

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ให้เหมาะสมสำหรับ ผู้ป่วยผ่าตัดระบบประสาท (optimal glycemic control in neurosurgical patients)

สุนิสา แสงทองจรัสกุล

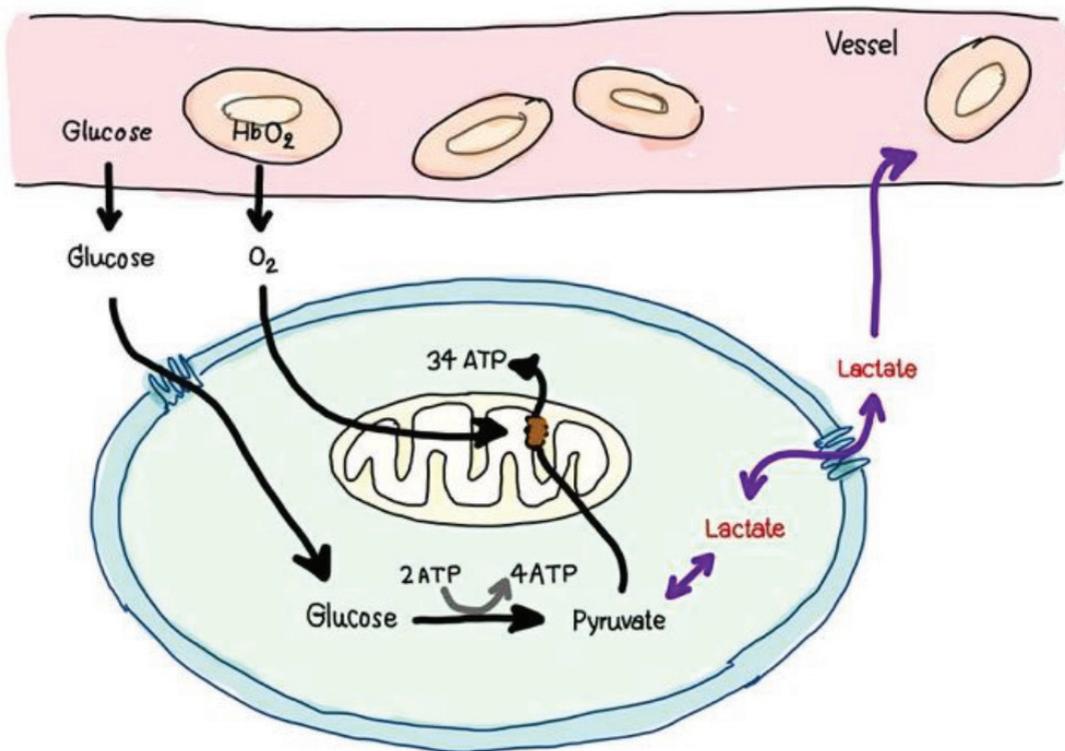
บทนำ

สมองจำเป็นต้องใช้น้ำตาล (glucose) และออกซิเจนในการทำงานต่าง ๆ ทั้งกระบวนการส่งสัญญาณประสาทระหว่างจุดประสานประสาท (synaptic transmission) รักษาสมดุลของไอออนบริเวณเยื่อหุ้มผิว (transmembrane ionic gradients) ความสมบูรณ์ของเซลล์ (cellular integrity) และสร้างสารสื่อประสาทต่าง ๆ⁽¹⁾ ระดับน้ำตาลในเลือดมีส่วนเกี่ยวข้องกับผลการรักษาทางระบบประสาท (neurological outcomes) มีการศึกษาจำนวนมากพบว่า ผู้ป่วยผ่าตัดระบบประสาทที่เป็นเบาหวาน และไม่เป็นเบาหวานที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) เกิดภาวะแทรกซ้อนมากกว่า ทำให้ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลนานขึ้น และอัตราการตายสูงขึ้น⁽²⁻⁶⁾ แต่อย่างไรก็ตาม ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) ก็ทำให้เกิดผลเสียต่อสมองเช่นกัน⁽⁷⁾ ดังนั้นการรักษากระดับน้ำตาลในเลือดให้ปกติ เป็นปัจจัยหนึ่งที่สามารถลดและป้องกันการบาดเจ็บทุติยภูมิให้ผู้ป่วยที่ผ่าตัดสมอง ทำให้ผลการรักษา (outcome) ดีขึ้น

เมตาบอลิซึมของน้ำตาลในสมอง

กระบวนการดำรงอยู่ของเซลล์ต้องใช้น้ำตาล และออกซิเจนเป็นสารตั้งต้นสำหรับสร้างพลังงาน (ดังรูปที่ 1) ระดับน้ำตาลในเลือดขึ้นอยู่กับสมดุลระหว่างการสร้าง และใช้น้ำตาลของร่างกาย⁽⁸⁾ สมองไม่สามารถสร้างและเก็บสะสมน้ำตาลได้ จำเป็นต้องได้รับน้ำตาลทางกระแสเลือด หนึ่งในสี่ของน้ำตาลในร่างกายถูกนำมาใช้ในระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดมีผลต่อการทำงานของสมองอย่างมาก⁽¹⁾ ไกลโคเจน (glycogen) สามารถใช้ในเมตาบอลิซึมของสมองได้ในภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หรือสมองมีพลังงานไม่เพียงพอ

ต่อความต้องการ โดย glycogen ถูกเก็บใน astrocyte ซึ่งจะถูกละลายเป็นแลคเตท (lactate) ต่อไป⁽⁹⁾ น้ำตาล ดูดซึมเข้าสมองโดยการควบคุมของโปรตีนเฉพาะเจาะจงเรียกว่า glucose transporters (GLUT) ซึ่งมี 2 ชนิด ได้แก่ GLUT1 ทำหน้าที่ขนส่งน้ำตาลเข้า endothelial cell ของ blood brain barrier (BBB) และ glial cell ส่วน GLUT3 ทำหน้าที่ควบคุมการขนส่งน้ำตาลเข้าเซลล์ประสาท (neuron)⁽¹⁰⁾ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง เร็วหรืออาจทำให้การขนส่งน้ำตาลผ่าน BBB ด้วย GLUT ลดลง ซึ่งเป็นกระบวนการป้องกันการเพิ่มขึ้นของ น้ำตาลในสมอง⁽¹¹⁾ โดยทั่วไปการผ่านเข้า-ออกของน้ำตาลขึ้นอยู่กับความแตกต่างของความเข้มข้นของน้ำตาล เป็นหลัก อย่างไรก็ตามพบว่า GLUT สามารถขนส่งน้ำตาลเข้าสมองได้ แม้ว่าระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ⁽¹⁰⁾ อินซูลินสามารถผ่าน BBB ได้ และทำหน้าที่ควบคุมภาวะสมดุลของน้ำตาลในสมอง อินซูลินอาจเพิ่มการดูดซึม น้ำตาลผ่าน astrocytes ได้ แต่ไม่มีผลต่อการดูดซึมน้ำตาลเข้าเซลล์ประสาท⁽¹²⁾ มีการศึกษาพบว่า อินซูลิน เพิ่มการใช้น้ำตาล (glucose utilization) ในสมอง ซึ่งแสดงว่า อินซูลินน่าจะมีบทบาทสำคัญในการควบคุม ระดับน้ำตาลในสมอง โดยเฉพาะสมองส่วน cortex⁽¹³⁾



รูปที่ 1. แสดงกระบวนการหายใจระดับเซลล์

ATP: adenosine triphosphate, HbO₂: oxyhemoglobin

น้ำตาลถูกนำไปใช้ในกระบวนการสลายน้ำตาลโดยใช้ออกซิเจน (aerobic glycolysis) ในไมโทคอนเดรีย เปลี่ยนเป็น adenosine triphosphate (ATP) และ pyruvate ซึ่ง pyruvate จะถูกเปลี่ยนเป็น acetyl-CoA ผ่านวงจร tricarboxylic acid (TCA cycle) เพื่อสร้าง ATP ตามลำดับ เรียกว่ากระบวนการ

oxidative phosphorylation ซึ่งหากกระบวนการนี้ไม่สมบูรณ์จากภาวะขาดออกซิเจน ไมโทคอนเดรียทำงานผิดปกติ หรือสมองขาดเลือด จะทำให้ pyruvate ถูกเปลี่ยนเป็น lactate แทน⁽¹⁾ ปัจจัยที่มีผลรบกวนเมตาบอลิซึมของน้ำตาลในสมอง ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและต่ำ และยาบางชนิด ส่วนยาระงับความรู้สึก ได้แก่ propofol และ barbiturate ลดอัตราการใช้ออกซิเจนของสมอง (cerebral metabolic rate of oxygen) และอัตราเมตาบอลิซึมของน้ำตาล ยา dexamethasone สามารถลดการใช้น้ำตาลในสมองของผู้ป่วยโรคเนื้องอกในสมอง⁽¹⁴⁾ นอกจากนี้ภาวะสมองขาดเลือด (traumatic brain injury, TBI) เลือดออกใต้ชั้นอะแร็กนอยด์ (subarachnoid hemorrhage, SAH) และสมองขาดเลือด (ischemic stroke) ก็มีผลรบกวนเมตาบอลิซึมของน้ำตาลได้⁽¹⁵⁾ ในช่วงแรกของ TBI และ SAH พบการสลายน้ำตาลเพิ่มขึ้นเฉียบพลัน (acute hyperglycolysis) มีการสลายน้ำตาลแบบขาดออกซิเจนจากการทำงานของไมโทคอนเดรียผิดปกติ (mitochondrial oxidation)^(16, 17) ซึ่งการสร้าง pyruvate ในภาวะที่ไมโทคอนเดรียผิดปกติจะถูกลดลงและถูกเปลี่ยนเป็น lactate มากกว่ายังไม่แน่ชัดว่า hyperglycolysis นี้เกิดจากกระบวนการปรับสภาพให้ lactate เป็นแหล่งพลังงานหลักชั่วคราวหรือเป็นภาวะวิกฤตของเมตาบอลิซึมในเนื้อเยื่อที่ขาดเลือด โดย hyperglycolysis อาจทำให้ระดับน้ำตาลนอกเซลล์สมองลดลงแม้ว่าระดับน้ำตาลในเลือดสูง ซึ่งหากพยายามลดระดับน้ำตาลในเลือดสูงอีก อาจทำให้ระดับน้ำตาลในสมองน้อยเกินไปได้⁽¹⁾

