

急性非糖尿病心肌梗死病人中糖尿病前期与心脏主要不良事件的相关性分析

唐男男¹, 方爱娟², 孙步高², 孙轶¹

(1. 南京市仙林鼓楼医院心功能室, 江苏 南京 210046; 2. 南京鼓楼医院心功能室, 江苏 南京 210008)

摘要:目的 探讨非糖尿病(non-DM)的急性心肌梗死(AMI)病人中糖尿病前期(pre-DM)与预后的关系。方法 回顾性分析1 332例 non-DM 的 AMI 病人,根据糖化血红蛋白水平分为两组,pre-DM 组(5.7%~6.4%)783例和 non-DM 组(<5.7%)549例,平均随访25.6月,以单因素和多因素分析法评估 pre-DM 与随访期间心脏主要不良事件(MACE)的关系。结果 pre-DM 组病人较 non-DM 组年龄更大、心功能更差、血糖更高,但住院死亡率两组间差异无统计学意义(OR=1.37,95%CI:0.74~2.54, $P=0.309$)。随访期间 pre-DM 组33.97%发生 MACE 事件,明显高于 non-DM 组的27.87%,差异有统计学意义(OR=1.33,95%CI:1.05~1.69, $P=0.018$)。全因死亡、非致死性心梗及再住院,两组间差异无统计学意义。多因素回归模型提示 pre-DM 是随访期间 MACE 事件的独立危险因素(OR=1.15,95%CI:1.03~1.68, $P=0.029$)。结论 在 non-DM 的 AMI 人群中,pre-DM 与较高 MACE 发生率相关。临床中应对 AMI 病人常规筛查糖化血红蛋白。

关键词:糖尿病前期;急性心肌梗死;预后;不良事件;糖化血红蛋白

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.04.028

Association of prediabetes with major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction

TANG Nannan¹, FANG Aijuan², SUN Bugao², SUN Yi¹

(1. Nanjing Xianlin Drum Tower Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu 210046, China;

2. Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu 210008, China)

Abstract: Objective To evaluate the prognostic value of prediabetes (pre-DM) in nondiabetic patients with acute myocardial infarction (AMI). Methods We retrospectively included 1 332 AMI patients without known DM, who were assigned to pre-DM group (5.7%-6.4%, $n=783$) or non-DM group (<5.7%, $n=549$) according to HbA1c levels. The patients were followed up for an average of 25.6 months and univariate and multivariate analyses were employed to assess the association between pre-DM and major adverse cardiac events (MACE) during follow-up. Results Patients in pre-DM group were older, with worse heart function and higher glucose, but had similar in-hospital mortality when compared with patients in non-DM group (OR=1.37, 95%CI:0.74-2.54, $P=0.309$). During the follow-up, 33.97% patients in pre-DM group developed MACEs, which was significantly higher than in non-DM group (OR=1.33, 95%CI:1.05-1.69, $P=0.018$). However, we failed to detect the difference between pre-DM group and non-DM group in all-cause mortality, non-fatal infarction and readmission. Multivariate model showed that pre-DM was an independent risk factor of MACE during follow-up (OR=1.15, 95%CI:1.03-1.68, $P=0.029$). Conclusions In AMI patients without known DM, pre-DM was associated with higher incidence of MACE. Measurement of HbA1c might be useful in clinics for nondiabetic patients with AMI.

Key words: Prediabetes; Acute myocardial infarction; Prognosis; Major adverse cardiac events; HbA_{1c}

通信作者:孙步高,男,主任医师,硕士生导师,研究方向:糖尿病, E-mail: sunbugao@nj2008@163.com

- [11] JIANG ZX, ZHANG SJ, PENG WJ, et al. Rectal gastrointestinal stromal tumors: imaging features with clinical and pathological correlation[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(20): 3108-3116.
- [12] 宁亮, 晏玮, 张孟来, 等. 山东省胃肠间质瘤多中心回顾性调查[J]. 中华胃肠外科杂志, 2014, 17(4): 326-330.
- [13] PINAIKUL S, WOODTICHAARTPRECHA P, KANNGURN S, et al. 1189 Gastrointestinal stromal tumor (GIST): computed tomographic features and correlation of CT findings with histologic grade[J]. Chotmaihet Thangphaet, 2014, 97(11): 1189-1198.

