뇌수술 시 스테로이드의 투여가 혈중 포도당 농도에 미치는 영향

한양대학교 의과대학 마취통증의학교실, *신경외과학교실

김현정 · 정미애 · 김동원 · 심재철 · 서정국 · 이형중*

Effects of Steroid Administration on Blood Glucose Concentration during Brain Surgery

Hyun Jung Kim, M.D., Mi Ae Cheong, M.D., Dong Won Kim, M.D., Jae Chul Shim, M.D., Jung Kook Suh, M.D., and Hyeong Joong Yi, M.D.*

Departments of Anesthesiology and Pain Medicine and *Neurosurgery, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Steroids are normally used in neurosurgery, especially when treating brain edema and reducing the intracranial pressure. Methylprednisolone is known to increase the blood glucose concentration. However, the effect of a single methylprednisolone injection on the blood glucose concentration is unknown. Therefore, this study measured and compared the blood glucose concentration in a methylprednisolone group with that in a placebo group at the same interval.

Methods: Thirty-three adult patients were enrolled in this study. The patients were scheduled to undergoing an elective craniotomy with the procedure lasting 4 hours or longer. The candidates were divided in two groups. One group was the methylprednisolone group (patients receiving methylprednisolone 125 mg, n = 18), and the other group was the placebo group (n = 15). The exclusion criteria were a clinical diagnosis of diabetes mellitus, an impaired glucose tolerance and had received steroid previously. Before injecting 125 mg of either methylprednisolone or the placebo, the blood glucose concentration was checked by glucose analyzer. After the injection, blood glucose concentration was checked every 30 minutes for more than 4 hours.

Results: The blood glucose concentration increased significantly over time compared with the baseline concentration in both groups. The glucose concentration increased significantly in the methylprednisolone group than in the placebo group ($P < 0.05$). The magnitude of this difference was greater in those who received methylprednisolone (54 mg/dl increase over 4 hours) than in the placebo group (11 mg/dl increase over 4 hours).

Conclusions: In this study, compared with placebo controls, an injection of methylprednisolone (125 mg) produced a significant increase in the blood glucose concentration over a 4 hours period. Therefore, we recommend that the blood glucose level be monitored carefully in cases of brain surgery and/or when steroids are used. (*Korean J Anesthesiol* 2006; 50: 439~43)

Key Words: blood glucose concentration, brain edema, craniotomy, methylprednisolone.

서론

고혈당은 외상이나 허혈로 인한 중추신경손상 시 이차적 신경손상을 증가시키는 원인 중 하나이다.^{1,2)} 또한 당뇨의 과거력이 없는 중환자에게 흔히 발견되는 고혈당은 환자의 사망률과 이환율의 증가와 관련이 있다.³⁻⁶⁾ 따라서 신경손상

환자나 중환자의 혈당을 정상으로 유지하기 위해 당이 포함된 수액을 제한하고 적절한 인슐린을 투여하는 것이 일반적인 치료방법이다.⁷⁾

Methylprednisolone sodium succinate는 신경손상이 있는 환자에게 흔히 사용하는 스테로이드로 특히 뇌종양환자의 뇌 부종과 두개내압을 감소시키고 뇌허혈이나 척수손상 환자의 신경손상을 감소시킬 목적으로 사용된다.⁸⁻¹¹⁾ 그러나 methylprednisolone을 사용하여 발생하는 고혈당은 신경손상을 가중시키는데, 스테로이드를 장기간 투여하여 혈당이 증가한 동물은 스테로이드를 투여하지 않은 동물보다 신경허혈 유도시 신경손상이 증가하는 것으로 밝혀졌다.¹²⁾

장기간의 스테로이드 사용이 혈당을 증가시켜 신경에 부정적인 효과를 미칠 수 있음은 알려졌지만 수술 중 단기간

논문접수일 : 2006년 2월 3일

책임저자 : 김동원, 서울시 성동구 행당동 17번지

한양대학교병원 마취통증의학과, 우편번호: 133-792

Tel: 02-2290-8680, Fax: 02-2292-0742

E-mail: dongwkim@hanyang.ac.kr

이 논문은 2005년 제82차 대한마취과학회 종합학술대회에서 발표되었음.
석사학위 논문임.

