

糖化血红蛋白与糖尿病并慢性心衰相关性的研究进展

迪达尔·依沙, 娜几娜·吾格提*

新疆医科大学第一附属医院心力衰竭科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月23日; 录用日期: 2024年1月17日; 发布日期: 2024年1月23日

摘要

目前糖尿病合并慢性心衰患者发病率明显升高, 并严重危害人类健康。评价糖尿病患者血糖控制水平的“金标准”是糖化血红蛋白, 研究表明, 糖化血红蛋白水平与糖尿病合并慢性心衰患者病情发生及发展有密切关系, 测定糖化血红蛋白水平可以有效预测慢性心衰患者病情进展情况。现综述近几年聚焦于“糖化血红蛋白与糖尿病合并慢性心衰”关系的研究, 拟为综合管理糖尿病合并慢性心衰患者提供临床指导。

关键词

糖尿病, 慢性心衰, 糖化血红蛋白

Research Progress on the Relationship between HbA_{1c} and Diabetes Complicated with Chronic Heart Failure

Didaer·Yisha, Najina·Wugeti*

Heart Failure Department of The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 23rd, 2023; accepted: Jan. 17th, 2024; published: Jan. 23rd, 2024

Abstract

The incidence of diabetes mellitus combined with chronic heart failure has increased significantly and is a serious threat to human health. The “gold standard” for evaluating the level of glycemic control in diabetic patients is hemoglobin A_{1c}, and studies have shown that hemoglobin A_{1c} levels

*通讯作者。

are closely related to the occurrence and progression of the disease in patients with diabetes mellitus combined with chronic heart failure, and the measurement of hemoglobin levels can effectively predict the progression of the disease in patients with chronic heart failure. We review the recent studies focusing on the relationship between hemoglobin A_{1c} and diabetes mellitus combined with chronic heart failure, with the aim of providing clinical guidance for the comprehensive management of patients with diabetes mellitus combined with chronic heart failure.

Keywords

Diabetes, Chronic Heart Failure, HbA_{1c}

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着社会经济的进步和人们生活水平的提高, 不健康的生活方式日渐增加, 慢性病的发病率逐年上升, 其中糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)的发病率呈现出明显的上升趋势, 对公共健康产生了严重的影响。慢性心力衰竭(Chronic Heart Failure, CHF)是常见的心血管疾病, 是所有心血管疾病发展到中晚期的一组复杂临床综合征[1]。急性心力衰竭患者因住院治疗部分症状可以得到缓解, 而转为慢性心力衰竭, 故下述统称为“慢性心衰”。目前认为, 糖尿病是慢性心衰发生的重要危险因素, 临床中糖尿病和慢性心衰常合并存在, 两者相互恶化, 产生不良的预后[2] [3] [4]。糖化血红蛋白(HbA_{1c})是评估血糖长期控制水平的重要方法, 研究表明, 随着 HbA_{1c} 水平的增高, 患慢性心衰的风险明显增高[5]。HbA_{1c} 对糖尿病合并慢性心衰患者的诊断、治疗和预防起着重要作用。现主要从糖尿病和慢性心衰的流行病学、发生机制, HbA_{1c} 与慢性心衰的关系及 HbA_{1c} 对慢性心衰患者预后影响等方面进行综述。

2. 糖尿病和慢性心衰

2.1. 糖尿病和慢性心衰流行病学

随着经济发展和人类生活水平的提高, 不健康的生活方式日益突出, 心血管病的危险因素严重影响了居民的健康, 导致心血管病发病率逐年升高。《全球心血管疾病和危险因素负担 1990~2019》[6]指出, 全球心血管疾病的患病人数在 2019 年达到了 5.23 亿人, 相较于 1990 年的 2.71 亿人, 增长了近一倍。根据《中国心血管健康与疾病报告 2020 概要》[7], 我国的心血管疾病患病率持续上升, 推算心血管病患者人数 3.3 亿, 其中慢性心衰患者约 890 万, 与 2000 年相比, 增加了近 500 万[8]。由此可见, 慢性心衰患者的发病率、死亡率和再入院率都很高, 已经成为对健康有影响的公共卫生问题。