- [14] LEVY AD, REMOTTI HE, THOMPSON WM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation[J]. Radiographics, 2003, 23(2): 283-304, 456.
- [15] 付远志, 刘振翠. 多层螺旋 CT 检查对原发性小肠肿瘤的诊断价值[J]. 中国医药导报, 2015, 12(25): 121-123.
- [16] GONG JS, KANG WY, LIU T, et al. CT findings of a gastrointestinal stromal tumor arising from small bowel[J]. Quant Imaging Med Surg, 2012, 2(1): 57-58.

(收稿日期:2016-07-17, 修回日期:2016-10-23)

入院血糖水平与非糖尿病(non-DM)的急性心肌梗死(Acute Myocardial Infarction, AMI)病人短期及长期的不良预后相关^[1-2]。在疾病急性期,血糖常常应激升高,限制了其在住院 AMI 病人糖尿病诊断中的应用^[3]。糖化血红蛋白(HbA_{1c})反映既往 8~12 周的血糖控制情况,不受应激及饮食的影响,目前认为 HbA_{1c} 在 5.7%~6.5% 之间可诊断糖尿病前期(pre-DM)^[4]。部分研究 pre-DM 表明可增加心血管事件的发生风险^[5-6],一般认为这可能与 pre-DM 病人更容易进展为临床 DM 有关^[7]。近期国内的研究表明 pre-DM 与 AMI 的短期预后无关^[8],但未行长期随访,并且目前鲜有研究关注 AMI 人群 pre-DM 病人的长期预后,及其在随访过程中新发 DM 的情况。因此本研究入选 non-DM 的 AMI 病人旨在分析 pre-DM 与其长期预后的关系,同时比较 pre-DM 与 non-DM 病人新发 DM 的发生率。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集 2013 年 1 月—2016 年 1 月南京鼓楼医院确诊 AMI 的病人,根据 HbA_{1c} 水平分为 pre-DM 组(5.7%~6.5%)和 non-DM 组(<5.7%)。排除标准:未行 HbA_{1c} 检查;既往有 DM 或者应用降糖药物病史;院内新诊断 DM。最终纳入 AMI 病人 1 332 例,其中 pre-DM 组 783 例,平均年龄(65.76±11.38)岁,男性占 80.33%,non-DM 组 549 例,平均年龄(61.42±12.67)岁,男性占 79.23%。本研究获得南京鼓楼医院医学伦理委员会批准,病人或其近亲属均签署了知情同意书。

1.2 方法 收集所有病人的人口统计学、辅助检查、病史及诊断资料,统计住院期间死亡率及再次住院资料,并于出院当天对所有病人开始通过电话、门诊复诊进行随访直至 2016 年 6 月。主要终点

事件为随访期间的心脏主要不良事件(MACE),包括全因死亡、非致死性心肌梗死及再住院。次要终点事件包括住院死亡,随访期间的全因死亡、非致死性心梗、再住院和新诊断的 DM。再住院定义为因药物无法控制的心绞痛、心力衰竭或心律失常住院,新诊断 DM 为随访期间新诊断的 DM。

1.3 统计学方法 所有数据采用 SPSS 22.0 处理。连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类变量以例(%)表示。连续变量资料行独立样本 *t* 检验,分类变量行 χ^2 检验。应用单因素分析 pre-DM 与终点事件的关系,结果用比值比(OR)及 95% 可信区间(CI)表示,并将所有基线资料(除住院时间)纳入 Logistic 模型并应用前进法剔除无统计学意义的相关因素以进一步分析 pre-DM 与随访期间 MACE 的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

pre-DM 组 AMI 病人的年龄较 non-DM 组高,更易出现 Killip 分级 ≥ 2 ,并且其射血分数较低,而入院时的血糖偏高。但其他基线资料,如血脂水平、既往病史以及诊断、是否行经皮冠状动脉介入(PCI)等,两组差异无统计学意义(表 1)。

所有病人平均住院时间为 10.5 d,住院期间 pre-DM 组死亡 31 例,non-DM 组死亡 16 例,单因素分析未发现两组间住院死亡率有统计学差异(OR = 1.37, 95% CI: 0.74 ~ 2.54, $P = 0.309$)。在平均 25.6 月的随访过程中,有 106 例失访,最终 1 226 例完成随访,占 92.04%。其中 pre-DM 组 33.97% 发生 MACE 事件,明显高于 non-DM 组的 27.87%,差异有统计学意义(OR = 1.33, 95% CI: 1.05 ~ 1.69, $P = 0.018$)。而全因死亡、非致死性心梗及再住院,两组间差异无统计学意义。随访期间 pre-DM 组有

