

· 综述 ·

糖尿病与心力衰竭:2 型糖尿病是心力衰竭的独立危险因素?

麦尔耶姆·瓦热斯 罗心平 周鹏

(复旦大学附属华山医院心内科,上海 200040)

【摘要】糖尿病和心力衰竭是现代社会的常见病,尤其在人口老龄化严重的中国更是如此。大量研究已证实,糖尿病与心血管疾病有关,但它与心力衰竭的关系一直无法确认。糖尿病与心力衰竭之间的关系会影响临床诊疗决策,提示疾病的预后。如今,越来越多的研究关注到糖尿病患者心力衰竭的发生风险。现综述近几年来聚焦于“糖尿病与心力衰竭”之间关系的研究,旨在为糖尿病和心力衰竭的诊疗提供一些参考。

【关键词】糖尿病;心力衰竭;风险;糖化血红蛋白

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.07.002

Diabetes and Heart Failure: Is Type 2 Diabetes an Independent Risk Factor for Heart Failure?

Maierymu · Waresi, LUO Xinping, ZHOU Peng

(Department of Cardiology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 Diabetes and heart failure are common diseases in modern society, especially in China, where the population is severely aging. Numerous studies have confirmed that diabetes is related to cardiovascular disease, but it's relationship with heart failure has not been confirmed yet. The relationship between diabetes and heart failure will influence clinical decisions, suggesting the prognosis of the disease. Nowadays, more and more studies focus on the risk of heart failure in patients with diabetes. This article mainly reviews the research focusing on the relationship between “diabetes and heart failure” in recent years, and aims to provide some references for the diagnosis and treatment of diabetes and heart failure.

【Key words】 Diabetes; Heart failure; Risk; HbA1c

糖尿病与心力衰竭(心衰)是常见的慢性病。因患病率高,各国制定并不断更新着相应的糖尿病、心衰诊疗指南与共识,而二者的交叉在临床中也很常见,尤其是在老年患者中。糖尿病患者中心衰的预防与治疗、心衰患者中的血糖控制等问题,已成为临床医生需面对的日常问题之一。现主要从糖尿病与心衰的流行病学、病理生理过程及临床结局等方面,对糖尿病与心衰的关系进行综述。

1 糖尿病和心衰的流行病学

随着人们生活方式和饮食结构的改变,以心血管疾病和糖尿病为首的慢性病已成为损害健康的最大问题。根据《中国慢性病防治工作规划(2012-2015年)》,2012年已确诊的非传染性慢性病患者数量为

2.6亿人,慢性病导致的死亡已占中国总死亡人数的85%,其中心血管疾病和糖尿病带来的疾病负担居高位。2013年中国疾病预防控制中心^[1]通过对全国298个监测点上的179 347例人群进行大规模调查发现,18岁及以上成人的糖尿病患病率为10.9%,糖尿病前期的患病率为35.7%。

心衰是多种心血管疾病的严重和终末阶段,Hao等^[2]通过调查问卷获得了22 158例符合条件的参与者的的心衰和其他心血管相关病史,并采用二维和多普勒超声心动图评估左室功能,发现在中国年龄≥35岁的居民中,加权后心衰患病率为1.3%,在这些心衰患者中,射血分数保留性心衰(HFpEF)、中间范围射血分数心衰和射血分数降低性心衰(HFrEF)的加权患病

率分别为 0.3%、0.3% 和 0.7%。

在美国,糖尿病和心衰的患病率同样很高。美国疾病控制与预防中心于 2017 年发布的《国家糖尿病统计报告》^[3]显示,2015 年美国所有年龄段人群中估计有 3 030 万(占美国人口的 9.4%)糖尿病患者,其中 3 020 万例为 18 岁以上的成年人(占美国所有成年人的 12.2%),且发现糖尿病群体中成年人的占比随年龄的增长而增加,在 65 岁年龄段的成年人中最高达到 25.2% 或更高。而美国心衰的患病率随时间的推移持续上升,在 2011—2014 年,约有 650 万 20 岁以上的成年人患有心衰,而在 2009—2012 年为 570 万^[4]。

Reykjavik 研究^[5]发现,血糖调节正常的参与者的的心衰发病率为 3.2%,而在 2 型糖尿病患者中,这一比例为 11.8%。很多观察性研究一致表明,糖尿病患者的的心衰风险比非糖尿病人群增加 2~4 倍。Framingham 心脏疾病流行病学研究^[6]对 5 209 例患者进行随访发现,在发生“糖尿病”的 143 例男性和 153 例女性中,心血管事件的发生率增加 1 倍,其中女性心衰发生率更高,但此次研究未找出血糖引起心血管事件的临界值。

