

# 血糖控制水平对慢性心力衰竭伴糖尿病患者预后的影响

柴熙晨 杜小娇 杨向军

**【摘要】** 目的:观察血糖控制水平与慢性心力衰竭合并糖尿病患者预后的关系。

**方法:**选择 228 例慢性心力衰竭伴糖尿病的患者,根据随访过程中患者糖化血红蛋白(HbA1c)水平分为血糖控制达标组( $\text{HbA1c} < 7.0\%$ )与血糖控制不佳组( $\text{HbA1c} \geq 7.0\%$ ),比较随访期间两组联合主要心血管事件发生率及无联合主要心血管事件生存率的差异。 **结果:**随访期间两组患者左室射血分数(LVEF)及 N-末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)水平无统计学差异;与血糖控制不佳组相比,血糖控制达标组的联合主要心血管事件发生率较低( $P = 0.039$ ),无联合主要心血管事件生存率较高( $P < 0.05$ )。

**结论:**控制血糖使  $\text{HbA1c} < 7.0\%$  有利于改善慢性心力衰竭合并糖尿病患者的预后。

**【关键词】** 慢性收缩性心力衰竭;糖尿病;糖化血红蛋白;预后

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.06.020

**Effects of glycemc control on prognosis of patients with chronic heart failure and diabetes** CHAI Xichen, DU Xiaojiao, YANG Xiangjun. *Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu 215006, China*

**【Abstract】 Objective:** To explore the relationship between blood glucose levels and prognosis in patients with chronic heart failure (CHF) and diabetes mellitus (DM). **Methods:** A cohort of 228 patients diagnosed as CHF complicated by DM were enrolled in this study. According to blood glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) levels, patients were divided into two groups: standard group ( $\text{HbA1c} < 7.0\%$ ) and unstandard group ( $\text{HbA1c} \geq 7.0\%$ ). The incidence of composite major cardiovascular events (MCE) and MCE-free mortality were recorded during follow-up. **Results:** There was no significant difference in levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and left ventricular ejection fraction between the two groups. Compared with unstandard group, incidence of MCE was significantly reduced, and MCE-free mortality was increased in standard group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Glycemic control for achieving HbA1c levels of less than  $7.0\%$  is beneficial to improve the prognosis of CHF patients with DM.

**【Key words】** Chronic systolic heart failure; Diabetes mellitus; Glycosylated hemoglobin A1c; Prognosis

慢性心力衰竭(CHF)和糖尿病都具有高发病率和死亡率。约  $15\% \sim 35\%$  的 CHF 患者伴发糖尿病<sup>[1]</sup>。合并糖尿病的 CHF 患者的死亡风险是单纯 CHF 患者的  $1.5 \sim 2$  倍<sup>[2]</sup>,与这类患者不良预后相关的一个潜在危险因素就是血糖控制不良。糖化血红蛋白(HbA1c)可回顾性反映患者近  $2 \sim 3$  个月的平均血糖水平,被临床视为评估血糖控制水平的相对金标准。然而,目前对于合并糖尿病的 CHF

患者的理想 HbA1c 控制水平依然存在争议。国外数项针对此类患者的研究支持的最佳 HbA1c 水平并不一致<sup>[3-7]</sup>,国内尚缺乏该方面证据。本研究探讨 HbA1c 反映的血糖控制水平对合并糖尿病的 CHF 患者预后的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择 2004 年 3 月至 2011 年 6 月至我院心内科就诊的合并糖尿病的 CHF 患者共 228 例,其中男性 155 例,平均年龄( $65.1 \pm 13.6$ )岁,CHF 合并糖尿病的病程至少 6 个月。纽约心脏病协会

(NYHA)心功能分级Ⅱ~Ⅳ级,包括高血压性心脏病 73 例,缺血性心肌病 85 例,扩张型心肌病 70 例。心力衰竭的诊断依据包括心力衰竭的症状或体征,且超声心动图显示左室射血分数(LVEF)≤45%。糖尿病的诊断依据:空腹血糖(FPG)≥7 mmol/L,餐后 2 h 口服糖耐量检测(2h-PG)或随机血糖≥11.1 mmol/L,或已接受口服降糖药和胰岛素治疗的患者<sup>[8]</sup>。同时排除先天性心脏病、风湿性心脏病、严重的心脏瓣膜病变、药物导致的 CHF 及糖尿病并发严重低血糖反应、酮症酸中毒、高渗昏迷、严重感染、严重肾功能不全的患者。随访期间每隔 6 个月测定 HbA1c 值,随访中每次测得的 HbA1c<7.0%的患者归为血糖控制达标组( $n=156$ ),出现任何 1 次 HbA1c≥7.0%的患者归为血糖控制不佳组( $n=72$ )。