투여한 스테로이드가 어느 정도 혈당의 상승에 관여하는지는 연구된 보고가 적다. 이에 저자는 개두술을 받는 환자에게 일회 정주한 methylprednisolone이 혈당에 어떠한 영향을 미치는지 확인함으로써 신경손상환자의 혈당감시와 적절한 치료계획 수립에 도움이 되고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

전신마취하에 4시간 이상의 개두술이 예정된 미국마취과학회신체등급 분류 1, 2, 3에 해당하는 환자 33명을 대상으로 하였으며 모든 대상환자에게 시술에 필요한 충분한 설명 후 동의를 구하였다. 18세 이하의 환자, 약물에 과민반응이 있는 환자, 당뇨의 과거력이 있는 환자, 수술 전 스테로이드를 사용한 경력이 있는 환자와 수술 중 혈당 치료가 필요한 환자는 대상에서 제외하였다.

수술실 도착 후 감시장치로 심전도, 맥박산소포화도, 비침습적 혈압을 측정하였다. 정맥 마취제인 thiopental sodium 4.5 mg/kg과 근육이완제인 vecuronium 0.1 mg/kg으로 전신마취를 유도한 뒤 50% 산소와 50% 아산화질소 및 isoflurane 혹은 sevoflurane (1-2 minimal alveolar concentration)으로 마취를 유지하였다. 기관삽관 후 수액과 약제를 투여하기 위한 혈관을 확보하고 침습적 혈압측정을 위해 동맥천자를 한 뒤 동맥으로부터 0.5 ml의 혈액을 채취하여 기준치 혈당을 측정하였다. 확보한 동맥로가 옹고되는 것을 방지하기 위해 헤파린이 함유된 식염수로 도관을 채웠으며 혈액 채취 시에는 도관 안의 식염수를 충분히 제거하고 혈액을 채취하였다.

33명의 대상 환자 중 18명을 임의로 선택하여 methylpre-

dnisolone (methylprednisolone sodium succinate: methysol®, 근화제약, 한국)을 125 mg 투여(M군)하고 나머지 15명은 생리식염수(P군)를 투여하였다. Methylprednisolone이나 생리식염수를 투여한 시점으로부터 4시간 동안 30분 간격으로 동맥에서 혈액을 채취하여 혈당을 측정하였다. 혈당측정은 혈당검사기(SURE STEP, LIFE SCAN, USA)를 이용하였다. 수술 중에는 처음 투여한 methylprednisolone 외에 다른 스테로이드나 인슐린, 당이 포함된 수액을 투여하지 않았다.

M군의 혈당을 P군의 혈당과 비교하였다. 측정된 자료는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였다. 측정된 자료의 통계적 분석은 SPSS를 이용하였으며 각각 측정치는 t-test, ANOVA를 이용하여 P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

P군의 연령이 M군의 연령보다 많았으나(56 ± 15 years 대 49 ± 17 years) 통계적 의의는 없었다. 성별, 체중에서도 차이를 보이지 않았다(Table 1).

M군의 혈당은 117 ± 30 mg/dl에서 정주 4시간 후 171 ± 61 mg/dl로 유의하게 증가하였고($P < 0.05$), P군의 혈당도 134 ± 29 mg/dl에서 정주 4시간 후 145 ± 21 mg/dl로 증가하였으나 통계적 의의는 없었다(Table 2).

M군에서 methylprednisolone 정주 후 30분 간격으로 4시간 동안 측정한 혈당은 정주 전 측정된 기준치에 비해 모두 유의하게 상승하였다($P < 0.05$, Fig. 1). P군의 경우에는 생리식염수 투여 후 30분, 60분, 90분에 유의하게 혈당이 상승하였고($P < 0.05$), 그 이후에는 혈당이 증가추세이나 통계적 의의는 없었다(Table 2, Fig. 1).

