

Il controllo farmacologico dei valori pressori e dell'iperglicemia nella fase acuta dell'emorragia cerebrale

Pharmacological control of blood hypertension and hyperglycemia
in acute phase of intracerebral haemorrhage

Giancarlo Landini¹, Luca Masotti²

¹ UO Medicina Interna, Ospedale Santa Maria Nuova, Firenze

² UO Medicina Interna, Ospedale di Cecina, ASL 6 Livorno

Abstract

Blood hypertension and hyperglycemia are both risk factors for intracerebral haemorrhage (ICH) and negative prognostic factors of mortality and functional disability when occur in the acute phase of ICH. However, the intensive treatment of both these conditions has not clearly shown positive effects in reducing mortality and morbidity. Two recent clinical trials (INTERACT and ATACH) have shown that the aggressive lowering of systolic blood pressure (target 140 mmHg) may reduce the hematoma enlargement without increasing the risk of ischemic events due to lowering of the cerebral perfusion pressure, neurological deterioration, worsening of the life quality and disability. Intensive treatment of hyperglycemia has been associated to an increase of the risk of hypoglycemia with secondary increased risk of mortality. Blood pressure and glycemia should be monitored during the acute phase of ICH, but optimal strategies and targets still remain unclear.

Keywords

Blood hypertension; Hyperglycemia; Diabetes; Intracerebral haemorrhage; Acute treatment; Insulin

Corresponding author

Dott. Giancarlo Landini

E-mail: giancarlo.landini@asf.toscana.it

Disclosure

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di tipo finanziario in merito ai temi trattati nel presente articolo

Introduzione

L'emorragia cerebrale intraparenchimale (EIC) rappresenta un evento temibile nella pratica clinica per l'elevato tasso di mortalità e morbilità che ne derivano.

L'ipertensione arteriosa e l'iperglicemia sono strettamente collegate all'EIC in un rapporto bidirezionale; da un lato ipertensione arteriosa e diabete mellito rappresentano condizioni favorevoli all'EIC, dall'altro molti pazienti con EIC presentano, nella fase acuta, aumenti della pressione arteriosa e della glicemia che rappresentano fattori prognostici negativi [1-4].

L'EIC spontanea si verifica principalmente in soggetti affetti da ipertensione arteriosa e/o da angiopatia amiloide, sulla quale l'ipertensione arteriosa può a sua volta favorire la rottura vascolare [1]. L'ipertensione arteriosa favorisce la rottura delle arteriole cerebrali in zone affette da lipoalinosi, marker anatomico-patologico di danno cronico secondario appunto all'ipertensione arteriosa, che provoca la formazione di micro-aneurismi definiti di Charcot-Bouchard che rappresentano punti di minor resistenza [1,2]. Le sedi di EIC principalmente favorite dall'ipertensione arteriosa sono rappresentate dai nuclei della base e dal talamo (EIC in sede tipica), dal tronco encefalo e dal cervelletto [1,2]. La Figura 1 evidenzia due casi di EIC spontanea in sede tipica (nucleo-capsulare) in pazienti ipertesi.

L'autoregolazione del flusso ematico cerebrale rappresenta il meccanismo fisiologico essenziale per il mantenimento di un costante apporto metabolico al cervello. Come già dimostrato circa cinquanta anni fa da Lassen, per valori di pressione arteriosa media (PAM) compresi tra 60 mmHg e 150 mmHg, il flusso ematico cerebrale è mantenuto costante attraverso la variazione delle resistenze vascolari cerebrali [5,6]. Una volta raggiunti i limiti di autoregolazione, le resistenze vascolari cerebrali non possono ulteriormente sopportare ulteriori variazioni e il cervello diviene "passivo" ai cambiamenti di PAM (Figura 2) [5,6]. In pazienti con stroke, trauma cranico, arresto cardiaco e ipertensione arteriosa il meccanismo autoregolatorio risulta deficitario [6]. In questi pazienti le variazioni di PAM possono comportare conseguenti alterazioni nel flusso ematico cerebrale con conseguenti danni cerebrali. Que-

