35. Zhu CZ, Auer RN, Voll CL, Auer RN. Intraventricular administration of insulin and IGF-1 in transient forebrain ischemia. J Cereb Blood Flow Metab 1994; **14:** 237-42.
36. Hamilton MG, Tranmer BI, Auer RN. Insulin reduction of cerebral infarction due to transient focal ischemia. J Neurosurg 1995; **82:** 262-68.
37. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KGMM, Gray CS. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia : The Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). Stroke 1999; **30:** 793-99.
38. American Heart Association. Guidelines for cardioplumonary resuscitation and emergency cardiac care, III: adult advanced cardiac life support. JAMA 1992; **268:** 2199-241.
39. de Couten-Myers GM, Kleinholz M, Wagner KR, Myers RE. Normoglycemia (not hypoglycemia) optimizes outcome from middle cerebral artery occlusion. J Cereb Blood Flow Metab 1994; **14:** 227-36.