

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.03.022

未确诊糖尿病心衰患者的 9 年生存率研究

郭长磊, 李红军, 张少利

(新乡医学院第一附属医院心内科, 新乡 453100)

【摘要】目的:研究未诊断糖尿病心力衰竭(Heart failure, HF)患者的 9 年生存率。方法:本院心内科住院的首次出院诊断为急性 HF 的所有患者进行了一项回顾性队列观察研究。结果:100 例中共有 65 例患者死亡,其中 48 例患者死于心血管疾病。Kaplan-Meier 生存曲线说明临床糖尿病患者和无症状糖尿病患者全因死亡和心血管疾病死亡的风险较高。无症状糖尿病患者和临床糖尿病患者的全因死亡风险类似,比无糖尿病患者的全因死亡率明显更高。结论:HF 患者入院时更应重视诊断血糖异常。

【关键词】未诊断糖尿病;心力衰竭;生存率

【中国图书分类法分类号】R541.6

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-12-21

Nine-year survival rate of undiagnosed diabetes in patients with heart failure

GUO Changlei, LI Hongjun, ZHANG Shaoli

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College)

【Abstract】Objective: To study 9-year survival rate of undiagnosed diabetes patients with heart failure. Methods: All patients with first-time discharge diagnosis of acute heart failure in the cardiology department of our hospital received a retrospective cohort observational study. Results: 100 cases of the 65 patients died, 48 patients of whom died of cardiovascular disease. Kaplan-Meier survival curves illustrated the clinical patients with diabetes and asymptomatic diabetic patients had higher all-cause and cardiovascular disease mortality risk. Asymptomatic diabetic patients were similar with clinical patients with diabetes in all-cause mortality risk, and significantly higher than those without diabetes. Conclusion: We should pay more attention to the diagnosis of abnormal blood glucose for the inpatients with heart failure at admission.

【Key words】undiagnosed diabetes; heart failure; survival rate

糖尿病患者发生心力衰竭(Heart failure, HF)的原因包括糖尿病心肌病、高血压、心肌缺血、冠状动脉疾病、糖尿病微血管病、内皮功能障碍、肾素-血管紧张素系统和交感神经系统激活、心脏重构、游离脂肪酸利用增加、胎儿基因程序诱导等^[1]。2 型糖尿病在 HF 患者的患病率估计为 20%~40%^[2],它是 HF 的一个独立的危险因素^[3]。本研究对未诊断糖尿病的急性 HF 住院病人的患病率和特征进行研究。

1 对象和方法

1.1 研究对象

对本院心内科 1999 年 3 月到 2000 年 2 月住院的首次出院诊断为急性 HF 的所有患者进行回顾性队列研究。平均随访 9 年(范围:7~10 年)。随访于 2010 年 2 月终止,共有 110 例研究对象,其中无症状糖尿病患者组、无糖尿病组以及临床糖尿病患者组平均年龄分别为(68.34±14.34)岁、(69.37±14.14)岁、(68.44±14.27)岁。

作者介绍:郭长磊(1972-),男,主治医师,硕士,

研究方向:心血管内科常见病治疗。

通信作者:李红军,男,副主任医师,Email:lhongjunx@126.com。

1.1.1 临床糖尿病患者组 47 例医疗报告中诊断为糖尿病或患者一直在接受糖尿病治疗(饮食建议、口服药物或胰岛素)的临床糖尿病患者。

1.1.2 无症状糖尿病患者组 36 例有 2 次或 2 次以上门诊检查的空腹血糖浓度大于或等于 7 mmol/L 的无症状糖尿病患者。

1.1.3 无糖尿病患者组 17 例不符合临床糖尿病或无症状糖尿病的标准(将未诊断糖尿病心衰定义为首次出院诊断为急性 HF,并有 2 次或 2 次以上门诊检查,空腹血糖浓度大于或等于 7 mmol/L 者)。