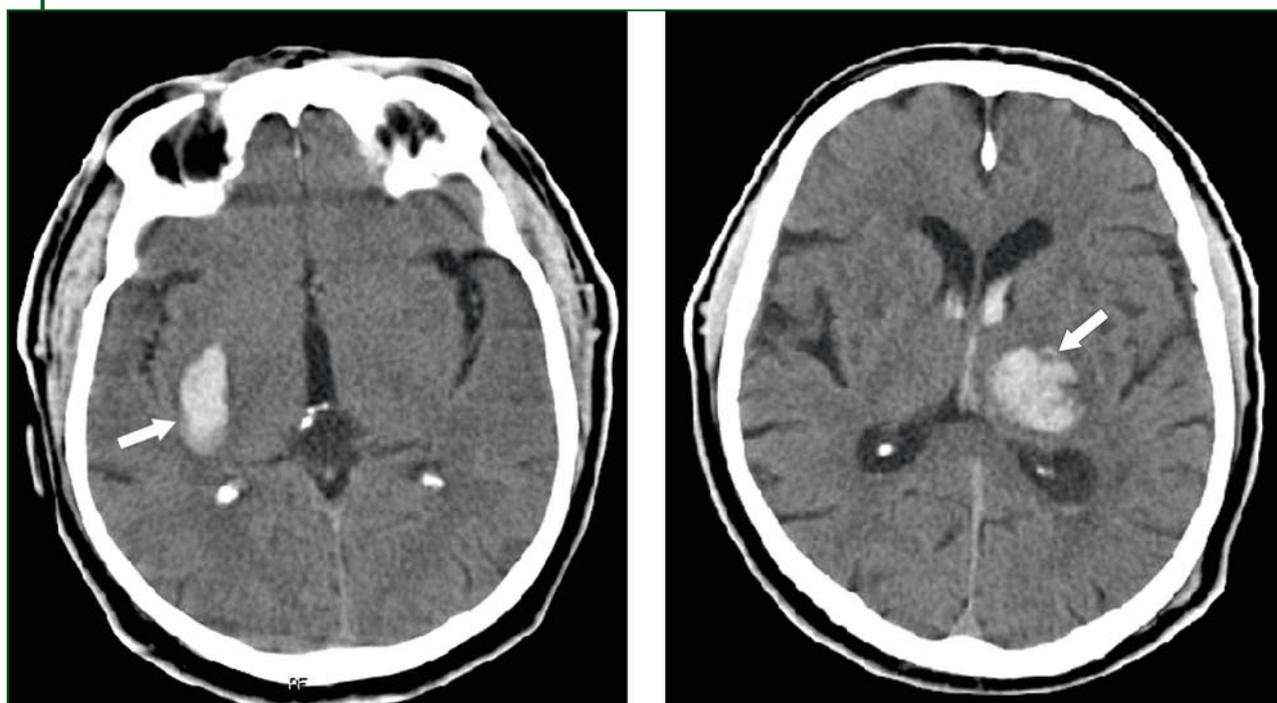


Figura 1. Due casi di EIC spontanea in sede tipica (nucleo-capsulare, profonda)

ste nozioni fisiopatologiche aiutano a spiegare la curva J di mortalità che si verifica in pazienti con ipertensione arteriosa in trattamento e in pazienti con patologie acute che si associano a incrementi della pressione arteriosa, come lo stroke ischemico. La mortalità incrementa ai due estremi della curva J, quindi per valori elevati e bassi di pressione arteriosa [7].

Valori elevati di pressione arteriosa sistolica (PAS) sono frequentemente riscontrati in pazienti con EIC. In uno studio osservazionale su più di 45.000 pazienti con EIC il 75% presentava valori di PAS > 140 mmHg e il 20% > 180 mmHg [8]. Non sono noti chiaramente i meccanismi per cui si verifica un innalzamento dei valori di PAS nelle fasi acute dell'EIC; sembra tuttavia implicata l'attivazione di vari sistemi o meccanismi: l'alterazione della risposta simpatico-parasimpatica con rilascio massivo di catecolamine, renina-angiotensina, glicocorticoide, il riflesso di Cushing-Kocher (compressione sul tronco encefalico), l'aumento della pressione intracranica, il rilascio di *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) e, non da ultima, l'ipertensione arteriosa non trattata [7].