Lactate ถูกสร้างโดยเซลล์ประสาท astrocyte ระหว่างจุดประสานประสาท (synapse) ในภาวะปกติ โดย lactate dehydrogenase เป็นเอนไซม์ที่เปลี่ยนระหว่าง lactate และ pyruvate เมื่ออยู่ในภาวะขาดออกซิเจน pyruvate จะถูกเปลี่ยนเป็น lactate และสร้าง ATP ได้จำนวนน้อยกว่าจากการใช้ pyruvate ผ่าน TCA cycle ซึ่ง lactate ทำให้ภายในเซลล์เกิดภาวะเป็นกรด (lactic acidosis) แต่ในภาวะนี้ lactate อาจเป็นแหล่งพลังงานให้สมองได้⁽¹⁾ โดยมีการศึกษาพบว่าในกลุ่มผู้ป่วย TBI มีการดูดซึม lactate เข้าสู่สมอง (brain lactate uptake) ซึ่งอาจบ่งบอกว่า lactate มีบทบาทในกระบวนการเมตาบอลิซึมของสมองด้วย⁽¹⁸⁾ นอกจากนี้มีการศึกษาในสัตว์ทดลอง TBI พบว่าการให้ lactate ทางหลอดเลือดดำตลอดเวลา ช่วยให้ผลการรักษาด้านกระบวนการคิด (cognitive outcome) ดีขึ้น⁽¹⁹⁾ ทำให้เกิดทฤษฎีว่า ในภาวะที่มีความต้องการพลังงานสูง (เช่น เซลล์ประสาทถูกกระตุ้น) หรือภาวะขาดน้ำตาลหรือออกซิเจน (เช่น การขาดเลือด) เซลล์ประสาทจะใช้ lactate เป็นแหล่งพลังงานหลัก ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของ lactate ชั่วคราวในผู้ป่วย TBI, SAH หรือสมองขาดเลือดอาจจะไม่ได้ทำให้สมองแย่ลง^(20, 21) และการลดระดับน้ำตาลในเลือดเพื่อลดการสร้าง lactate อาจทำให้แย่ลง⁽¹⁾ นอกจากนี้ glutamate ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทชนิดกระตุ้น (excitatory neurotransmitter) ที่มักจะหลั่งออกมาเมื่อมีสมองขาดเลือด อาจมีบทบาทสำคัญในกระบวนการสลายน้ำตาลด้วย⁽²²⁾ โดยสารชีวเคมีในกระบวนการเหล่านี้ ยังต้องมีการศึกษาต่อไป

เซลล์ astrocyte และเซลล์ประสาทสามารถเปลี่ยน lactate เป็น pyruvate ในไมโทคอนเดรียได้ นอกจากนี้ในภาวะน้ำตาลในเลือดสูง astrocyte ยังเพิ่มกระบวนการสลายน้ำตาลได้ด้วย ซึ่งเมตาบอลิซึมนี้พบได้ทั่วไปในผู้ป่วย SAH สมองขาดเลือด หรือโรคเนื้องอก โดยผลของระดับน้ำตาลต่อพยาธิสภาพของโรคเหล่านี้ อาจจะแตกต่างกันขึ้นอยู่กับกลไกการขาดเลือดระดับเซลล์ประสาท และระยะเวลาที่เซลล์ชนิดต่าง ๆ ทำงานผิดปกติ⁽²³⁾

ปัจจุบันการศึกษาเรื่องการควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยผ่าตัดระบบประสาท มีการเปลี่ยนไปศึกษาสารชีวเคมีจากเมตาบอลิซึมภายในเซลล์ประสาทจาก microdialysis มากขึ้น ได้แก่ lactate, glutamate และระดับน้ำตาลในสมอง⁽²⁴⁾ มีการศึกษาพบความขัดแย้งเรื่องน้ำตาลในสัตว์ทดลองที่มีภาวะสมองขาดเลือดพบว่าเซลล์ที่บาดเจ็บอาจต้องการน้ำตาลเพื่อเป็นพลังงานเพิ่มขึ้น แต่ระดับน้ำตาลที่เพิ่มขึ้นนี้ก็อาจก่อให้เกิดผลเสียจากการสร้าง lactate และภาวะเป็นกรดเพิ่มขึ้นจากกระบวนการสลายน้ำตาลแบบขาดออกซิเจนซึ่งภาวะเป็นกรดในเซลล์นี้อาจทำลายเซลล์สมองมากขึ้นเช่นกัน⁽²⁵⁾ ดังนั้นจึงยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน ต้องอาศัยการศึกษาต่อไป

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia)

องค์การอนามัยโลกวินิจฉัยภาวะน้ำตาลในเลือดสูง เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 126 มล./ดล.⁽²⁶⁾ กรณีผู้ป่วยวิกฤตระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 155 มก./ดล.⁽²⁷⁾ อาจอันตรายต่อระบบประสาทส่วนกลาง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีสมองบาดเจ็บจากการขาดเลือด SAH และ TBI⁽²⁸⁾ มีการรวบรวมการศึกษาเรื่องภาวะน้ำตาลในเลือดสูงต่อผลการรักษาในผู้ป่วย SAH สมองขาดเลือด และเนื้องอกในสมอง พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 120–180 มล./ดล. เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผลการรักษาไม่ดี (poor outcome) และอัตราการตายเพิ่มขึ้น⁽¹⁾ ความเครียดจากการผ่าตัดกระตุ้นระบบต่อมไร้ท่อของร่างกายให้ยับยั้งการทำงานของอินซูลิน (insulin) ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และอาจเกิด ketoacidosis ได้ นอกจากนี้ความเครียดทำให้มีการหลั่งฮอร์โมนต่อต้านการเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ (counter regulatory hormones) ได้แก่ epinephrine, cortisol และทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) จาก proinflammatory cytokine หรือจากยาที่ใช้ ได้แก่ dopamine, norepinephrine, corticosteroids, thiazide และสารน้ำที่มีน้ำตาล (dextrose containing solution)⁽²⁹⁾ นอกจากนี้ ยังมีสาเหตุของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคทางระบบประสาท แสดงในตารางที่ 1⁽¹²⁾

ตารางที่ 1. แสดงสาเหตุของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคทางระบบประสาท⁽¹²⁾

HPA axis: hypothalamic-pituitary-adrenal axis

สาเหตุจากอาการป่วยวิกฤต (critical illness)	Catecholamines
	กระตุ้น HPA axis
	Inflammatory cytokines
	Lipotoxicity
	ระบบประสาทส่วนกลางที่ควบคุมระบบอัตโนมัติทำงานผิดปกติ
สาเหตุจากผู้ป่วย	Inflammatory state ทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน
	โรคเบาหวานที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัย

สาเหตุจากการรักษา	การให้สารน้ำที่มีน้ำตาล (dextrose)
	การให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ (total parenteral nutrition)
	การให้สารอาหารทางเดินอาหาร (enteral nutrition)
	ยา (vasopressors, glucocorticoid)

ผลของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงต่อสมอง

ผลของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงต่อระบบร่างกาย ทำให้การทำงานของ endothelial cell เสีย (endothelial dysfunction) ระบบภูมิคุ้มกันเสีย เพิ่ม oxidative stress มีภาวะเร่งการเกิดหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือด (prothrombotic changes) ได้⁽²⁹⁾

น้ำตาลในเลือดสูง ทำให้ออสโมลาริตีในเลือดเพิ่มขึ้น (hyperosmolarity) และปัสสาวะออกมากขึ้น ซึ่งอาจทำให้สารน้ำในร่างกายไม่เพียงพอจนความดันโลหิตต่ำ แรงดันกำซาบเนื้อเยื่อสมอง (cerebral perfusion pressure, CPP) ลดลง⁽¹⁾ ทำให้เกิดภาวะสมองบวม ความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้น⁽²⁹⁾ และปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง (cerebral blood flow, CBF) บางส่วนลดลง ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยที่มีสมองขาดเลือดเกิดอันตรายมากขึ้น⁽³⁰⁾ นอกจากนี้ hyperosmolarity และภาวะเกลือแร่ไม่สมดุล ทำให้ความรู้สึกตัวของผู้ป่วยเปลี่ยนแปลง จนเกิดอาการชักได้⁽¹⁾

มีการศึกษาพบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ทำให้ BBB ในสัตว์ทดลองเสียไป โดยเชื่อว่าทำให้สมองบวมผ่านการกระตุ้นระบบเอนไซม์ (enzymatic pathway) ที่ทำให้มีการสร้าง reactive oxygen species (ROS)⁽³¹⁾ และสมองบวมมากขึ้นจากการดูดซึมแคลเซียม lactate และ glutamate⁽¹⁾ นอกจากนี้ยังทำให้สัตว์ทดลองที่สมองขาดเลือดแบบเฉพาะที่ (focal ischemia) พบพื้นที่ของสมองขาดเลือด (infarct size) เพิ่มขึ้น⁽³²⁾

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง เป็นทั้งเครื่องบ่งชี้ถึงระดับความรุนแรงของการบาดเจ็บ และโอกาสเกิดผล การรักษาไม่ดี ทั้งในผู้ป่วยสมองขาดเลือด SAH เลือดออกในสมอง⁽¹⁾ ปัจจุบันมีการศึกษาสารชีวเคมีในเซลล์สมองจาก microdialysis นอกเหนือจากการศึกษาเรื่องระดับน้ำตาลในเลือดเพียงอย่างเดียว ได้แก่ อัตราส่วนของ lactate/pyruvate (L/P ratio) ระดับน้ำตาลในสมอง glutamate และ glycerol (สารที่เกิดจากการสลายของเยื่อหุ้มเซลล์) ซึ่งแสดงถึงภาวะเครียดของเมตาบอลิซึม (metabolic stress) นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้แปรตามระดับน้ำตาลในสมอง (cerebral glucose) และบางครั้งแปรผกผันกัน ได้แก่ ในผู้ป่วย SAH ที่มีระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 140 มก./ดล. มักพบระดับน้ำตาลในสมองต่ำ แม้ว่าผู้ป่วยบางรายมีการให้อินซูลินอยู่ด้วย⁽³³⁾

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ทำให้สมองบาดเจ็บแบบทุติยภูมิได้จากการกระตุ้น hypothalamo-hypophyseal-adrenal (HHA) axis โดยภาวะสมองขาดเลือดกระตุ้นศูนย์การควบคุมระดับน้ำตาลในสมอง ทำให้ cortisol และ catecholamine เพิ่มขึ้น ซึ่งเกี่ยวข้องกับผลการรักษาไม่ดีด้วย⁽³⁴⁾ นอกจากนี้ ยังกระตุ้นกระบวนการอักเสบ ทำให้เกิดภาวะต่อออสโมลิตี ลดปริมาณเลือดไปเลี้ยงสมอง (ทำให้เพิ่ม infarct size)

เพิ่มการสร้าง lactate และอนุโมลอิสระ เพิ่ม excitatory amino acids และแคลเซียมภายในเซลล์ ไมโทคอนเดรียทำงานผิดปกติ และ endothelial dysfunction ด้วย⁽⁶⁾

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia)

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 70 มก./ดล.⁽³⁵⁾ ซึ่งการศึกษาพบว่า ระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 65–70 มก./ดล. กระตุ้นระบบประสาทต่อมไร้ท่อ ทำให้ glucagon และ epinephrine เพิ่มขึ้น เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดประมาณ 50–55 มก./ดล. จะเริ่มมีอาการทางระบบประสาท ได้แก่ ภาวะสูญเสียหน้าที่ด้านกระบวนการคิด (cognitive dysfunction) และหากลดลงน้อยกว่า 40 มก./ดล. ทำให้เกิดอาการชัก โคม่า (coma) และสมองถูกทำลายได้⁽³⁶⁾ ซึ่งอาการและอาการแสดงเหล่านี้อาจไม่สามารถตรวจพบได้ในผู้ป่วยสมองบาดเจ็บ และผู้ป่วยที่ได้รับการระงับความรู้สึก ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำสามารถพบได้บ่อย และเกิดจากหลายสาเหตุ⁽²⁹⁾ ได้แก่ การงดน้ำและอาหารก่อนผ่าตัด ได้รับยาลดน้ำตาลหรืออินซูลินไม่เหมาะสม ยาบางชนิด เช่น warfarin enalapril ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) ไตหรือตับทำงานผิดปกติ ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ ได้แก่ hypopituitarism, adrenal insufficiency, hypothyroidism หรือสามารถเกิดขึ้นได้เอง พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ซึ่งมีการศึกษาจำนวนมากบ่งบอกว่า ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำทำให้พยากรณ์โรคแย่ลง⁽³⁷⁻³⁹⁾ การศึกษาเรื่องภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ มักมาจากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วยการควบคุมระดับน้ำตาลแบบเข้มงวด (tight glucose control) ด้วยอินซูลิน (intensive insulin therapy, IIT) ซึ่งพบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้บ่อย นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่เกิดขึ้นเอง ซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วยภาวะวิกฤต ทำให้เกิดความเจ็บป่วย (morbidity) มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามเป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด⁽⁴⁰⁾ ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคทางระบบประสาท

ผลของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำต่อสมอง

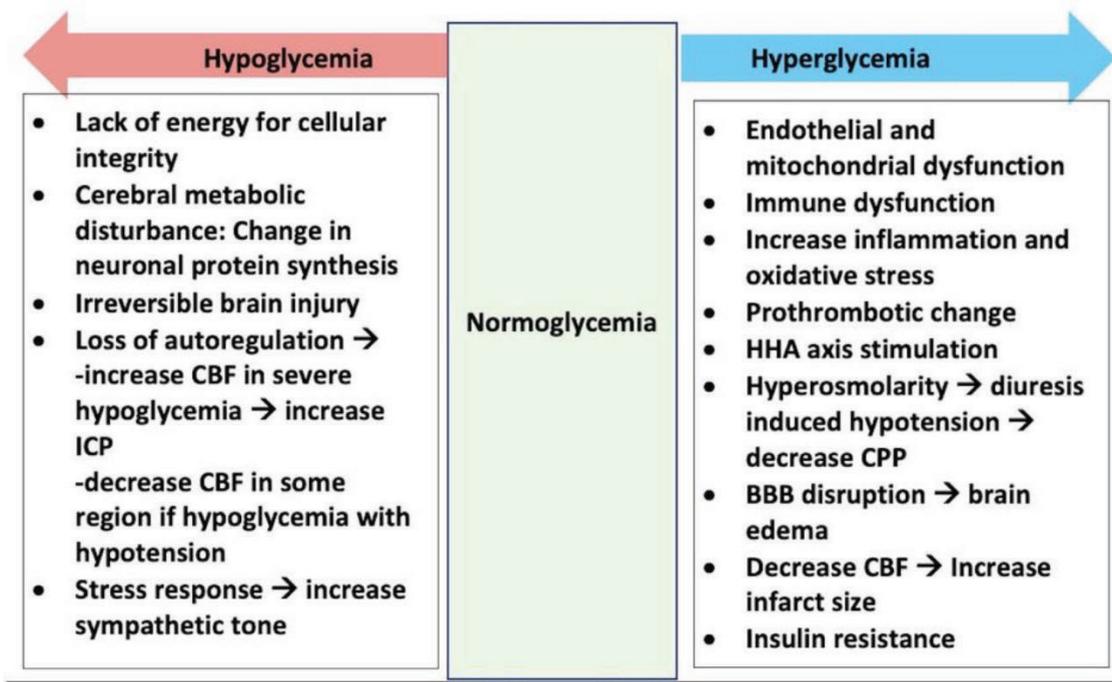
เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ จะทำให้สมองขาดพลังงาน เมตาบอลิซึมของสมองทำงานผิดปกติ การสร้างโปรตีน กรดอะมิโนในสมองผิดปกติ สารสื่อประสาททำงานล้มเหลว เยื่อหุ้มเซลล์ทำงานผิดปกติ สมดุลกรดต่างเสียไป หากไม่ได้รับการรักษา ระดับน้ำตาล glycogen และ lactate ในสมองจะลดลง⁽⁴¹⁾ การเปลี่ยนแปลงของเมตาบอลิซึมในสมองขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงและระยะเวลาที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หากระดับน้ำตาลในเลือดต่ำมาก นานเกิน 30 นาที อาจทำให้สมองเสียหายถาวรได้ และเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดต่ำรุนแรง (น้อยกว่า 25 มก./ดล.) จะทำให้ระดับพลังงานของสมองล้มเหลว อาจทำให้เกิดคลื่นไฟฟ้าสมองแบบ isoelectric และเซลล์ประสาทตายได้^(42, 43) มีการศึกษาพบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงของสารสื่อประสาทในสมองหลายชนิด ได้แก่ aspartate, ammonia, glutamate และ g-aminobutyric acid⁽⁶⁾ พยาธิวิทยาของสมองที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำพบว่าเป็นเนื้อเยื่อตาย (necrosis) ซึ่งแตกต่างจากสมองที่เกิดจากการขาดเลือด (infarction)^(42, 43) โดยสมองส่วนที่ไวต่อการบาดเจ็บจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมากที่สุด ได้แก่ สมองส่วน hippocampus และ cortex ขณะที่สมองส่วน cerebellum สามารถทนต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้มากกว่า⁽⁴³⁾

