

临床研究

心脏移植患者基础甲状腺激素水平对其预后的影响

张璇, 王文尧, 杨敏, 张阔, 廖中凯, 黄洁, 唐熠达

摘要

目的: 分析心脏移植的终末期心力衰竭(心衰)患者的基线甲状腺激素水平对心脏移植术后围手术期恢复及远期预后的影响。

方法: 连续入选 2009-09 至 2014-07 在我院接受心脏移植的终末期心衰患者共计 270 例, 根据其基础血清促甲状腺激素(TSH)水平分成三组: $TSH < 0.55$ 、 $0.55 \sim 2.50$ 、 > 2.50 mIU/L。观察其围术期恢复状况及远期预后。

结果: 本研究入选 270 例患者, 平均年龄(44.58 ± 13.30)岁, 男性 228 例, 占 84.4%, 女性 42 例, 占 15.6%。术后平均随访时间(31.88 ± 17.48)个月, 随访率 100%。此组患者中甲状腺功能减退的比例总计占到 41.8%, 其中低 T3 综合征 46 例(17.0%), 亚临床甲减 56 例(20.7%), 临床甲减 11 例(4.1%)。心脏移植患者的甲状腺激素水平低下的比例远高于一般人群。围手术期恢复状况, 不同 TSH 分组下重症监护室停留时间和机械通气时间未见统计学差异($P > 0.05$), 但均以 TSH $0.55 \sim 2.50$ mIU/L 组为最低, TSH > 2.50 mIU/L 组为最高。远期预后方面, 无论是单因素、多因素 Cox 分析, 还是 Kaplan-Meier 生存曲线, 均提示 TSH > 2.50 mIU/L 是影响预后的独立危险因素, 随着 TSH 增大, 患者预后不良。

结论: 对于终末期心衰行心脏移植的患者, TSH > 2.50 mIU/L 是影响预后的独立危险因素。

关键词 心脏移植; 甲状腺激素类; 促甲状腺素; 存活率

Impact of Basic Thyroid Hormone Level on Prognosis of Patients With Heart Transplantation

ZHANG Xuan, WANG Wen-yao, YANG Min, ZHANG Kuo, LIAO Zhong-kai, HUANG Jie, TANG Yi-da.

Department of Cardiology, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Co-corresponding Authors: TANG Yi-da, Email: tang_yida@163.com and HUANG Jie, Email: huangjie@medmail.com.cn

Abstract

Objective: To analyze the basic thyroid hormone level on long term prognosis and peri-operative recovery in patients after heart transplantation (HT) at the terminal stage of heart failure (HF).

Methods: A total of 270 consecutive patients who received HT at the terminal stage of HF in our hospital from 2009-09 to 2014-07 were retrospectively studied. According to serum levels of thyroid stimulating hormone (TSH), the patients were divided into 3 groups: $TSH < 0.55$ mIU/L group, $TSH (0.55-2.5)$ mIU/L group and $TSH > 2.5$ mIU/L group. The peri-operative recovery condition and long term prognosis were observed and compared among 3 groups.

Result: The average age of patients was at (44.58 ± 13.30) years including 228 (84.4%) male and 42 (15.6%) female. The average post-operative follow-up period was (31.88 ± 17.48) months with 100% follow-up rate. There were 41.8% of patients with hypothyroidism, and 46 (17.0%) patients with low T3 syndrome, 56 (20.7%) with subclinical hypothyroidism and 11 (4.1%) with clinical hypothyroidism. The ratio of low level thyroid hormone in HT patients was much higher than general population. For peri-operative recovery, the ICU stay time and mechanical ventilation time were similar among 3 groups, $P > 0.05$, while TSH ($0.55-2.50$) mIU/L group had the shortest times and $TSH > 2.50$ mIU/L group had longest times. For long term prognosis, no matter uni-/multi-ivariate regression analysis or Kaplan-Meier surviving curve all suggested that $TSH > 2.50$ mIU/L was the independent risk factor influencing the prognosis of HT patients at the terminal stage of HF. Upon TSH increasing, the patients would have worse prognosis accordingly.