I valori di PAS nell'EIC sono generalmente più elevati rispetto ai pazienti con stroke ischemico e persistono per molti giorni dopo l'evento acuto [7]. Elevati livelli di PAS nell'EIC si associano a un rischio di mortalità raddoppiato rispetto a valori di PAS nei limiti di normalità, contribuiscono alla persistenza del sanguinamento cerebrale, all'espansione dell'ematoma e alla recidiva di sanguinamento [1,2,4,9]. Nonostante i risultati di alcuni trial clinici finalizzati allo studio dell'autoregolazione del flusso cerebrale nei pazienti con EIC sembrano dimostrare che essa è conservata [10], altri studi dimostrano che l'autoregolazione è alterata, specie nelle zone circostanti all'ematoma, e ciò si associa a outcome negativo [11-13]. Da ciò derivano le controversie relative al trattamento antipertensivo nella fase acuta dell'EIC. La riduzione della pressione arteriosa potrebbe, infatti, ridurre significativamente il flusso ematico cerebrale, danneggiandone ulteriormente l'autoregolazione, con possibilità di determinare fenomeni di ischemia cerebrale. Valori elevati di glicemia sono frequentemente riscontrati nella fase acuta di patologie critiche, aumentando il rischio di prognosi avversa soprattutto nei pazienti precedentemente non diabetici [14]. Nelle patologie acute si verifica l'attivazione di plurimi meccanismi che conducono alla cosiddetta iperglicemia da stress, che si verifica anche in soggetti non precedentemente diabetici. La risposta allo stress rappresenta una complessa interazione di ormoni contro-regolatori, citochine e modificazioni della sensibilità all'insulina. Glucagone, adreanlina e noradrenalina, cortisolo e ormone della crescita incrementano la gluconeogenesi e la glicogenolisi, aumentando la produzione glicemica. L'incremento del fattore di necrosi tumorale alfa può contribuire all'incremento della glicemia attraverso l'attivazione di gluconeogenesi e glucagone. Nonostante l'aumento di insulina, i meccanismi dello stress indotto dalla patologia acuta comportano un ridotto uptake cellulare del glucosio attraverso il deficit del mediatore del trasporto glicidico Glut-4. Ciò favorisce l'insulino-resistenza. L'uptake glicidico non insulino dipendente viene favorito attraverso l'incremento nella produzione di citochine che inducono l'attivazione del mediatore Glut-1, ma ciò provoca l'incremento del metabolismo ossidativo rispetto a quello non ossidativo. Contribuiscono all'iperglicemia anche fattori esogeni, spesso iatrogeni, quali l'uso di corticosteroidi, simpaticomimetici, immunosoppressori, cristalloidi contenenti glucosio, deplezione di volume, insufficiente apporto di insulina, allettamento, nutrizione parenterale o enterale. La crisi metabo-

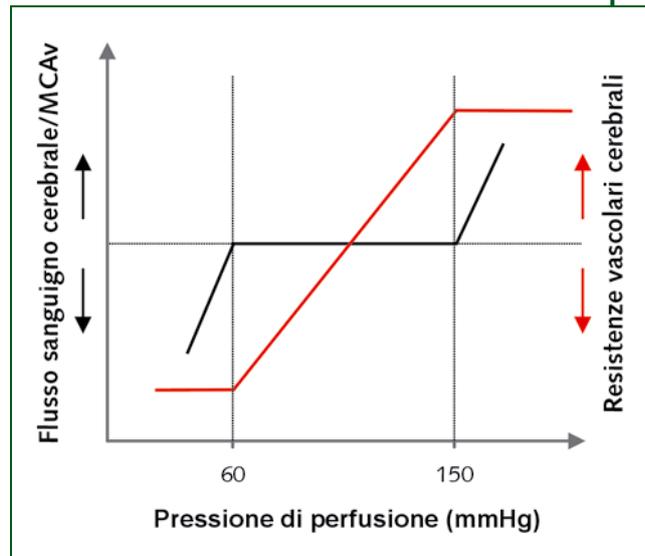


Figura 2. Schema dell'autoregolazione del flusso ematico cerebrale [6]

