

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.23.017

文章编号: 1005-8982 (2019) 23-0087-07

2型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征病情严重程度与糖脂代谢、炎症因子及肾功能的相关性研究*

刘虹兵¹, 王民登¹, 高欣², 何明杰¹, 郑爱甜¹, 覃安强³, 欧丽娜¹, 罗小花²

(右江民族医学院附属医院 1. 内分泌科, 2. 耳鼻喉科, 3. 肛肠科, 广西 百色 533000)

摘要: **目的** 探讨2型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)病情严重程度与糖脂代谢、炎症因子及肾功能的相关性。**方法** 按照每小时睡眠呼吸暂停次数(AHI)将2016年3月—2018年6月右江民族医学院附属医院收治的123例2型糖尿病患者分为单纯糖尿病组(39例, AHI<5次/h)、OSAS轻度组(32例, AHI 5~15次/h)、OSAS中度组(28例, AHI 16~30次/h)和OSAS重度组(24例, AHI>30次/h), 同期随机选取40例健康体检者为对照组。比较各组睡眠呼吸指标: AHI、最低动脉血氧饱和度(LSaO₂)、夜间动脉平均血氧饱和度(MSaO₂), 血糖指标: 空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2h PBG)、糖化血红蛋白(HbA1c), 血脂指标: 总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、甘油三酯(TG), 炎症因子指标: 白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、胞间黏附分子-1(ICAM-1), 以及肾功能: 血清肌酐(Scr)、肾小球滤过率(eGFR), 并分析睡眠呼吸指标与糖脂代谢指标、炎症因子指标及肾功能指标的相关性。**结果** 2型糖尿病患者体重指数(BMI)、FBG、HbA1c、TC、LDL、TG高于对照组, HDL低于对照组($P<0.05$), OSAS轻、中、重度组患者FBG、HbA1c、TC、LDL、TG高于单纯糖尿病组, HDL低于单纯糖尿病组($P<0.05$)。2型糖尿病患者血清IL-6、IL-8、TNF- α 、hs-CRP、ICAM-1水平均高于对照组($P<0.05$), OSAS轻、中、重度组患者上述指标高于单纯糖尿病组($P<0.05$)。2型糖尿病患者eGFR水平低于对照组($P<0.05$), OSAS轻、中、重度患者eGFR水平低于单纯糖尿病组($P<0.05$)。糖尿病肾脏疾病(DKD)组患者AHI高于非DKD组, LSaO₂、MSaO₂低于非DKD组($P<0.05$)。经Pearson相关分析, AHI与BMI、FBG、HbA1c、TC、LDL、TG、IL-6、IL-8、TNF- α 、hs-CRP、ICAM-1呈正相关($P<0.05$), LSaO₂、MSaO₂与上述指标呈负相关($P<0.05$); AHI与HDL、eGFR呈负相关($P<0.05$), LSaO₂、MSaO₂与HDL、eGFR呈正相关($P<0.05$)。**结论** OSAS可致2型糖尿病患者糖脂代谢异常、炎症反应加剧及肾功能损伤, 并且OSAS病情越严重, 患者糖脂代谢异常越明显, 炎症反应越重, 肾功能损伤越严重。

关键词: 睡眠呼吸暂停; 阻塞性; 糖尿病, 2型; 糖脂代谢; 炎症因子; 肾功能

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Study on relationship between severity of obstructive sleep apnea syndrome and glycolipid metabolism, inflammatory factors and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus combined with obstructive sleep apnea syndrome*

Hong-bing Liu¹, Min-deng Wang¹, Xin Gao², Ming-jie He¹, Ai-tian Zheng¹,
An-qiang Qin³, Li-na Ou¹, Xiao-hua Luo²

收稿日期: 2019-06-10

* 基金项目: 右江民族医学院自然科学类校级科研课题(No: 右医科学[2014]2号)