表 1 两组病人的基本资料

组别	例数	年龄/岁	男性/ 例(%)	Killip II-IV/ 例(%)	射血 分数/%	入院血糖/ mmol·L ⁻¹	总胆固醇/ mmol·L ⁻¹	低密度胆固醇/ mmol·L ⁻¹	高血压/ 例(%)	既往心梗/ 例(%)
Pre-DM 组	783	65.76±11.38	629 (80.33)	234 (29.88)	47.88±7.62	8.37±3.16	4.48±1.09	2.36±0.63	482 (61.56)	38 (4.85)
Non-DM 组	549	61.42±12.67	435 (79.23)	126 (22.95)	49.13±7.34	7.83±3.44	4.39±1.06	2.31±0.61	310 (56.47)	21 (3.83)
<i>t</i> (χ ²)值		6.536	(0.242)	(7.868)	2.992	2.959	1.5	1.444	(3.471)	(0.806)
<i>P</i> 值		<0.001	0.623	0.005	0.003	0.003	0.134	0.149	0.062	0.369

组别	例数	既往 PCI/CABG/ 例(%)	心绞痛病史/ 例(%)	正在吸烟/ 例(%)	STEMI/ 例(%)	Non-STEMI/ 例(%)	急诊 PCI/ 例(%)	院内 PCI/ 例(%)	住院时间/ d
Pre-DM 组	783	26 (3.32)	196 (25.03)	408 (52.11)	587 (74.97)	196 (25.03)	494 (63.09)	695 (88.76)	10.63±4.81
Non-DM 组	549	15 (2.73)	128 (23.32)	269 (48.99)	388 (70.67)	161 (29.33)	362 (65.94)	502 (91.44)	10.28±4.92
<i>t</i> (χ ²)值		(0.374)	(0.517)	(1.248)	(3.033)	(3.033)	(1.139)	(2.541)	1.295
<i>P</i> 值		0.541	0.472	0.264	0.082	0.082	0.286	0.111	0.196

注: CABG: 冠状动脉旁路移植; STEMI: ST 段抬高型心肌梗死; non-STEMI: 非 ST 段抬高型心肌梗死。

表2 随访资料/例(%)

组别	例数	住院死亡	长期 MACE	全因死亡	非致死性心梗	再次住院	新发糖尿病
Pre-DM 组	783	31 (3.96)	266 (33.97)	93 (11.88)	27 (3.45)	146 (18.65)	108 (13.79)
Non-DM 组	549	16 (2.91)	153 (27.87)	49 (8.93)	11 (2.00)	93 (16.94)	63 (10.56)
χ^2 值		1.035	5.575	2.953	2.43	0.638	1.549
P 值		0.309	0.018	0.086	0.119	0.424	0.213
OR 值(95% CI)		1.37 (0.74 ~ 2.54)	1.33 (1.05 ~ 1.69)	1.38 (0.96 ~ 1.98)	1.75 (0.86 ~ 3.55)	1.12 (0.84 ~ 1.50)	1.23 (0.89 ~ 1.72)

108 例新诊断 DM, 占 13.79%, 高于 non-DM 组, 但差异无统计学意义。将基线资料纳入随访期间 MACE 的多因素模型, 结果提示 pre-DM 仍与 MACE 事件独立相关 (OR 1.15, 95% CI 1.03 ~ 1.68, $P = 0.029$)。同时年龄、Killip 分级、高血压及心肌梗病史、ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 诊断和 PCI 与否均是 MACE 事件的独立危险因素。见表 2 和表 3。