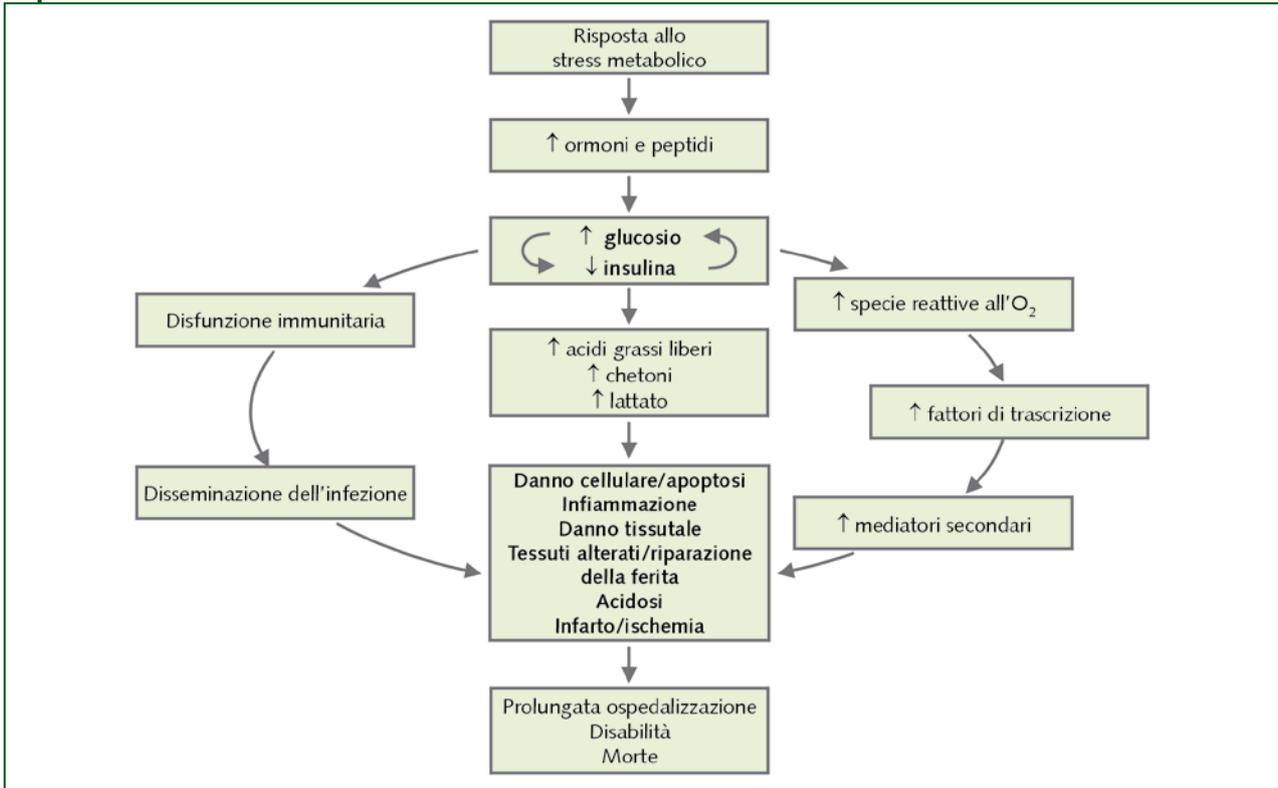


Figura 3. Fisiopatologia dell'iperglicemia da stress. Concetto di *diabetes of injury* [17]

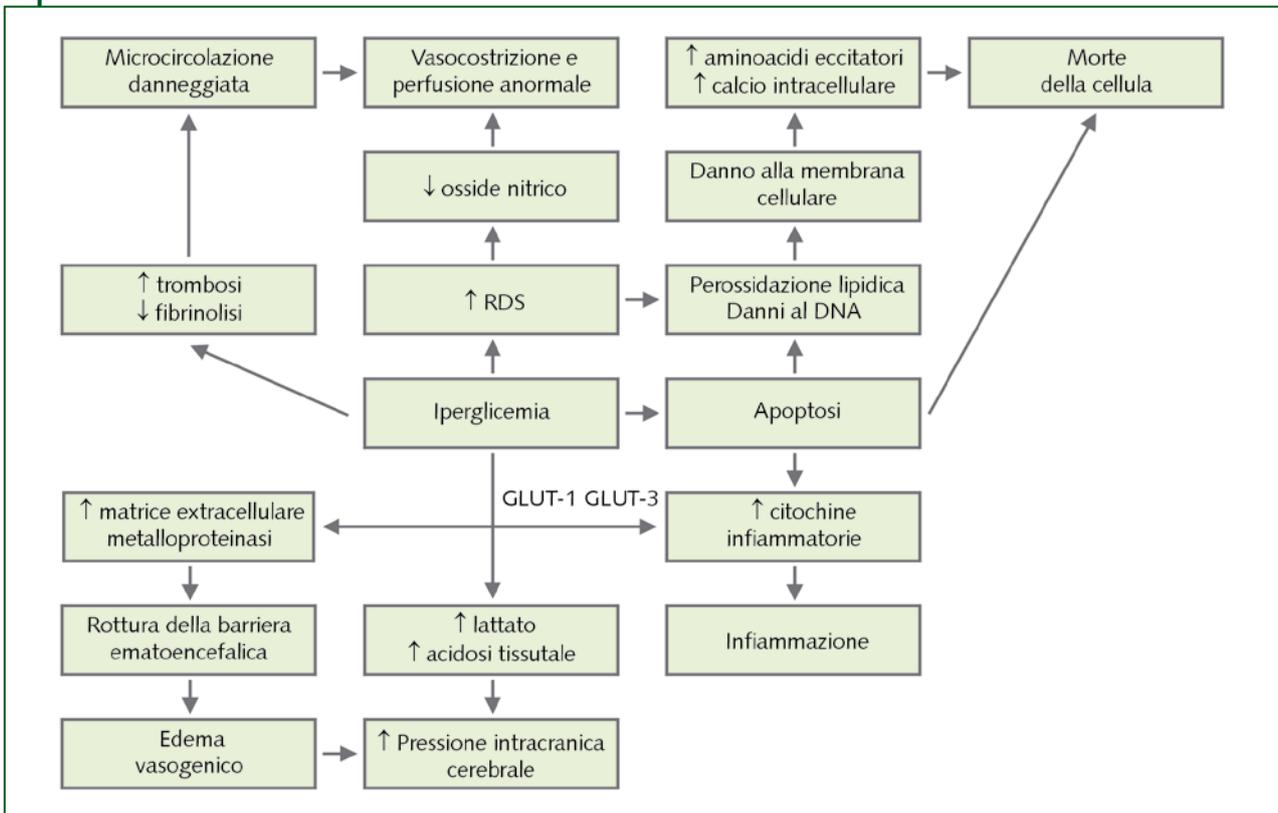


Figura 4. Meccanismi di danno cerebrale da iperglicemia [19]