糖尿病在全球范围内患病率和发病率急剧上升, 最新全球糖尿病地图表明[9], 根据最新数据显示, 2021 年全球 20~79 岁人群的糖尿病患病率为 10.5%, 相当于约有 5.366 亿人患有糖尿病, 预计到 2045 年, 这一比例将上升至 12.2%, 相当于约有 7.832 亿人患该病, 意味着糖尿病的发病率将继续增加, 成为全球健康领域的一大挑战。据大规模的全国性统计显示[9], 2017 年我国≥18 岁的糖尿病患者数居全球首位, 估计为 1.298 亿, 并且患病率将呈持续增长趋势。

糖尿病是慢性心衰发生发展的独立危险因素[10], 慢性心衰患者也是糖尿病的高危人群。很多观察性研究表明[11], 糖尿病患者发生慢性心衰的风险大约是非糖尿病患者的 2~3 倍。在 Framingham 的研究中

[12], 45~74 岁的男性糖尿病患者发生慢性心衰的相对风险增加了 2 倍, 而女性患者的相对风险增加了 4~6 倍。欧洲心力衰竭调查显示[13], 慢性心衰患者中糖尿病的患病率约为 33%, 住院的慢性心衰患者中, 糖尿病患病率高达 40% [14]。在中国心力衰竭登记处显示[15], 21%的慢性心衰患者同时合并糖尿病。

2.2. DM 合并 HF 可能的机制

过去的主流观点多以糖尿病通过引起冠状动脉粥样硬化间接导致慢性心衰的发生, 但糖尿病合并慢性心衰多为非缺血性心衰。目前认为高血糖、胰岛素抵抗和高胰岛素血症似乎都会引发并延续疾病进展[16]。糖尿病心肌病(Diabetic Cardiomyopathy, DCM)由 Rubler [17]等在 1972 年提出, 是一种排除冠心病和高血压等其他心脏疾病, 由糖尿病引起的心脏结构和心室舒缩功能改变为特点的一种心脏病变。DCM 早期多表现为舒张功能不全, 其主要机制涉及晚期糖基化产物的积累, 胶原蛋白交联、细胞内间质纤维化, 导致钙稳态受损和心肌胰岛素信号受损, 持续的高血糖状态通过进一步激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统的上调、氧化应激反应的增强、心脏脂肪毒性、线粒体功能障碍、底物代谢异常、自噬等方式增加心肌僵硬并降低了心肌顺应性[18] [19] [20] [21] [22]。由于糖尿病、高血压和冠心病等疾病经常合并存在, 心肌功能障碍主要由糖代谢紊乱本身引起, 还是由以上因素协同作用的结果, 一直存在争议。

3. HbA_{1c} 概述

糖化血红蛋白(hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})由葡萄糖与血红蛋白分子的 β 链的 N 端缬氨酸结合形成, 反应 2~3 月平均血糖控制水平, 该结果具有稳定性和可靠性, 且变异性较小, 与进食时间、应激状态和短期生活方式改变无关。根据《ADA2010 年糖尿病诊疗指南》[23]和《糖尿病诊断和分类》[24]的规定, HbA_{1c} 被确认为是糖尿病的诊断条件之一, 诊断界值为 HbA_{1c} \geq 6.5%。HbA_{1c} 除了用于诊断, 还可以用于描述糖尿病与其并发症的关系。HbA_{1c} 与心血管事件的发生有密切关联。有研究报道, HbA_{1c} 水平每升高 1%, 发生心血管事件的风险增加 18%, 死亡率增加 12%~14% [25]。Pazin-Filho 等[5]的研究表明, HbA_{1c} 是糖尿病患者发生慢性心力衰竭的独立危险因素, 不论此类患者是否同时患有冠心病。多项研究显示, HbA_{1c} 与糖尿病合并慢性心衰患者的临床结果之间存在密切关联, 可以通过 HbA_{1c} 水平评估此类患者的病情严重程度, 也是预测糖尿病合并慢性心衰患者的发病率、加重以及预后情况的重要生物标志物。

