

心力衰竭

体质指数对合并 2 型糖尿病的心力衰竭患者预后的影响

汪贵清¹ 陈小瑞² 肖松林¹ 高洁¹ 唐博¹ 王淋¹ 陈运清¹

[摘要] 目的:分析在合并 2 型糖尿病的慢性心力衰竭(心衰)患者中体质指数(BMI)对预后的影响及肥胖矛盾的存在情况。**方法:**回顾性分析 2014—2015 年我院收治的 226 例合并 2 型糖尿病的心衰住院患者,根据 BMI 分为 3 组:体重正常组($18.5 \text{ kg/m}^2 \leqslant \text{BMI} < 24 \text{ kg/m}^2$)、超重组($24 \text{ kg/m}^2 \leqslant \text{BMI} < 28 \text{ kg/m}^2$)、肥胖组($\text{BMI} \geqslant 28 \text{ kg/m}^2$),于 2016-06-07 对患者进行随访。比较各组临床指标、全因死亡及主要不良心血管事件(MACE,包括心源性死亡及心衰再住院)情况。**结果:**226 例患者均完成随访,体重正常组 92 例,超重组 93 例,肥胖组 41 例。发生全因死亡 28 例(12.4%),发生 MACE 101 例(44.7%)。其中,体重正常组和肥胖组全因死亡率分别为 14.1%(13/92)和 12.2%(5/41),均高于超重组的 10.8%(10/93)。体重正常组和肥胖组 MACE 发生率分别为 50%(46/92)和 58.5%(24/41),均高于超重组的 33.3%(32/93),差异有统计学意义($P < 0.05$)。应用 Kaplan-Meier 曲线,超重组 MACE 均低于其他 2 组($P < 0.01$),但全因死亡率方面无显著差异($P > 0.05$)。Cox 比例风险回归模型中,与肥胖组患者相比,在调整了其他因素后,体重正常组的 MACE[风险比(RR)=0.605,95% 可信区间(CI):0.363~1.008, $P=0.054$]风险降低,超重组 MACE(RR=0.430,95% CI:0.251~0.738, $P < 0.01$)风险降低更为明显。**结论:**肥胖矛盾可能不存在于合并 2 型糖尿病的心衰人群中,将 BMI 控制在 28 kg/m^2 以下可能有益于减少不良心血管事件的发生。

[关键词] 肥胖矛盾;体质指数;2 型糖尿病;心力衰竭

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.02.014

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Effect of body mass index on prognosis in patients with heart failure and type 2 diabetes

WANG Guiqing¹ CHEN Xiaorui² XIAO Songlin¹ GAO Jie¹
TANG Bo¹ WANG Lin¹ CHEN Yunqing¹

(¹Department of Cardiology, the Second Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China; ²99th Japanese Clinical Classes, China Medical University)

Corresponding author: CHEN Yunqing, E-mail: chenyunqing_88@163.com

Abstract Objective: To evaluate the effect of body mass index(BMI) on the prognosis of patients with chronic heart failure(CHF) and type 2 diabetes(T2DM), and to explore the existence of the obesity paradox. **Method:** A total of 226 patients with CHF and T2DM in our hospital from 2014 to 2015 were included in this retrospective study. Patients were divided into 3 groups according to their BMI: normal weight group ($18.5 \text{ kg/m}^2 \leqslant \text{BMI} < 24.0 \text{ kg/m}^2$), overweight group ($24 \text{ kg/m}^2 \leqslant \text{BMI} < 28 \text{ kg/m}^2$) and obese group ($\text{BMI} \geqslant 28 \text{ kg/m}^2$). Followed-up was completed from June to July, 2016. We analyzed the clinical parameters, the all-cause mortality and the major adverse cardiovascular events(MACE), including cardiac death and rehospitalization for heart failure from these groups. **Result:** A total of 226 patients were finished during follow up (92 in normal weight group, 93 in overweight group and 41 in obesity group). There were 28 cases of (12.4%) all-cause deaths and 101 cases (44.7%) of MACE. Incidence of all-cause mortality in the normal weight group 14.1%(13/92) and in the obese group 12.2%(5/41), was both higher than that in the overweight group 10.8%(10/93)($P=0.784$). Similarly, the incidence of MACE in the normal weight group 50%(46/92) and in the obese group 58.5%(24/41), was also both higher than that in the overweight group 33.3%(32/93)($P < 0.05$). Kaplan-Meier curves showed the incidence of MACE were lower in the overweight group than that in the other two groups($P < 0.01$). There was no difference in the all-cause mortality among three groups ($P = 0.824$). Multivariate Cox regression model showed normal weight patients had decreased risk for MACE(RR=0.605,95% CI:0.363~1.008, $P=0.054$) compared with patients of obesity group. Overweight patients had more obvious decreased risk for MACE(RR=0.430,95% CI:

¹重庆医科大学附属第二医院心内科(重庆,400010)

²中国医科大学 99 届临床医学日语班

通信作者:陈运清,E-mail:chenyuqing_88@163.com

weight patients had decreased risk for MACE(RR=0.605,95%CI:0.363~1.008,P=0.054) compared with patients of obesity group. Overweight patients had more obvious decreased risk for MACE(RR=0.430,95%CI:0.251~0.738,P<0.01). **Conclusion:** The obesity paradox may absence in patients with CHF and T2DM. BMI control under 28 kg/m² may help reduce the incidence of MACE.

Key words obesity paradox; body mass index; type 2 diabetes; heart failure

目前,全球范围内肥胖呈日益流行趋势。在普通人群,肥胖被认为是心血管疾病发病和死亡的独立危险因素,并增加心力衰竭(心衰)的发生风险^[1]。然而,最近的一些研究发现在心衰患者中,肥胖可提供更好的生存预后,这种现象被称为“肥胖矛盾”^[2-4]。当前肥胖心衰患者的体重管理,国际上尚无统一标准,争议仍持续存在。而当心衰合并 2 型糖尿病时,情况就变得更为复杂。研究发现,2 型糖尿病在肥胖的心衰患者中存在广泛流行,常伴随更多的并发症,导致更多的患者发生心血管疾病及死亡,带来更差的临床预后^[5-7]。然而近期的一项研究表明,在合并 2 型糖尿病的急性心衰患者中,轻度到中度的肥胖可显著减少患者死亡风险,带来生存获益^[8]。为此,肥胖矛盾现象是否也存在于合并 2 型糖尿病的心衰人群中仍存在较大争议,国外相关研究十分有限,国内亦鲜见报道。为此笔者设计了该研究,旨在了解不同体质指数(BMI)对合并 2 型糖尿病心衰患者预后的影响及该人群中肥胖矛盾的存在情况。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究回顾性分析 2014-01—2015-01 在我院心内科住院治疗的合并 2 型糖尿病的慢性心衰(NYHA 分级 II ~ IV 级)患者。纳入标准:年龄≥18 岁,既往诊断或本次出院诊断为 2 型糖尿病合并慢性心衰的患者。排除标准: I 型糖尿病患者,急性冠脉综合征患者,需外科干预的心脏疾病,终末期或透析治疗的肾衰竭患者,患有严重创伤、系统性疾病或恶性肿瘤者,因非心衰预期寿命<1 年的患者。慢性心衰的诊断遵循 2008 欧洲 ESC 诊断标准^[9],糖尿病遵循 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准^[10]。纳入的患者按国内标准^[11]依 BMI 分为体重正常组($18.5 \text{ kg/m}^2 \leqslant \text{BMI} < 24.0 \text{ kg/m}^2$)92 例、超重组($24 \text{ kg/m}^2 \leqslant \text{BMI} < 28 \text{ kg/m}^2$)93 例、肥胖组($\text{BMI} \geqslant 28 \text{ kg/m}^2$)41 例,由于心衰患者中 $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$ 的比例较少,未单独分组。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 利用医师工作站及病案室查询入选患者的临床病历,包括性别、年龄、身高、体重、BMI、吸烟状况、基础疾病史及并发症情况,入院时收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率(HR)及出院时的服药情况,入院时血生化指标[包括血钠、血钾、血红蛋白(HGB)、血浆白蛋白(ALB)、前体 B 型脑