두 군 모두 혈당이 시간이 갈수록 증가하였고, 기준치와

Table 1. Demographics

	Group M	Group P
Number of patients	18	15
Age (year)	49 ± 17	56 ± 15
Height (cm)	162 ± 10.3	160 ± 11.6
Weight (kg)	64.4 ± 12	56.6 ± 7.5
Sex (male : female)	7 : 11	4 : 11
Kinds of operation		
Brain tumor	8	4
Intracranial aneurysm	7	11
SDH	1	0
ICH	1	0
EDH	1	0

Values are mean $\pm$ SD. Group M: patients received methylprednisolone 125 mg, Group P: patients received placebo. SDH: subdural hematoma, ICH: intracranial hematoma, EDH: epidural hematoma.

Table 2. Intraoperative Blood Glucose Concentration

Period	Group M	Group P
Baseline	117.4 ± 30.6	134.3 ± 29.9
30 min	$128.8 \pm 26.4^*$	$140.2 \pm 4.3^*$
60 min	$133.8 \pm 39.6^*$	$143.5 \pm 28.7^*$
90 min	$142.2 \pm 43.3^*$	$143.8 \pm 21.0^*$
120 min	$147.3 \pm 43.0^*$	141.1 ± 23.7
150 min	$149.0 \pm 48.2^*$	136.8 ± 23.1
180 min	$146.2 \pm 30.6^*$	143.0 ± 21.5
210 min	$154.8 \pm 51.8^*$	140.4 ± 21.0
240 min	$171.0 \pm 60.9^*$	145.0 ± 21.6

Value are mean $\pm$ SD (mg/dl). Group M: patients received methylprednisolone 125 mg, Group P: patients received placebo. *: $P < 0.05$ versus baseline glucose concentration.

Fig. 1. Intraoperative blood glucose concentration increased significantly over time compared with baseline concentration. Blood glucose concentration increased significantly in group M than in group P. Values are Mean $\pm$ SD. Group M: patients received methylprednisolone 125 mg, Group P: patients received placebo. *: $P < 0.05$ compare with baseline glucose concentration.

4시간 이후의 혈당 차이는 M군에서 54 mg/dl이었으며, P군에서 12 mg/dl이었다(Fig. 2).

고 찰

고혈당은 외상성 신경손상시 손상 정도와 신경적 결과를 악화시키고 뇌허혈시에도 신경회복에 영향을 미친다. Jermitsky 등은¹⁾ 외상성 뇌손상을 입은 중환자실 환자를 대상으로 한 회귀조사에서 고혈당이 동반된 환자는 정상 혈당인 환자에 비해 사망률이 높았고 입원기간도 연장됨을 보고하였다. Longstreth 등은²⁾ 병원 밖에서 심정지가 일어난 환자들 중 의식을 회복하지 못한 환자의 혈당이 의식을 회복한 환자의 혈당보다 높았고, 의식을 회복한 환자 중에 신경적 손상이 생긴 환자의 혈당이 손상 없이 회복한 환자의 혈당보다 높았음을 보고하였다. 또한 여러 동물 실험에서 고혈당은 중추신경허혈시 신경 손상을 악화시키는 것으로 밝혀졌다.¹³⁻¹⁶⁾ 일반적으로 중추신경허혈시 혈당이 150-250 mg/dl 이상인 환자는 신경회복에 부작용이 생기는 비율이 높으므로 뇌허혈시 저혈압과 뇌혈류의 감소가 동반된 환자는 혈당을 200 mg/dl 이하로 유지하는 것이 권유되고 있다.¹⁷⁾

또한 고혈당은 당뇨 과거력이 없었던 중환자에서도 흔히 동반되는데, 이런 중환자에게 집중 인슐린 치료를 하면 대증적 치료를 한 환자에 비해 사망률과 다발성신경병증, 폐혈증, 염증과 같은 질병의 이환율이 감소한다고 한다.^{3,4)} Van den Berghe G 등은⁵⁾ 중환자실 환자의 혈당을 80-110 mg/dl로 조절하면 혈당을 180-200 mg/dl로 조절한 환자보

Fig. 2. The magnitude of the difference was greater in those who received methylprednisolone 125 mg (54 mg/dl increase over 4 h) than in placebo group (11 mg/dl increase over 4 h). Values are Mean $\pm$ SD. Group M: patients received methylprednisolone 125 mg, Group P: patients received placebo. *: $P < 0.05$ compare with baseline glucose concentration.