[通信作者] 王民登, E-mail: wangmd1900@126.com

(1. Department of Endocrinology, 2. Department of Otorhinolaryngology, 3. Department of Anorectal, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between severity of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and glycolipid metabolism, inflammatory factors and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus combined with obstructive sleep apnea syndrome. **Methods** From March 2016 to June 2018, 123 patients with type 2 diabetes mellitus who were admitted to our hospital according to the hourly apnea-hypopnea index (AHI) were divided into simple diabetes mellitus group ($n = 39$, AHI < 5 times/h), OSAS mild group ($n = 32$, AHI 5 to 15 times/h), OSAS moderate group ($n = 28$, AHI 16 to 30 times/h) and OSAS severe group ($n = 24$, AHI > 30 times/h). At the same time, 40 healthy volunteers were randomly selected as control group. The apnea-hypopnea index (AHI), low arterial oxygen saturation (LSaO₂), mean arterial oxygen saturation (MSaO₂), blood glucose indexes such as fasting blood glucose (FBG), 2 hour postprandial blood glucose (2 h PBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), and blood lipid indexes such as total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), triglyceride (TG), and inflammatory factors indexes such as interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), intercellular adhesion molecular 1 (ICAM-1), and renal function indexes such as serum blood creatinine (Scr) and eGFR were compared among groups. And the relationships between sleep respiration indexes and glucose and lipid metabolism indexes, and inflammatory factors indexes and renal function indexes were analyzed. **Results** The BMI, FBG, HbA1c, TC, LDL, TG in patients with type 2 diabetes mellitus were higher than those in control group, and HDL was lower than that in control group ($P < 0.05$). The FBG, HbA1c, TC, LDL, TG in OSAS mild, moderate and severe group were higher than those in simple diabetes mellitus group, and HDL was lower than that in simple diabetes mellitus group ($P < 0.05$). The serum IL-6, IL-8, TNF- α , hs-CRP, ICAM-1 levels in patients with type 2 diabetes mellitus were higher than those in control group ($P < 0.05$), and above indicators in OSAS mild, moderate and severe group were higher than those in simple diabetes mellitus group ($P < 0.05$). The eGFR level in patients with type 2 diabetes mellitus was lower than that in control group ($P < 0.05$). The eGFR level in patients with OSAS mild, moderate and severe group was lower than that in simple diabetes mellitus group ($P < 0.05$). The AHI in diabetic kidney disease (DKD) group was higher than that in non-DKD group, while LSaO₂ and MSaO₂ were lower than those in non-DKD group ($P < 0.05$). Pearson product moment correlation analysis showed that there is positive correlation between AHI and BMI, FBG, HbA1c, TC, LDL, TG, IL-6, IL-8, TNF- α , hs-CRP, ICAM-1 ($P < 0.05$), and LSaO₂ and MSaO₂ are negatively correlated with the above indexes ($P < 0.05$). There was negative correlation between AHI and HDL, eGFR ($P < 0.05$), and LSaO₂ and MSaO₂ are positively correlated with HDL and eGFR ($P < 0.05$). **Conclusions** OSAS can cause abnormal glucose and lipid metabolism, inflammatory reaction and renal impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. Moreover, more serious the OSAS is, more obvious the abnormal glucose and lipid metabolism, the inflammatory reaction and the renal function impairment are.

Keywords: sleep apnea, obstructive; diabetes mellitus, type 2; glucose and lipid metabolism; inflammatory factors; renal function

随着经济水平的提高以及人们生活方式的改变, 2型糖尿病发病率呈上升趋势^[1-2]。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 是临床常见的睡眠呼吸疾病, 临床特征包括睡眠时打鼾、频繁呼吸不畅、呼吸暂停等^[3-4]。流行病学调查发现 2型糖尿病与 OSAS 互相影响, 两者具有较高的共患率, 2型糖尿病患者 OSAS 患病率约为 23%, OSAS 患者 2

型糖尿病患病率约为 40%^[5]。临床研究显示^[6], OSAS 参与 2型糖尿病发生、发展过程, 伴 OSAS 的 2型糖尿病患者血脂代谢明显障碍, 控制 OSAS 病情进展对缓解 2型糖尿病患者病情具有重要意义。本研究旨在探讨 OSAS 病情严重程度与 2型糖尿病患者糖脂代谢、炎症因子及肾功能的相关性, 从而为临床制定针对性治疗方案提供指导。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 3 月—2018 年 6 月右江民族医学院附属医院收治的 2 型糖尿病患者 123 例为研究对象, 并根据每小时睡眠呼吸暂停次数 (apnea-hypopnea index, AHI) 将患者分为单纯糖尿病组 (AHI: <5 次/h,