表3 随访期间 MACE 的多因素模型

项目	β	S. E.	Wald	OR	95% CI	P 值
年龄	0.04	0.01	6.49	1.04	1.01 ~ 1.07	0.010
Killip II ~ IV	0.32	0.17	3.78	1.36	1.00 ~ 1.84	0.049
高血压	0.13	0.29	5.13	1.14	1.06 ~ 1.36	0.025
既往心梗	0.09	0.07	5.97	1.26	1.13 ~ 2.54	0.018
STEMI	0.08	0.38	4.62	1.08	1.01 ~ 1.16	0.033
急诊 PCI	0.47	0.23	3.95	0.82	0.64 ~ 0.98	0.042
未行 PCI	0.18	0.37	4.27	1.97	1.05 ~ 3.69	0.035
Pre-DM	0.69	0.41	4.76	1.15	1.03 ~ 1.68	0.029

3 讨论

心血管疾病是 DM 病人最常见的死因, 并且 AMI 病人更易合并血糖代谢的紊乱^[9]。研究表明有 AMI 病史的病人胰岛素抵抗的年发生率是没有 AMI 病史者的两倍, 因此有学者认为 AMI 可能是 pre-DM 的危险因素^[10]。而 pre-DM 同样也被认为与心血管事件的发生相关^[5-6]。在没有 DM 病史的 AMI 人群中, 超过 50% 的病人被诊断 pre-DM^[11]。血糖水平受饮食及应激影响较大, 在心梗急性期往往无法真实的反映病人的糖代谢情况; HbA_{1c} 反映既往 2 ~ 3 月的血糖水平, 并且指南推荐 HbA_{1c} 在 5.7% ~ 6.5 之间考虑诊断 pre-DM^[4]。因此本研究入选非 DM 的 AMI 病人, 并且排除住院期间新诊断的 DM 病人, 结果发现 pre-DM 是 AMI 病人随访期间 MACE 事件的独立危险因素。

Timmer 等^[1]报道在 STEMI 病人中较高的 HbA_{1c} 水平与 1 年死亡率相关。而在非 DM 和 DM 病人中, 高 HbA_{1c} 水平均可增加其全因死亡率^[12]。在接受急诊 PCI 的 STEMI 病人中, Cicek 等^[13]发现 HbA_{1c} 水平与住院死亡率显著相关。但鲜有研究

关注 pre-DM 与 AMI 病人预后的关系。近期的研究表明, pre-DM 似乎与 AMI 病人的预后无关。Aggarwal 等^[11]和 Shin 等^[14]入选行急诊 PCI 治疗的 STEMI 病人, 并未发现 pre-DM 与住院以及 1 年死亡率相关。而国内研究也没有发现 pre-DM 与 STEMI 病人住院死亡率的相关性^[8]。本研究结论与之类似, 也未发现 pre-DM 与住院及随访期间死亡率的相关性, 但当选择复合终点 MACE 作为主要终点事件时则发现 pre-DM 组的 MACE 发生率显著高于 non-DM 组, 并且本研究随访时间较长, 这可能是我们发现阳性结果的主要原因。

既往研究报道合并 pre-DM 的 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 病人年龄更大、BMI 更高、心功能更差, 并且更容易合并其他冠心病危险因素, 如高血压、吸烟、高血脂等^[11,14], 这可能是 pre-DM 预后较差的原因之一。此外, HbA_{1c} 代表既往 2 ~ 3 月的血糖水平, 而 pre-DM 病人 HbA_{1c} 较高反映了长期的血糖代谢紊乱, 更容易发展为临床 DM、并且出现心血管事件^[15], 影响冠状动脉的动脉粥样硬化程度^[16]。本研究同样发现 pre-DM 组 AMI 病人年龄更大、心功能更差, 但其他基线资料并无统计学差异, 此外我们同时关注了两组病人随访期间的新发 DM 发生率, 可以发现 pre-DM 组的新发 DM 发生率高于 non-DM 组, 但未达统计学差异, 同时多因素模型提示 pre-DM 是 MACE 事件的独立危险因素, 提示 pre-DM 病人的慢性血糖代谢紊乱可能直接作用于心血管系统影响预后。

我们的多因素分析发现 pre-DM 病人可增加约 15% 的 MACE 事件发生率。在中国, pre-DM 发病率为 15.5%^[17], 国家卫生统计年鉴表明 AMI 发病率为 1.76%, 提示中国大约有 400 万不合并 DM 的 AMI 病人, 他们更容易出现 MACE 事件。有研究报道二甲双胍可以降低非 DM 人群的 DM 发生率, 并且有可能改善这部分人群的预后^[18]。但在冠心病病人应用极化液控制血糖并未降低其死亡率^[19]。因此, 对于不合并 DM 的 AMI 进行生活方式或者降糖药物的干预能否获益仍是未知, 尚需进一步的研究证实。