钠肽(proBNP)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(GLU)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血肌酐(Cre)]、心脏彩超指标[包括左房内径(LAD)、左室舒张末期内径(LVDd)、左室射血分数(LVEF)]。

1.2.2 随访及终点事件 2016-06-01—06-30 对患者进行随访,随访主要采用电话方式,兼顾门诊、急诊、住院病历。随访内容包括终点事件发生及随访时间。终点事件:全因死亡、主要不良心血管事件(MACE),MACE 包括心源性死亡和心衰再住院。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料经正态检验后,符合正态分布资料采用单因素方差分析,非正态分布资料采用秩和检验;计数资料用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。应用 Kaplan-Meier 曲线及 Log-rank 检验对各组患者全因死亡及 MACE 发生情况进行描述及比较,采用 Cox 风险比例回归模型分析不同组间发生 MACE 的风险,以风险比(RR)及 95% 可信区间(CI)表示。双侧检验以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

共纳入合并 2 型糖尿病的心衰患者 226 例,其中男 95 例,女 131 例;年龄 48~92 岁,平均(73.4 ± 9.7)岁。其中超重或肥胖组患者在 GLU、HbA1c、TG、高血压性心脏病基础和 β -受体阻滞剂的应用方面较体重正常组高(均 $P < 0.05$);其余资料组间比较差异无统计学意义(表 1)。

2.2 终点事件比较

平均随访时间 24 个月(中位时间 25 个月)。各组患者全因死亡率比较,体重正常组为 14.1%(13/92)、肥胖组为 12.2%(5/41),均高于超重组的 10.8%(10/93),差异无统计学意义($P = 0.784$)。MACE 发生率比较,体重正常组为 50%(46/92),肥胖组为 58.5%(24/41),均高于超重组的 33.3%(10/93),差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 生存曲线分析

3 组间 Kaplan-Meier 全因死亡率的估计结果,体重正常组随访期间未发生全因死亡的累积概率为 83.1%,超重组为 87.1%,肥胖组为 87.2%,差异无统计学意义(log-rank=0.387, $P=0.824$),见

