

睡眠障碍与糖尿病相关机制研究

拜晓伟^{1,2*}, 唐 李^{1,2}, 李彤彤^{1,2}, 李 亚^{1#}

¹西安医学院第一附属医院内分泌科, 陕西 西安

²西安医学院研究生院, 陕西 西安

收稿日期: 2023年3月19日; 录用日期: 2023年4月15日; 发布日期: 2023年4月21日

摘 要

近年来, 越来越多的研究表明睡眠障碍可通过各种神经内分泌机制引起胰岛素抵抗、胰岛素分泌障碍、糖耐量降低, 甚至增加糖尿病相关并发症的发生风险等。同时, 血糖异常也可通过多种途径增加糖尿病患者睡眠障碍的风险, 糖尿病患者发生睡眠障碍比率明显高于非糖尿病患者, 睡眠障碍和糖尿病两者互相影响, 相互促进, 形成恶性循环。本文结合国内外相关文献, 对睡眠障碍与糖尿病及糖尿病各并发症之间的影响机制进行分析, 旨在弥补现有知识和临床工作的差距, 在注重控制血糖的同时, 也应重视睡眠干预, 以延缓糖尿病的进展, 提高糖尿病患者的生活质量。

关键词

睡眠障碍, 糖尿病, 糖尿病并发症

Study on the Mechanism of Sleep Disturbance and Diabetes Mellitus

Xiaowei Bai^{1,2*}, Li Tang^{1,2}, Tongtong Li^{1,2}, Ya Li^{1#}

¹Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Mar. 19th, 2023; accepted: Apr. 15th, 2023; published: Apr. 21st, 2023

Abstract

In recent years, more and more studies have shown that sleep disorders can cause insulin resistance, insulin secretion disorders, impaired glucose tolerance, and even increase the risk of di-

*第一作者。

#通讯作者。

abetes-related complications through various neuroendocrine mechanisms. At the same time, abnormal blood sugar can also increase the risk of sleep disorder in diabetic patients through various ways. The rate of sleep disorder in diabetic patients is significantly higher than that in non-diabetic patients. Sleep disorder and diabetes affect each other and promote each other, forming a vicious circle. In this paper, combined with relevant literature at home and abroad, this paper analyzes the influence mechanism between sleep disorders and diabetes and diabetes complications, aiming at bridging the gap between existing knowledge and clinical work. While paying attention to controlling blood sugar, we should also pay attention to sleep intervention to delay the progress of diabetes and improve the quality of life of diabetic patients.

Keywords

Sleep Disorders, Diabetes Mellitus, Diabetic Complications

Copyright © 2023 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

随着人们生活水平的不断提高,社会压力的持续增加,我国糖尿病患病率显著增长,糖尿病的患病率由1980年的0.67%增长到2015年的11.2% [1]。根据国际糖尿病联盟(IDF)估计,2021年中国糖尿病患者已超过1.4亿,到2045年将达到1.74亿,由于中国人口基数较大,也将成为全球糖尿病人口最多的国家[2]。目前糖尿病及其并发症已严重威胁着人们的身体健康,影响着人们的日常生活,同时社会带来了巨大的经济负担。糖尿病的病因和发病机制极其复杂,至今未完全明确,总体来说是由遗传和环境因素(年龄、饮食、肥胖、吸烟等)共同作用导致的胰岛素分泌和(或)作用缺陷所引起。

睡眠障碍主要临床表现为入睡困难、睡眠维持困难、早醒而引起的睡眠满意度下降,可由不愉快心理事件、不舒适的外界环境引起,也可见于各种精神疾病及内外疾病患者。严重的睡眠障碍会对人们的生活质量和身体健康造成非常不利影响。临床工作中,我们也发现多数糖尿病患者都存在较严重的睡眠障碍。研究显示,睡眠障碍是糖尿病及其并发症的危险因素,会增加糖尿病患病风险,影响血糖水平,使病情进一步恶化[3]。近年来,关于睡眠与糖尿病的相关性研究越来越多,但大多研究结论冲突,结果混乱,对其相互影响机制未明确[4] [5],因此,了解睡眠障碍与糖尿病及其相关并发症的相关机制显得尤为重要,为将来的进一步研究及治疗提供了新的依据。该文就睡眠障碍与糖尿病及糖尿病各并发症之间的影响机制进行综述。