39 例)、OSAS 轻度组 (AHI: 5 ~ 15 次/h, 32 例)、OSAS 中度组 (AHI: 16 ~ 30 次/h, 28 例)、OSAS 重度组 (AHI: >30 次/h, 24 例)^[7], 并于同期随机选取 40 例健康体检者为对照组。各组研究对象性别、年龄、糖尿病病程比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。各组体重指数 (body mass index, BMI) 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组基线资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	糖尿病病程/(年, $\bar{x} \pm s$)
单纯糖尿病组	39	25/14	56.32 ± 6.97	24.67 ± 1.30 [†]	6.82 ± 2.27
OSAS 轻度组	32	20/12	54.82 ± 7.75	25.83 ± 1.43 [†]	7.31 ± 2.16
OSAS 中度组	28	15/13	55.26 ± 6.83	26.78 ± 1.61 [†]	7.29 ± 2.73
OSAS 重度组	24	16/8	53.97 ± 7.26	27.91 ± 2.57 [†]	7.93 ± 2.60
对照组	40	24/16	56.08 ± 7.32	22.64 ± 2.60	-
F/χ ² 值		6.039	1.073	22.931	1.517
P 值		0.712	0.329	0.000	0.285

注: † 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

纳入标准: ① 2 型糖尿病诊断标准参考 2013 年《中国糖尿病指南》^[8]; ② OSAS 的诊断标准符合 2002 年制定的《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(草案)》^[9]。排除标准: ① 心脏功能不全者; ② 肝功能障碍者; ③ 既往有脑出血史者; ④ 既往有肾脏疾病患者; ⑤ 纳入研究前 1 个月内服用过贝特类或者他汀类降血脂药物患者; ⑥ 急、慢性炎症反应性疾病患者; ⑦ 自身免疫性疾病患者; ⑧ 严重上呼吸道梗阻患者; ⑨ 甲状腺功能减退患者; ⑩ 其他可能影响本研究结果的疾病。本研究获得医院医学伦理委员会的批准, 研究对象及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 多导睡眠诊断分析系统监测睡眠呼吸 患者于入院后第 2 天入睡, 健康体检者于体检当日入睡, 前佩戴凯迪泰 SW-SM2000CB 多导睡眠诊断分析系统 [凯迪泰(北京)医疗科技有限公司], 监测前 24 h 内禁服咖啡、酒、茶等兴奋物以及各类镇静药物, 睡眠呼吸监测时间持续一晚且不少于 7 h, 记录研究对象 AHI、最低动脉血氧饱和度 (low arterial oxygen saturation, LSaO₂)、夜间动脉平均血氧饱和度 (mean arterial oxygen saturation, MSaO₂)。

1.2.2 糖脂代谢指标、肾功能指标检测 2 型糖尿病患者于入院次日清晨空腹抽取 2 管肘静脉血, 每管 5 ml, 健康体检者于体检当日抽取, 其中 1 管采用

日立™ 7600 全自动生化分析仪 (日本 Hitachi 公司) 检测糖代谢指标包括空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、餐后 2 h 血糖 (2 hour postprandial blood glucose, 2 h PBG), 血脂指标包括总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、甘油三酯 (Triglyceride, TG), 肾功能指标包括血清肌酐 (serum creatinine, Scr), 以简化的 MDRD 公式估算肾小球滤过率 (eGFR), $eGFR(\text{ml}/\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) = 186.3 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{年龄}) - 0.203 \times (0.742 \text{ 女性})$, 同时以亲和层析高效液相色谱法检测糖化血红蛋白 (HbA1c)。

1.2.3 炎症因子指标检测 将抽取的另 1 管血液标本以 3 000 r/min 离心 5 min, 留取上清液保存于 -80℃ 冰箱冷冻保存, 留待检测。采用酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素 -6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 -8 (Interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子 -α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、胞间黏附分子 -1 (intercellular adhesion molecular 1, ICAM-1), 检测试剂盒均由南京凯基生物有限公司提供, 操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以

均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验, 相关分析用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组糖脂代谢水平比较

各组研究对象 FBG、HbA1c、TC、HDL、LDL、TG 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 进一步两两比较, 2 型糖尿病患者 FBG、HbA1c、TC、LDL、TG 均高于对照组 ($P < 0.05$), HDL 低于对照组 ($P < 0.05$), OSAS 轻、中、重度组患者 FBG、HbA1c、TC、LDL、TG 高于单纯糖尿病组 ($P < 0.05$), HDL 低于单纯糖尿病组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 各组炎症因子水平比较

