

Kontrollen av riskfaktorer inför hjärtoperation undermålig

Hög andel oupptäckt diabetes, underbehandlad hypertoni och hyperlipidemi



RUSSELL E ANDERSON, docent, överläkare, thoraxkliniken
KERSTIN BRISMAR, professor, kliniken för endokrinologi, metabolism och diabetes; båda Karolinska institutet, Stockholm
ANNILA LINDBERG, inskrivnings-sköterska
SUSANNE HYLANDER, forskningssköterska

THOMAS ALSERUIS, specialistläkare, thoraxkliniken
TORBJÖRN IVERT, docent, överläkare, thoraxkliniken; de båda sistnämnda Karolinska institutet, Stockholm; samtliga Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Ett flertal riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom visar sig ha avsevärt lägre nedre risknivå än man tidigare trott, och i vissa fall kan ingen säker nedre gräns anges. »Lägre är bättre« tycks gälla för blodglukos, blodtryck och LDL-kolesterol. Den nyligen publicerade Framinghamstudien visar t ex ett linjärt samband mellan kardiovaskulär risk och blodglukos redan från 3,5 mmol/l [1]. Målvärdena för riskfaktorerna vid primärprevention har nyligen justerats. Sambandet mellan diabetes mellitus och kardiovaskulär sjukdom stärker emellertid indikationen för mer intensiv riskfaktorbehandling.

I American Heart Associations senaste behandlingsråd för sekundärprevention hos patienter med känd kardiovaskulär sjukdom anges evidensbaserade målvärden [2]. Dessa stämmer väl överens med de värden som Läkemedelsverket och Svensk förening för diabetologi angett. För diabetiker, oavsett kardiovaskulär sjukdom, rekommenderas ett blodtryck på <130/80 mm Hg och ett LDL-kolesterolvärde på <2,5 mmol/l. För LDL-kolesterol och blodglukos har någon säker nedre risknivå inte kunnat identifieras, och en sänkning av LDL-kolesterol till <1,8 mmol/l innebär ytterligare riskreduktion hos diabetiker [2, 3].

Studier av Anna Norhammar och medarbetare har visat att över 30 procent av patienter som vårdas för akut hjärtinfarkt har odiagnostiserad diabetes mellitus, vilket till en del kan förklaras av att de haft begränsad kontakt med sjukvården före det akuta insjuknandet [4]. Vi har tidigare visat att även många patienter som genomgår kranskärlskirurgi har hög frekvens av odiagnostiserad diabetes mellitus och att dödligheten efter operationen var högst i denna grupp [5].

Större delen av de patienter som kranskärlsopereras har undersökts vid flera sjukvårdsinstanser. De har ofta remitterats från sin hushälsare, utretts på specialistmottagning och vårdats på kardiologavdelning i samband med koronarangiografi.

Mot bakgrund av denna information har vi försökt utvärdera hur väl diabetes mellitus var diagnostiserad och huruvida behandlingen av kardiovaskulära riskfaktorer var optimal för patienter som remitteras för elektiv kranskärlskirurgi.

METOD

Alla patienter som skall genomgå planerad elektiv kranskärlskirurgi vid Karolinska Universitetssjukhuset Solna kommer sedan våren 2005 fastande till poliklinisk inskrivning vid thoraxkirurgiska kliniken ungefär en vecka före ingreppet. Nya prov-

»Att genomföra en omfattande hjärtoperation på en patient som är ofullständigt medicinskt behandlad innebär onödig, ökad risk för patienten och att dyra sjukvårdsresurser inte utnyttjas optimalt.«

tagningsrutiner som inkluderar glukosbelastning har införts. Vår studie omfattar de första 251 patienterna.

Ingen förändring av patienternas medicinering gjordes, utan de har tagit sina normala morgondoser. Samtliga patienter stod på lågdos acetylsalicylsyra (75 mg dagligen) före operationen, och ingen behandlades med klopidogrel.

Armbloodtrycket mättes (av sköterska efter 30 minuters vila). Bukomfång, längd och vikt registrerades, varefter kroppsmasseindex (BMI) beräknades.

Fasteplasmaglukos (fp-glukos) mättes vid två tillfällen: en första gång vid inskrivningen och en andra gång på operationsdagens morgon (Hemocue 201+ P-Glucose System; HemoCue AB, Ängelholm).