2 糖尿病和心衰的病理生理过程

尽管糖尿病与心衰的联系早已被发现,但之前的主流观点认为糖尿病主要是通过引发冠状动脉疾病来间接导致心衰,而糖尿病合并的心衰中有一部分是非缺血性心衰。糖尿病本身有可能直接引起心肌的损伤,从而导致心衰的发生,即“糖尿病心肌病”。

糖尿病心肌病一词最早是由 Rubler 等^[7]于 1972 年提出,他们通过解剖 4 例糖尿病患者的尸体发现,在无明显的冠状动脉疾病的情况下,死者仍有心脏肥大的证据。糖尿病心肌病的定义为:糖尿病患者在无其他可引起心肌病的原因(如冠心病、高血压或瓣膜性心脏病等)存在的情况下,出现的心脏舒张功能或收缩功能障碍。

糖尿病心肌病的病理生理机制包含了全身性、心脏和细胞/分子各层面上的变化,这些变化使糖尿病患者更易出现心脏舒张、顺应性和收缩性方面的心肌功能障碍^[8]。

影像学研究^[9]表明,由高糖血症和胰岛素抵抗引起的左室肥大是糖尿病心肌病的重要特征。左室的肥大会导致舒张功能障碍,因此糖尿病心肌病患者较早出现的功能性表现为舒张功能障碍,在 40%~75% 的糖尿病心肌病患者中存在。舒张功能障碍与高糖血症密切相关,流行病学证据表明,糖化血红蛋白 A1c 每增加 1%,就会增加 8% 的心衰风险^[10]。血糖的降低可减轻糖尿病引起的舒张功能障碍。

舒张功能障碍的机制主要与高糖血症相关的糖基化产物的形成和氧化应激等病理生理改变有关。高糖血症会导致晚期糖基化终末产物的形成,进一步使胶原蛋白分子发生交联,导致纤维化增加,心肌僵硬程度增加,心脏舒张功能受损。氧化应激机制包括了心脏重构、心肌细胞钙处理受损以及心脏收缩力和松弛度降低^[11-13]。同时氧化应激多伴随炎症反应,由于蛋白质、脂质和核酸的非酶促糖基化,晚期糖基化终末产物的形成引发炎症,继而导致细胞凋亡和纤维化^[14-15]。糖尿病引起的巨噬细胞浸润和炎症信号表达上调也是糖尿病患者增加心肌炎症的机制之一^[16]。

3 糖尿病对心衰结局的影响

Yap 等^[17]进行的“糖尿病对心衰结局的影响”研究比较了合并或未合并 2 型糖尿病的心衰患者之间的超声心动图参数、生活质量、1 年全因死亡率、心血管疾病死亡率和心衰复发住院率等层面,该研究共纳入 5 028 例 HFrEF 患者(射血分数<40%)和 1 139 例 HFpEF 患者(射血分数≥50%),他们中 2 型糖尿病的患病率分别为 40.2% 和 45.0% ($P=0.003$)。校正混杂因素后,在 HFrEF 患者中,与未合并糖尿病的患者相比,合并糖尿病患者左室舒张/收缩末期容量均较小, E/e' 比值更高 ($P<0.001$),左室壁厚度无显著统计学差异 ($P=0.434$)。而在 HFpEF 患者中,合并糖尿病的心衰患者与未合并糖尿病的患者相比,左室壁厚度 ($P=0.037$) 及 E/e' 比值更高 ($P=0.017$),舒张末期和收缩末期容量相近 ($P=0.029$)。生活质量的调查包括了症状评分和堪萨斯城心肌病调查问卷(KCCQ)等,与未合并糖尿病的患者相比,无论是 HFrEF 患者还是 HFpEF 患者,合并糖尿病的心衰患者的生活质量均更低。此外,无论射血分数是否降低,合并 2 型糖尿病的患者 1 年内因心衰再住院的风险增加 27% (HR 1.27, 95% CI 1.05~1.04, $P=0.014$),全因死亡与心衰住院的复合终点风险增加 22% (HR 1.22, 95% CI 1.05~1.41, $P=0.011$)。

Bertoni 等^[18]通过医疗保险系统对 1994—1999 年进行索赔的 151 738 例糖尿病患者进行了基于人群的非同期队列研究,发现在 60 个月的随访中,合并心衰的死亡率为 32.7/100 人年,而未合并心衰的糖尿病患者死亡率为 3.7/100 人年,证实糖尿病合并心衰的患者有更高的死亡率。