各组研究对象血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、hs-CRP、ICAM-1 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 进一步两两比较, 2 型糖尿病患者血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、hs-CRP、ICAM-1 水平均高于对照组 ($P < 0.05$),

OSAS 轻、中、重度组患者血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、hs-CRP、ICAM-1 高于单纯糖尿病组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 各组肾功能指标比较

各组研究对象 eGFR 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 进一步两两比较, 2 型糖尿病患者 eGFR 水平低于对照组 ($P < 0.05$), OSAS 轻、中、重度患者 eGFR 水平低于单纯糖尿病组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 各组睡眠呼吸指标比较

各组研究对象 AHI、LSaO₂、MSaO₂ 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 进一步两两比较, 2 型糖尿病患者 AHI 水平高于对照组, LSaO₂、MSaO₂ 水平低于对照组 ($P < 0.05$), OSAS 轻、中及重度组患者 AHI 水平高于单纯糖尿病组, LSaO₂、MSaO₂ 水平低于单纯糖尿病组 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 糖尿病肾脏疾病组和非糖尿病肾脏疾病组睡眠呼吸指标比较

根据糖尿病肾脏疾病 (diabetic kidney disease, DKD) 诊断标准^[10] 将患者分为 DKD 组和非 DKD 组,

表 2 各组糖脂代谢水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FBG/ (mmol/L)	2 h PBG/ (mmol/L)	HbA1c/%	TC/ (mmol/L)	HDL/ (mmol/L)	LDL/ (mmol/L)	TG/ (mmol/L)
单纯糖尿病组	39	7.95 \pm 2.52 ^①	12.98 \pm 2.94	3.97 \pm 0.95 ^①	3.98 \pm 1.20 ^①	2.21 \pm 0.40 ^①	2.83 \pm 0.59 ^①	1.78 \pm 0.71 ^①
OSAS 轻度组	32	10.08 \pm 2.16 ^{①②}	13.39 \pm 3.02	5.39 \pm 0.98 ^{①②}	5.04 \pm 1.06 ^{①②}	1.90 \pm 0.29 ^{①②}	3.16 \pm 0.57 ^{①②}	2.24 \pm 0.76 ^{①②}
OSAS 中度组	28	12.73 \pm 2.45 ^{①②}	13.36 \pm 3.11	7.22 \pm 0.93 ^{①②}	5.75 \pm 1.12 ^{①②}	1.56 \pm 0.33 ^{①②}	3.57 \pm 0.58 ^{①②}	2.76 \pm 0.69 ^{①②}
OSAS 重度组	24	15.69 \pm 2.34 ^{①②}	14.03 \pm 2.79	11.60 \pm 1.02 ^{①②}	6.92 \pm 0.97 ^{①②}	1.01 \pm 0.32 ^{①②}	4.32 \pm 0.61 ^{①②}	3.38 \pm 0.65 ^{①②}
对照组	40	5.11 \pm 2.08	12.60 \pm 3.34	3.06 \pm 0.97	3.27 \pm 1.23	2.63 \pm 0.38	2.24 \pm 0.53	1.34 \pm 0.73
<i>F</i> 值		82.938	2.094	34.276	56.329	36.285	49.642	42.176
<i>P</i> 值		0.000	0.319	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与单纯糖尿病组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 各组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-6/ (pg/ml)	IL-8/ (pg/ml)	TNF- α / (μ g/ml)	hs-CRP/ (pg/ml)	ICAM-1/ (ng/ml)
单纯糖尿病组	39	9.34 \pm 2.361 ^①	7.36 \pm 1.37 ^①	16.93 \pm 4.51 ^①	8.17 \pm 1.55 ^①	297.29 \pm 64.30 ^①
OSAS 轻度组	32	14.39 \pm 1.97 ^{①②}	16.05 \pm 1.29 ^{①②}	25.17 \pm 3.97 ^{①②}	14.53 \pm 1.27 ^{①②}	551.34 \pm 56.77 ^{①②}
OSAS 中度组	28	22.83 \pm 2.07 ^{①②}	23.49 \pm 1.62 ^{①②}	34.66 \pm 4.52 ^{①②}	21.30 \pm 1.68 ^{①②}	832.16 \pm 66.90 ^{①②}
OSAS 重度组	24	36.75 \pm 2.24 ^{①②}	31.98 \pm 1.56 ^{①②}	56.30 \pm 4.07 ^{①②}	27.46 \pm 1.73 ^{①②}	1 354.25 \pm 67.93 ^{①②}
对照组	40	4.98 \pm 1.68	2.24 \pm 1.33	10.58 \pm 4.29	4.62 \pm 1.09	122.08 \pm 45.25
<i>F</i> 值		22.309	46.283	18.176	26.982	38.643
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与单纯糖尿病组比较, $P < 0.05$ 。