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ส่งผลต่อปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ทำให้ autoregulation และ vasoreactivity สูญเสียการทำงาน กระตุ้น β -adrenoceptor^(44, 45) เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดต่ำรุนแรงพบว่าปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองเพิ่มขึ้นร้อยละ 30 และเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดต่ำระดับปานกลาง จะทำให้ autoregulation เสียหน้าที่ในระดับความดันโลหิตต่ำ (lower autoregulation)⁽⁴⁴⁾ ดังนั้นเมื่อพบความดันโลหิตต่ำร่วมกับระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ จะทำให้สมองบางส่วนมีปริมาณเลือดไปเลี้ยงสมองลดลงอย่างมาก (เกิดจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำทำให้ autoregulation ที่สมองบางส่วนเสียไป) แต่ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองบางส่วนไม่ลดลง⁽⁴⁴⁾ นอกจากนี้ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำทำให้การตอบสนองของหลอดเลือดสมองต่อระดับคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือด (CO_2 reactivity) เปลี่ยนแปลงไป โดยพบว่า CO_2 reactivity ลดลงเมื่อระดับคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดน้อยกว่า 15 มิลลิเมตรปรอท⁽⁴⁶⁾ ซึ่งผลจากปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองเพิ่มขึ้น และ autoregulation เสียไปจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ อาจทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีโรคทางสมอง ได้แก่ TBI สมองขาดเลือด หรือภาวะอื่นที่มี compliance ในสมองลดลง และก่อให้เกิดการบาดเจ็บแบบทุติยภูมิได้

นอกจากนี้ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำยังทำให้ร่างกายเกิดความเครียด (counter-regulatory stress response) กระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก⁽⁴⁷⁾ ทำให้ระดับของ norepinephrine, epinephrine, glucagon, growth hormone และ cortisol ในเลือดเพิ่มขึ้น เพื่อเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด และการทำงานของระบบประสาทไว้ มีการศึกษาสารชีวเคมีจาก microdialysis ในสมองของผู้ป่วยสมองบาดเจ็บเฉียบพลันที่มีระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 80 มก./ดล. พบภาวะเครียดทางเมตาบอลิซึม ได้แก่ มีการเพิ่มขึ้นของ glutamate, lactate และ L/P ratio⁽⁴⁸⁾ นอกจากนี้การเพิ่ม norepinephrine และ epinephrine จากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจร่วมด้วยได้⁽⁸⁾

ในผู้ป่วยผ่าตัดระบบประสาทที่อยู่ในภาวะวิกฤต สามารถพบระดับน้ำตาลในสมองต่ำ โดยไม่สัมพันธ์กับระดับน้ำตาลในเลือดได้⁽¹⁾ แต่การตรวจระดับน้ำตาลในเลือดทำได้ง่ายกว่า ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคทางระบบประสาทเสมอ เพื่อสามารถวินิจฉัย และให้การรักษาระดับน้ำตาลในเลือดผิดปกติได้ทันที ก่อนที่จะทำให้เกิดสมองบาดเจ็บถาวร โดยจากหลักฐานที่กล่าวมา ให้เริ่มการรักษาเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 70–80 มก./ดล.^(8, 29)

สรุปผลของภาวะน้ำตาลในเลือดผิดปกติต่อสมอง แสดงดังรูปที่ 2



รูปที่ 2. ผลของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำและสูงต่อสมอง

CBF: cerebral blood flow, CPP: cerebral perfusion pressure, HHA: hypothalamo-hypophyseal-adrenal, ICP: intracranial pressure

ระดับน้ำตาลในเลือดเป้าหมายสำหรับผู้ป่วยผ่าตัดระบบประสาท

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดระหว่างการผ่าตัดยังไม่ชัดเจน โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยผ่าตัดระบบประสาท ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่แสดงให้เห็นได้ชัดเจนว่าการควบคุมระดับน้ำตาลแบบเข้มงวดด้วยอินซูลินให้ระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ในช่วง 80–110 มก./ดล. สามารถทำให้ผลการรักษาดีขึ้น ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง หรือเป็นการศึกษาที่มีจำนวนตัวอย่างน้อย⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾ พยาธิสภาพของโรคทางระบบประสาทก็มีความแตกต่างจากโรคที่ต้องผ่าตัดอื่น ๆ ทำให้ไม่สามารถนำผลการรักษาจากผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดอื่น เช่น การผ่าตัดหัวใจ มาประยุกต์ใช้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยผ่าตัดระบบประสาทได้^(1, 29) โดยโรคทางระบบประสาทแต่ละประเภทมีพยาธิสภาพแตกต่างกัน มีการศึกษาระดับน้ำตาลในเลือดเป้าหมายตามโรคทางระบบประสาทต่าง ๆ ดังนี้

1. ผู้ป่วยเนื้องอกในสมอง (intracranial tumor)

ผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดเนื้องอกในสมองมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ทั้งในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน และไม่เป็นโรคเบาหวาน เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักได้รับยากลุ่มสเตียรอยด์ (corticosteroid) ร่วมด้วย รวมถึงการผ่าตัดสมองอาจทำให้ hypothalamus และต่อมใต้สมองทำงานผิดปกติ⁽⁵²⁾ มีการศึกษาพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดสูง (ระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 137 มก./ดล.) มีส่วน

เกี่ยวข้องกับภาระลดลงของระยะเวลารอดชีวิตในผู้ป่วย glioblastoma⁽⁵³⁾ นอกจากนี้มีการศึกษาของ Gruenbaum และคณะ⁽⁵⁴⁾ พบว่า ระดับน้ำตาลในเลือดระหว่างผ่าตัดมากกว่า 180 มก./ดล. มีส่วนเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อหลังผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะ แต่มีการศึกษาที่ให้ผลขัดแย้งกันของ Hardy และคณะ⁽⁵⁵⁾ พบว่า ระดับน้ำตาลในเลือดหลังผ่าตัดมากกว่า 130 มก./ดล. หรือมากกว่า 150 มก./ดล. ไม่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะ ส่วนการศึกษาเรื่องการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวดด้วยอินซูลินในผู้ป่วยหลังเข้ารับการผ่าตัดสมอง พบว่าการควบคุมให้ระดับน้ำตาลในเลือด 80–110 มก./ดล. ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมากขึ้น 3 เท่า เมื่อเทียบกับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด 180–200 มก./ดล. ซึ่งภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอาจก่อให้เกิดผลเสียต่อสมองดังที่กล่าวมาแล้ว⁽⁴⁹⁾

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกเรื่องการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดระหว่างการผ่าตัดผู้ป่วยเนื้องอกในสมองมากเพียงพอในการจัดทำแนวทางปฏิบัติ (practice guideline) สำหรับควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดระหว่างการผ่าตัดเนื้องอกสมอง มีเพียงคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญให้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด 140–180 มก./ดล. เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหรือสูงเกินไป โดยแนะนำให้ตรวจระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยทุกรายอย่างน้อย 2 ครั้งเพื่อให้สามารถวินิจฉัยภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และให้การรักษาได้ทันที รวมถึงแนะนำให้บริหารอินซูลินด้วยวิธีหยดทางหลอดเลือดดำมากกว่าฉีดทางหลอดเลือดดำเป็นครั้งคราว เนื่องจากสามารถลดความแปรปรวนของระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีกว่า ในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงก่อนผ่าตัด ควรได้รับการรักษาด้วยอินซูลินแบบหยดทางหลอดเลือดดำก่อนผ่าตัดประมาณ 2–3 ชั่วโมง และควรตรวจระดับน้ำตาลในเลือดระหว่างการผ่าตัดทุกชั่วโมง เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับที่ต้องการ⁽⁵²⁾

2. ผู้ป่วยสมองบาดเจ็บ (traumatic brain injury)

ภาวะสมองบาดเจ็บกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก ทำให้มีการหลั่ง catecholamine เพิ่มขึ้นตามระดับความรุนแรงของการบาดเจ็บ catecholamine ยับยั้งการขนส่งน้ำตาล โดยการจับกับอินซูลิน ทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน ซึ่งทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น ระดับน้ำตาลในเลือดสูงเป็นปัจจัยในการทำนายผลการรักษาภายหลังภาวะสมองบาดเจ็บ⁽⁵⁶⁾ มีการศึกษาพบว่า ร้อยละ 15 ของผู้ป่วย TBI พบระดับน้ำตาลในเลือดสูง (มากกว่า 200 มก./ดล.) ระหว่างการผ่าตัด โดยมีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ภาวะสมองบาดเจ็บรุนแรง (glasgow coma scale น้อยกว่า 9) มีเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมอง dura (subdural hematoma) มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงก่อนผ่าตัด และผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป⁽⁵⁷⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 150–160 มก./ดล. ทำให้เกิดผลการรักษาไม่ดีในผู้ป่วยสมองบาดเจ็บรุนแรงด้วย^(4, 58) ระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 200 มก./ดล. เพิ่มอัตราการตายในผู้ป่วยสมองบาดเจ็บรุนแรงถึง 3.6 เท่า⁽⁵⁹⁾ จึงมีความพยายามควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวดด้วยอินซูลินในผู้ป่วย TBI การศึกษามากมายพบว่า การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด 80–120 มก./ดล. ไม่มีผลต่อผลการรักษาทางระบบประสาท หรืออัตราการตายของผู้ป่วยเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมระดับน้ำตาลแบบเดิม (ระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 180 มก./ดล.) แต่พบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมากกว่า^(60, 61) สอดคล้องกับการศึกษาของ Oddo และคณะ⁽⁶²⁾ พบว่าการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวดด้วยอินซูลิน (ระดับน้ำตาลในเลือด 80–120 มก./ดล.) มีผลต่อเมตาบอลิซึมของ