4. HbA_{1c} 与糖尿病合并慢性心衰的关系

4.1. HbA_{1c} 与心功能的关系

研究表明, HbA_{1c} 水平在一定程度上可以反应糖尿病合并慢性心衰患者的心功能状态。Shi 等[26]学者回顾 1119 例 NYHA 分级为 II~IV 级糖尿病合并 HF 患者的病历资料并发现, 相比较单纯慢性心衰, 糖尿病合并慢性心衰患者的左室舒张功能障碍发生率较高, 多元回归分析提示 NYHA 分级和 HbA_{1c} 是糖尿病合并慢性心衰发生心血管事件的危险因素。国内也有几项文献报道, 心功能分级与 HbA_{1c} 水平之间呈正相关, 即当患者心功能分级越高, HbA_{1c} 水平随之呈增高趋势。陈春晓等[27]学者在研究对 HbA_{1c} 与糖尿病合并慢性心衰严重程度的关系时发现, HbA_{1c} 水平与 LVEDV I 和 NT-proBNP 存在正相关关系(相关系数分别为 0.324、0.413, P 值分别为 0.001、0.003); 与 LVEF 呈负相关关系(相关系数为-0.372, P 值为 0.006)。因此可以认为, HbA_{1c} 不仅是糖尿病合并慢性心衰的危险因素, 还可以作为临床中判断该病严重程度的重要指标。

4.2. HbA_{1c} 与心衰预后的关系

最近的研究表明, 通过检测 HbA_{1c} 水平可以预测糖尿病合并慢性心衰患者的预后。一项针对 2 型糖

尿病的临床试验(英国前瞻性研究 UKPDS) [28], 旨在加强控制血糖, 该试验对 3642 名患者进行了随访, 随访时间为 10 年, 试验中发现当 HbA_{1c} 每降低 1% 时, 微血管并发症相关的风险将降低 37%, 此外, 与糖尿病相关的终点事件和死亡事件的风险也会降低 21%, 但这项研究并没有发现 HbA_{1c} 的降低可以改善 HF 发生不良事件的风险。还有研究表明, HbA_{1c} 水平与糖尿病合并慢性心衰的预后情况呈现一种 U 型关系, 也就是说, HbA_{1c} 水平过高或过低都与慢性心衰的预后不良相关。Aguilar 等[29]对退伍军人事务医疗中心的 5815 名患糖尿病合并慢性心衰的患者进行回顾性研究, 论证了 HbA_{1c} 水平与患者死亡率之间呈 U 型关系, 与适度控制血糖(7.1%)相比, 过高、过低的 HbA_{1c} 水平均会增加死亡风险。此结论与控制糖尿病心血管风险行动(ACCORD)的结论相符。ACCORD 试验[30]是一项多中心临床试验, 研究了强化血糖控制对承认 2 型糖尿病心血管结局的影响, 但由于随机接受强化治疗组(HbA_{1c} < 6%)的患者总体死亡率增加 21%, 该项目被中止。Eshaghian 等[31]在研究中将 123 名糖尿病合并晚期收缩性心衰患者分为两组 (HbA_{1c} < 7%和 HbA_{1c} > 7%), 在评估 HbA_{1c} 与死亡率关系时发现, HbA_{1c} > 7% 组的患者预后相比较 HbA_{1c} < 7% 好, HbA_{1c} < 7% 的患者 1 年后死亡风险增加 4.1 倍, 2 年后死亡风险增加 2.3 倍。由上述研究可以得出, HbA_{1c} 控制并不是越高越好, 也不是越低越好, 需要在一个适当的水平。

糖尿病患者合并慢性心衰的住院风险与其 HbA_{1c} 水平之间存在一定的关联。Blecker 等[32]人对纽约市卫生和医院公司(HHC)的 4723 名糖尿病合并慢性心衰患者进行回顾性队列研究, 该研究按 HbA_{1c} 水平将患者分为五组, 比较患者 HbA_{1c} 与住院率的相关性, 结果发现随着 HbA_{1c} 增高, 糖尿病合并慢性心衰患者住院率不断升高, 当 HbA_{1c} ≥ 9% 时, HF 患者住院率最高, 为 35%, 在调整年龄和性别等因素后, 发现只有 HbA_{1c} ≥ 9% 的患者住院风险显著增加(HR 1.13, 95%CI 1.00~1.28)。在 Charm 研究中登记的糖尿病合并慢性心衰患者的亚组中, Gerstein 等[33]学者发现, HbA_{1c} 水平最高组的患者(>8.6%)的主要预后(50.7%)、单纯心血管死亡(25.8%)、因心力衰竭恶化住院(36.2%)或任何原因死亡(31.9%)的比例比其他组的患者高 2~3 倍, 并得出结论: 在糖尿病或非糖尿病合并慢性心衰患者中, HbA_{1c} 水平是心血管死亡、因心衰再住院和总死亡率的独立危险因素。