表 4 各组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Scr/ ($\mu\text{mol/L}$)	eGFR/[ml/ (min · 1.73 m ²)]
单纯糖尿病组	39	93.26 ± 22.58	75.09 ± 22.87 ^①
OSAS 轻度组	32	96.31 ± 20.90	64.22 ± 21.93 ^{①②}
OSAS 中度组	28	100.58 ± 21.45	58.72 ± 23.25 ^{①②}
OSAS 重度组	24	101.23 ± 22.86	49.67 ± 21.39 ^{①②}
对照组	40	92.82 ± 23.51	89.36 ± 24.58
F 值		2.307	36.426
P 值		0.132	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与单纯糖尿病组比较, $P < 0.05$ 。

表 5 各组睡眠呼吸指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AHI/ (次/h)	LSaO ₂ /%	MSaO ₂ /%
单纯糖尿病组	39	3.56 ± 1.14 ^①	88.45 ± 7.62 ^①	90.17 ± 1.98 ^①
OSAS 轻度组	32	12.34 ± 1.20 ^{①②}	80.91 ± 8.01 ^{①②}	83.62 ± 2.12 ^{①②}
OSAS 中度组	28	22.71 ± 1.65 ^{①②}	73.33 ± 8.56 ^{①②}	76.34 ± 2.07 ^{①②}
OSAS 重度组	24	39.65 ± 1.09 ^{①②}	62.17 ± 7.76 ^{①②}	68.29 ± 1.85 ^{①②}
对照组	40	2.18 ± 1.24	95.34 ± 8.29	97.20 ± 2.34
F 值		38.265	16.217	18.304
P 值		0.000	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与单纯糖尿病组比较, $P < 0.05$ 。

DKD 组患者 AHI 高于非 DKD 组, LSaO₂、MSaO₂ 低于非 DKD 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 6。

2.6 睡眠呼吸指标与糖脂代谢指标、炎症因子水平以及肾功能指标的相关性分析

经 Pearson 相关分析, AHI 与 BMI 呈正相关, LSaO₂、MSaO₂ 与 BMI 呈负相关 ($P < 0.05$); AHI 与糖脂代谢指标 FBG、HbA1c、TC、LDL、TG 呈不同程度正相关, 与 HDL 呈负相关, LSaO₂、MSaO₂ 与 FBG、HbA1c、TC、LDL、TG 呈不同程度负相关, 与 HDL 呈正相关 ($P < 0.05$); AHI 与炎症细胞因子 IL-6、IL-8、TNF- α 、hs-CRP、ICAM-1 呈不同程度正相关, LSaO₂、MSaO₂ 与 IL-6、IL-8、TNF- α 、hs-CRP、ICAM-1 呈不同程度负相关 ($P < 0.05$); AHI 与肾功能指标 eGFR 呈负相关, LSaO₂、MSaO₂ 与 eGFR 呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 7。

表 6 DKD 组和非 DKD 组患者睡眠呼吸指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AHI/ (次/h)	LSaO ₂ /%	MSaO ₂ /%
DKD 组	57	26.38 ± 1.75	65.28 ± 7.96	62.71 ± 1.89
非 DKD 组	66	6.54 ± 1.22	79.19 ± 8.21	83.65 ± 1.76
t 值		73.692	-9.508	-63.582
P 值		0.000	0.000	0.000