Hos patienter utan känd diabetes mellitus utfördes ett standardiserat oralt glukostoleranstest, där plasmaglukos mättes 2 timmar efter intag av 75 g glukos löst i vätska. Glykerat hemoglobin (HbA_{1c}), HDL- och LDL-kolesterol samt triglycerider analyserades.

RESULTAT

Av samtliga 251 patienter hade endast 21 procent normalt plasmaglukosvärde 2 timmar efter det orala glukostoleranstestet och normalt fasteglukos. Grupperna med nyupptäckt diabetes

SAMMANFATTAT

Diabetes mellitus diagnostiserades hos en fjärdedel och prediabetes hos hälften av patienter vid poliklinisk inskrivning före hjärtoperation på thoraxkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna – trots att de vid flera tidigare vårdinstanser bedömts som icke-diabetiker. **En tredjedel** av patienterna med känd diabetes hade ingen statinbehandling, och ännu fler saknade behandling med ACE-hämmare.

Behandlingsmålen för serum-LDL/HDL-kolesterol var uppnådda hos hälften och för blodtryck hos endast 20 procent av patienterna.

För patienter som skall bli föremål för hjärtkirurgi innebär odiagnostiserad diabetes stora risker på grund av underbehandling och underskattning av riskfaktorer. Nya rön talar för att ju lägre nivåer av såväl blodglukos som blodtryck och LDL-kolesterol, desto bättre. **Diagnostik** av t ex diabetes, hypertension och hyperkolesterolemi måste ske tidigt i vårdkedjan för att rekommenderade behandlingsmål skall kunna nås så att patienter som genomgår kranskärlsoperation är optimalt behandlade.

FAKTA

Fasteplasmaglukos (fP-glukos)

<5,6 mmol/l	Normalt fP-glukosvärde
5,6–6,9 mmol/l	Förhöjt fP-glukosvärde (prediabetes)
≥7,0 mmol/l	Två förhöjda värden: diabetes mellitus

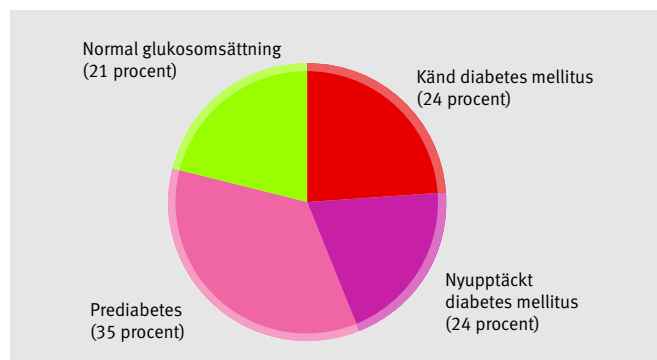
Oralt glukostoleranstest – plasmaglukosvärde efter två timmar

<7,8 mmol/l	Normal glukostolerans
7,8–11,0 mmol/l	Nedsatt glukostolerans (prediabetes)
≥11,1 mmol/l	Diabetes mellitus

mellitus (20 procent) och tidigare känd diabetes mellitus (24 procent) var nästan lika stora. Ungefär en tredjedel av patienterna klassades som prediabetiker med antingen nedsatt glukostolerans eller förhöjt fP-glukos (Fakta, Figur 1).

Av de 191 patienterna utan känd diabetes mellitus upptäcktes diabetes mellitus hos 26 procent och prediabetes hos 46 procent. Med oralt glukostoleranstest ställdes dubbelt så många diabetes mellitus-diagnoser som med enbart fasteglukos vid två tillfällen. Två tredjedelar av de nyupptäckta diabetikerna hade $HbA_{1c} \geq 5$ procent, dvs ungefär lika många som i gruppen med behandlad diabetes. Även bland dem med normoglykemi hade 27 procent lätt förhöjt HbA_{1c} .

Medelvärden på BMI och bukmängd var högre i grupperna med prediabetes och diabetes mellitus (Tabell I). Bukmängden var större än rekommenderat hos flertalet patienter, förutom hos män med normala värden vid oralt glukostoleranstest och normala fasteglukosvärden (Tabell II). Nära 80 procent av de undersökta patienterna var män. Hypertoni och genomgången infarkt var vanligt.



Figur 1. Andel patienter före kranskärlskirurgi med klinisk diabetes mellitus, nyupptäckt diabetes mellitus, prediabetes respektive normal glukosomsättning (N=251).