表 1 一般资料比较

Table 1 Baseline characteristics

例(%)、 $\bar{x} \pm s$

项目	体重正常组(92 例)	超重组(93 例)	肥胖组(41 例)	P 值
BMI/(kg·m ⁻²)	21.74±1.53	25.66±1.16	29.83±1.51	<0.01
年龄/岁	75.30±10.10	72.00±9.50	72.60±9.00	0.051
男性	38(42.3)	43(46.2)	14(34.1)	0.419
HR/(次·min ⁻¹)	75.70±14.60	75.50±15.10	72.00±14.30	0.371
SBP/mmHg	135.00±18.00	132.20±23.00	129.70±20.60	0.357
DBP/mmHg	77.00±11.40	76.10±12.50	76.70±14.30	0.868
糖尿病病程/年	8.39±7.03	8.10±8.39	7.41±7.10	0.637
吸烟	30(32.6)	28(30.1)	8(19.5)	0.299
生化指标				
HGB/(g·L ⁻¹)	127.00±18.70	131.20±16.70	127.30±15.40	0.219
钾/(mmol·L ⁻¹)	3.94±0.44	3.97±0.43	3.95±0.47	0.940
钠/(mmol·L ⁻¹)	141.20±3.40	140.50±3.70	140.80±3.30	0.397
血浆 ALB/(g·L ⁻¹)	39.54±4.36	39.88±4.19	39.58±3.36	0.844
Cre/(μmol/L)	82.96±28.71	84.17±27.17	87.93±34.83	0.814
GLU/(mmol·L ⁻¹)	6.68±1.86	7.44±2.10	6.70±1.75	<0.01
HbA1c/%	7.19±1.55	7.95±2.14	7.58±1.78	<0.01
pro-BNP/(pg·dl ⁻¹)	1 370.80±1 840.00	1 145.20±1 476.00	1 157.50±1 446.00	0.968
TG/(mmol/L)	1.51±1.21	1.80±0.99	1.94±1.25	<0.01
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.18±1.17	4.28±1.26	4.60±1.46	0.326
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.07±0.27	1.02±0.24	1.07±0.30	0.382
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.34±0.93	2.41±0.88	2.55±0.93	0.453
心脏彩超声				
LAD/mm	37.61±5.86	38.54±6.30	39.44±5.63	0.237
LVDd/mm	46.64±6.07	47.99±7.05	47.00±5.82	0.403
LVEF/%	68.07±10.54	66.16±11.36	66.15±10.57	0.284
NYHA 分级				0.120
Ⅱ	42(45.7)	53(57.0)	21(51.2)	
Ⅲ	31(33.7)	31(33.3)	17(41.5)	
Ⅳ	19(20.7)	9(9.7)	3(7.3)	
基础心脏病				
冠心病	72(78.3)	68(73.1)	28(68.3)	0.449
高心病	47(51.1)	64(68.8)	23(56.1)	0.044
其他疾病	8(8.7)	5(5.4)	2(4.9)	0.585
并发症				
慢性阻塞性肺病	7(7.6)	10(10.8)	2(4.9)	0.496
心房颤动	18(19.6)	22(23.7)	8(19.5)	0.759
服药情况				
ACEI/ARB [△]	63(68.5)	71(76.3)	28(68.3)	0.429
β受体阻滞剂	45(48.9)	57(61.3)	30(73.2)	<0.05
袢利尿剂	53(57.6)	49(52.7)	22(53.7)	0.786
螺内酯	44(47.8)	42(45.2)	19(46.3)	0.936
地高辛	19(20.7)	20(21.5)	9(22.0)	0.982

[△] ARB: 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂; ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂。

图 1。体重正常组随访期间未发生 MACE 的累积概率为 47.7%、超重组为 63.7%、肥胖组为 41.0%，差异有统计学意义($\log\text{-rank}=9.911, P<0.01$)，见图 2。

2.4 MACE 相关危险因素的 Cox 回归分析

在单因素 Cox 回归模型中，与肥胖组相比，超重组随访期间发生 MACE 的 RR 为 0.446(95% CI: 0.262~0.761, $P=0.003$)，同时性别、年龄、pro-BNP、HGB、血浆 ALB、TC、LDL-C、LAD、

LVEF、NYHA 分级、心房颤动，以及袢利尿剂、螺内酯、地高辛等药物的使用等因素均为 MACE 发生的危险因素(均 $P<0.05$)；当 Cox 回归模型校正以上危险因素后，与肥胖组比较，超重组发生 MACE 的风险降低更为明显(表 2)。尽管在单因素和多因素 Cox 回归模型中，体重正常组发生 MACE 的风险均低于肥胖组，但差异无统计学意义($P>0.05$)。

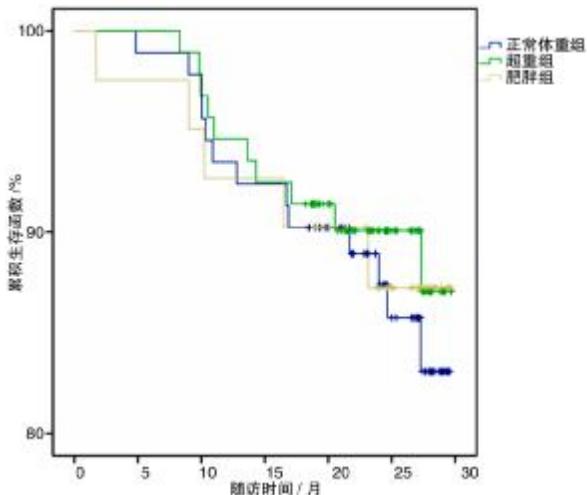


图 1 3 组全因死亡的 Kaplan-Meier 生存曲线分析

Figure 1 Kaplan-Meier survival curve analysis for all-cause mortality among three groups