น้ำตาลในสมอง ทำให้สมองขาดน้ำตาล และเกิดภาวะขาดพลังงาน (energy crisis) ได้ นอกจากนี้การศึกษาสารชีวเคมี microdialysis จากสมองของผู้ป่วยสมองบาดเจ็บรุนแรงที่มี oxidative metabolism เสีย (L/P ratio ตั้งแต่ 25 ขึ้นไป) พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ทำให้ระดับน้ำตาลในสมองลดลงถึงค่าวิกฤต (critical threshold) 14.42–18.02 มก./ดล. ดังนั้นควรระวังการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย⁽⁶³⁾ อย่างไรก็ตาม แม้แต่แนวทางปฏิบัติจาก brain trauma foundation⁽⁶⁴⁾ ในปี ค.ศ. 2017 ยังไม่มีคำแนะนำเรื่องระดับน้ำตาลในเลือดที่เหมาะสม หรือระดับน้ำตาลที่ควรรักษาด้วยอินซูลิน จึงมีเพียงการศึกษาที่แนะนำจากผู้เชี่ยวชาญว่า การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในช่วง 140–180 มก./ดล. น่าจะเหมาะสมและความปลอดภัยในผู้ป่วย TBI^(61, 65-67)

3. ผู้ป่วยเลือดออกใต้ชั้นเนื้อเยื่อจากหลอดเลือดสมองโป่งพองแตก (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)

มีการศึกษา meta analysis ที่รวบรวม 17 การศึกษาประกอบด้วยผู้ป่วย aSAH 4,095 ราย พบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (มากกว่า 115–200 มก./ดล.) เกี่ยวข้องกับผลการรักษาไม่ดี⁽⁶⁸⁾ โดยผู้ป่วย aSAH พบภาวะน้ำตาลในเลือดสูงได้จากภาวะเครียด และการตอบสนองจากการอักเสบ (inflammatory response) นอกจากนี้ยังพบว่าในช่วงแรกของ aSAH (acute phase) พบการทำงานของ hypothalamus ผิดปกติด้วย⁽⁶⁹⁾ จึงมีการศึกษาเรื่องการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวดด้วยอินซูลินในผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวนมาก ซึ่งพบว่าควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด 80–120 มก./ดล. หรือน้อยกว่า 120 มก./ดล. สามารถลดอัตราการติดเชื้อได้ แต่ไม่มีผลต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองหดเกร็ง (cerebral vasospasm) ผลการรักษาทางระบบประสาทและอัตราการตาย นอกจากนี้ยังทำให้พบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้บ่อยขึ้น^(50, 70, 71)

ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปว่าควรควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเท่าใดในผู้ป่วย aSAH มีผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้เริ่มใช้อินซูลินเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 140 มก./ดล.⁽⁷²⁾ และการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวด (80–120 มก./ดล.) อาจมีประโยชน์ในช่วงสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ได้แก่ ขณะผ่าตัดหนีบหลอดเลือดสมองโป่งพองชั่วคราว (temporary clipping of aneurysm) หรือขณะหลอดเลือดสมองโป่งพองแตก^(29, 70, 71) โดยยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนให้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวดในช่วงภายหลังการผ่าตัด⁽²⁹⁾ นอกจากนี้ มีการศึกษาแนะนำว่า ไม่ควรให้ระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 90 มก./ดล. เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับการเกิดผลการรักษาทางระบบประสาทไม่ดีเพิ่มขึ้น โดยผู้วิจัยอธิบายว่า ระดับน้ำตาลในเลือด 90 มก./ดล. อาจเพียงพอในสมองภาวะปกติ แต่อาจน้อยเกินไปในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากพบว่าสมองบาดเจ็บจาก aSAH มีการใช้น้ำตาลเพิ่มขึ้น⁽⁷³⁾

4. ผู้ป่วยเลือดออกในสมอง (intracerebral hemorrhage, ICH)

มีการศึกษาในผู้ป่วยเลือดออกในสมอง พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 140–154 มก./ดล. มีส่วนทำให้อัตราตายที่ 30 วัน และผลการรักษาไม่ดีเพิ่มขึ้น⁽⁷⁴⁻⁷⁷⁾ และการลดระดับน้ำตาลในเลือด สามารถลดการขยายตัวของก้อนเลือดออกในสมอง และลดการเกิดผลการรักษาไม่ดีได้⁽⁷⁴⁾ ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลมากเพียงพอที่จะแนะนำระดับน้ำตาลในเลือดเป้าหมาย และมีข้อมูลจำนวนมากพบว่า การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวดด้วยอินซูลิน อาจทำให้ระดับน้ำตาลในสมองลดลงถึงระดับวิกฤตได้เมื่อมีภาวะสมองบาดเจ็บ⁽⁶²⁾

สมาคมโรคหัวใจและสมาคมอัมพาตของสหรัฐอเมริกา (american heart association/american stroke association, AHA/ASA) ออกแนวทางปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยเลือดออกในสมองในปี ค.ศ. 2015 แนะนำเพียงให้มีการตรวจติดตามระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยกลุ่มนี้เสมอ และควรหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำและสูง โดยไม่มีการกำหนดระดับน้ำตาลในเลือดไว้⁽⁷⁸⁾ ดังนั้นจากข้อมูลในปัจจุบันจึงมีผู้เชี่ยวชาญแนะนำว่า ควรรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดสูงด้วยอินซูลิน เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 150 มก./ดล.^(12, 79)

5. ผู้ป่วยสมองขาดเลือด (ischemic stroke)

มีการศึกษาในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน พบว่าในกลุ่มที่มีระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 121–144 มก./ดล. มีผลการรักษาทางระบบประสาทไม่ดีกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ⁽⁸⁰⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดตอนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (admission) มากกว่า 180 มก./ดล. เป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองภายหลังสมองขาดเลือดเฉียบพลัน และผลการรักษาทางระบบประสาทไม่ดีหลังจากออกจากโรงพยาบาล 3 เดือน⁽⁸¹⁾ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่ให้ผลขัดแย้งกันว่า ภาวะน้ำตาลในเลือดไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดเลือดออกในสมองภายหลังสมองขาดเลือดด้วย⁽⁸²⁾ มีการศึกษาจำนวนมากเรื่องการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวดด้วยอินซูลิน (ระดับน้ำตาลในเลือดเป้าหมาย 70–130 มก./ดล.) พบว่าผลการรักษา อัตราตาย และภาวะแทรกซ้อนไม่แตกต่างกันกับผู้ป่วยที่ควบคุมระดับน้ำตาลน้อยกว่า 200 มก./ดล.⁽⁸³⁻⁸⁵⁾ แม้ว่าอาจพบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวด แต่ไม่พบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเพิ่มอัตราตายและความเจ็บป่วย⁽⁸⁶⁾ สมาคมโรคหัวใจและสมาคมอัมพาตของสหรัฐอเมริกา (american heart association/american stroke association, AHA/ASA) ให้คำแนะนำว่าควรรักษาทั้งภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำและสูงในผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลัน โดยควรควบคุมให้ระดับน้ำตาลในเลือด 140–185 มก./ดล. เหมือนผู้ป่วยวิกฤตอื่น (class IIa, level of evidence C)⁽⁸⁷⁾ ซึ่งสอดคล้องกับคำแนะนำของสมาคมแพทย์ต่อมไร้ท่อและโรคเบาหวานของสหรัฐอเมริกา (american association of clinical endocrinologists and american diabetes association) ที่แนะนำให้ใช้อินซูลินควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด 140–180 มก./ดล.⁽⁸⁸⁾

6. ผู้ป่วยรังสีร่วมรักษาระบบประสาท (interventional neuroradiology)

มีผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นเข้ารับการรักษาด้วยรังสีร่วมรักษาระบบประสาท ได้แก่ การปล่อยขดลวดอุดหลอดเลือดสมองโป่งพอง (aneurysm coiling) การฉีด recombinant tissue plasminogen activator (rTPA) ทางหลอดเลือดแดงภายหลังภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน และการฉีดยาขยายหลอดเลือดเพื่อรักษาภาวะหลอดเลือดสมองหดเกร็ง ซึ่งหัตถการดังกล่าวทำให้สมองเกิดการขาดเลือดเฉียบพลัน หรือมีการเปิดหลอดเลือดเพิ่มการไหลเวียนไปสมองทันที (reperfusion) ได้ มีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มไม่เป็นโรคเบาหวานที่เข้ารับการรักษา rTPA ทางหลอดเลือดแดงเพื่อรักษาสมองขาดเลือดจากหลอดเลือดแดง middle cerebral อดตัน พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดตอนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมากกว่า 180 มก./ดล. มี infarct size ใหญ่กว่า และผลการรักษาไม่ดี⁽⁸⁹⁾ สอดคล้องกับการศึกษาของ Poppe และคณะ⁽⁹⁰⁾ พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดตอนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมากกว่า 144 มก./ดล. ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา rTPA ทาง

หลอดเลือดแดง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง เพิ่มอัตราการตายและผลการรักษาไม่ดี ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง และไม่มีการควบคุมระดับน้ำตาลด้วยอินซูลิน ดังนั้นจากข้อมูลปัจจุบัน จึงแนะนำให้ตรวจติดตามระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยที่เข้ารับรักษาด้วยรังสีร่วมรักษาระบบประสาท และเริ่มควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดด้วยอินซูลินช่วงระหว่างทำหัตถการเมื่อผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 144 มก./ดล.⁽²⁹⁾