Conclusion: Serum level of $TSH > 2.50$ mIU/L was the independent risk factor in HT patients at the terminal stage of HF.

Key words Heart transplantation; Thyroid hormones; Thyrotropin; Survival rate

(Chinese Circulation Journal, 2015,30:1173.)

在心力衰竭(心衰)患者中大约有 30% 合并有甲状腺激素水平降低,且随着心衰程度的加重其甲状腺激素水平更低;并且甲状腺激素水平低下的心衰患者的预后也更差^[1,2]。对于终末期心衰行心脏移植的患者,甲状腺激素水平对于这类患者血流动力学和预后的影响目前研究较少,本研究旨在通过回顾分析我院接受心脏移植的终末期心衰患者的基线甲状腺激素水平了解其对术后恢复及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 病例入选

连续入选 2009-09 至 2014-07 在我院接受心脏移植的晚期心衰患者共计 270 例,其中心脏原发病为心肌病 212 例(78.5%),冠状动脉粥样硬化性心脏病 40 例(14.8%),瓣膜病 5 例(1.8%),先天性心脏病 4 例(1.5%)和其他 9 例(3.3%)。自入选至 2015-01 对 270 例患者进行了随访。

1.2 临床资料搜集

经常规抗心衰药物治疗无效后,经我院伦理委员会讨论通过有心脏移植手术指证的晚期心衰患者,经患者本人及家属知情同意后入选本研究。首先完善病史采集,从我院的心脏移植数据库中提取患者术前资料,包括基本资料[年龄、性别、身高、体重、体重指数(BMI)、吸烟史、合并症、血压、心率基本生命体征等]以及术前检查结果[超声心动图检查、右心导管检查、纽约心功能分级、甲状腺激素水平、N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、肝功能、肾功能、血脂、C 反应蛋白等]。记录围手术期资料,包括机械通气时间,重症监护病房(ICU)住院时间及手术时间。住院期间的药物治疗。其中甲状腺激素的测定应用免疫化学发光法(德国西门子子公司)检测血清中促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺激素(FT4)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)和总甲状腺激素(TT4)水平,试剂盒为其配套的西门子试剂盒,灵敏度 0.01~0.02 mIU/L。甲状腺功能的正常参考值如下:TSH 0.55~4.78 mIU/ml, FT3 1.79~4.09 pg/ml, T3 0.65~1.91 ng/ml, FT4 0.80~1.88 ng/dl, T4 4.29~12.47 μg/ml。

1.3 观察与随访

自 2009-09 至 2015-01 对患者进行随访,记录

心衰再住院,冠状动脉病变需要介入或手术干预住院、严重心律失常再住院(严重心律失常再住院是指因持续性室心动过速或心室颤动、心律失常需要安装永久起搏器再住院)。

1.4 甲状腺功能的定义

(1)甲状腺功能正常:TSH、FT3、FT4、T3 和 T4 均在正常参考范围内。(2)甲状腺功能减低(甲减):TSH 水平升高,FT3、FT4、T3、T4 水平在正常参考范围或低于正常参考范围。(3)其中仅有 TSH 水平轻度升高,而 FT4、FT3 水平正常,患者无甲减症状或仅有轻微甲减症状称为亚临床甲减。(4)FT3、T3 降低,T4 下降或正常,而 TSH 正常,且无甲状腺功能减退的临床表现,称为低 T3 综合征。(5)甲状腺功能亢进(甲亢):TSH 水平降低,FT3、FT4、T3、T4 水平在正常参考范围或高于正常参考范围。

此外,我们根据既往文献报道及专家共识^[2-5],本研究以甲状腺功能最为敏感的指标 TSH 分成三组:TSH<0.55、0.55~2.50、>2.50 mIU/L。