1.2 研究方法

建立数据库,详细录入患者一般情况、相关辅助检查结果及随访资料。于清晨空腹采集静脉血,采用离子交换液相层析法测定 HbA1c 水平;采用电化学发光免疫法检测血清 N-末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP);联合主要心血管事件(MCE)定义为死亡、心脏移植、难治性心力衰竭多次再住院。详细的临床资料和 MCE 均通过查阅住院病历、门诊随访或电话随访获得。随访从首次因 CHF 住院时开始,至出现 MCE 或研究终止时间(2014 年 6 月)为止。

1.3 统计学分析

采用 SPSS16.0 分析软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 标准差表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用卡方检验。两组间无 MCE 生存率的比较采用 Kaplan-Meier 曲线及 Log-rank 检验。以双侧  $P<0.05$  为有统计学差异。

2 结果

2.1 临床基线资料

两组患者在性别、年龄、老年患者(≥60 岁)比例、NYHA 分级、CHF 药物应用等方面无统计学差异(见表 1)。

2.2 随访情况

随访时间为( $4.43 \pm 3.72$ )年。随访期间两组患者均未出现低血糖症状或血糖≤3.9 mmol/L 的情况,血糖控制不佳组 FPG 及 2h-PG 水平显著高于达标组( $P<0.001$ )。两组患者 LVEF 及 NT-proBNP 水平无统计学差异(见表 1)。

两组患者中共 19 例发生了 MCE,其中血糖控制达标组 9 例,包括心源性死亡 6 例,非心源性死亡 2 例,难治性心力衰竭多次住院 1 例;血糖控制不佳组 10 例,包括心源性死亡 7 例,心脏移植 1 例,难治性心力衰竭多次住院 2 例。血糖控制不佳组 MCE 发生率高于血糖控制达标组( $P=0.039$ ,见表 1)。血糖控制不佳组的无 MCE 生存率低于血糖控制达标组( $P<0.05$ ,见图 1)。

表 1 两组患者临床资料的比较

	血糖控制达标组	血糖控制不佳组	P 值
男性	102(65.4%)	53(73.6%)	0.216
年龄(岁)	69.46±13.44	64.50±13.96	0.061
老年(≥60 岁)	99(63.4%)	45(62.5%)	0.832
心功能Ⅲ~Ⅳ级	106(67.9%)	58(80.6%)	0.065
药物治疗			
ACEI/ARB	134(85.9%)	65(90.3%)	0.662
β受体阻滞剂	105(67.3%)	47(65.3%)	0.558
FPG (mmol/L)	5.78±1.34	7.62±2.64	<0.001
2h-PG (mmol/L)	9.11±3.57	12.57±4.36	<0.001
HbA1c (%)	5.94±0.64	8.00±1.05	<0.001
NT-proBNP(ng/ml)	2741.7±2386.9	3394.3±2918.2	0.983
LVEF (%)	40±6	38±8	0.335
MCE	9(5.8%)	10(13.9%)	0.039

注:ACEI 为血管紧张素转换酶抑制剂;ARB 为血管紧张素受体拮抗剂

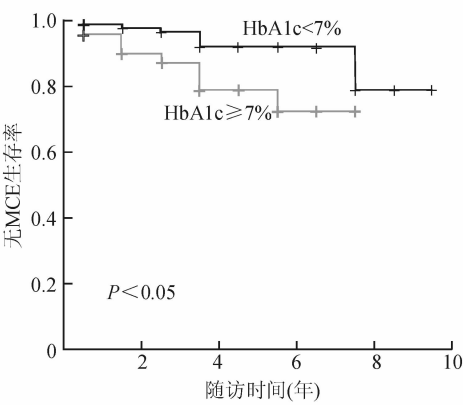


图 1 两组患者无 MCE 生存率的 Kaplan-Meier 曲线

3 讨论

糖尿病对 CHF 病程具有重要影响<sup>[2]</sup>。高血糖和胰岛素抵抗可促发异常心肌收缩和内皮功能失调<sup>[9]</sup>。Roberts 等<sup>[10]</sup>研究发现 2 型糖尿病可以导致心脏收缩功能不全。高血糖促进 CHF 进展的机制非常复杂,包括神经激素的激活、内皮功能失调、氧化应激和加速动脉粥样硬化等。血糖控制水平是 CHF 合并糖尿病患者临床治疗中必须面对的问题。HbA1c 是监测患者血糖控制水平的指标,也是 CHF 患者发生心血管事件的危险因素<sup>[7,11]</sup>。目前,