Statinbehandlad hyperlipidemi var vanligt, med liten skillnad mellan grupperna. Majoriteten av patienterna hade LDL- och kolesterolnivåer över rekommenderade målvärden trots att 70–80 procent behandlades med statiner. Även låga HDL-kolesterolnivåer och höga triglyceridnivåer var vanliga. Av statinbehandlade diabetiker hade 83 procent simvastatin med en genomsnittlig dos på 24 mg. Enbart 3 av 251 patienter (1 procent) hade fler än ett läkemedel mot hyperlipidemi.

Mindre än 20 procent av samtliga patienter hade ett systoliskt blodtryck som låg under det önskade målvärdet. Av patienterna med nedsatt glukostolerans konstaterades fullgod blodtrycksbehandling hos ungefär 30 procent. Endast 12 procent av de diabetiker som behandlades för hypertoni hade acceptabelt systoliskt blodtryck. I alla grupperna behandlades 17–37 pro-

TABELL I. Kliniska karakteristika hos 251 patienter som remitterats för kranskärlskirurgi; patienterna har grupperats efter utredning med oral glukosbelastning och fasteplasmaglukosvärde ($\times 2$) eller känd diabetes.

Karakteristika	Normala värden, 54 patienter (21 %)	Prediabetes, 88 patienter (35 %)	Nyupptäckt diabetes, 49 patienter (20 %)	Känd diabetes, 60 patienter (24 %)
	Medel (SD)	Medel (SD)	Medel (SD)	Medel (SD)
Ålder, år	65 (11)	67 (10)	67 (13)	67 (9)
Kroppsmasseindex (BMI), kg/m ²	27 (3)	28 (4)	29 (4)	31 (4)
Bukmängd, cm				
Män	99 (10)	100 (9)	102 (10)	108 (9)
Kvinnor	92 (8)	93 (10)	99 (13)	105 (11)
	Procent	Procent	Procent	Procent
Kvinnor	22	19	24	24
Hypertoni	48	16	32	69
Tidigare infarkt	23	34	23	50
HbA_{1c} , procent				
<5	73	63	37	4
5–7	27	37	63	70
>7	0	0	0	26
Medicinering				
Statiner	81	78	70	70
Betareceptorblockerare	79	87	89	83
ACE-hämmare/angiotensin-receptorblockerare	58	42	41	65
Antal blodtrycksmediciner				
0	8	6	5	3
1	30	41	38	24
2	45	37	31	35
3 eller fler	17	16	25	37

TABELL II. Måluppfyllelse för vissa riskfaktorer hos 251 patienter remitterade för elektiv kranskärlskirurgi. Siffrorna anger andel (procent) av de patienter som uppnått målvärden. Målvärden enligt Svensk förening för diabetologi [6] och Läkemedelsverket [7, 8].

Riskfaktor	Målvärden	Normal glukostolerans 54 patienter (21 %)	Prediabetes 88 patienter (35 %)	Nyupptäckt diabetes 49 patienter (20 %)	Känd diabetes 60 patienter (24 %)
Midjemått, cm	Män: <102	72 (av männen)	39 (av männen)	46 (av männen)	29 (av männen)
	Kvinnor: <88	31 (av kvinnorna)	37 (av kvinnorna)	15 (av kvinnorna)	11 (av kvinnorna)
LDL-kolesterol, mmol/l	<3,0 ¹	59	–	–	–
	<2,5	38	40	55	36
	<1,8 ²	2	17	33	12
HDL-kolesterol, mmol/l	Män: ≥1,0	69	71	50	70
	Kvinnor: ≥1,3	46	35	40	47
Triglycerider, mmol/l	≤1,7	60	71	60	53
Systoliskt blodtryck, mm Hg	<130	16	18	13	12
	<140 ¹	33	–	–	–
Diastoliskt blodtryck, mm Hg	<80	26	36	25	30
	<90 ¹	62	–	–	–

¹ Högre målvärde för icke-diabetiker.

² Högriskpatienter.

cent av patienterna med fler än två blodtrycksmediciner. Bara hälften av dessa patienter behandlades med ACE-hämmare (angiotensin convertning enzyme) eller angiotensinreceptorblockerare.