lica indotta dallo stress provoca danno endoteliale che facilita l'accumulo di glucosio endocellulare con la produzione di radicali liberi dell'ossigeno, la vaso-permeabilità capillare, l'angiogenesi, l'occlusione capillare, l'infiammazione e l'apoptosi cellulare [14-17]. In ultima analisi si verifica la condizione definita *diabetes of injury* presente nei pazienti critici chirurgici e medici [14-17]. La Figura 3 evidenzia i possibili meccanismi che entrano in gioco nell'innalzamento dei valori glicemici nei pazienti con patologia critica. Questi meccanismi deleteri si esplicano anche e soprattutto a livello cerebrale; la Figura 4 evidenzia i possibili meccanismi del danno cerebrale indotto dall'iperglicemia [17].

Solo il 20% circa dei pazienti con stroke acuto ha valori glicemici normali [18]. I cambiamenti glicemici, sia nella direzione dell'iperglicemia sia in quella della ipoglicemia, sono deleteri per i pazienti con patologia cerebrale acuta sia ischemica sia emorragica [18]. La presenza di iperglicemia nelle prime 72 ore dell'EIC si associa a deterioramento del deficit neurologico, espansione dell'ematoma, elevati livelli di PAS, shift della linea mediana, incremento della mortalità a 30 giorni e prolungamento della degenza ospedaliera [18-22]. La maggior correlazione tra iperglicemia e outcome sfavorevole nell'EIC è risultata per valori glicemici > 164 mg/dl [20]. Associazione tra iperglicemia e outcome negativo è stata riscontrata anche nell'emorragia subaracnoidea [3].

Management dell'ipertensione arteriosa nella fase acuta dell'EIC

Uno dei principali dilemmi terapeutici nell'ambito della EIC in fase acuta è quello del trattamento dell'ipertensione arteriosa; se da un lato, infatti, la sua riduzione può diminuire il sanguinamento cerebrale, dall'altro questa riduzione può favorire l'ischemia nelle zone compresse dall'ematoma cerebrale, come è evidente dalla già descritta curva J relativa all'autoregolazione cerebrale [6,7]. La Tabella I riporta le indicazioni per la gestione della pressione arteriosa nell'EIC suggerite da *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) [23] e SPREAD [24]. Nella fase acuta dell'EIC è generalmente preferibile la somministrazione endovenosa dei farmaci antipertensivi, specie se i valori di PAS sono estremamente elevati. La Tabella II riporta i farmaci a somministrazione endovenosa più utilizzati e indicati.

Valori pressori	Trattamento
PAS > 200 mmHg o PAM > 150 mmHg	Considerare trattamento aggressivo mediante infusione endovenosa di farmaci antipertensivi con controllo frequente della PA*
PAS > 180 mmHg o PAM > 130 mmHg e segni di ipertensione endocranica	Prendere in considerazione il monitoraggio della pressione intracranica e considerare l'infusione continua o intermittente di farmaci antipertensivi endovena, mantenendo la pressione di perfusione cerebrale \geq 60 mmHg**
PAS > 180 mmHg o PAM > 130 mmHg e assenza di segni di ipertensione endocranica	Considerare l'abbassamento non aggressivo della PA (target PAM 110 mmHg o PA 160/90 mmHg) mediante infusione continua o intermittente di farmaci antipertensivi endovena e controlli della PA ogni 15 minuti***

Tabella I. Indicazioni sul monitoraggio della pressione arteriosa nella fase acuta dell'ICH proposte dalla *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA)

PA = pressione arteriosa; PAM = pressione arteriosa media; PAS = pressione arteriosa sistolica

* Le linee guida SPREAD (grado di raccomandazione D) indicano in questo caso l'infusione di nitroprussiato e monitoraggio ogni 5 minuti

** Le linee guida SPREAD (grado di raccomandazione D) indicano in questo caso di mantenere la pressione di perfusione cerebrale tra 60 e 80 mmHg e di infondere labetalolo, urapidil, nitroprussiato o furosemide a basse dosi