1.5 免疫抑制方案

术后的免疫抑制方案为目前国际上标准的免疫抑制方案:术后采用环孢素 A(或他克莫司)+吗替麦考酚酯(或硫唑嘌呤)+泼尼松预防排斥反应。所有患者均接受巴利昔单抗诱导治疗,20 mg/剂,用 2 剂,首剂于术前 1h 给予,第 2 剂于术后第 4 天给予。麻醉后和体外循环停机后各给予甲泼尼龙 500 mg,术后第 1 天给予甲泼尼龙 375 mg 静脉注射,之后使用泼尼松 1 mg/(kg·d)口服,以后每 3 天减量 10 mg,至总量为 10 mg/d 时维持。术后血肌酐 <150 μmol/L 时开始使用环孢素 A,3~6 mg/(kg·d),术后 12 个月内维持血环孢素 A 浓度谷值(CO)为 0.150~0.208 μmol/L,12 个月后为 0.083~0.125 μmol/L。反复发生排斥反应和不能耐受环孢素 A 的受者,将环孢素 A 转换为他克莫司,第 1 年维持他克莫司 CO 为 10~20 μg/L,1 年后 CO 维持在 5~15 μg/L。于气管插管拔除后给予吗替麦考酚酯,1.0~2.0 g/d,分 2 次给药,或给予硫唑嘌呤 1.5~2.0 mg/(kg·d),白细胞低于 $3 \times 10^{12}/L$ 时停用。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 统计软件 19.0 进行统计学处理。正态分布计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以例数或百分率表示。采用多因素 Logistic 回

区间 (CI), $P<0.05$ (双侧) 为差异有统计学意义。采用 Cox 比例风险回归模型进行单因素和多因素的分析。生存分析采用 Kaplan–Meier 法, 不同生存曲线的比较采用分层次的 log–rank 检验。均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料(表 1)

本研究入选 270 例患者, 平均年龄 (44.58 ± 13.30) 岁, 男性 228 例, 占 84.4%, 女性 42 例, 占 15.6%。术后平均随访时间 (31.88 ± 17.48) 个月, 随访率 100%。此组患者中甲状腺功能减退的比例总计占到 41.8%, 其中低 T3 综合征 46 例 (17%), 亚临床甲减 56 例 (20.7%), 临床甲减 11 例 (4.1%), 亚临床甲亢 14 例 (5.2%), 临床甲亢 2 例 (0.7%)。

对各组患者术前的一般临床资料进行统计学分析, 各组之间年龄、性别、BMI 等差异均无统计学意义。左心室射血分数 (LVEF)、血肌酐、谷丙转氨酶、NT–proBNP、肺动脉收缩压等指标均未见明显统计学差异。仅合并症方面, 2 型糖尿病存在组间差异 ($P=0.002$)。TSH <0.55 mIU/L 组 2 型糖尿病的比例明显高于其他两组。

表 1 按促甲状腺激素水平分组后患者的基线资料($\bar{x} \pm s$)

项目	TSH 分组 (mIU/L)			P 值
	<0.55 (n=22)	0.55~2.50 (n=141)	>2.50 (n=107)	
年龄 (岁)	44.50 \pm 12.83	44.17 \pm 12.67	45.13 \pm 14.27	0.855
女性 [例 (%)]	3 (13.6)	20 (14.2)	19 (17.8)	0.720
BMI (kg/m ²)	21.66 \pm 3.89	21.79 \pm 3.27	22.25 \pm 3.34	0.512
吸烟史 [例 (%)]	12 (54.5)	69 (48.9)	59 (55.1)	0.604
NYHA 心功能 III–IV 级	15 (68.2)	100 (70.9)	69 (64.5)	0.560
高血压 [例 (%)]	5 (22.7)	29 (20.6)	14 (13.1)	0.255
2 型糖尿病 [例 (%)]	10 (45.5)	21 (14.9)	17 (15.9)	0.002
LVEDD (mm)	71.91 \pm 13.14	72.59 \pm 12.86	68.99 \pm 15.05	0.124
LVEF (%)	29.35 \pm 10.58	26.2 \pm 8.68	28.57 \pm 11.48	0.118
BUN (mmol/L)	9.68 \pm 3.98	8.9 \pm 3.37	8.64 \pm 2.73	0.373
Cr (μ mol/L)	94.03 \pm 22.92	93.19 \pm 33.72	91.01 \pm 22.29	0.809
ALT (U/L)	25.59 \pm 17.25	66.3 \pm 34.106	31.15 \pm 34.56	0.489
NT–proBNP (pg/ml)	3124 \pm 2305	2814 \pm 1493	2918 \pm 1658	0.679
hsCRP (mg/L)	4.98 \pm 4.62	5.24 \pm 4.88	5.01 \pm 4.41	0.917
sPAP (mmHg)	46.9 \pm 15.93	50.61 \pm 13.65	54.23 \pm 17.92	0.084
PVR (dyne.sec/cm ⁵ .m ²)	252.06 \pm 116.94	311.11 \pm 173.06	319.54 \pm 177.84	0.334