DISKUSSION

Hyperglykemi innebär ökad risk i samband med hjärtkirurgi

Huvudsyftet med studien var att kartlägga förekomst av störd glukosomsättning och inadekvat riskfaktorbehandling hos patienter som remitterades till elektiv kranskärlskirurgi. Vi följande:

- Nästan hälften av patienterna med diabetes mellitus diagnostiserades först vid den preoperativa utredningen på thoraxkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna.
- Hos endast hälften av patienterna låg serumnivåerna för LDL/HDL-kolesterol inom acceptabla gränser.
- Hos endast 20 procent av patienterna låg blodtrycket inom de gränser som svenska nationella riktlinjer anger.
- En tredjedel av patienterna med känd diabetes mellitus och höga blodfetter saknade statinbehandling. Ännu fler patienter med hypertoni saknade ACE-hämmare.

Dessa iakttagelser gjordes trots att samtliga patienter i den undersökta gruppen hade utvärderats vid flera öppen- och slutenvårdsinstanser där behandlingsmålen för motsvarande parametrar är väl kända.

Hyperglykemi i sig ökar risken för kardiovaskulära komplikationer och förstärker påverkan av andra riskfaktorer, t ex blodtryck och blodlipider. Vi har tidigare påvisat att inte enbart diabetes utan även måttligt förhöjt fastblodglukosvärde mer än fördubblar risken att avlida inom 1 år efter kranskärlskirurgi [5]. Muhlestein och medarbetare har i en liknande studie påvisat en 3-faldigt ökad mortalitet efter perkutan koronar intervention för patienter med prediabetes och ytterligare ökad risk för dem med känd såväl som tidigare okänd diabetes [9].

Nedsatt glukostolerans har visats korrelera bättre till risken för kardiovaskulära komplikationer än förhöjt fastglukos. De två måtvärdena identifierar olika överlappande grupper med hyperglykemi [10]. Bartnik och medarbetare visade nyligen att genomgången infarkt och nedsatt glukostolerans var de starkaste prediktorerna för kardiovaskulära komplikationer [11]. Praktiska svårigheter att genomföra glukosbelastning har tidi-

gare angivits som skäl för att denna undersökning relativt sällan görs i öppenvården. Fördelarna med metoden, som är billig och enkel att utföra på vilken öppenvårdsmottagning som helst, har övertygande belysts i flera svenska studier [11, 12].

Överdödlighet efter kranskärlskirurgi har korrelerats till både pre- och perioperativ hyperglykemi, men dessa metabola störningar är inte identiska [5, 13]. Uttalad insulinresistens, vilken utlöses av det kirurgiska traumat, återspeglas i att även patienter utan diabetes mellitus i genomsnitt behöver 70 E insulin för att upprätthålla normoglykemi under det första postoperativa dygnet efter en hjärtoperation [14]. Intensiv blodglukoskontroll med insulininfusion för att nå normoglykemi har visats minska mortalitet och morbiditet avsevärt efter hjärtkirurgi, både hos patienter som behöver flera dagars intensivvård och hos diabetiker på vårdavdelning [15-17].

Överdödlighet associerad med dysglykemi är underskattad

Underdiagnostik av diabetes mellitus medför en underskattning i facklitteraturen av de risker som hänger samman med diabetes; mortaliteten efter kranskärlskirurgi hos både prediabetiker och odiagnostiserade diabetiker är i nivå med mortaliteten hos kända diabetiker [5]. I vår studie hade 24 procent tidigare känd, behandlad diabetes mellitus; vår preoperativa utredning visade emellertid att 45 procent hade diabetes mellitus och att 35 procent hade prediabetes.

Om patienterna med okänd diabetes mellitus och prediabetes grupperas med kända diabetiker, i stället för att klassas som normala, resulterar detta i ytterligare en cirka 50-procentig riskökning av 30-dagars- och 1-årsmortaliteten efter kranskärlskirurgi i diabetesgruppen (omräkning av Andersons och medarbetares data [5]). Motsvarande omräkning av data från Muhlestein och medarbetare för patienter som genomgått perkutan koronar intervention skulle innebära en flerfaldigt ökad mortalitet för alla med störd glukosomsättning jämfört med normalgruppen [9].

En stor del av överdödligheten efter kranskärlskirurgi vid diabetes mellitus visar sig under de första postoperativa månaderna och kan inte förklaras enbart av grundsjukdomens progression [5].

Hypertoni bör behandlas mer aktivt hos dessa patienter

Underdiagnostiken medför att andra riskfaktorer behandlas mindre aktivt än om dysglykemin var känd. Behandlingsmålen för hypertoni är lägre för diabetiker än för icke-diabetiker. En

tredjedel av diabetikerna hade ingen eller bara en blodtrycks-sänkande medicin och endast hälften hade ACE-hämmare. Enligt American Heart Association [2] rekommenderas ACE-hämmare till alla patienter med

- kardiovaskulär sjukdom med diabetes mellitus
- ejektionsfraktion <40 procent vänster kammare
- hypertoni
- kronisk njursjukdom.