*** Le linee guida SPREAD riportano identica raccomandazione

Farmaco	Meccanismo d'azione	Dose	Avvertenze
Labetalolo	Alfa e beta bloccante	20-80 mg in bolo ogni 10 minuti fino a un max di 300 mg seguito da infusione 0,5-2,0 mg/min	Controindicato nei pazienti con scompenso cardiaco acuto Effetti collaterali: bradicardia, scompenso cardiaco, broncospasmo, ipotensione
Urapidil	Alfa bloccante centrale	10-50 mg bolo, seguito da 0,1-0,5 mg/min infusione	Controindicato nei pazienti con cardiopatia ischemica
Nitroprussiato di sodio	Vasodilatatore diretto arterioso e venoso	0,25-10 µg/kg/min infusione	Controindicato nei pazienti con segni di ipertensione endocranica Effetti collaterali: ipertensione endocranica, ischemia miocardica, ipotensione
Nitroglicerina	Rilascio di nitrossido (NO)	10 µg/min	Controindicato nei pazienti con segni di ipertensione endocranica Effetti collaterali: ipertensione endocranica, ischemia miocardica, tossicità da tiocianati, ipotensione
Nicardipina	Calcio-antagonista	5-15 mg/h infusione	Controindicato nella stenosi aortica severa, cardiopatia ischemica Effetti collaterali: ischemia miocardica, ipotensione

Tabella II. Principali farmaci utilizzabili per via endovenosa per il management dell'ipertensione arteriosa nella fase acuta dell'ICH

Negli ultimi anni sono stati pubblicati i risultati di due trial clinici che potrebbero aprire la strada a nuovi atteggiamenti nella gestione pratica dell'ipertensione arteriosa nella fase acuta dell'EIC.

Il trial INTERACT (*Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial*) rappresenta un fondamentale studio pilota che dimostra come la riduzione intensiva e aggressiva della PAS con target 140 mmHg a partire dalla prima ora ed entro le prime sei ore dopo l'EIC e mantenuta almeno nelle prime 24 ore attraverso l'infusione farmacologica antipertensiva endovenosa, possa ridurre l'espansione dell'ematoma cerebrale senza incremento dei segni di deterioramento neurologico, peggioramento della disabilità e della qualità della vita rispetto a pazienti trattati in maniera meno aggressiva con obiettivo target di 180 mmHg [7,25].

Un altro studio, ATACH (*Anthypertensive Treatment in Acute Cerebral Haemorrhage*), conferma in 80 pazienti come la riduzione della PAS mediante l'infusione di un calcio-antagonista, nicardipina, possa essere fattibile e sicura [26]. Recentemente l'analisi post-hoc dell'ATACH ha evidenziato che sebbene i regimi di terapia più aggressivi (target di PAS = 140-110 mmHg) determinino una netta riduzione, rispetto a regimi terapeutici meno aggressivi (target = 200-170 mmHg), di espansione dell'ematoma > 33% (17% vs 32%), edema peri-ematoma (40% vs 61%), severa disabilità a 3 mesi identificata in punteggio 4-6 alla scala di Rankin modificata (38% vs 46%) [27], tale riduzione non raggiunge la significatività statistica. Occorre comunque sottolineare che l'obiettivo dell'ATACH era esclusivamente, nel suo disegno, la fattibilità della somministrazione endovenosa di nicardipina [26]. Pertanto questo studio potrebbe porre le basi per ulteriori studi multicentrici.

I dati di questi due studi clinici, seppur di potenziale notevole impatto nella pratica clinica, devono essere presi ancora con le dovute cautele; in particolare target pressorio, durata della terapia infusione e riflesso sull'outcome funzionale rimangono aspetti non chiariti. È comunque da sottolineare come l'AHA/ASA indichi nella proprie linee guida, con una raccomandazione di grado IIa e livello di evidenza B, che in pazienti con PAS compresa tra 150 e 220 mmHg, la riduzione a valori di 140 mmHg è probabilmente sicura [23].