表 7 睡眠呼吸指标与糖脂代谢指标、炎症因子指标及肾功能指标的相关性分析

指标	AHI		LSaO ₂		MSaO ₂	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
BMI	0.638	0.005	-0.672	0.001	-0.624	0.003
糖脂代谢指标						
FBG	0.532	0.013	-0.509	0.007	-0.467	0.016
2 h PBG	0.425	0.398	-0.397	0.516	-0.422	0.079
HbA1c	0.491	0.034	-0.460	0.015	-0.519	0.002
TC	0.503	0.011	-0.573	0.008	-0.463	0.001
HDL	-0.463	0.019	0.511	0.002	0.482	0.008
LDL	0.439	0.025	-0.402	0.012	-0.508	0.013
TG	0.514	0.006	-0.506	0.001	-0.571	0.002
炎症因子指标						
IL-6	0.679	0.000	-0.631	0.002	-0.573	0.001
IL-8	0.593	0.001	-0.694	0.000	-0.726	0.000
TNF- α	0.622	0.003	-0.658	0.000	-0.638	0.002
hs-CRP	0.681	0.000	-0.627	0.001	-0.651	0.001
ICAM-1	0.702	0.000	-0.642	0.005	-0.690	0.000
肾功能指标						
Scr	0.432	0.164	-0.282	0.239	-0.473	0.067
eGFR	-0.652	0.001	0.691	0.000	0.664	0.000

3 讨论

2 型糖尿病相关的代谢紊乱导致机体出现多种组织器官的继发性改变, 对中枢神经系统影响尤其明显, 如自主神经功能紊乱、神经行为与神经递质异常等, 从而造成不同程度睡眠障碍, 随着并发症的加重, 2 型糖尿病患者 OSAS 明显加重, 同时糖尿病为慢性终身性疾病, 疾病负担重, 患者心理压力较大, 这也是导致糖尿病患者 OSAS 发病率高的原因之一^[11]。OSAS 可兴奋患者夜间交感神经而增加肾上腺皮质激素、儿

茶酚胺等的分泌,引起收缩血管,血管阻力增加,血压上升等,并进一步导致心血管疾病发生,如心律失常、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压以及心力衰竭等,而心血管事件是导致 2 型糖尿病患者死亡的严重并发症之一^[12]。因此,关注 OSAS 对 2 型糖尿病患者的影响具有深远意义。有研究发现^[13-14],合并 OSAS 的 2 型糖尿病患者血脂代谢较单纯糖尿病患者更为异常,血糖波动对氧化应激亦有影响,并且会加重炎症反应。余颖等^[15]的研究证实 OSAS 可能加重 2 型糖尿病炎症反应,并进一步加重 2 型糖尿病患者病情,导致患者预后较差。

本研究中,2 型糖尿病患者 FBG、HbA1c、TC、LDL、TG 水平高于健康体检者,HDL 水平低于健康体检者,且合并 OSAS 的糖尿病患者上述指标异常程度较单纯糖尿病患者更为显著,提示合并 OSAS 的糖尿病患者有明显的糖脂代谢异常,与缪京莉等^[16]研究结果相似。可能是因为伴发 OSAS 的糖尿病患者睡眠期间出现的低通气或者呼吸暂停引起低氧或者睡眠间断,激活交感神经系统的活性,收缩骨骼肌,抑制机体摄取骨骼肌葡萄糖,增加糖原的分解及增强糖异生,导致低氧血症而增加无氧糖酵解,最终引起血糖水平升高^[17];OSAS 发生时张口呼吸和打鼾可丢失大量的呼吸道水分,交感神经活性激活所致多汗等多种因素导致血液高凝、高黏、纤溶系统异常,引发血脂异常^[18]。结果还发现随着 OSAS 病情加重,糖脂代谢异常逐渐明显,提示 OSAS 患者糖脂代谢异常与病情严重程度相关。

糖尿病为慢性低度炎症反应性疾病,炎症细胞因子介导糖尿病的发病^[19]。IL-6 是由内皮细胞、单核巨噬细胞等合成并分泌的炎症细胞因子,研究显示^[20],其参与 OSAS 的发生、发展过程。IL-8 是由单核巨噬细胞分泌的能够趋化并且激活中性粒细胞的炎症因子,炎症反应发生时其水平升高。TNF- α 具有引起炎症损伤和刺激机体免疫应答的功能,可调节炎症和免疫过程。有研究发现,TNF- α 水平增加可减弱呼吸肌张力并使其收缩功能异常,进而加重 OSAS^[21]。hs-CRP 是由急性时相蛋白分泌的非特异性炎症指标,与机体炎症严重程度呈正相关。ICAM-1 为免疫球蛋白超家族成员,介导炎症反应发生过程,研究发现^[22],OSAS 发生过程中,是血管内皮细胞损伤后分泌的主要炎症细胞因子。本研究证实,2 型糖尿病患者血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、hs-CRP、ICAM-1 水平均高于对照组,OSAS 患者上述指标水平均高于单纯糖尿病