ระดับน้ำตาลในเลือดเป้าหมายของผู้ป่วยโรคทางระบบประสาทแต่ละประเภท สรุปรจากหลักฐานดังกล่าวไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2. ระดับน้ำตาลในเลือดเป้าหมายสำหรับผู้ป่วยโรคทางระบบประสาทตามหลักฐานทางการแพทย์ในปัจจุบัน

ผู้ป่วยโรคทางระบบประสาท	ระดับน้ำตาลในเลือดเป้าหมาย (มก./ดล.)
1. เนื้องอกในสมอง	140–180
2. สมองบาดเจ็บ	140–180
3. เลือดออกใต้ชั้นอะแร็กนอยด์จากเส้นเลือดสมองโป่งพองแตก	90–140 (80–120 ในช่วงหนีบเส้นเลือดสมองโป่งพองชั่วคราว หรือขณะเส้นเลือดสมองโป่งพองแตก)
4. เลือดออกในสมอง	80–150
5. สมองขาดเลือด	140–180
6. ผู้ป่วยรังสีร่วมรักษาระบบประสาท	80–144

หมายเหตุ เป็นการสรุปข้อมูลจากการรวบรวมหลักฐานทางการแพทย์ในปัจจุบันเท่านั้น ซึ่งอาจใช้เป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยได้ โดยแนะนำให้พิจารณาตามความเหมาะสม และสภาวะอื่นของผู้ป่วยแต่ละรายด้วย

ความแปรปรวนของระดับน้ำตาลในเลือด (glucose variability)

ระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยแต่ละคนมีความแปรปรวนตลอดเวลาขณะเข้ารับการรักษา โดยอาจเกิดจากหลายปัจจัย ได้แก่ ภาวะเครียด ความปวด การบาดเจ็บ การผ่าตัด และยา⁽⁹¹⁾ มีการศึกษาพบว่า ความแปรปรวนของระดับน้ำตาลในเลือด เป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดผลการรักษาไม่ดีในผู้ป่วยโรคทางระบบประสาททั้งในผู้ป่วย SAH^(73, 92) และผู้ป่วยเลือดออกในสมอง⁽⁹³⁾ โดย Barletta และคณะ⁽⁹²⁾ พบว่าสมองขาดเลือด (cerebral infarction) เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย SAH ที่มีความแปรปรวนของระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 9.52 มก./ดล./ชั่วโมง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า ความแปรปรวนของระดับน้ำตาลในเลือดเป็นปัจจัยเกี่ยวข้องกับภาวะเครียดทางเมตาบอลิซึม (metabolic distress) ในสมองของผู้ป่วย SAH โดยวัดจาก L/P ratio มากกว่า 40⁽⁹⁴⁾ ดังนั้นจึงควรควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคทางระบบประสาทให้อยู่ในช่วงระดับเป้าหมายเพื่อลดการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หรือสูงระหว่างการรักษา

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดขณะผ่าตัด

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดขณะผ่าตัด ควรเริ่มต้นจากการตรวจประเมิน และเตรียมตัวผู้ป่วยก่อนผ่าตัดให้เหมาะสมโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวาน ควรตรวจหาภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวาน การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด รวมถึงโรคประจำตัวอื่น สำหรับผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดแบบนัดหมาย ควรได้รับการดูแลรักษาแบบสหสาขาวิชาชีพ (multidisciplinary team) ก่อนผ่าตัด ซึ่งยังไม่มีแนวทางปฏิบัติหรือคำแนะนำจากการศึกษาขนาดใหญ่ในการดูแลรักษาเรื่องระดับน้ำตาลในเลือดโดยเฉพาะ จำเป็นต้องให้การดูแลรักษาแบบรายบุคคล⁽²⁹⁾ สมาคมแพทย์ต่อมไร้ท่อและโรคเบาหวานของสหรัฐอเมริกาแนะนำว่า ควรตรวจระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยก่อนผ่าตัดอย่างใกล้ชิด⁽⁹⁵⁾ โดยควบคุมให้ระดับน้ำตาลสะสม (hemoglobin A1C, HbA1C) น้อยกว่าร้อยละ 7 ระดับน้ำตาลในเลือดก่อนอาหารเฉลี่ย 90–130 มก./ดล. และระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหารเฉลี่ยน้อยกว่า 180 มก./ดล. ควรจัดให้ผู้ป่วยโรคเบาหวานได้รับการผ่าตัดในช่วงเช้า โดยให้งดยาลดน้ำตาลในเช้าวันผ่าตัด และอาจเลื่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยที่ไม่เร่งด่วนหากยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ดีเพียงพอ แนะนำให้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้ตามเป้าหมายด้วยอินซูลินภายใน 2–3 ชั่วโมงก่อนการผ่าตัด⁽²⁹⁾

การหยดอินซูลินทางหลอดเลือดดำ เป็นวิธีควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดขณะผ่าตัดได้ดีที่สุด โดยมีผสมอินซูลิน 10 ยูนิต ในน้ำเกลือ 100 มล. เพื่อลดโอกาสเกิดความผิดพลาดในการบริหารยา เริ่มให้ขนาด 0.02 ยูนิต/กก./ชั่วโมง ปรับขนาดยาให้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดตามเป้าหมาย ควรตรวจติดตามระดับน้ำตาลในเลือดขณะผ่าตัดทุกชั่วโมง มีตัวอย่างแนวทางการให้อินซูลินขณะผ่าตัดตามตารางที่ 3⁽⁷⁹⁾ และ 4⁽⁷⁹⁾

ตารางที่ 3. แนวทางการให้อินซูลินระหว่างการผ่าตัดกรณีผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 350 มก./ดล. ผู้ป่วยเบาหวานที่มี ketoacidosis หรือ hyperosmolar coma ผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจ หรือผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) ให้หยดอินซูลินทางหลอดเลือดดำ และปรับยาจนได้ระดับน้ำตาลในเลือดเป้าหมาย⁽⁷⁹⁾

ระดับน้ำตาลในเลือด (มก./ดล.)	อัตราการหยดอินซูลินทางหลอดเลือดดำ (ยูนิต/ชั่วโมง)
150–169	2
170–199	3
200–249	4
250–299	6
300–399	8
≥400	10

หมายเหตุ การเปลี่ยนหน่วยระดับน้ำตาลในเลือด มิลลิโมล/ลิตร = มก./ดล. x 0.0555

ตารางที่ 4. แนวทางการให้อินซูลินระหว่างการผ่าตัดกรณีผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 150–350 มก./ดล.⁽⁷⁹⁾

ระดับน้ำตาลในเลือด (มก./ดล.)	ขนาดอินซูลินทางหลอดเลือดดำ (ยูนิต)
≤150	---
151–200	5
201–250	10
251–300	15
301–350	20

หมายเหตุ การเปลี่ยนหน่วยระดับน้ำตาลในเลือด มิลลิโมล/ลิตร = มก./ดล. × 0.0555

นอกจากนี้ยังมีการคำนวณขนาดอินซูลินที่ต้องให้จากระดับน้ำตาลในเลือดที่ตรวจพบจากสูตร⁽⁹⁶⁾
ขนาดอินซูลิน (ยูนิต/ชั่วโมง) = (ระดับน้ำตาลในเลือด-60) × 0.02

ซึ่งมีการศึกษาพบว่า ถ้าให้อินซูลินตามสูตรที่คูณด้วย 0.02 จะทำให้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ตามเป้าหมายร้อยละ 50 ภายใน 3.2 ชั่วโมง และร้อยละ 90 ภายใน 8 ชั่วโมง โดยไม่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำรุนแรง⁽⁹⁶⁾ การให้อินซูลินตามสูตรดังกล่าวสามารถให้ระหว่างผ่าตัดจากการคำนวณเอง หรือใช้ระบบคอมพิวเตอร์ควบคุมก็ได้

กรณีเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ให้หยุดการให้อินซูลิน และอาจให้ 50% dextrose ในน้ำ (D50W) โดยคำนวณจากสูตร⁽⁷⁹⁾

$$\text{ปริมาตร D50W ทางหลอดเลือดดำ (มล.)} = (100 - \text{ระดับน้ำตาลในเลือด}) \times 0.3$$

และให้ตรวจระดับน้ำตาลในเลือดทุก 30 นาที หากยังมีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ให้ D50W อีกครั้ง⁽⁷⁹⁾

การตรวจระดับน้ำตาลในเลือดอาจตรวจได้จากหลายตำแหน่ง ได้แก่ หลอดเลือดแดง หลอดเลือดดำ หรือจากปลายนิ้ว (capillary blood) ควรระมัดระวังในการตรวจเลือดไม่ให้มีการปนเปื้อนจากสารน้ำที่ผู้ป่วย แม้ว่า การตรวจระดับน้ำตาลในเลือดจากห้องปฏิบัติการเป็นมาตรฐานหลัก แต่อาจไม่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยในห้องผ่าตัดที่ไม่อาจรอผลได้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องใช้การตรวจ ณ จุดดูแลผู้ป่วย (point-of-care testing, POCT) ซึ่งอาจมีความแม่นยำไม่มากนัก หรืออาจตรวจจากเครื่องตรวจวัดปริมาณก๊าซในเลือด (blood gas analyzer) ที่มีความแม่นยำมากขึ้น⁽⁹⁷⁾ นอกจากนี้ความถูกต้องจากการตรวจระดับน้ำตาลในเลือดอาจมีผลจากหลายปัจจัย ได้แก่ ชนิดของแผ่นตรวจ (strip) ระดับน้ำตาลในเลือดที่ต่ำมาก ภาวะช็อค ภาวะเลือดไปเลี้ยงอวัยวะส่วนปลายไม่เพียงพอ (peripheral hypoperfusion) และตำแหน่งปลายนิ้วที่เจาะตรวจมีอาการบวม

