

# Research Progress in Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus with Sleep Apnea Hypopnea Syndrome

Jinfeng Yang, Fang Liu

Department of Hypertension, People's Hospital of Jizhou District, Tianjin  
Email: yjf1006@126.com

Received: Apr. 21<sup>st</sup>, 2018; accepted: May 14<sup>th</sup>, 2018; published: May 21<sup>st</sup>, 2018

---

## Abstract

Sleep apnea hypopnea syndrome and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are coexisting in the same body, which is a common disease, and has become one of the research hotspots in recent years [1]. Domestic studies showed that the prevalence of SAHS in patients with T2DM was more than 60%, and the prevalence of T2DM in T2DM patients was significantly higher than that in normal controls. A consensus on the relationship between SAHS and T2DM was issued by the epidemic and Prevention Group of the International Diabetes Association in 2008 [2]. The sleeping and Diabetes Society of the Chinese Medical Association in 2010 reached a consensus on the coexistence of SAHS and T2DM [3]. This article reviews the pathogenesis of SAHS and T2DM in order to improve the understanding, diagnosis and treatment of the relationship between the two co-diseases.

## Keywords

Sleep Apnea Hypopnea Syndrome with Type 2 Diabetes Mellitus

---

# 睡眠呼吸暂停低通气综合征并2型糖尿病发病机制研究进展

杨金凤, 刘芳

天津市蓟州区人民医院高血压科, 天津  
Email: yjf1006@126.com

收稿日期: 2018年4月21日; 录用日期: 2018年5月14日; 发布日期: 2018年5月21日

## 摘要

睡眠呼吸暂停低通气综合征(sleep apnea hypopnea syndrome, SAHA)与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)常在同一个体共存, 属共患疾病, 并已经成为近年研究热点之一[1]。国内研究显示T2DM患者SAHS患病率在60%以上, SAHS患者中T2DM患病率亦明显高于正常人。2008年国际糖尿病联盟流行病学及预防小组就SAHS和T2DM关系发表共识[2], 2010年中华医学会呼吸病分会睡眠学组和糖尿病学分会对SAHS和T2DM共存问题达成共识[3]。本文将就SAHS并T2DM相关的发病机制进行综述, 以提高临床医师对这两种共患疾病关系的理解、认识及诊治。

## 关键词

睡眠呼吸暂停低通气综合征并2型糖尿病

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

## 1. 一般概念

### 1.1. SAHS 的定义诊断标准

SAHS 是指在每夜 7 小时睡眠过程中呼吸暂停及低通气反复发作 30 次或以上, 或呼吸暂停低通气指数(AHI  $\geq 5$  次/小时)、主要表现睡眠时打鼾伴呼吸暂停及呼吸表浅, 夜间间断低氧血症、高碳酸血症、觉醒及睡眠结构紊乱, 导致白天嗜睡、乏力、精神萎靡等。并可引起心、脑、肺血管并发症至多脏器损害的症候群。根据 AHI 指数将 SAHS 分为轻度 5~15、中度 15~30、重度  $> 30$ , 夜间血氧作为分度的参考指标。

### 1.2. T2DM 诊断标准

2 型糖尿病诊断依据 2010 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》诊断: 糖尿病症状加随机血糖  $\geq 11.1$  mmol/L, 或空腹血糖(FPG)  $\geq 7.0$  mmol/L, 或葡萄糖符合后 2 小时  $\geq 11.1$  mmol/L。无糖尿病症状者, 需要改日重复检查。

## 2. SAHS 并 T2DM 发病机制

### 2.1. 氧化应激机制

氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡, 过度氧化导致中性粒细胞炎性浸润, 蛋白酶分泌增加, 产生大量氧化中间产物。超氧化物歧化酶(SOD): 是一种超氧阴离子自由基清除因子, 能够清除有害的超氧自由基, 具有保护细胞免受损伤的作用、丙二醛(MDA): 是脂质过氧化反应的最终产物, 能够反应出机体脂质过氧化的程度、及 8-异前列腺素 F<sub>2a</sub>(8-iso-PGF<sub>2</sub>): 是脂质过氧化后的特异性产物, 是反应集体氧化应激水平的良好指标[4]。[5] [6]的研究显示: SAHS 并 T2DM 患者体内 SOD 含量降低, 使得机体过氧化物无法迅速清除, 造成炎症。而 MDA 和 8-iso-PGF<sub>2</sub> 水平明显升高表明 SAHS 并 T2DM 患者体内氧化加速, SAHS 患者反复间歇性缺氧引起的氧化应激是其致病关键[7]。并导致活性氧(ROS)大量生成, 氧