4.3. HbA_{1c} 变异性与慢性心衰的关系

最近还有研究发现, HbA_{1c} 变异性是慢性心衰发生发展的重要危险因素。一项对 8683 名糖尿病患者的观察性研究发现, HbA_{1c} 的变异性是慢性心衰发展的独立危险因素[34]。Gu 等[35]为研究 HbA_{1c} 变异性对不同射血分数的糖尿病合并慢性心衰结局事件的影响, 对 902 名患者进行随访, 发现较高的 HbA_{1c} 变异性与较高的全因死亡率或慢性心衰再入院相关, HbA_{1c} 变异性是全因死亡率或复合终点的独立预测因子, 且与射血分数值无关。ACCORD 试验[36]的二次分析中发现, HbA_{1c} 的变异性与慢性心衰风险存在非线性关系, 相比 HbA_{1c} 稳定的个体相比, HbA_{1c} 值大幅下降和上升的个体发生慢性心衰的风险显著较高, 并且在 HbA_{1c} 大幅下降的个体中观察到的慢性心衰风险较高, 考虑与发生低血糖事件相关。因此, 笔者认为, 需要在血糖控制良好的基础上, 靶向调整 HbA_{1c} 处于稳定状态, 从而降低糖尿病患者发生慢性心衰患者的风险。

5. HbA_{1c} 推荐控制目标

血糖控制目标的选择取决于其他变量的考虑, 例如低血糖风险、体重增加和其他与药物相关的不良反应, 以及患者的年龄、预期寿命、其他慢性病、功能和认知障碍、跌倒风险、坚持治疗的能力以及药物负担和成本。目前, 糖尿病合并慢性心衰患者的 HbA_{1c} 水平的控制标准需要大量临床研究的支持。Wang 等[37]在一项 Meta 分析中提出, 将 HbA_{1c} 控制在 7.0% 以下不能最大限度地提高心血管益处, 弊大于利, 他认为 HbA_{1c} 水平控制在 7.0% 是一个重要的控制点。但 Bahtiyar 等[38]认为, 对于有心衰症状的糖尿病

合并慢性心衰患者,最佳的血糖应控制在 7.5%~8.0%之间。根据《中国成人 2 型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识》[39]推荐,针对糖尿病合并慢性心衰患者,HbA_{1c} 目标值应控制在 7.0%~8.0% 之间,同时还强调控制目标应遵循个体化原则,并根据患者病程进展和病情变化情况及时调整。

根据《中国成人 2 型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识》,在选择降糖药物时,对于患有 2 型糖尿病合并慢性心衰的患者,只要患者没有禁忌证,无论糖化血红蛋白是否达标,都应该考虑使用 SGLT2i。2020 年 ADA 指南推荐 2 型糖尿病合并慢性心衰患者在不能使用 SGLT2i 的情况下优先使用具有心血管获益证据的 GLP-1RA, GLP-1RA 作为一种新型降糖药物,对慢性心衰是否具有益处,目前存在争议。目前认为 GLP-1RA 对 HF 的影响是中性的,并且在上述共识中并没有给予相同推荐 [39]。