(ทำให้เกิดการเจือจาง)^(95, 97, 98) ภาวะซีดอาจทำให้อ่านค่าระดับน้ำตาลในเลือดมากเกินไป (overestimate) ได้ถึงร้อยละ 30⁽⁹⁸⁾ ดังนั้นจึงควรมีการปรับเทียบค่าการตรวจระดับน้ำตาลในเลือดจากเครื่องตรวจเป็นประจำ และแปลผลตรวจด้วยความระมัดระวัง

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดภายหลังผ่าตัด หากมีการหยุดอินซูลินทางหลอดเลือดดำ ให้เปลี่ยนเป็นอินซูลินฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous route) โดยควรหยุดอินซูลินทางหลอดเลือดดำต่อประมาณ 2-4 ชั่วโมงภายหลังจากเริ่มให้อินซูลินที่ออกฤทธิ์ยาวฉีดเข้าใต้ผิวหนังครั้งแรก เพื่อป้องกันการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง หรือ diabetic ketoacidosis ส่วนยาลดน้ำตาลสามารถเริ่มให้รับประทานได้พร้อมกับเริ่มรับประทานอาหารมื้อแรกหากไม่มีข้อห้าม⁽⁹⁸⁾

บทสรุป

ระดับน้ำตาลในเลือดมีบทบาทสำคัญต่อผลการรักษาในผู้ป่วยผ่าตัดระบบประสาท การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเป้าหมายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัดในปัจจุบัน ซึ่งแตกต่างกันตามพยาธิสภาพของโรคทางระบบประสาท แต่ที่ทราบแน่ชัดได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำและสูง ทำให้เกิดผลเสียต่อระบบประสาท และผลการรักษาไม่ดี ดังนั้นควรควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยระหว่างการผ่าตัดในอยู่ในเกณฑ์ปกติมากที่สุด โดยมีการตรวจติดตามระดับน้ำตาลในเลือดบ่อยครั้ง เพื่อเฝ้าระวังภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำกรณีใช้อินซูลินในการรักษา ซึ่งการดูแลรักษาน้ำตาลในเลือดนี้ สามารถช่วยลดการเกิดสมองขาดเลือดแบบทุติยภูมิ นอกเหนือจากการขาดเลือดแบบปฐมภูมิจากพยาธิสภาพของผู้ป่วย และการผ่าตัดสมอง ทำให้ผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดระบบประสาทได้รับผลการรักษาดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Atkins JH, Smith DS. A review of perioperative glucose control in the neurosurgical population. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:1352-64.
2. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-32.
3. Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002;59:67-71.
4. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma* 2005;58:47-50.
5. Passero S, Ciacci G, Ulivelli M. The influence of diabetes and hyperglycemia on clinical course after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2003;61:1351-6.
6. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al.

- Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
7. Suh SW, Hamby AM, Swanson RA. Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia* 2007;55:1280-6.
 8. Bilotta F, Giovannini F, Caramia R, Rosa G. Glycemia management in neurocritical care patients: a review. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009;21:2-9.
 9. Benarroch EE. Glycogen metabolism: metabolic coupling between astrocytes and neurons. *Neurology* 2010;74:919-23.
 10. Simpson IA, Carruthers A, Vannucci SJ. Supply and demand in cerebral energy metabolism: the role of nutrient transporters. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1766-91.
 11. Gjedde A, Crone C. Blood-brain glucose transfer: repressive in chronic hyperglycemia. *Science* 1981;214:456-7.
 12. Godoy DA, Napoli MD, Rabinstein AA. Treating hyperglycemia in neurocritical patients: benefits and perils. *Neurocrit Care* 2010;13:425-38.
 13. Bingham EM, Hopkins D, Smith D, Pernetv A, Hallett W, Reed L, et al. The role of insulin in human brain glucose metabolism: an 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study. *Diabetes* 2002;51:3384-90.
 14. Fulham, MJ, Brunetti, A, Aloj, L, Raman, R, Dwyer, AJ, Di Chiro, G. Decreased cerebral glucose metabolism in patients with brain tumors: an effect of corticosteroids. *J Neurosurg* 1995;83:657-64.
 15. Lupi A, Bertagnoni G, Salgarello M, Orsolon P, Malfatti V, Zanco P. Cerebellar vermis relative hypermetabolism: an almost constant PET finding in an injured brain. *Clin Nucl Med* 2007;32:445-51.
 16. Bergsneider, M, Hovda, DA, Shalmon, E, Kelly, DF, Vespa, PM, Martin, NA, Phelps, ME, McArthur, DL, Caron, MJ, Kraus, JF, Becker, DP. Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 1997;86:241-51.
 17. Oertel MF, Schwedler M, Stein M, Wachter D, Scharbrodt W, Schmidinger A, et al. Cerebral energy failure after subarachnoid hemorrhage: the role of relative hyperglycolysis. *J Clin Neurosci* 2007;14:948-54.
 18. Glenn TC, Kelly DF, Boscardin WJ, McArthur DL, Vespa P, Oertel M, et al. Energy dysfunction as a predictor of outcome after moderate or severe head injury: indices of oxygen, glucose, and lactate metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:1239-50.
 19. Rice AC, Zsoldos R, Chen T, Wilson MS, Alessandri B, Hamm RJ, et al. Lactate administration

- attenuates cognitive deficits following traumatic brain injury. *Brain Res* 2002;928:156-9.
20. Schurr A. Lactate, glucose and energy metabolism in the ischemic brain (Review). *Int J Mol Med* 2002;10:131-6.
 21. Schurr A. Bench-to-bedside review: a possible resolution of the glucose paradox of cerebral ischemia. *Crit Care* 2002;6:330-4.
 22. Pellerin L, Magistretti PH. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: A mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *PNAS* 1994;91:10625-9.
 23. Hertz L. Bioenergetics of cerebral ischemia: a cellular perspective. *Neuropharmacology* 2008;55:289-309.
 24. Hutchinson PJ, O'Connell MT, Al-Rawi PG, Maskell LB, Kett-White R, Gupta AK, et al. Clinical cerebral microdialysis: a methodological study. *J Neurosurg* 2000;93:37-43.
 25. Payne RS, Tseng MT, Schurr A. The glucose paradox of cerebral ischemia: evidence for corticosterone involvement. *Brain Res* 2003;971:9-17.
 26. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
 27. Wass CT, Lanier WL. Glucose modulation of ischemic brain injury: review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc* 1996;71:801-12.
 28. Walia S, Sutcliffe AJ. The relationship between blood glucose, mean arterial pressure and outcome after severe head injury: an observational study. *Injury* 2002;33:339-44.
 29. Godoy DA, Napoli MD, Biestro A, Lenhardt R. Perioperative glucose control in neurosurgical patients. *Anesthesiol Res Pract* 2012;2012:690362.
 30. Duckrow RB, Beard DC, Brennan RW. Regional cerebral blood flow decreases during hyperglycemia. *Ann Neurol* 1985;17:267-72.
 31. Kamada H, Yu F, Nito C, Chan PH. Influence of hyperglycemia on oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 activation after focal cerebral ischemia/reperfusion in rats: relation to blood-brain barrier dysfunction. *Stroke* 2007;38:1044-9.
 32. Prado R, Ginsberg MD, Dietrich WD, Watson BD, Busto R. Hyperglycemia increases infarct size in collaterally perfused but not end-arterial vascular territories. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:186-92.
 33. Schlenk F, Graetz D, Nagel A, Schmidt M, Sarrafzadeh AS. Insulin-related decrease in cerebral glucose despite normoglycemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* 2008;12:R9.
 34. Grände PO. The "Lund Concept" for the treatment of severe head trauma—physiological

- principles and clinical application. *Intensive Care Med* 2006;32:1475-84.
35. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American association of clinical endocrinologists and American diabetes association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-31.
 36. Cryer PE, Davis SN, Shamooh H. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1902-12.
 37. Bilotta F, Rosa G. Glucose management in the neurosurgical patient: are we yet any closer? *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:539-43.
 38. Graffagnino C, Gurram AR, Kolls B, Olson DM. Intensive insulin therapy in the neurocritical care setting is associated with poor clinical outcomes. *Neurocrit Care* 2010;13:307-12.
 39. Green DM, O'Phelan KH, Bassin SL, Chang CW, Stern TS, Asai SM. Intensive versus conventional insulin therapy in critically ill neurologic patients. *Neurocrit Care* 2010;13:299-306.
 40. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, Krumholz HM, Masoudi FA, Xiao L, et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:1556-64.
 41. Tews JK, Carter SH, Stone WE. Chemical changes in the brain during insulin hypoglycemia and recovery. *J Neurochem* 1965;12:679-93.
 42. Auer RN. Hypoglycemic brain damage. *Forensic Sci Int* 2004;146:105-10.
 43. Auer RN, Wieloch T, Olsson Y, Siesjö BK. The distribution of hypoglycemic brain damage. *Acta Neuropathol* 1984;64:177-91.
 44. Siesjö BK, Ingvar M, Pelligrino D. Regional differences in vascular autoregulation in the rat brain in severe insulin-induced hypoglycemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983;3:478-85.
 45. Hollinger BR, Bryan RM. Beta-receptor-mediated increase in cerebral blood flow during hypoglycemia. *Am J Physiol* 1987;253:H949-55.
 46. Sieber FE, Derrer SA, Saudek CD, Traystman RJ. Effect of hypoglycemia on cerebral metabolism and carbon dioxide responsivity. *Am J Physiol* 1989;256:H697-706.
 47. Goldfien A, Zileli MS, Despointes RH, Bethune JE. The effects of hypoglycemia on the adrenal secretion of epinephrine and norepinephrine in the dog. *Endocrinology* 1958;62:749-57.
 48. Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, Miller C, Etchepare M, Bergsneider M, et al. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Crit Care*

Med 2006;34:850-6.