Management dell'iperglicemia nella fase acuta dell'EIC

Il corretto management dell'iperglicemia nella fase acuta dell'EIC non è ancora definitivamente chiarito. Le più recenti linee guida relative all'EIC prodotte dall'*American Stroke Association* (ASA) indicano che è raccomandabile monitorare la glicemia e mantenere valori di normoglicemia (grado di raccomandazione I, livello di evidenza C), ma non è indicato quale sia la migliore strategia per ottenerla [23]. Le linee guida europee (*European Stroke Initiative*, EUSI) indicano che è desiderabile trattare i valori di iperglicemia quando risultano ≥ 180 mmHg e ciò è valido sia per lo stroke ischemico che per quello emorragico [28]. La terapia insulinica è da preferire nella maggioranza dei pazienti ospedalizzati per patologie acute critiche [17]. Secondo le più recenti linee guida dell'*American Diabetes Association* (ADA) e *American Associations of Clinical Endocrinologists* (AAACE) il range glicemico desiderabile nel paziente critico non chirurgico è compreso tra 140 e 180 mg/dl [29]. Infatti, dopo promettenti risultati in termini di riduzione della mortalità ottenuti, in pazienti ricoverati in terapie intensive chirurgiche, con schemi intensivi di infusione insulinica finalizzati al mantenimento dell'euglicemia (60-110 mg/dl) confrontati con terapia insulinica convenzionale non aggressiva finalizzata al mantenimento di valori glicemici compresi tra 180 e 200 mg/dl [30], successivi trial clinici hanno fallito nel confermare questi vantaggi [31,32]. La recente pubblicazione del trial NICE-SUGAR (*Normoglycemia in Intensive Care Evaluation Survival Using Glucose Algorithm Regulation*), che ha confrontato la terapia insulinica intensiva con target 80-110 mg/dl contro terapia insulinica convenzionale con target 140-180 mg/dl, ha chiaramente dimostrato questo fallimento con l'evidenza, peraltro, di un incremento significativo di ipoglicemie nel braccio del trattamento insulinico intensivo [32]. Una recente meta-analisi, che ha incluso il già citato NICE-SUGAR, per un totale di 13.000 pazienti, ha concluso che la terapia insulinica intensiva ha un effetto favorevole in termini di riduzione di mortalità e morbilità solo nei pazienti critici chirurgici [33]. La principale complicanza della terapia insulinica intensiva è quella dell'ipoglicemia che è aumentata di 6 volte rispetto a regimi di terapia insulinica convenzionale [34]. Recentemente sono state pubblicate le raccomandazioni dell'*American College of Physicians* (ACP) sul management dell'iperglicemia nel paziente critico, che indicano di non utilizzare strategie di terapia insulinica intensiva nel paziente non chirurgico [35].

Anche nel paziente con stroke, trial clinici hanno confermato la non superiorità della terapia insulinica intensiva rispetto alla terapia convenzionale. In particolare il recente trial multicentrico randomizzato controllato GIST-UK (*United Kingdom Glucose Insulin in Stroke*), studio di confronto tra somministrazione di glucosio-potassio-insulina per almeno 24 ore in pazienti con glicemia all'ingresso compresa tra 100 e 300 mg/dl con l'obiettivo di mantenere i valori glicemici tra 70 e 110 mg/dl vs infusione di soluzione salina fisiologica, ha fallito nel dimostrare la superiorità nel braccio di trattamento in termini di mortalità e disabilità a 3 mesi e anzi ha dimostrato un significativo incremento delle complicanze ipoglicemiche secondarie al trattamento insulinico intensivo ma nessun effetto sulla mortalità a tre mesi [36].

È peraltro da sottolineare che il GIST-UK ha avuto difficoltà nell'arruolamento dei pazienti e il numero dei pazienti arruolati (circa 1.000) è risultato inferiore a quello previsto del *sample size* per il raggiungimento degli obiettivi. Ciò, associato al fatto che i valori di PAS nel braccio di trattamento sono risultati significativamente inferiori potendo comportare un fattore di confondimento nell'analisi statistica, deve essere tenuto in ferma considerazione nell'interpretazione dei risultati e del conseguente fallimento verificatosi [36].

Glicemia (mg/dl)	Dose insulina pronta	Glicemia	Infusione di insulina pronta UI/h
< 150	-	150-169	2
151-200	5	170-199	3
200-250	10	200-249	4
251-300	15	250-299	6
301-350	20	300-399	8
-	-	> 400	10

Tabella III. Esempio di schema di terapia insulinica intensiva [19]

Gli studi relativi alla gestione dell'iperglicemia nell'EIC sono pochi e generalmente basati su schemi derivati dal paziente con patologie di tipo chirurgico o ricoverati in terapie intensive.

Un recente studio di Godoy e colleghi nel paziente con EIC spontanea conferma che la terapia insulinica somministrata con lo scopo di normalizzare i valori glicemici, quando eccessivi, con target 140-150 mg/dl, non determina una riduzione della mortalità a 30 giorni [19].

La Tabella III mostra lo schema di trattamento insulinico proposto nello studio di Godoy e colleghi.