6. 结语

综上所述,HbA_{1c} 水平是糖尿病合并 HF 发展的预测因子,可以有效预测该类患者的预后。目前尚未明确该类患者 HbA_{1c} 水平理想控制范围,未来可通过对其监测,完善糖尿病合并 HF 患者的风险预测和预防,制定 HbA_{1c} 水平的最佳控制范围,探讨由糖尿病引起的心肌损伤是否可逆等问题,进一步指导临床决策,改善该类患者的预后。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [2] Bell, D.S.H. and Goncalves, E. (2019) Heart Failure in the Patient with Diabetes: Epidemiology, Aetiology, Prognosis, Therapy and the Effect of Glucose-Lowering Medications. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, **21**, 1277-1290. <https://doi.org/10.1111/dom.13652>
- [3] Koniari, I., Velissaris, D., Kounis, N.G., et al. (2022) Anti-Diabetic Therapy, Heart Failure and Oxidative Stress: An Update. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 4660. <https://doi.org/10.3390/jcm11164660>
- [4] Dunlay, S.M., Killian, J.M., McCoy, R.G. and Redfield, M.M. (2022) Diabetes Mellitus in Advanced Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, **28**, 503-508. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.09.016>
- [5] Pazin-Filho, A., Kottgen, A., Bertoni, A.G., et al. (2008) HbA_{1c} as a Risk Factor for Heart Failure in Persons with Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetologia*, **51**, 2197-2204. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1164-z>
- [6] Roth, G.A., Mensah, G.A., Johnson, C.O., et al. (2020) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 2982-23021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- [7] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545.
- [8] 中国心衰中心联盟, 苏州工业园区心血管健康研究院, 中国心血管健康联盟. 中国心衰中心工作报告(2021)—心力衰竭患者的诊疗现状[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2022, 30(5): 328-336.
- [9] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., et al. (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article ID: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [10] He, J., Ogden, L.G., Bazzano, L.A., et al. (2001) Risk Factors for Congestive Heart Failure in US Men and Women: NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study. *Archives of Internal Medicine*, **161**, 996-1002. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.7.996>
- [11] Seferović, P.M., Petrie, M.C., Filippatos, G.S., et al. (2018) Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, **20**, 853-872. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1170>
- [12] Kannel, W.B., Hjortland, M. and Castelli, W.P. (1974) Role of Diabetes in Congestive Heart Failure: The Framingham Study. *The American Journal of Cardiology*, **34**, 29-34. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(74\)90089-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(74)90089-7)