注: TSH: 促甲状腺激素; BMI: 体重指数; NYHA: 纽约心脏协会; LVEDD: 左心室舒张末径; LVEF: 左心室射血分数; BUN: 尿素氮; Cr: 血肌酐; ALT: 谷丙转氨酶; NT–proBNP: N 末端 B 型利钠肽原; hsCRP: 高敏 C 反应蛋白; sPAP: 肺动脉收缩压; PVR: 肺循环阻力指数

2.2 术后早期恢复情况(表 2)

了年龄、性别、BMI、2 型糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺病、血肌酐和 LVEF 8 个因素作为多因素回归分析的校正变量。观察不同 TSH 分组下 ICU 停留时间, 机械通气时间这两项围手术期恢复指标情况。

表 2 不同促甲状腺激素组之间围手术期情况比较

项目	TSH 分组 (mIU/L)			P 值
	<0.55 (n=22)	0.55 ~ 2.50 (n=141)	>2.50 (n=107)	
机械通气时间 (h)				
LSM	49.50	47.73	58.21	0.72
95%CI	28.07~67.4	35.59~80.84	1.1~100.1	
重症监护室时间 (d)				
LSM	4.69	4.56	4.76	0.96
95%CI	2.13~7.25	3.57~5.56	3.62~5.91	

注: TSH: 促甲状腺激素; CI: 可信区间; LSM: 最小二乘平均值法

采用多元线性回归, 比较不同 TSH 分组下围术期指标情况, 具体采用最小二乘平均值法 (Least squares means, LSM)。结果显示, 不同 TSH 分组下 ICU 停留时间和机械通气时间差异未见统计学意义 ($P>0.05$), 但均以 TSH 0.55~2.5 mIU/L 组为最低, TSH >2.50 mIU/L 组为最高。ICU 停留时间及机械通气时间越长, 提示围手术期恢复状况越差。

2.3 预后情况(表 3)

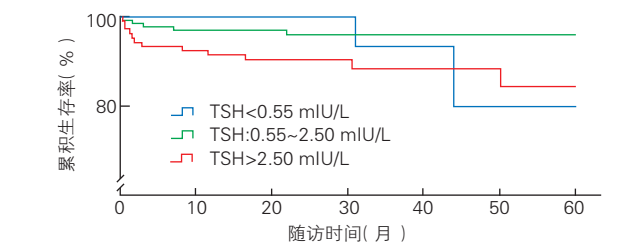
对 270 例患者进行了随访, 术后平均随访时间 (31.88 ± 17.48) 个月, 随访率 100%。随访中共有 21 例患者死亡 (7.8%), 其中因移植物衰竭导致死亡 8 例、多器官功能衰竭死亡 3 例、移植物排斥反应死亡 1 例、其他器官功能衰竭死亡 3 例、感染死亡 1 例、肿瘤死亡 1 例、其他原因导致死亡 4 例。

影响心脏移植手术预后的单因素 Cox 回归分析显示, TSH >2.50 mIU/L 对预后的影响具有统计学意义 ($P<0.05$)。进一步对可能影响预后的因素进行 Cox 比例风险回归模型多因素分析发现, TSH >2.50 mIU/L 对预后影响的风险比 (HR) >1 , 是预后的独立危险因素, 随着 TSH 增大, 患者预后不良。