化大量生物分子造成细胞结构损伤。SAHS 是糖尿病发生的独立危险因素[8], 随着睡眠紊乱严重程度的增加, 糖尿病患病率逐渐升高[9], 并且血糖波动性大。糖尿病慢性高血糖状态及血糖明显波动导致氧化应激对胰岛 B 细胞损伤, 导致糖尿病发生发展[10]。氧化应激通过干扰胰岛素与胰岛素受体结合, 减弱胰岛素生理作用导致胰岛素抵抗(IR)。氧化应激通过多个靶点下调胰岛素的表达与分泌。胰岛素表达主要受胰岛素启动因子-1 (IPF-1)和胰岛素基因转录的有效活化剂(MafA)两种蛋白调控。ROS 通过减少 IPF-1 mRNA 的合成和降低 IPF-1 与胰岛素 DNA 的结合减弱 IPF-1 启动基因转录活性, 使胰岛素合成减少。通过抑制 MafA 活性, 阻断其与胰岛素基因启动子中 C1 元件结合下调胰岛素基因表达。另外, 超氧阴离子通过激活线粒体膜上跨膜蛋白使 ATP 生成减少, 而抑制胰岛素分泌[11]。从而导致高胰岛素血症及 IR。

## 2.2. 交感神经兴奋机制

SAHS 夜间间歇性低氧使交感神经和下丘脑-垂体-肾上腺轴兴奋性增高使机体释放较多的儿茶酚胺, 儿茶酚胺通过促使糖原分解、异生及胰高血糖素作用导致糖耐量异常。交感激活的短期效应, 降低外周组织对胰岛素敏感性、抑制胰腺分泌胰岛素和增加肝脏葡萄糖输出, 增加 IR [12]。SAHS 长期缺氧导致慢性交感神经系统兴奋导致胰岛素激素分泌增加, 进一步加重糖代谢紊乱。

## 2.3. 炎症机制

炎症反应在 2 型糖尿病和 SAHS 发病过程中发挥重要作用, 中性粒细胞浸润, 蛋白酶分泌增加, 产生大量炎症因子[13]。高敏 C 反应蛋白(hsCRP)是 SAHS 发病的独立预测因子[14]。且与 T2DM 的发病有关系, 并且与 T2DM 病人的高血糖水平相关[15]。肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )通过一氧化氮途径诱导 T2DM 患者胰岛 B 细胞凋亡促进糖尿病发生[16]。通过促进血管内皮细胞及白细胞的黏附分子表达, 加速活化淋巴细胞进入组织内, 加剧炎症反应。造成血管阻塞, 组织缺氧, 加重 SAHS 缺氧。[17]研究显示 SAHS 发生率与白介素-6(IL-6)、可溶性细胞间粘附分子-1(sICAM-1)、hsCRP、TNF- $\alpha$  呈正相关, 炎症因子水平增高是 2 型糖尿病患者发生 SAHS 的危险因素。[18]研究显示 TNF- $\alpha$ 、凝血酶原激活物抑制物(PIA)与空腹血糖及 AHI 相关, 与夜间血氧饱和度负相关。脂多糖、单核细胞趋化蛋白(MCP)与血糖及 AHI 正相关, 与夜间血氧饱和度负相关。这些炎症因子从一定程度上预测糖尿病及 SAHS 的危险性。

## 2.4. 铁代谢机制

铁在体内含量的高低对维持细胞正常生长和代谢起着重要作用。炎症与铁代谢显著相关, SAHS 主要病理损害是机体长期间歇性缺氧使机体处于慢性炎症过程[19]。血清铁蛋白(SF)水平随 AHI 增加而升高, 与 AHI 正相关。SF 与 T2DM、代谢综合征等密切相关。SF 水平增高使糖尿病风险增高, 通过拮抗胰岛素作用致组织对葡萄糖利用降低, 致血糖升高[20]。

综上所述, SAHS 患者夜间反复间歇性低氧可导致氧化应急反应、交感神经兴奋性增强、炎症因子明显升高、铁代谢异常等多种机制使胰岛素生物效应降低, 导致 IR 及糖尿病, 而 IR 及糖尿病更加剧 SAHS 患者的葡萄糖利用障碍, 使血糖升高及糖代谢紊乱加重, 而诱发和加重糖尿病的发生发展, 持续气道正压通气(CPAP)治疗是 T2DM 合并 SAHA 患者的一种安全有效方法, 不仅能改善患者睡眠呼吸和血糖, 胰岛素抵抗、糖化血红蛋白、夜间缺氧, 可以改善患者的生活质量[21], 还有利于血管内皮的恢复[22]。但其具体机制在进一步研究中, 相信随着研究不断深入, 将进一步揭示其高并发原因, 进一步指导诊治。

## 参考文献

- [1] 严小宏, 杨梅英, 温维勤, 等. 2 型糖尿病并 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 2 例治疗体会[J]. 内科急危重症杂志, 2011, 17(5): 319-320.

- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 7(4): 447-498.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸病杂志, 2012, 35(1): 9-12.
- [4] 周莉, 陆卫平. 糖尿病肾病患者血清趋化因子与氧化应激水平的相关性及  $\alpha$ -硫辛酸的治疗作用[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2013, 13(10): 1435-1438.
- [5] 吴祖荣, 符茂雄, 陈宗村. 2 型糖尿病伴阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血糖波动与氧化应激的关系[J]. 中华老年学杂志, 2014, 12(34): 6655-6657.
- [6] 吕远军, 关彦钧, 黄光锐. 2 型糖尿病并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血糖波动与氧化应激的关系[J]. 牡丹江医学院学报, 2014, 35(4): 35-37.
- [7] 陈宝元. 提高对睡眠呼吸暂停模式间歇低氧系统性损伤机制的认识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(9): 641-643.
- [8] Levy, P., Bonsignore, M.R. and Nckel, J. (2009) Sleep, Sleep-Disordered Breathing and Metabolic Consequences. *The European Respiratory Journal*, **34**, 243-260. <https://doi.org/10.1183/09031936.00166808>
- [9] Pamidi, S. and Tasali, E. (2012) Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes: Is There a Link? *Frontiers in Neurology*, **3**, 126. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00126>
- [10] 林海燕, 叶山东. 氧化应激与糖尿病肾病关系的研究进展[J]. 中国医药导刊, 2013, 15(9): 1458-1459.
- [11] Chan, C.B., Leo, D.D., *et al.* (2001) Increased Uncoupling Protein-2 Levels in B-Cell Are Associated with Impaired Glucose-Stimulated Insulin Secretion. *Diabetes*, **50**, 1302-1310. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.6.1302>
- [12] Stamatakis, K.A. and Punjabi, N.M. (2010) Effects of Sleep Fragmentation on Glucose Metabolism in Normal Subjects. *Chest*, **137**, 95-101. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0791>
- [13] Quercioli, A., Mach, F. and Montecucco, F. (2010) Inflammation Accelerates Atherosclerotic Processes in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). *Alleep Breath*, **14**, 261-269. <https://doi.org/10.1007/s11325-010-0338-3>
- [14] Can, M., Acikgoz, S., Mungan, G., *et al.* (2006) Serum Cardiovascular Risk Factors in Obstructive Sleep Apnea. *Chest*, **129**, 233. <https://doi.org/10.1378/chest.129.2.233>
- [15] King, D.E., Mainous 3rd, A.G., Bunhanan, T.A., *et al.* (2003) C-Reactive Protein and Glycemic Control in Adults with Diabetes. *Diabetes Care*, **26**, 1535. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1535>
- [16] 陈香, 田浩明. 糖尿病胰岛 B 细胞凋亡病因学机制[J]. 中国糖尿病杂志, 2002(10): 175.
- [17] 孟丹, 徐传潘, 陈培生, 张晓燕. 合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的 2 型糖尿病患者的炎性因子变化情况分析[J]. 国际呼吸杂志, 2015, 35(13): 984-987.
- [18] 朱红霞, 王振山, 薛欣, 杨萍, 杨春梅, 苏本利. 糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者炎性因子变化的相关研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(6): 411-415.
- [19] 陈宝元. 提高对睡眠呼吸暂停模式间歇性低氧系统性损伤机制的认识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(9): 641-643.
- [20] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1): 9-12.
- [21] 陈忠云, 谢嫒, 杨叔禹. 持续气道正压通气治疗对 2 型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者影响的 Meta 分析[J]. 甘肃医药, 2017(2): 84-89.
- [22] 周晖, 唐方平, 颜晓玉, 王小明. 持续呼吸道正压通气治疗对 2 型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的疗效及血管内皮细胞功能的影响[J]. 四川医学, 2015(11): 1530-1532.

**知网检索的两种方式：**

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8712，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[acm@hanspub.org](mailto:acm@hanspub.org)