다 집중치료 중 사망률이 43%, 입원 중 사망률이 34% 감소하고 중증 감염도 46% 감소한다고 하였다. 이러한 긍정적 결과는 인슐린의 투여 양보다는 혈당의 정도에 더 관련이 있는 것으로 생각된다.⁶⁾

고혈당이 신경손상에 영향을 미치는 기전은 명확하게 밝혀지지 않았지만, 신경허혈시 고혈당으로 인한 세포내 젖산 축적이 신경허혈 후 신경손상을 유발하며, 특히 수소이온이 뉴런과 아교세포에 손상을 초래하는 것으로 생각된다.¹³⁾ 쥐에게 일시적인 뇌 부분허혈을 유도한 실험에서 고혈당 쥐는 미상엽, 해마, 뇌피질 부위의 조직학적 손상이 증가했고 특히 뇌피질과 시상의 허혈조직에서 젖산이 높게 측정되었다.^{14,15)} 그러나 최근 젖산은 허혈조직에서 필요한 에너지를 만들기 위해 해당작용을 한 산물로서 젖산이 신경손상을 유발하는 것이 아니라 당 부하로 인한 짧은 기간의 corticosterone 상승이 신경손상을 초래한다는 보고도 있다.¹⁸⁾ 그 외에 고혈당은 세포외 글루탐산염과 자유기를 생성하는 염증세포를 증가시켜 신경손상을 유도하고 혈관벽에 손상을 가져온다고 한다.^{16,19)}

반면에 혈당 감소를 위해 투여한 인슐린은 직접적으로 뇌조직에 작용하여 뇌 주요 부위의 신경괴사를 억제하며, 간접적으로 말초 혈당을 감소시켜 뇌허혈을 감소시킨다. 뇌 전체 허혈시에는 저혈당 여부와 관계없이 인슐린의 투여로 허혈이 감소하는 반면 국소 허혈시에는 혈당치에 따라 신경보호 효과와 뇌경색 범위가 달라지는 사실로 미루어보아, 전체허혈시에는 인슐린의 직접작용이 우세하고 국소허혈시에는 간접작용이 우세한 것으로 생각된다.²⁰⁾

스테로이드는 신경 질환이 있는 환자에게 널리 쓰이고 있는 약제로서, 뇌종양시 스테로이드를 투여하면 종양과 중

양주위 조직의 혈청 단백질과 나트륨이온이 감소하여 뇌부종이 감소하는 것으로 알려져 있다.^{21,22)} 주로 신경중양 수술 시 뇌부종과 뇌압의 감소를 위해 수술 48시간 전에 스테로이드를 투여하며 부종감소 효과를 유지하기 위해 수술 중과 수술 후에 스테로이드를 계속 사용하기도 한다. 스테로이드는 다음 다섯 가지 중 하나 혹은 그 이상의 기전으로 뇌부종에 효과를 나타낸다.²³⁾ 첫째 뇌내피의 안정성으로 인한 혈장 여과의 감소, 둘째 리소솜 활성도의 증가, 셋째 유리기, 지방산 또는 프로스타글란딘같은 독성물질의 분비 억제 기능, 넷째 전해질의 이동, 다섯째로 포도당의 사용으로 인한 뉴런 기능의 향상이다. 과거에는 뇌외상 환자에게 스테로이드를 투여하는 것이 효과가 없다고 생각됐지만 최근 유럽에서 고용량의 스테로이드 투여가 효과가 있다는 연구도 나오고 있다.¹¹⁾ 스테로이드는 척수 손상이 있는 환자에게도 널리 사용된다. 척수 손상으로 인한 신경결손이 있는 환자에게 8시간 이내에 스테로이드를 투여하면 신경학적 결과가 향상된다.⁸⁾ 그러나 이러한 긍정적인 효과가 모든 환자에게 증명되지는 않았다.