Diabetesdiagnos skärper behov av lipidsänkande behandling

Diabetesdiagnosen förstärker behandlingsmålen för sänkning av LDL-kolesterol enligt Svensk förening för diabetologi till <2,5 mmol/l. Detta mål uppfylldes av knappt hälften av diabetikerna i vår studie. För högriskpatienter gäller ännu lägre målvärden för LDL-kolesterol (<1,8 mmol/l). Patienter med störd glukosomsättning och som skall genomgå kranskärlskirurgi bör av allt att döma betraktas som högriskpatienter.

Enligt de senaste rekommendationerna från American Diabetes Association är det de lägre LDL-kolesterolmålvärdena som gäller för alla diabetiker med kardiovaskulär sjukdom [18]. Dessa målvärden uppnåddes i vår studie av mindre än 20 procent av patienterna och endast av 12 procent av dem med känd diabetes mellitus.

Statinbehandling var inte påbörjad hos 30 procent av diabetikerna. Bara 1 procent av patienterna i studien hade mer än en lipidsänkande medicin. Eftersom genomsnittsdosen för våra patienter är 24 mg simvastatin/dygn, torde det finnas utrymme för betydligt intensivare behandling (maxdos enligt Fass är 80 mg/dygn). Ingen ökad biverkningsfrekvens har t ex visats för dygnsdosen 10 mg vid jämförelse med 80 mg atorvastatin [3].

Tidig diagnos av diabetes mellitus och prediabetes fördel

Underdiagnostik av diabetes mellitus respektive prediabetes medför att behandlingen av grundsjukdomen fördröjs. Därmed avhänder man sig möjligheten att förhindra eller fördröja övergången från prediabetes till manifest diabetes mellitus, i första hand med livsstilsförändringar. Metformin och troglitazon har visats kunna bromsa, men inte förhindra, utvecklingen av diabetes mellitus [19]. Blodtrycksbehandling med ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare förhindrar och fördröjer utveckling av diabetes mellitus.

Diabetes bör diagnostiseras tidigt och behandlas aktivt. Steno-2-studien visar en minskning med 50 procent av kardiovaskulär mortalitet och morbiditet (kardiovaskulär död, infarkt, revaskularisering och amputation) med aktiv behandling av riskfaktorer vid jämförelse med konventionell behandling [20]. Prediabetiker grupperas inte med diabetiker i rekommendationerna, men riskmässigt talar allt för att alla med dysglykemi borde behandlas lika. Evidens föreligger för att reducera komplikationer hos prediabetiker efter kranskärlskirurgi [3, 20].

Effektiv statinbehandling före kranskärlskirurgi har vidare minskat komplikationer och mortalitet vid dessa operationer [21]. American Diabetes Association rekommenderar 30 procent sänkning av serum-LDL hos diabetiker oavsett nivån, och National Cholesterol Education Program rekommenderar LDL-värde <1,8 mmol/l hos högriskpatienter [22]. Statinbehandling som startades inom 1 dygn efter akut inläggning för hjärtinfarkt sänkte mortaliteten från 15 procent till 4 procent i en studie på över 300 000 patienter, vilket också stöder teorin att högdos statinbehandling har gynnsamma effekter före kranskärlskirurgi [23].

Otillfredsställande behandling – eller orealistiska målvärden

Stödet för aktiv behandling av riskfaktorer är således stärkt vid

annons

diabetes och prediabetes. Vi uppfattade den polikliniska inskrivningen som en optimal situation att diagnostisera diabetes mellitus och att kartlägga eventuella riskfaktorer. Tidpunkten var även väl vald för information om ogynnsamma livsstilsfaktorer, inledande kontakt med dietist och genomgång av aktuell mediciner. Vår ökade provtagning för att fånga upp riskfaktorer visade en stor patientgrupp med ingen eller otillräcklig behandling. Endast en mindre del av patienterna i vår studie hade normala blodtrycks-, blodglukos- och blodlipidvärden vid mätillfället 1 vecka före kranskärlskirurgi.