Dauriz 等^[19]的荟萃分析证实合并 2 型糖尿病的心衰患者全因死亡风险、心血管死亡风险、住院风险和综合终点事件风险均较非糖尿病患者高,危险比分别为 1.28 (95% CI 1.21~1.35)、1.34 (95% CI 1.20~1.49)、1.35 (95% CI 1.20~1.50) 和 1.41 (95% CI

1.29~1.53),并且观察到的长期风险在慢性心衰患者中更高。

程宏基等^[20]对因急性心衰入院患者的回顾性分析,根据患者入院血糖水平分组,发现不同水平的入院血糖升高与急性心衰患者的近、远期预后无显著关系,但由于该研究未能收集患者糖化血红蛋白数值,且入院时的瞬时血糖无法代表患者平均基础血糖水平,无法科学地探讨糖尿病与心衰的关系。

综上,目前大量临床证据表明糖尿病的存在本身对心衰的结局(包括生活质量、长期生存、住院风险和死亡风险等)产生不利影响,可作为心衰预后的独立危险因素。

4 展望

大量研究证明合并糖尿病的患者心衰发生风险较非糖尿病患者显著升高,且糖尿病合并心衰患者的整体预后和生活质量均较未合并糖尿病的患者差,糖尿病是心衰的独立危险因素。因此,糖尿病患者心衰风险的预测和预防以及合并糖尿病的心衰患者的规范降糖治疗有着重要的临床意义。同时,糖化血红蛋白 A1c 作为一个易测取和易推广检测的指标,笔者认为可将其作为糖尿病患者心衰风险的预测指标,而在已发展为心衰的患者治疗中,糖化血红蛋白的最佳目标值应为多少、高糖血症引起的心肌损伤是否可逆等诸多问题仍待进一步研究。

参考文献

- [1] 陈志华,张梅,李镒冲,等.我国成年人血压水平与心脑血管疾病行为危险因素及其聚集关系分析[J].中华流行病学杂志,2018,39(5):640-645.
- [2] Hao G, Wang X, Che Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(11):1329-1337.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report [R]. 2014. <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/2014-report-estimates-of-diabetes-and-its-burden-in-the-united-states.pdf>. Accessed January 18, 2017.
- [4] Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2018, 137(12):e67-e492.
- [5] Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study [J]. Diabetes Care, 2005, 28(3):612-616.
- [6] Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study [J]. JAMA, 1979, 241(19):2035-2038.
- [7] Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis [J]. Am J Cardiol, 1972, 30(6):595-602.
- [8] Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, et al. Implications of underlying mechanisms for the recognition and management of diabetic cardiomyopathy [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(3):339-351.
- [9] Levelt E, Mahmod M, Piechnik SK, et al. Relationship between left ventricular structural and metabolic remodeling in type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2016, 65(1):44-52.
- [10] Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes [J]. Circulation, 2001, 103(22):2668-2673.
- [11] Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways [J]. Pharmacol Ther, 2014, 142(3):375-415.
- [12] Huynh K, Kiriazis H, Du XJ, et al. Coenzyme Q10 attenuates diastolic dysfunction, cardiomyocyte hypertrophy and cardiac fibrosis in the db/db mouse model of type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2012, 55(5):1544-1553.
- [13] Lebeche D, Davidoff AJ, Hajjar RJ. Interplay between impaired calcium regulation and insulin signaling abnormalities in diabetic cardiomyopathy [J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2008, 5(11):715-724.
- [14] Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy [J]. Diabetologia, 2014, 57(4):660-671.
- [15] Basta G, del Turco S, de Caterina R. Advanced glycation endproducts: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes [J]. Recent Prog Med, 2004, 95(2):67-80.
- [16] Huynh K, Kiriazis H, Du XJ, et al. Targeting the upregulation of reactive oxygen species subsequent to hyperglycemia prevents type 1 diabetic cardiomyopathy in mice [J]. Free Radical Biol Med, 2013, 60(7):307-317.
- [17] Yap J, Tay WT, Teng TK, et al. Association of diabetes mellitus on cardiac remodeling, quality of life, and clinical outcomes in heart failure with reduced and preserved ejection fraction [J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(17):e013114.
- [18] Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes [J]. Diabetes Care, 2004, 27(3):699-703.
- [19] Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, et al. Prognostic impact of diabetes on long-term survival outcomes in patients with heart failure: a meta-analysis [J]. Diabetes Care, 2017, 40(11):1597-1605.
- [20] 程宏基,黄裕立,黄伟俊,等.入院血糖水平不同的分组方法对急性心力衰竭患者远期预后影响的比较 [J]. 心血管病学进展, 2019, 40(9):1323-1329.

收稿日期:2020-01-20