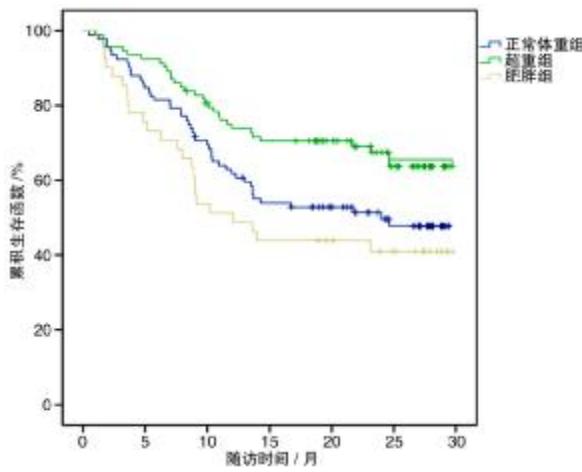


图 2 3 组 MACE 的 Kaplan-Meier 生存曲线分析

Figure 2 Kaplan-Meier survival curve analysis for MACE among three groups

表 2 MACE 的多因素 Cox 回归分析

Table 2 Multivariate Cox regression analysis of MACE

	B	SE	Wald	RR	95%CI	P 值
体重正常组	-0.503	0.261	3.723	0.605	0.363~1.008	0.054
超重组	-0.844	0.275	9.391	0.430	0.251~0.738	<0.01
LDL-C	-0.300	0.128	5.512	0.741	0.557~0.952	<0.05
NYHA	0.532	0.153	12.122	1.703	1.262~2.297	<0.01
袢利尿剂	-0.974	0.283	11.839	0.378	0.217~0.658	<0.01

BMI 以分类变量进入模型, 体重肥胖组为参照。

3 讨论

本研究分析了不同 BMI 对合并 2 型糖尿病的心衰患者相关预后的影响, 据了解, 相关研究在国内鲜见报告。笔者的研究发现, 各组患者全因死亡率无显著差异, 提示肥胖矛盾可能并不存在于合并 2 型糖尿病的心衰人群中。但与肥胖组比较, 超重组患者 MACE 发生率显著降低, 提示将 BMI 控制在 28 kg/m^2 以下可能有益于减少 MACE 的发生。肥胖作为传统的心血管危险因素, 大大提高了心衰的发生风险。然而最近的大量研究表明, 在已经发展为心衰的患者中往往存在“肥胖矛盾”现象, 即一定范围内更高的 BMI 往往可提供患者更好的生存预后。Kenchaiah 等^[3] 和 Sharma 等^[4] 的研究证实了“肥胖悖论”在超重和适度肥胖的心衰患者中的存在。

然而肥胖在给心衰患者带来生存获益的同时, 往往也带来更高的 2 型糖尿病患病风险, 且在心衰人群中更为明显, 最终导致患者出现更糟糕的临床预后。Adamopoulos 等^[6] 对 1990 年的洋地黄研究小组研究(DIG 研究)进行了亚组分析, 结果显示: 肥胖悖论当前仅存在于非糖尿病的心衰患者中(合并 2 型糖尿病且轻到中度肥胖的心衰患者中不存

在肥胖带来的生存获益)。推测其可能原因在于, 与肥胖本身相比, 糖尿病的存在是不良结局更好的预测指标; 另外 Pinho 等^[7] 进行的一项回顾性队列研究亦显示了相同的结果。然而, 另一项由 1 644 例合并 2 型糖尿病的急性心衰人群组成的前瞻性实验却得出了不同的结果, 即 1 年及 5 年的随访结果显示: 与正常体重组 ($18.5 \text{ kg/m}^2 \leqslant \text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) 相比, 低体重组 ($\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$) 的全因死亡率明显升高, 而 II、III 级肥胖 ($35 \text{ kg/m}^2 \leqslant \text{BMI} < 40 \text{ kg/m}^2$ 或 $\text{BMI} \geqslant 40 \text{ kg/m}^2$) 患者全因死亡率明显降低^[8]。