国际上对 CHF 合并糖尿病患者的合理血糖控制水平仍存在争议。英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)显示合并糖尿病的 CHF 患者 5 年病死率为 45%,而不合并糖尿病的 CHF 患者病死率为 24%,因此要严格控制 CHF 伴糖尿病患者的 HbA1c $\leq$ 6.5%,以期降低这类患者的住院率及病死率<sup>[3-5]</sup>。然而另有研究表明,在 CHF 合并糖尿病的患者中,死亡率与 HbA1c 的关系呈 U 型曲线,即 7.1% $\leq$ HbA1c $\leq$ 7.8%时死亡风险最低,与 HbA1c $\leq$ 6.4%相比具有统计学差异( $P=0.001$ )<sup>[6]</sup>。此外,Eshaghian 等<sup>[7]</sup>入选了 123 例糖尿病伴严重收缩性心功能不全的患者,结果发现 HbA1c 水平增高患者(HbA1c $>$ 7.0%)的存活率高于 HbA1c $\leq$ 7.0%的患者。Tomova 等<sup>[12]</sup>对重症 CHF 患者的随访研究显示,在合并糖尿病的亚组中,随访 2 年时 HbA1c $>$ 7.2%组患者生存率更高。尽管中国 2 型糖尿病防治指南(2013 版)<sup>[13]</sup>建议 HbA1c 控制目标 $<$ 7.0%,但 CHF 合并糖尿病患者的 HbA1c 合理控制水平仍缺乏大规模的临床试验证据支持,尤其在国内外尚未见相关报道。

本研究以中国 CHF 合并糖尿病患者为研究对象,经长时间随访显示,血糖控制达标组(HbA1c $<$ 7.0%)较控制不佳组(HbA1c $\geq$ 7.0%)MCE 发生率低,无 MCE 生存率更高。对于 CHF 合并糖尿病的患者,控制 HbA1c $<$ 7.0%可能有助于减少心血管事件的发生,提高患者生存率。

需要注意的是,尽管 HbA1c 被视为监测糖尿病治疗效果的金标准,但并不是反映血糖水平的唯一指标,FPG、餐后血糖及血糖变异性等指标同样重要<sup>[14]</sup>。临床医生应指导患者自我监测血糖,获得血糖水平的实时信息,建立个体化的日常降糖策略。心内科医生应提高对血糖控制的认识,与内分泌科同行加强合作,进一步探索 CHF 合并糖尿病患者血糖管理的最佳模式。

### 参 考 文 献

- [1] Cohen-Solar A, Beauvais F, Loqart D. Heart failure and diabetes mellitus: epidemiology and management of an alarming association [J]. J Card Fail, 2008, 14 (7): 615-625.
- [2] Choy CK, Rodgers JE, Nappi JM, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure[J]. Pharmacotherapy, 2008, 28 (2): 170-192.
- [3] Hanas R, John G, International HbA1c Consensus Committee. 2010 Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement [J]. Diabetes Care, 2010, 33(8):1903-1904.
- [4] American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, et al. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement[J]. Diabetes Care, 2007, 30 (9): 2399-2400.
- [5] Action to the Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2545-2559.
- [6] Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, et al. Relationship of hemoglobin A1c and mortality in heart failure patients with diabetes[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(5):422-428.
- [7] Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure[J]. Am Heart J, 2006, 151(1): 91.
- [8] Preiss D, Zetterstrand S, McMurray JJ, et al. Predictors of development of diabetes in patients with chronic heart failure in the Candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program[J]. Diabetes Care, 2009, 32(5): 915-920.
- [9] An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 291(4): 1489-1506.
- [10] Roberts AW, Clark AL, White KK. Review article: Left ventricular dysfunction and heart failure in metabolic syndrome and diabetes without over coronary artery disease-do we need to screen our patients? [J]. Diab Vasc Dis Res, 2009, 6(3):153-163.
- [11] Goode KM, John J, Rigby AS, et al. Elevated glycated haemoglobin is a strong predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction who are not receiving treatment for diabetes mellitus[J]. Heart, 2009, 95(11): 917-923.
- [12] Tomova GS, Nimbal V, Horwich TB, et al. Relation between hemoglobin a(1c) and outcomes in heart failure patients with and without diabetes mellitus [J]. Am J Cardiol, 2012, 109(12): 1767-1773.
- [13] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-496.
- [14] 李俭强,李悦,薛宜宽等.冠心病患者血糖管理策略[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(1): 38-39.

(收稿:2014-10-08 修回:2014-10-31)

(本文编辑:梁英超)