组,且 OSAS 病情加重的同时,炎症指标水平逐渐升高,提示 OSAS 病情与 2 型糖尿病患者炎症反应密切相关,可能是因为 OSAS 引起间歇性低氧导致机体氧化应激反应以及炎症反应,且 OSAS 病情越重,氧化应激反应越强烈,炎症反应越重。

OSAS 期间患者睡眠结构严重紊乱引起反复的高碳酸血症及低氧血症,兴奋交感神经,收缩外周血管,增加总外周阻力,持续血压升高导致动脉硬化,与此同时,糖脂代谢紊乱加重动脉硬化,最终导致肾功能损伤,肾小球滤过率下降^[15,23]。本研究得到相似结果,即合并 OSAS 的 2 型糖尿病患者 eGFR 水平更低,并且随着 OSAS 病情的加重,肾功能损害越严重。该结果提示 OSAS 可诱发或者加重 2 型糖尿病患者肾功能损害,可能是因为 OSAS 患者睡眠期间存在反复的低氧血症,刺激交感神经兴奋性增加,并诱导增加血管紧张素-II 含量,缩紧血管而发生缺血性肾损害,同时间歇性缺氧在多种途径激活并释放炎症因子如 IL-6、IL-8、TNF- α 、hs-CRP、ICAM-1 等,加重炎症反应而加重肾功能损害。此外,本研究还发现,DKD 组患者睡眠呼吸指标较非 DKD 组更差,可能是因为血糖升高引起糖代谢功能紊乱,造成肾脏损伤,而肾损伤引起 eGFR 降低,毒素蓄积在体内并导致肌肉功能障碍,进而引起上呼吸道气道狭窄,同时也可能是因为肾损伤患者水负荷压力增大,导致气道狭窄^[24]。该外结果还发现 OSAS 患者病情越严重,AHI 水平越高,LSaO₂、MSaO₂ 水平越低,提示 AHI、LSaO₂、MSaO₂ 是反映 OSAS 病情的重要指标。Pearson 相关分析结果显示,AHI、LSaO₂、MSaO₂ 与 BMI 有关,进一步也证实了 BMI 与 OSAS 密切相关,肥胖可能加重胰岛素抵抗,进而导致葡萄糖利用障碍而使糖代谢紊乱加重,并诱导 OSAS 发生且病情加重。此外,AHI、LSaO₂、MSaO₂ 与 FBG、HbA1c、TC、HDL、LDL、TG,IL-6、IL-8、TNF- α 、hs-CRP、ICAM-1,eGFR 呈不同程度相关,提示 OSAS 可影响 2 型糖尿病患者糖脂代谢指标、炎症细胞因子、肾功能指标,及时有效评估 2 型糖尿病患者 OSAS 病情严重程度对临床针对性改善患者预后具有重要意义。

炎症反应是导致机体出现肾功能损伤的高危因素,但是在 2 型糖尿病合并 OSAS 的患者肾功能损伤方面,炎症反应究竟扮演怎样的角色,本研究尚未深入探讨,这也是本研究的不足之处,需进一步研究的方向。综上所述,合并 OSAS 的 2 型糖尿病患者存在不同程度糖脂代谢异常、炎症反应和肾功能损害,及时评估患

者 OSAS 病情严重程度, 可反映 2 型糖尿病患者病情, 为制定针对性治疗方案提供参考。

参 考 文 献:

- [1] MARUSYN O V. The relationship between obesity, glycemia and leptin level of type 2 diabetes mellitus patients with metabolic syndrome[J]. *Wiad Lek*, 2018, 71(6): 1165-1168.
- [2] 秦宏超, 张真稳. 2 型糖尿病周围神经病变患者外周血 CD4⁺ 调节性 T 细胞与 25-(OH) D₃ 的关系及其意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(18): 45-49.
- [3] AL-KHADRA Y, DARMOCH F, ALKHATIB M, et al. Risk of left atrial enlargement in obese patients with obesity-induced hypoventilation syndrome vs obstructive sleep apnea[J]. *Ochsner J*, 2018, 18(2): 136-140.
- [4] SHU Y, YAO H B, YANG D Z, et al. Postoperative characteristics of combined pharyngoplasty and tonsillectomy versus tonsillectomy in children with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Arch Argent Pediatr*, 2018, 116(5): 316-321.
- [5] 刘然, 张雷, 李春林, 等. 2 型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者肾脏并发症患病情况及相关因素分析 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(5): 495-498.
- [6] VISWANATHAN V, RAMALINGAM I P, RAMAKRISHNAN N. High prevalence of obstructive sleep apnea among people with type 2 diabetes mellitus in a tertiary care center[J]. *J Assoc Physicians India*, 2017, 65(11): 38-42.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸学组, 中华医学会糖尿病学分会. 阻塞性睡眠呼吸暂停与糖尿病专家共识 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2010, 2(1): 1-7.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(7): 447-498.
- [9] 中华医学会呼吸分会睡眠呼吸疾病学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南 (草案) [J]. *中华呼吸和结核杂志*, 2002, 25(4): 195-198.
- [10] OSMAN W M, JELINEK H F, TAY G K, et al. Clinical and genetic associations of renal function and diabetic kidney disease in the United Arab Emirates: a across-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(12): e020759.
- [11] GEOVANINI G R, WANG R, WENG J, et al. Association between obstructive sleep apnea and cardiovascular risk factors: variation by age, sex, and race. The multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(8): 970-977.
- [12] YOUNG J B, GAUTHIER-LOISELLE M, BAILEY R A, et al. Development of predictive risk models for major adverse cardiovascular events among patients with type 2 diabetes mellitus using health insurance claims data[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 118.
- [13] 刘然, 张雷, 李春林, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对 2 型糖尿病患者血脂异常及颈动脉粥样硬化的影响 [J]. *武警医学*, 2017, 28(9): 885-888.
- [14] JEHAN S, MYERS A K, ZIZI F, et al. Obesity, obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Epidemiology and pathophysiologic insights[J]. *Sleep Med Disord*, 2018, 2(3): 52-58.
- [15] 余颖, 任跃忠, 何冬娟, 等. 2 型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者炎症因子变化及其相关因素分析 [J]. *实用预防医学*, 2016, 23(12): 1482-1485.
- [16] 缪京莉, 侯晓平, 马燕敏, 等. 睡眠呼吸暂停综合征对老年患者糖脂代谢水平及肾功能的影响 [J]. *中国临床保健杂志*, 2012, 15(6): 568-570.
- [17] ABDEL-FADEIL M R, ABDELHAFEEZ A S, MAKHLOUF H A, et al. Obstructive sleep apnea: Influence of hypertension on adiponectin, inflammatory markers and dyslipidemia[J]. *Pathophysiology*, 2017, 24(4): 305-315.
- [18] FERES M C, FONSECA F A, CINTRA F D, et al. An assessment of oxidized LDL in the lipid profiles of patients with obstructive sleep apnea and its association with both hypertension and dyslipidemia, and the impact of treatment with CPAP[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 342-349.
- [19] YU Y, TIAN L, XIAO Y, et al. Effect of vitamin D supplementation on some inflammatory biomarkers in type 2 diabetes mellitus subjects: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Ann Nutr Metab*, 2018, 73(1): 62-73.
- [20] ZHONG A, XIONG X, SHI M, et al. Roles of interleukin (IL) -6 gene polymorphisms, serum IL-6 levels, and treatment in obstructive sleep apnea: a meta-analysis[J]. *Sleep Breath*, 2016, 20(2): 719-731.
- [21] LI Q, ZHENG X. Tumor necrosis factor alpha is a promising circulating biomarker for the development of obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16): 27616-27626.
- [22] ROUMELIOTI M E, BROWN L K, UNRUH M L. The relationship between volume overload in end-stage renal disease and obstructive sleep apnea[J]. *Semin Dial*, 2015, 28(5): 508-513.
- [23] 李飞燕, 况九龙. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的异质性及临床分型研究进展 [J]. *山东医药*, 2016, 56(22): 98-101.
- [24] 唐莹, 凌小三, 马俊, 等. 2 型糖尿病与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的相关性研究 [J]. *皖南医学院学报*, 2017, 36(4): 352-354.

(王荣兵 编辑)