Conclusioni

Elevati livelli di pressione arteriosa e glicemia sono presenti in molti pazienti con EIC in fase acuta. Rappresentano fattori prognostici negativi in termini di mortalità, deterioramento neurologico, disabilità e morbilità. Nonostante questo concetto sia ben recepito da linee guida sull'argomento, il corretto management di queste problematiche non è ancora definitivamente chiarito. Se da un lato evidenze scientifiche recenti indicano che, contrariamente a quanto ritenuto nel passato, una aggressiva riduzione dei valori pressori a valori di sistolica ≤ 140 mmHg potrebbe essere sicura ed efficace, dall'altro il trattamento aggressivo dell'iperglicemia per ottenere l'euglicemia potrebbe rivelarsi uno svantaggio più che un vantaggio per l'alto rischio di ipoglicemia secondaria con conseguente aumento della mortalità. Futuri studi dovranno chiarire al meglio le zone d'ombra di queste problematiche. Ad oggi è comunque raccomandabile l'attento e stretto monitoraggio dei valori pressori e glicemici nelle fasi acute dell'EIC.

Bibliografia

1. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Eng J Med* 2001; 344: 1450-60
2. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 2009; 373: 1632-44
3. Rincon F, Mayer SA. Novel therapies for intracerebral hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 94-100
4. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr, et al; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010; 41: 2108-29
5. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 1959; 39: 183-238
6. Lucas JE, Chieh Tzeng Y, Galvin SD, Thomas KN, Ogoh S, Ainslie PN. Influence of changes in blood pressure on cerebral perfusion and oxygenation. *Hypertension* 2010; 55: 698-705
7. Geeganage CM, Bath PMW. Relationship between therapeutic changes in blood pressure and outcomes in acute stroke. A metaregression. *Hypertension* 2009; 54: 775-81
8. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MF, Kirmani JF, Hussein HM, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 32-8
9. Arima H, Anderson CS, Wang JG, Huang Y, Heeley E, Neal B, et al; Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial Investigators. Lower treatment blood pressure is associated with greatest reduction in hematoma growth after acute intracerebral hemorrhage. *Hypertension* 2010; 56: 852-8

10. Powers WJ, Zazulia AR, Videen TO, Adams RE, Yundt KD, Aiyagari V, et al. Autoregulation of cerebral blood flow surrounding acute (6 to 22 hours) intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001; 57: 18-24
11. Diedler J, Karpel-Massler G, Sykora M, Poli S, Sakowitz OW, Veltkamp R, et al. Autoregulation and brain metabolism in the perihematomal region of spontaneous intracerebral hemorrhage: an observational pilot study. *J Neurol Sci* 2010; 295: 16-22
12. Diedler J, Sykora M, Rupp A, Poli S, Karpel-Massler G, Sakowitz O, Steiner T. Impaired cerebral vasomotor activity in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009; 40: 815-9
13. Reinhard M, Neunhoeffler F, Gerds TA, Niesen WD, Buttler KJ, Timmer J, et al. Secondary decline of cerebral autoregulation is associated with worse outcome after intracerebral hemorrhage. *Intensive Care Med* 2010; 36: 264-71
14. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 978-82
15. Kovalaske M, Gandhi GY. Glycemic control in the medical intensive care unit. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3: 1330-41
16. Ellahham S. Insulin therapy in critically ill patients. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 1089-101
17. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al; American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-91
18. Matz K, Keresztes K, Tatschl C, Nowotny M, Dachenhausen A, Brainin M, Tuomilehto J. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem. *Diabetes Care* 2006; 29: 792-7
19. Godoy D, Rabinstein A, Di Napoli M. Treating hyperglycemia in neurocritical patients: benefits and perils. *Neurocrit Care* 2010; 13: 425-38
20. Godoy D, Pinero 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
21. Passero S, Ciacci G, Olivelli M. The influence of diabetes and hyperglycemia on clinical course after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2003; 61: 1351-6
22. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S. Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 349-53
23. Frontera JA, Fernandez A, Claassen J, Schmidt M, Schumacher HC, Wartenberg K, et al. Hyperglycemia after SAH: predictors, associated complications, and impact on outcome. *Stroke* 2006; 37: 199-203
24. SPREAD. Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. 6a edizione. Milano: Pubblicazioni Catel Division, 2010
25. Anderson CS, Huang Y, Arima H, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, et al; INTERACT Investigators. Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial (INTERACT). *Stroke*; 2010; 41: 307-12
26. Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, Novitzke J, Cruz-Flores S, Ehtisham A, et al; Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage Study Investigators. Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 2010; 67: 570-6
27. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) Investigators. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2010; 38: 637-48

28. Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwiecinski H, Szikora I, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage – part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 294-316
29. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists, American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists, American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32: 1119-31
30. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Eng J Med* 2001; 345: 1359-67
31. van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the Medical ICU. *N Eng J Med* 2006; 354: 449-61
32. The NICE Sugar Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Eng J Med* 2009; 360: 1283-97
33. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180: 821-7
34. Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann intern Med* 2011; 154: 268-82
35. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011; 154: 260-7
36. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, et al; GIST Trialists Collaboration.. GIST Trialist Collaboration. 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