Methylprednisolone은 뇌부종과 신경손상을 줄이고 기능회복을 향상시키기 위해 사용되는 스테로이드 중 하나로서 항산화 작용이 있다.^{9,10)} 외상이나 허혈로 인해 생성된 자유기는 지질을 과산화시켜 신경에 이차손상을 가져오는데 methylprednisolone은 뉴런, 아교세포, 혈관벽의 지질 과산화를 억제하여 신경을 보호한다.²⁶⁾ 그러나 methylprednisolone을 투여하면 간에서 글루코코르티코이드 합성이 자극되고 말초조직에서 포도당 흡수가 억제되어 혈당이 증가하게 된다.²⁴⁾ 스테로이드 사용으로 인한 혈당상승은 항산화 작용의 긍정적 효과와 반대로 신경손상을 가중시킬 수 있다. 일시적인 뇌허혈을 유도한 동물 실험에서 장기간 스테로이드를 투여하여 혈당이 올라간 쥐는 스테로이드를 투여하지 않은 쥐보다 신경 결과가 나빴으며, 인슐린으로 혈당을 조절한 쥐는 신경 결과가 향상되었다고 한다.¹²⁾ 따라서 신경허혈 환자에게 스테로이드를 투여할 경우 혈당을 면밀히 관찰하고 고혈당이 동반될 경우 인슐린을 같이 투여하여 혈당 상승으로 인한 부작용을 최소화해야 할 것이다.

나이의 증가는 당뇨병과 당내성에 있어서 변화를 줄 수 있는 위험인자 중 하나이며 고령일수록 혈당이 증가한다고 한다.¹⁷⁾ 본 연구에서 P군의 연령이 M군에 비해 높게 나타나는데, P군의 기준혈당이 M군에 비해 높게 나타난 이유로 생각된다(Table 2). 이러한 기준혈당 차이는 본 연구의 제한점이라 생각된다.

M군의 혈당 농도는 시간이 지나면서 급격하게 증가하였고, P군에서도 혈당이 증가하였지만 M군에 비해서 적게 증가하였다(Table 2). M군 외에 P군에서도 혈당이 증가한 것은 혈청 내 에피네프린(epinephrine), 노르에피네프린(norepineph-

rine), 코르티솔(cortisol) 농도가 수술로 인한 스트레스 반응으로 변화했기 때문으로 추측된다.²⁵⁾ 결론적으로 뇌수술시 혈당은 스테로이드 투여와 관계없이 수술 중 점차 증가하지만, 스테로이드를 투여한 경우 그 증가의 폭이 더욱 크게 나타남을 알 수 있었다. 따라서 뇌수술 환자에게 스테로이드를 투여할 경우 혈당 변화에 지속적인 주의를 기울여 신경손상의 악화를 방지하여야 할 것이다.

흡입마취제에 의한 인슐린의 감소로 혈당이 증가한다는 보고가 있는데^{26,27)} 본 연구에서 흡입마취제의 정확한 농도를 측정하지 않은 것은 제한점으로 작용하리라 생각된다. 또한 수술 동안에만 혈당의 변화를 측정하고 수술 이후 마취에서 회복되는 과정에서 혈당변화를 관찰하지 못한 점도 제한점이 될 수 있다. 앞으로 수술 이후 마취에서 회복되는 과정에서 혈당에 영향을 주는 많은 요인을 알아내는 연구가 추후에 시행되어야 할 과제로 생각된다.