本研究得到我院伦理委员会批准,研究对象前述知情同意书。

1.2 研究方法

通过 EXCEL 表收集以下数据:人口统计学特征和临床特点、心血管危险因素、糖尿病的以往治疗情况、HF 的病因、超声心动图测量的左心室射血分数、慢性肾功能衰竭、外周血管疾病、早先的心肌梗死或中风病史、入院时血浆生化指标[血糖、肌酐、血红蛋白和糖化血红蛋白(HbA1c)]和出院时的药物治疗情况。

1.3 统计学分析

数据采用 SPSS13.0 进行分析。采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)

描述定量变量,采用 *t* 检验比较定量变量。采用频率和百分比描述定性变量,适当情况下,应用卡方检验或 *Fisher* 精确检验比较定性变量。*Logistic* 回归模型用来评估无症状糖尿病患者的特点。采用 *Kaplan-Meier* 法进行生存单因素分析,应用 *Log rank* 检验进行差异性检测。调整患者干扰指标,应用 *Cox* 比例风险模型进行多变量生存分析,以确定 3 个血糖分类全因死亡和心血管疾病死亡的独立危险因素。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

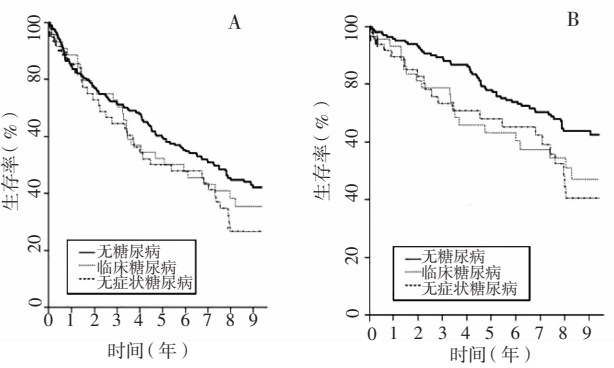
2.1 研究对象一般情况(见表 1)

本研究包括 110 例患者,55 例男性和 55 例女性,患者的平均年龄为(68.23±14.55)岁。根据血糖分类,患者分布为:临床糖尿病患者为 47 人,无症状糖尿病患者为 36 人,无糖尿病患者为 17 人。除了 HF 缺血性病因学(%),前 1 年 HF 入院(%),空腹血糖 mmol/L(SD)、血红蛋白 g/L(SD)之外,其他指标之间的差异均没有统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2.2 随访期间的死亡率(见图 1、表 2)

共有 65 例患者死亡,其中 48 例患者死于心血管疾病。*Kaplan-Meier* 生存曲线说明临床糖尿病患者和无症状糖尿病患者全因死亡和心血管疾病死亡的风险较高(图 1)。应用 *Cox* 比例风险模型对无症状糖尿病患者和临床糖尿病患者与无糖尿病患者的比较如表 2 所示。无症状糖尿病患者和临床糖尿病患者的全因死亡风险类似,比无糖尿病患者的全因

死亡率明显更高(表 2)。



注:调整年龄、性别、合并症、血红蛋白浓度、左心室射血分数和 HF 的标准给药方法后的数据

图 1 全因死亡率 (A) 和心血管疾病死亡率 (B) 的 *Kaplan-Meier* 生存曲线

Fig.1 *Kaplan-Meier* survival curve of all-cause mortality(A) and cardiovascular disease mortality (B)

3 讨 论

以前无症状糖尿病患者的比例很高,因此,急性 HF 患者的糖尿病患病率高于以前公认的患病率,有超过一半的被研究患者发生糖尿病。本研究发现,虽然无症状糖尿病患者心血管疾病的危险因素及合并症较少,但是与临床糖尿病患

表 1 根据住院时血糖状态确定的患者基线特征

Tab.1 Baseline characteristics of patients determined by hyperglycemia state at admission