De primärt färdigutredda patienterna med diagnostiserad svår kranskärlssjukdom i vårt material hade således störd glukosomsättning i så mycket som 80 procent av fallen. Med förväning konstaterade vi att 3 av 4 dysglykemiker dessutom var tidigare okända. Den höga förekomsten av odiagnostiserad diabetes mellitus före operation var således anmärkningsvärd, liksom den bristande korrelationen mellan fasteglukos och nedsett glukostolerans som påvisats i studien.

Vad beror denna underbehandling av patienterna på? Gör läkemedelsbiverkningar att patienterna inte tar ordinerade mediciner? Har behandlingsförsök gjorts med mediciner som senare satts ut? Är de rekommenderade målvärdena alltför optimistiska i praktiken? Nöjer man sig med att ordinera en standarddos av statiner och blodtrycksbehandling utan att kontrollera att effekten blir adekvat?

Vår studie och även andra studier visar att diagnosen störd glukosmetabolism/prediabetes och diabetes mellitus missas hos många patienter om enbart fasteplasmaglukos och HbA_{1c} mäts. Två frågor väcks därmed:

- Bör vi utföra glukosbelastning på alla patienter med kardiovaskulära riskfaktorer och de med akut koronart syndrom?
- På vilken sjukvårdsnivå skall patientens metabola störning utredas och behandlingen optimeras?

Förekomsten av diabetes mellitus förstärker således indikationen för aktiv behandling av kardiovaskulära riskfaktorer, och allt talar för att prediabetes i dessa fall skall jämföras med diabetes. Genom bristande diabetesdiagnostik är det många patienter som inte får tillräckligt intensiv behandling av riskfaktorer och som därmed riskerar sämre prognos efter kranskärlskirurgi. Behandlingsintensiteten måste styras av riskfaktorerna och anpassas till gällande rekommendationer.

Att genomföra en omfattande hjärtoperation på en patient som är ofullständigt medicinskt behandlad innebär onödig, ökad risk för patienten och att dyra sjukvårdsresurser inte utnyttjas optimalt. Evidensnivån för aktiv behandling av kardiovaskulära riskfaktorer enligt de ovan rekommenderade riktlinjerna är så hög att vi anser att en randomiserad studie med nuvarande behandlingsnivå som kontrollgrupp vore oetisk.

Men – varför är inte patienter som remitteras till kranskärlskirurgi optimalt medicinskt behandlade när vi vet att detta förbättrar prognosen?

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

- Port SC, Goodarzi MO, Boyle NG, Jennrich RI. Blood glucose: a strong risk factor for mortality in nondiabetic patients with cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005;150:209-14.
- Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC. *AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update*. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2130-9.
- Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: The treating to new targets (TNT) study. *Diabetes Care*. 2006;29:1220-6.
- Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*. 2002;359:2140-4.
- Anderson RE, Klerdal K, Ivert T, Hammar N, Barr G, Owall A. Are even impaired fasting blood glucose levels preoperatively associated with increased mortality after CABG surgery? *Eur Heart J*. 2005;26:1513-8.
- Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, Lavasani F, Allen Maycock CA, Bair TL, et al. Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2003;146:351-8.
- Blake DR, Meigs JB, Muller DC, Najjar SS, Andres R, Nathan DM. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes*. 2004;53:2095-100.
- Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Rydén L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2004;25:1990-7.
- Henareh L. Impaired glucose tolerance in ischemic heart disease [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet; 2005.
- Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K, Zechner C, Maganti M, Rao V, et al. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:1144.
- Anderson RE, Brismar K, Barr G, Ivert T. Effects of cardiopulmonary bypass on hyperglycaemia after cardiac surgery in patients with and without diabetes mellitus. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28:425-30.
- van den Berghe G, Wouters P, Weeckers 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.
- Furnary AP, Wu Y. Clinical effects of hyperglycemia in the cardiac surgery population: the Portland diabetic project. *Endocr Pract*. 2006;12 Suppl 3:22-6.
- Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*. 1999;99:2626-32.
- American Diabetes Association Expert Group. Standards of medical care in diabetes – 2006. *Diabetes Care*. 2006;29 Suppl 1:S4-42.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
- Clark LL, Ikonomidis JS, Crawford FA, Crumbley A, Kratz JM, Stroud MR, et al. Preoperative statin treatment is associated with reduced postoperative mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery: an 8-year retrospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:679-85.
- Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, McAlister FA. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:736-44.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:720-32.
- Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Frederick PD, Doug W, Every N, et al. Effects of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol*. 2005;96:611-6.