참 고 문 헌

- 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.
- Longstreth WT Jr, Inui TS: High blood glucose level on hospital admission and poor neurological recovery after cardiac arrest. *Ann Neurol* 1984; 15: 59-63.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
- Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al: Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31: 359-66.
- Van den Berghe G: Insulin therapy for the critically ill patient. *Clin Cornerstone* 2003; 5: 56-63.
- Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW: Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290: 2041-7.
- Patel PM, Drummond JC: Cerebral physiology and the effects of anesthetics and techniques. In: Miller's anesthesia. 6th ed. Edited by Miller RD: Philadelphia, Elsevier Inc. 2005, pp 841-2.
- Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF Jr, Holford TR, Baskin DS, Eisenberg HM, et al: Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the second National Acute Spinal Cord injury Study. *J Neurosurg* 1992; 76: 23-31.
- Ding X, Mao B, Ju Y, Liu Y: Clinical control trial of methylprednisolone and dexamethasone in treatment of intracranial tumor edema. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2003; 34: 327-9.
- Bremer AM, Yamada K, West CR: Ischemic cerebral edema in primates: effects of acetazolamide, phenytoin, sorbitol, dexamethasone, and methylprednisolone on brain water and electrolytes. *Neu-*

- rosurgery 1980; 6: 149-54.
11. Nyhan D, Johns RA: Neurosurgical anesthesia. In: Miller's anesthesia. 6th ed. Edited by Miller RD: Philadelphia, Elsevier Inc. 2005, pp 2133-4.
12. Wass CT, Scheithauer BW, Bronk JT, Wilson RM, Lanier WL: Insulin treatment of corticosteroid-associated hyperglycemia and its effect on outcome after forebrain ischemia in rats. *Anesthesiology* 1996; 84: 644-51.
13. Wass CT, Lanier WL: Glucose modulation of ischemic brain injury: review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 801-12.
14. Hoffman WE, Braucher E, Pelligrino DA, Thomas C, Albrecht RF, Miletich DJ: Brain lactate and neurologic outcome following incomplete ischemia in fasted, nonfasted, and glucose-loaded rats. *Anesthesiology* 1990; 72: 1045-50.
15. Cherian L, Goodman JC, Robertson CS: Hyperglycemia increases brain injury caused by secondary ischemia after cortical impact injury in rats. *Crit Care Med* 1997; 25: 1378-83.
16. Li PA, Shuaib A, Miyashita H, He QP, Siesjo BK, Warner DS: Hyperglycemia enhances extracellular glutamate accumulation in rats subjected to forebrain ischemia. *Stroke* 2000; 31: 183-92.
17. Roizen MF, Fleisher LA: Anesthetic implication of concurrent disease. In: Miller's anesthesia. 6th ed. Edited by Miller RD: Philadelphia, Elsevier Inc. 2005, p 1022.
18. Schurr A: Bench-to-bedside review: a possible resolution of the glucose paradox of cerebral ischemia. *Crit Care* 2002; 6: 330-4.
19. Lin B, Ginsberg MD, Busto R, Li L: Hyperglycemia triggers massive neutrophil deposition in brain following transient ischemic in rats. *Neurosci Lett* 2000; 278: 1-4.
20. Auer RN: Insulin, blood glucose levels, and ischemic brain damage. *Neurology* 1998; 51: 39-43.
21. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL: Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994; 44: 675-80.
22. Bodsch W, Rommel T, Ophoff BG, Menzel J: Factors responsible for the retention of fluid in human tumor edema and the effect of dexamethasone. *J Neurosurg* 1987; 67: 250-7.
23. Cottrell JE, Smith DS: Anesthesia and neurosurgery. 4th ed. Missouri, Mosby. 2002, pp 123-4.
24. Roizen MF, Fleisher LA: Anesthetic implication of concurrent disease. In: Miller's anesthesia. 6th ed. Edited by Miller RD: Philadelphia, Elsevier Inc. 2005, p 1037.
25. Stene JK, Vary TC: Nutritional aspects. In: Miller's anesthesia. 6th ed. Edited by Miller RD: Philadelphia, Elsevier Inc. 2005, p 2892.
26. Saho S, Kadota Y, Sameshima T, Miyao J, Tsurumaru T, Yoshimura N: The effects of sevoflurane anesthesia on insulin secretion and glucose metabolism in pigs. *Anesth Analg* 1997; 84: 1359-65.
27. Desborough JP, Knowles MG, Hall GM: Effects of isoflurane-nitrous oxide anaesthesia on insulin secretion in female patients. *Br J Anaesth* 1998; 80: 250-2.