指标	无症状糖尿病患者组 (n=36)	无糖尿病患者组 (n=27)	临床糖尿病患者组 (n=47)	P 值
年龄 (岁)	68.34 (14.34)	69.37 (14.14)	68.44 (14.27)	0.57
男 (%)	19	13	23	0.63
心血管危险因素				
吸烟 (%)	7	5	8	0.14
高血压 (%)	18	13	23	0.34
血脂异常 (%)	8	7	10	0.45
以前的心血管疾病				
MI (%)	8	8	13	0.43
中风 (%)	4	5	6	0.06
外周血管疾病 (%)	8	7	10	0.06
HF 缺血性病因学 (%)	10	7	20	0.00
LVEF % (SD)	46 ± 18	47 ± 18	45 ± 18	0.77
前 1 年 HF 入院 (%)	4	6	8	0.01
入院时的生化指标				
空腹血糖 mmol/L (SD)	5.35 ± 0.58	6.54 ± 1.55	7.54 ± 2.65	0.00
肌酐 μmol/L (SD)	117.27 ± 70.64	121.42 ± 47.54	115.67 ± 56.57	0.45
血红蛋白 g/L (SD)	0.15 ± 0.02	0.13 ± 0.02	0.13 ± 0.02	0.01
出院 HF 药物治疗				
ACEI/ARA II (%)	22	12	25	0.94
β - 受体阻滞剂 (%)	9	5	14	0.24
利尿剂 (%)	30	17	35	0.30
螺内酯 (%)	9	6	11	0.78

注:ACEI,血管紧张素转换酶抑制剂;ARA-II:血管紧张素 2 受体拮抗剂;LVEF:左心室射血分数;MI:心肌梗死

表 2 随访 9 年,无症状糖尿病患者和临床糖尿病 HF 患者与无糖尿病 HF 患者全因死亡和心血管死亡调整的危害比 (HR)

Tab.2 Follow up of 9 years, asymptomatic diabetic patients and clinical diabetic heart failure patients with and without diabetes mellitus patients with heart failure and all-cause mortality and cardiovascular death adjusted hazard ratio (HR)

组别	全因死亡		P值	心血管死亡		P值
	事件数 (%)	HR* (95% CI)		事件数 (%)	HR* (95% CI)	
无糖尿病组 (n=17)	9	1 (参考)		6	1 (参考)	
无症状糖尿病患者 (n=36)	27	1.8 (1.2-2.7)	0.00	19	2.6 (1.5-3.7)	0.00
临床糖尿病组 (全部)	63	1.5 (1.1-2.1)	0.00	42	2.1 (1.2-2.7)	0.00
临床糖尿病组 (n=47)						
仅仅饮食治疗 (n=13)	7	1.4 (0.9-2.2)	0.14	6	1.9 (1.0-3.4)	0.00
口服药物治疗 (n=15)	9	1.3 (0.8-2.0)	0.24	7	1.6 (1.3-2.0)	0.00
胰岛素治疗 (n=19)	15	2.1 (1.5-3.4)	0.01	14	2.7 (1.9-4.4)	0.00

*:调整了年龄、性别、高血压、血脂异常、吸烟、以前中风、以前心肌梗死、外周血管疾病、血红蛋白和血浆肌酐含量

者的死亡率增加类似。

高血糖对心肌的损害可从以下几个方面分析^[9]:首先,由于心肌细胞利用糖障碍,导致脂肪酸代谢增加,进而导致心肌细胞氧耗增加。此外,发生糖尿病时丙酮酸脱氢酶受抑制,导致糖和丙酮酸利用障碍、乳酸堆积和有毒性的脂质中间代谢产物堆积,干扰线粒体 ATP 的产生和细胞内钙离子的稳态,进一步损伤心肌功能。再者,高血糖可导致氧化应激,使二脂酰甘油和蛋白激酶 C 激活,促使转化生长因子 β 表达增加,使纤维组织增生,心肌变厚变硬,心室充盈受阻,心肌收缩力降低,从而使心功能减退。长期高血糖也可导致心肌及血管壁基质蛋白的非酶糖化,产生糖基化终末产物及活性氧分子。糖基化终末产物促进相邻的胶原耦合,导致胶原弹性丧失,并最终损伤血管及心肌的顺应性。