49. Bilotta F, Caramia R, Paoloni FP, Delfini R, Rosa G. Safety and efficacy of intensive insulin therapy in critical neurosurgical patients. *Anesthesiology* 2009;110:611-9.
50. Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007;19:156-60.
51. Bilotta F, Caramia R, Cernak I, Paoloni FP, Doronzio A, Cuzzone V, et al. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *Neurocrit Care* 2008;9:159-66.
52. Gruenbaum SE, Guay CS, Gruenbaum BF, Konkayev A, Falegnami A, Qeva E, et al. Perioperative Glycemia Management in Patients Undergoing Craniotomy for Brain Tumor Resection: A Global Survey of Neuroanesthesiologists' Perceptions and Practices. *World Neurosurg* 2021;155:e548-63.
53. Derr RL, Ye X, Islas MU, Desideri S, Saudek CD, Grossman SA. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1082-6.
54. Gruenbaum SE, Toscani L, Fomberstein KM, Ruskin KJ, Dai F, Qeva E, Rosa G, Meng L, Bilotta F. Severe Intraoperative Hyperglycemia Is Independently Associated With Postoperative Composite Infection After Craniotomy: An Observational Study. *Anesth Analg* 2017;125:556-61.
55. Hardy SJ, Nowacki AS, Bertin M, Weil RJ. Absence of an association between glucose levels and surgical site infections in patients undergoing craniotomies for brain tumors. *J Neurosurg* 2010;113:161-6.
56. Rosner MJ, Newsome HH, Becker DP. Mechanical brain injury: the sympathoadrenal response. *J Neurosurg* 1984;61:76-86.
57. Pecha T, Sharma D, Hoffman NG, Sookplung P, Curry P, Vavilala MS. Hyperglycemia during craniotomy for adult traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2011;113:336-42.
58. Salim A, Hadjizacharia P, Dubose J, Brown C, Inaba K, Chan LS, Margulies D. Persistent hyperglycemia in severe traumatic brain injury: an independent predictor of outcome. *Am Surg* 2009;75:25-9.
59. Griesdale DE, Tremblay MH, McEwen J, Chittock DR. Glucose control and mortality in

- patients with severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2009;11:311-6.
60. Finfer S, Chittock D, Li Y, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients with traumatic brain injury: long-term follow-up of a subgroup of patients from the NICE-SUGAR study. *Intensive Care Med* 2015;41:1037-47.
 61. Hermanides J, Plummer MP, Finnis M, Deane AM, Coles JP, Menon DK. Glycaemic control targets after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2018;22:1-11.
 62. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, Badjatia N, Connolly ES, Presciutti M, et al. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Crit Care Med* 2008;36:3233-8.
 63. Magnoni S, Tedesco C, Carbonara M, Pluderi M, Colombo A, Stocchetti N. Relationship between systemic glucose and cerebral glucose is preserved in patients with severe traumatic brain injury, but glucose delivery to the brain may become limited when oxidative metabolism is impaired: implications for glycemic control. *Crit Care Med* 2012;40:1785-91.
 64. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery* 2017;80:6-15.
 65. Bilotta F, Rosa G. Glycemia management in critical care patients. *World J Diabetes* 2012;3:130-4.
 66. Shi J, Dong B, Mao Y, Guan W, Cao J, Zhu R, et al. Review: Traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor. *Oncotarget* 2016;7:71052-61.
 67. Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012;16:R203.
 68. Kruyt ND, Biessels GJ, de Haan RJ, Vermeulen M, Rinkel GJ, Coert B, et al. Hyperglycemia and clinical outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke* 2009;40:e424-30.
 69. Kruyt ND, Biessels GJ, DeVries JH, Luitse MJ, Vermeulen M, Rinkel GJ, et al. Hyperglycemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a potentially modifiable risk factor for poor outcome. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30:1577-87.
 70. Schmutzhard E, Rabinstein AA; Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical care Management of Subarachnoid Hemorrhage.

- Spontaneous subarachnoid hemorrhage and glucose management. *Neurocrit Care* 2011;15:281-6.
71. Thiele RH, Pouratian N, Zuo Z, Scalzo DC, Dobbs HA, Dumont AS, Kassell NF, Nemergut EC. Strict glucose control does not affect mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Anesthesiology* 2009;110:603-10.
 72. Schlenk F, Vajkoczy P, Sarrafzadeh A. Inpatient hyperglycemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation to cerebral metabolism and outcome. *Neurocrit Care* 2009;11:56-63.
 73. Okazaki T, Hifumi T, Kawakita K, Shishido H, Ogawa D, Okauchi M, et al. Blood Glucose Variability: A Strong Independent Predictor of Neurological Outcomes in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Intensive Care Med* 2018;33:189-95.
 74. Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, Novitzke J, Cruz-Flores S, Ehtisham A, et al. Association of serum glucose concentrations during acute hospitalization with hematoma expansion, perihematomal edema, and three month outcome among patients with intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011;15:428-35.
 75. Béjot Y, Aboa-Eboulé C, Hervieu M, Jacquin A, Osseby GV, Rouaud O, et al. The deleterious effect of admission hyperglycemia on survival and functional outcome in patients with intracerebral hemorrhage *Stroke*. 2012;43:243-5.
 76. Stead LG, Jain A, Bellolio MF, Odufuye A, Gilmore RM, Rabinstein A, et al. Emergency Department hyperglycemia as a predictor of early mortality and worse functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010;13:67-74.
 77. Qureshi A, Huang W, Lobanova I, Chandrasekaran PN, Hanley DF, Hsu CY, et al. Effect of Moderate and Severe Persistent Hyperglycemia on Outcomes in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2022;53:1226-34.
 78. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:2032-60.
 79. Godoy DA, Piñero GR, Svampa S, Papa F, Di Napoli M. Hyperglycemia and short-term outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2008;9:217-29.
 80. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prog-

nosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-32.

81. Ahmed N, Dávalos A, Eriksson N, Ford GA, Glahn J, Hennerici M, et al. Association of admission blood glucose and outcome in patients treated with intravenous thrombolysis: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Arch Neurol* 2010;67:1123-30.
82. Meurer WJ, Scott PA, Caveney AF, Majersik JJ, Frederiksen SM, Sandretto A, et al. Lack of association between hyperglycaemia at arrival and clinical outcomes in acute stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Int J Stroke* 2010;5:163-6.
83. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406.
84. Bruno A, Kent TA, Coull BM, Shankar RR, Saha C, Becker KJ, et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial. *Stroke* 2008;39:384-9.
85. Johnston KC, Hall CE, Kissela BM, Bleck TP, Conaway MR; GRASP Investigators. Glucose Regulation in Acute Stroke Patients (GRASP) trial: a randomized pilot trial. *Stroke* 2009;40:3804-9.
86. Baker L, Juneja R, Bruno A. Management of hyperglycemia in acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13:616-28.
87. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al.; Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-711.
88. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-31.
89. Els T, Klisch J, Orszagh M, Hetzel A, Schulte-Mönting J, Schumacher M, et al. Hyperglycemia in patients with focal cerebral ischemia after intravenous thrombolysis: influence on clinical outcome and infarct size. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:89-94.
90. Poppe AY, Majumdar SR, Jeerakathil T, Ghali W, Buchan AM, Hill MD. Admission hyper-

- glycemia predicts a worse outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Diabetes Care* 2009;32:617-22.
91. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36:3008-13.
 92. Barletta JF, Figueroa BE, DeShane R, Blau SA, MaAllen KJ. High glucose variability increases cerebral infarction in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Crit Care* 2013;28:798-803.
 93. Wu YC, Ding Z, Wu J, Wang YY, Zhang SC, Wen Y, et al. Increased glycemic variability associated with a poor 30-day functional outcome in acute intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2018;129:861-9.
 94. Kurtz P, Claassen J, Helbok R, Schmidt JM, Fernandez L, Presciutti M, et al. Systemic glucose variability predicts cerebral metabolic distress and mortality after subarachnoid hemorrhage: a retrospective observational study. *Crit Care* 2014;18:R89.
 95. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32:1119-31.
 96. Davidson PC, Steed RD, Bode BW. Glucomander: a computer-directed intravenous insulin system shown to be safe, simple, and effective in 120,618 h of operation. *Diabetes Care* 2005;28:2418-23.
 97. Kavanagh BP, McCowen KC. Glycemic control in the ICU. *N Engl J Med* 2010;363:2540-6.
 98. Girard M, Schricker T. Perioperative glucose control: living in uncertain times--Continuing Professional Development. *Can J Anaesth* 2011;58:312-20.