三组的 Kaplan–Meier 生存曲线显示, TSH 0.55~2.50 mIU/L 组与 TSH >2.50 mIU/L 组生存曲线比较, 经 log–rank 检验, 两者差异有统计学意义 ($P=0.02$)。TSH <0.55 mIU/L 组与 TSH 0.55~2.50 mIU/L 组生存曲线比较, 未见统计学差异 ($P>0.05$)。但随访达到 30 个月时两

表 3 促甲状腺激素水平对患者死亡率的影响			
项目	HR	95%CI	P 值
单因素 Cox 模型			
TSH 0.55~2.50 mIU/L	参照组		
TSH<0.55 mIU/L	1.955	0.394~9.694	0.412
TSH>2.50 mIU/L	2.828	1.061~7.541	0.038
多因素 Cox 模型			
TSH 0.55~2.50 mIU/L	参照组		
TSH<0.55 mIU/L	1.941	0.374~10.074	0.430
TSH>2.50 mIU/L	2.796	1.042~7.500	0.041
性别	0.512	0.184~1.427	0.201
年龄	1.010	0.975~1.046	0.574
2 型糖尿病	1.164	0.356~3.801	0.802

注: TSH: 促甲状腺激素; HR: 风险比; CI: 可信区间



注: TSH: 促甲状腺激素; TSH 0.55~2.5 mIU/L 组与 TSH>2.50 mIU/L 组比较 $P=0.02$

图 1 不同促甲状腺激素组患者生存曲线

3 讨论

甲状腺激素对心脏的作用主要是促进心肌蛋白合成, 增强心肌收缩力, 提高心脏和血管对肾上腺素的反应性, 降低周围血管阻力。甲状腺激素对人体所有组织一系列代谢都有重要影响, 其中对心脏尤为敏感^[6]。在心衰患者中大约有 30% 合并有甲状腺激素水平低下, 且随着心衰程度的加重而减低; 并且甲状腺激素水平低下的心衰患者的预后也更差^[7]。阜外医院 2466 例心衰患者的回顾性分析显示, 患者的纽约心脏协会 (NYHA) 心功能分级以及左心室收缩功能与其甲状腺激素水平呈正相关, 甲状腺激素水平越低者心功能越差, 负性心脏事件越多。Iervasi 等^[8]的研究显示, 既往没有原发性甲减的扩张型心肌病患者中, 大约有 20%~30% 的患者合并 T3 水平低下。还曾有研究显示, FT3 是心血管病患者最重要的全因死亡预测因子 (HR, 3.582, $P<0.0001$), 同样的, 多因素 Logistic 回归分析亦显示, FT3 是这类患者死亡的独立预测因子 (HR, 0.395, $P=0.003$), 低 T3 综合征是心脏病

力, 类似于慢性甲状腺功能减退的表现, 而术后检查甲状腺功能可见 T3 水平减低, 且术后的甲状腺功能减低影响心脏外科术后的预后, 曾有多项临床试验证实冠状动脉旁路移植术后给予 T3 治疗可以改善术后的血液动力学^[10]。

本研究共纳入 270 例终末期心衰行心脏移植手术的患者, 进行了临床特点及甲状腺激素水平的总结和预后的分析。心脏移植患者的甲状腺激素水平低下的比例远高于一般人群, 甲状腺功能减退的患者总计占到 41.5%, 其中低 T3 综合征 46 例 (16.7%), 亚临床甲减 56 例 (20.4%), 临床甲减 12 例 (4.4%)。这与心衰程度越重, 甲状腺功能越低是一致的。

按 TSH 进行分组分析, 各组之间年龄、性别等均未见统计学差异。LVEF、血肌酐、谷丙转氨酶、NT-proBNP、肺动脉收缩压等指标均未见明显统计学差异。仅 2 型糖尿病存在组间差异 ($P=0.002$)。考虑因本研究纳入的患者心脏原发病病因多种多样, 其中以扩张型心肌病为主, 但因包含限制性心肌病等其他类型, LVEF 值及肺动脉收缩压等指标组间未见统计学差异。2 型糖尿病的比例在 TSH<0.55 mIU/L 组明显较其他组高, 这可能与甲亢状态下糖代谢异常相关。在围术期的恢复指标方面, 不同 TSH 分组下 ICU 停留时间和机械通气时间尚未达到统计学差异 ($P>0.05$), 但均以 TSH 0.55~2.50 mIU/L 组为最低, TSH>2.50 mIU/L 组为最高。考虑本研究样本量不够多, 未来纳入更多病例, 扩大样本量后有待进一步观察 TSH 对于围术期恢复状况的影响。