无症状糖尿病的患病率。本研究中糖尿病的患病率明显高于此前曾报道的糖尿病患病率(患病率范围:23%~43%)^[6]。糖尿病患病率范围宽反映了鉴别糖尿病患者的标准不同,以及分析的 HF 人群之间有差异。根据患者病史或使用的降糖药物,大部分研究和登记的 HF 患者只包括临床糖尿病患者。这种方法可能将高达 20% 饮食建议的糖尿病人群和无症状糖尿病人群排除在外。据报道^[7],稳定型慢性 HF 患者的临床糖尿病患病率为 21%,无症状糖尿病的患病率为 6%。此外,大部分有关 HF 患者糖尿病患病率的研究都包括门诊患者^[8-10],而本研究只包括那些因急性失代偿性 HF 需要住院治疗的 HF 患者。因此,因急性失代偿需要住院治疗的 HF 患者,糖尿病的患病率似乎有所增加。

无症状糖尿病患者的远期死亡率。本研究发现无症状糖尿病患者的死亡率比无糖尿病患者高。主要原因是无症状糖尿病患者的心血管死亡率增加。本研究表明,HF 患者队列中的关系和研究结果与冠状动脉疾病患者类似。虽然无症状糖尿病与左心室射血分数相对保持无关,但无症状糖尿病和死亡率增加之间却存在关联性。有研究发现^[7]无症状糖尿病与症状状态恶化有关联,但患者的左心室射血分数并没有恶化。

本研究还发现:虽然无症状糖尿病患者入院时空腹血糖和 HbA1c 水平较低,而且高血压、血脂异常、冠状动脉心脏疾病及外周血管疾病的发病率较低,但是无症状糖尿病患者与临床糖尿病患者的死亡率类似。因此,无症状糖尿病患者的死亡率增加,除了必定与糖尿病相关之外,还与其他因素有关。

无症状糖尿病常见于因急性 HF 需要住院治疗的患者。

虽然无症状糖尿病患者比临床糖尿病患者的心血管风险较低,但研究显示两类患者死亡率的增加程度类似。这些研究结果强调,HF 患者入院时更应重视诊断血糖异常,需要医生鉴别高危患者。

参 考 文 献

- [1] González-Pérez B, Salas-Flores R, Echegollen-Guzmán A, et al. Elevated liver enzymes, impaired fasting glucose and undiagnosed diabetes[J]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2011, 49(3): 247-252.
- [2] de la Cruz-Muñoz N, Messiah S E, Arheart K L, et al. Bariatric surgery significantly decreases the prevalence of type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes among morbidly obese multiethnic adults: long-term results[J]. J Am Coll Surg, 2011, 212(4): 505-511.
- [3] Schäfer-Graf U M, Wöckel A. Severe diabetic fetopathy due to undiagnosed gestational diabetes mellitus[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2006, 131(20): 1151-1154.
- [4] Liu M, Pan C, Jin M A. Chinese diabetes risk score for screening of undiagnosed diabetes and abnormal glucose tolerance[J]. Diabetes Technol Ther, 2011, 13(5): 501-507.
- [5] Cawley J, Grantham C C. Building a system of care: integration across the heart failure care continuum[J]. Perm J, 2011, 15(3): 37-42.
- [6] Egstrup M, Schou M, Gustafsson I, et al. Oral glucose tolerance testing in an outpatient heart failure clinic reveals a high proportion of undiagnosed diabetic patients with an adverse prognosis[J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(3): 319-326.
- [7] 周才杰, 李俊, 廖雪珍, 等. 暖心胶囊对两种心衰模型大鼠功能的影响[J]. 中药材, 2011, 34(7): 1081-1085.
- [8] Zhou C J, Li J, Liao X Z, et al. Effect of Nuanxin Capsule on two rat models with heart failure[J]. Zhong Yao Cai, 2011, 34(7): 1081-1085.
- [9] Drízhál I, Smahelová A, Sustová Z, et al. Diabetes mellitus and the oral cavity[J]. Vnitr Lek, 2011, 57(4): 335-338.
- [10] Kim W, Park C S, Kim H J, et al. Hypertensive heart failure associated with middle aortic syndrome reversed dramatically by endovascular management[J]. J Cardiovasc Ultrasound, 2011, 19(3): 144-147.
- [11] Lalla E, Kunzel C, Burkett S, et al. Identification of unrecognized diabetes and pre-diabetes in a dental setting[J]. J Dent Res, 2011, 90(7): 855-860.

(责任编辑:关蕴良)