- [13] Park, J.J. (2021) Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. *Diabetes & Metabolism Journal*, **45**, 146-157. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0282>
- [14] Sarma, S., Mentz, R.J., Kwasny, M.J., *et al.* (2013) Association between Diabetes Mellitus and Post-Discharge Outcomes in Patients Hospitalized with Heart Failure: Findings from the EVEREST Trial. *European Journal of Heart Failure*, **15**, 194-202. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs153>
- [15] Zhang, Y., Zhang, J., Butler, J., *et al.* (2017) Contemporary Epidemiology, Management, and Outcomes of Patients Hospitalized for Heart Failure in China: Results from the China Heart Failure (China-HF) Registry. *Journal of Cardiac Failure*, **23**, 868-875. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.09.014>
- [16] Nakamura, K., Miyoshi, T., Yoshida, M., *et al.* (2022) Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 3587. <https://doi.org/10.3390/ijms23073587>
- [17] Rubler, S., Dlugash, J., Yuceoglu, Y.Z., *et al.* (1972) New Type of Cardiomyopathy Associated with Diabetic Glomerulosclerosis. *The American Journal of Cardiology*, **30**, 595-602. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(72\)90595-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(72)90595-4)
- [18] Connelly, K.A., Kelly, D.J., Zhang, Y., *et al.* (2007) Functional, Structural and Molecular Aspects of Diastolic Heart Failure in the Diabetic (mRen-2)27 Rat. *Cardiovascular Research*, **76**, 280-291. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.06.022>
- [19] Lebeche, D., Davidoff, A.J. and Hajjar, R.J. (2008) Interplay between Impaired Calcium Regulation and Insulin Signaling Abnormalities in Diabetic Cardiomyopathy. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, **5**, 715-724. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio1347>
- [20] Huynh, K., Kiriazis, H., Du, X.J., *et al.* (2012) Coenzyme Q10 Attenuates Diastolic Dysfunction, Cardiomyocyte Hypertrophy and Cardiac Fibrosis in the db/db Mouse Model of Type 2 Diabetes. *Diabetologia*, **55**, 1544-1553. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2495-3>
- [21] Bugger, H. and Abel, E.D. (2014) Molecular Mechanisms of Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetologia*, **57**, 660-671. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3171-6>
- [22] Huynh, K., Bernardo, B.C., McMullen, J.R., *et al.* (2014) Diabetic Cardiomyopathy: Mechanisms and New Treatment Strategies Targeting Antioxidant Signaling Pathways. *Pharmacology & Therapeutics*, **142**, 375-415. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.01.003>
- [23] American Diabetes Association (2010) Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care*, **33**, S11-S61. <https://doi.org/10.2337/dc10-S011>
- [24] American Diabetes Association (2010) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, **33**, S62-S69. <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>
- [25] Selvin, E., Marinopoulos, S., Berkenblit, G., *et al.* (2004) Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Annals of Internal Medicine*, **141**, 421-431. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00007>
- [26] Shi, C., Wang, L.J., Hu, D.F., *et al.* (2010) Prevalence, Clinical Characteristics and Outcome in Patients with Chronic Heart Failure and Diabetes. *Chinese Medical Journal*, **123**, 646-650. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.06.002>
- [27] 陈春晓, 蔡丽蓉, 魏贤聪. 慢性心衰合并 2 型糖尿病患者 HbA1c 水平与心衰严重程度的相关性研究[J]. 黑龙江医药, 2021, 34(1): 14-17.
- [28] Stratton, I.M., Adler, A.I., Neil, H.A., *et al.* (2000) Association of Glycaemia with Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (UKPDS 35): Prospective Observational Study. *BMJ*, **321**, 405-412. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>
- [29] Aguilar, D., Bozkurt, B., Ramasubbu, K., *et al.* (2009) Relationship of Hemoglobin A1C and Mortality in Heart Failure Patients with Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*, **54**, 422-428. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.049>
- [30] Gerstein, H.C., Miller, M.E., Byington, R.P., *et al.* (2008) Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **358**, 2545-2559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
- [31] Eshaghian, S., Horwich, T.B. and Fonarow, G.C. (2006) An Unexpected Inverse Relationship between HbA1c Levels and Mortality in Patients with Diabetes and Advanced Systolic Heart Failure. *American Heart Journal*, **151**, 91.e1-91.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.10.008>
- [32] Blecker, S., Park, H. and Katz, S.D. (2016) Association of HbA1c with Hospitalization and Mortality among Patients with Heart Failure and Diabetes. *BMC Cardiovascular Disorders*, **16**, Article No. 99. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0275-6>
- [33] Gerstein, H.C., Swedberg, K., Carlsson, J., *et al.* (2008) The Hemoglobin A1c Level as a Progressive Risk Factor for

- Cardiovascular Death, Hospitalization for Heart Failure, or Death in Patients with Chronic Heart Failure: An Analysis of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Archives of Internal Medicine*, **168**, 1699-1704. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1699>
- [34] Parry, H.M., Deshmukh, H., Levin, D., *et al.* (2015) Both High and Low HbA1c Predict Incident Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation Heart failure*, **8**, 236-242. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000920>
- [35] Gu, J., Pan, J.A., Fan, Y.Q., *et al.* (2018) Prognostic Impact of HbA1c Variability on Long-Term Outcomes in Patients with Heart Failure and Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, Article No. 96. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0739-3>
- [36] Segar, M.W., Patel, K.V., Vaduganathan, M., *et al.* (2020) Association of Long-Term Change and Variability in Glycemia with Risk of Incident Heart Failure among Patients with Type 2 Diabetes: A Secondary Analysis of the ACCORD Trial. *Diabetes Care*, **43**, 1920-1928. <https://doi.org/10.2337/dc19-2541>
- [37] Wang, P., Huang, R., Lu, S., *et al.* (2015) HbA1c below 7% as the Goal of Glucose Control Fails to Maximize the Cardiovascular Benefits: A Meta-Analysis. *Cardiovascular Diabetology*, **14**, Article No. 124. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0285-1>
- [38] Bahtiyar, G., Gutterman, D. and Lebovitz, H. (2016) Heart Failure: A Major Cardiovascular Complication of Diabetes Mellitus. *Current Diabetes Reports*, **16**, 116. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0809-4>
- [39] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(6): 369-381.