目前对于 TSH 的正常范围的上限仍存在较大争议, 大多数实验室通常定义在 4.00~5.00 mIU/L。一些专家认为, 无甲状腺疾病的健康人 TSH 水平的上限只有 2.50~3.00 mIU/L^[11-13], 认为 TSH>2.50 mIU/L 即可以定义为亚临床甲减^[11]。徐予等^[14]关于甲状腺激素与稳定性心绞痛患者心房颤动的相关性分析显示, 以 TSH 0.55~2.50 mIU/L 水平为基准, TSH 4.78~9.99 mIU/L (OR=1.73, 95% CI 1.01~2.97, $P=0.048$)、TSH>10.00 mIU/L (OR=4.74, 95% CI 2.10~10.68, $P<0.001$) 发生心房颤动的风险呈上升趋势, 均提示 TSH 的正常范围上限应该重新界定。目前已有众多关于亚临床甲减的研究将亚甲减的 TSH 定义为 >4.00 或 4.50 mIU/L^[15, 16], 已经低于目前我院 TSH 正常范围的上限。因此, 对于心脏移植患者最佳的甲状腺激素水平更应该进一步调整, 原有的 TSH 正

果显示,无论是单因素、多因素 Cox 分析,还是 Kaplan-Meier 生存曲线,均提示 TSH>2.50 mIU/L 是影响预后的独立危险因素,随着 TSH 增大,患者预后不良。

结论:对于终末期心衰行心脏移植的患者,现有的 TSH 正常范围可能并不合适,而近远期预后最好的适宜 TSH 的正常范围可能更窄,如 0.55~2.50 mIU/L。TSH>2.50 mIU/L 是影响预后的独立危险因素,随着 TSH 增大,患者预后越差。但本研究属回顾性研究,可能存在偏倚。对最佳的甲状腺功能状态进行随机对照临床试验的研究可能更加适宜。

参考文献

[1] Gencer B, Collet T H, Virgini V, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*, 2012, 126: 1040-1049.

[2] Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52: 1152-1159.

[3] Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*, 2010, 304: 1365-1374.

[4] Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*, 2004, 291: 228-238.

[5] Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Subclinical thyroid

Engl J Med, 2001, 344: 501-509.

[7] Mitchell JE, Hellkamp AS, Mark DB, et al. Thyroid Function in Heart Failure and Impact on Mortality. *JACC Heart Fail*, 2013, 1: 48-55.

[8] Iervasi G, Nicolini G. Thyroid hormone and cardiovascular system: from basic concepts to clinical application. *Intern Emerg Med*, 2013, 8(Suppl 1): S71-S74.

[9] Iervasi G, Pingitore A, Landi P, et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation*, 2003, 107: 708-713.

[10] Vohra HA, Bapu D, Bahrami T, et al. Does perioperative administration of thyroid hormones improve outcome following coronary artery bypass grafting? *J Card Surg*, 2008, 23: 92-96.

[11] Laurberg P, Andersen S, Carlé A, et al. The TSH upper reference limit: where are we at? *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7: 232-229.

[12] Kanaya AM, Harris F, Volpato S, et al. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med*, 2002, 162: 773-779.

[13] Rivolta G, Cerutti R, Colombo R, et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area. *J Endocrinol Invest*, 1999, 22: 693-697.

[14] 徐予, 国杨, 王文尧, 等. 甲状腺功能异常与稳定性心绞痛患者心房颤动的发生相关. *中华心血管病杂志*, 2014, 42: 374-378.

[15] Wang W, Guan H, Gerdes AM, et al. Thyroid status, cardiac function, and mortality in patients with Idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: 3210-3218.

[16] Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52: 1152-1159.