当前肥胖矛盾在心衰人群中的争议仍然持续, 尤其是合并 2 型糖尿病时。本研究显示, 各组患者全因死亡率差异未达到显著水平, 即肥胖矛盾可能并不存在于合并 2 型糖尿病的心衰患者中, 此结论与文献^[6-7]的研究结论一致, 分析其原因可能来自于 2 型糖尿病及肥胖的共同作用, 即合并糖尿病是不良结局更好的预测指标, 具体机制有待更多的研究发掘。另外, 本研究增加了 BMI 对 MACE 影响的探究, 结果显示超重组 MACE 发生率较肥胖组及体重正常组明显减少, 提示超重水平的 BMI 似乎更有益于减少 MACE 的发生, 对心衰患者体重

管理推动有一定临床价值。

同时值得注意的是本研究对象主要选择的是冠心病和高血压性心脏病合并2型糖尿病、LVDD均值均在正常范围、LVEF平均值均>50%的老年患者,即研究的主要人群是舒张性心衰患者。分析其主要原因可能与本研究中收缩性心衰(包括全心衰)患者较少有关;另外还可能与研究人群中存在更高比例的老年、女性、高血压性心脏病、冠心病等情况相关^[12-13];为此,本研究的结论可能仅对于以舒张性心衰为主的患者适用。从而对于合并2型糖尿病的以收缩性心衰(包括全心衰)为主的人群,本实验的结论需更多研究进一步验证。

最后考虑到本研究的局限性:①未设立非糖尿病心衰对照组,样本量偏小,终点事件的发生较少,尤其是死亡结局事件发生较少;②本研究为回顾性研究,缺乏腹围(WC)、腰臀比(WAR)、体脂比、内脏脂肪含量等更为直接的身体状况的评价指标^[14],可能对分析结果的准确性产生一定干扰。因此本结论尚待更多大型前瞻、随机对照研究的进一步证实。

参考文献

- [1] KENCHAIAH S, EVANS J C, LEVY D, et al. Obesity and the risk of heart failure[J]. N Eng J Med, 2002, 47:305—313.
- [2] KALANTAR-ZADEH K, BLOCK G, HORWICH T, et al. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43:1439—1444.
- [3] KENCHAIAH S, POCOCK S J, WANG D, et al. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity(CHARM) program[J]. Circulation, 2007, 116:627—636.
- [4] SHARMA A, LAVIE C J, BORER J S, et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure[J]. Am J Cardiol, 2015, 115:1428—1434.
- [5] MACDONALD M R, PETRIE M C, VARYANI F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure[J]. European Heart Journal, 2008, 29:1377—1385.
- [6] ADAMOPOULOS C, MEYER P, DESAI R V, et al. Absence of obesity paradox in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus: a propensity-matched study[J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13:200—206.
- [7] PINHO E M, LOURENCO P, SILVA S, et al. Higher BMI in heart failure patients is associated with longer survival only in the absence of diabetes[J]. J Cardiovasc Med, 2015, 16:576—582.
- [8] WARING M E, SACZYNSKI J S, MCMANUS D, et al. Weight and mortality following heart failure hospitalization among diabetic patients [J]. Am J Med, 2011, 124:834—840.
- [9] DICKSTEIN K, COHEN-SOLAL A, FILIPPATOS G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)[J]. Eur Heart J, 2008, 29:2388—2442.
- [10] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15:539—553.
- [11] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重与肥胖症预防与控制指南(节录)[J]. 营养学报, 2004, 26(1):1—4.
- [12] TRESCH D D, MCGOUGH M F. Heart failure with normal systolic function: a common disorder in older people[J]. J Am Geriatr Soc, 1995, 43: 1035—1042.
- [13] 吕宪玉, 刘聚伟, 秦浩, 等. 老年舒张性心力衰竭的常见病因分析[J]. 中华保健医学杂志, 2009, 11(2): 96—98.
- [14] FUTTER J E, CLELAND J G, CLARK A L. Body mass indices and outcome in patients with chronic heart failure[J]. Eur J of Heart Fail, 2011, 13:207—213.

(收稿日期:2016-08-31;修回日期:2016-11-19)