本研究通过回顾性分析 1 332 例不合并 DM 的 AMI 病人,发现 pre-DM 可增加随访期间的 MACE 发生率,但与住院死亡率及随访期间的死亡率和新发 DM 发生率无关。对于 AMI 病人来说应常规筛查 HbA_{1c},必要时可适当进行生活方式的干预。但由于样本量相对较小,并且是回顾性研究,本研究结论还需要大样本的前瞻性队列研究进一步证实,同时对 pre-DM 的干预能否改善预后也许可进一步的探索研究。

参考文献

- [1] TIMMER JR, HOEKSTRA M, NIJSTEN MW, et al. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention[J]. *Circulation*, 2011, 124(6):704-711.
- [2] LIU Y. Admission Glucose and Risk of Early Death in Non-Diabetic Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta-Analysis[J]. *Medical Science Monitor*, 2015, 21: 1387-1394.
- [3] KNUDSEN EC, SELJEFLØT I, ABDELNOOR M, et al. Abnormal glucose regulation in patients with acute ST-elevation myocardial infarction-a cohort study on 224 patients[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2009, 8:6.
- [4] RAYBUR WF. Diagnosis and classification of diabetes mellitus; highlights from the American Diabetes Association[J]. *The Journal of Reproductive Medicine*, 1997(9):585-586.
- [5] DEFRONZO RA, ABDUL-GHANI M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes; impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(3 Suppl): 3B-24B.
- [6] LIU Y, YANG YM, ZHU J, et al. Prognostic significance of hemoglobin A_{1c} level in patients hospitalized with coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10:98.
- [7] SELVIN E, STEFFES MW, ZHU H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(9):800-811.
- [8] TIAN L, ZHU J, LIU L, et al. Prediabetes and short-term outcomes in nondiabetic patients after acute ST-elevation myocardial infarction[J]. *Cardiology*, 2014, 127(1):55-61.
- [9] BARTNIK M, MALMBERG K, HAMSTEN A, et al. Abnormal glucose tolerance-a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls[J]. *J Intern Med*, 2004, 256(4):288-297.
- [10] MOZAFFARIAN D, MARFISI R, LEVANTESI G, et al. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors[J]. *Lancet*, 2007, 370(9588):667-675.
- [11] AGGARWAL B, SHAH GK, RANDHAWA M, et al. Utility of Glycated Hemoglobin for Assessment of Glucose Metabolism in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(5):749-753.
- [12] GUSTAFSSON I, KISTORP CN, JAMES MK, et al. Unrecognized glycometabolic disturbance as measured by hemoglobin A_{1c} is associated with a poor outcome after acute myocardial infarction[J]. *American Heart Journal*, 2007, 154(3):470-476.
- [13] CICEK G, UYAREL H, ERGELEN M, et al. Hemoglobin A_{1c} as a prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction[J]. *Coron Artery Dis*, 2011, 22(3):131-137.
- [14] SHIN D, AHN J, CHA KS, et al. Impact of initial glycosylated hemoglobin level on cardiovascular outcomes in prediabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Coronary Artery Disease*, 2016, 27(1):40-46.
- [15] VAN 'T RIET E, RIJKELIJKHUIZEN JM, ALSSEMA M, et al. HbA_{1c} is an independent predictor of non-fatal cardiovascular disease in a Caucasian population without diabetes; a 10-year follow-up of the Hoorn Study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2012, 19(1):23-31.
- [16] 周秀军, 何乐, 刘玉洁. 糖化血红蛋白和内皮素变化与冠状动脉粥样硬化的关系[J]. *重庆医学*, 2014, 43(24):3163-3164, 3167.
- [17] YANG W, LU J, WENG J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12):1090-1101.
- [18] HARATI H, HADAEGH F, MOMENAN AA, et al. Reduction in Incidence of Type 2 Diabetes by Lifestyle Intervention in a Middle Eastern Community[J]. *American Journal of Preventive Medicine*, 2010(6):628-636.
- [19] JIN PY, ZHANG HS, GUO XY, et al. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with acute coronary syndrome; a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14:169.

(收稿日期:2016-07-17, 修回日期:2016-10-17)