2. 流行病学调查

随着社会飞速发展,人们的工作、学习压力增大,工作时间延长,夜间生活环境嘈杂及电子设备的过度依赖等严重影响着人们的睡眠,据统计20世纪60年代成人的平均睡眠时间是8.0~8.9 h [6],根据华米科技发布的《2021年中国人健康状况报告》中数据显示,2021年中国人均睡眠不足7小时天数相较于2020年均有所增多3~4天。其中00后睡眠最少,平均仅6小时45分钟;90后最多,平均6小时56分钟[7]。睡眠障碍已成为影响人们健康的重要因素,可引起焦虑、抑郁等负面情绪,持续进展,亦可引起心脑血管疾病、糖尿病、癌症等,甚至加重原有疾病。

研究显示,大约50%~70%的糖尿病患者存在睡眠障碍,糖尿病患者的睡眠障碍可能导致血糖控制不

良、糖尿病神经病变和夜间低血糖[8]。睡眠障碍状态越明显,患者血糖控制越不理想,HbA1c 升高越明显,并发症也越多,生活质量满意度显著下降[3]。大量研究显示,睡眠时间与糖尿病患病率关系成 U 型分布[4] [5]。睡眠时间过短或过长都会增加并发症的发生率,且增加了 HbA1c 水平升高的风险,糖尿病的发展和控制在睡眠质量和持续时间的影响[8]。研究发现,睡眠时间与睡眠质量是影响人群血糖水平的独立危险因素,而且两者之间存在交互作用,在调整相关混杂因素后,睡眠质量差只有在伴随睡眠不足(<6)或睡眠过多(≥ 8)的时候才与 2 型糖尿病(T2DM)的患病风险有统计学关联($P < 0.05$),OR 值分别为 1.30 (95%CI: 1.12~1.52)和 1.79 (95%CI: 1.04~3.07) [5]。也有研究报告,睡眠困难或药物助眠者患糖尿病的风险增加 52%,同时存在两种睡眠问题者患糖尿病的风险增加 78%,且容易早醒可致糖尿病发生风险显著上升($RR = 1.56$, 95%CI: 1.10~2.22),并且睡眠不足者患病风险更高[4]。

3. 睡眠障碍与糖尿病的相关机制

3.1. 睡眠障碍对糖尿病的影响

睡眠障碍可通过各种神经内分泌机制影响糖尿病患者的血糖控制,甚至引起健康人群糖代谢异常和胰岛素抵抗等内分泌代谢紊乱现象[3]。一项关于睡眠时间与 2 型糖尿病发病风险关系的前瞻性研究 Meta 分析显示:睡眠时间过短和过长与 2 型糖尿病发病风险增加均密切相关[9]。

众多研究发现睡眠障碍增加糖尿病发病风险可能存在以下机制:① 交感神经兴奋:睡眠不足会产生应激反应,引起下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)激活,交感神经兴奋,皮质醇水平升高[10]。皮质醇可抑制还原型辅酶 I 的氧化,减少葡萄糖的酵解,也可抑制胰岛素及其受体结合,降低组织细胞对胰岛素的敏感性,减少外周组织对葡萄糖的利用。皮质醇还可通过加速肝糖异生引起血糖升高。② 多种激素的影响:睡眠与觉醒和下丘脑外侧区的增食因子能神经元有关。研究发现,睡眠不足与瘦素水平下降 18%,生长素水平增长 28%及饥饿等级增加 23%和食欲增加 33%相关,尤其是含高碳水化合物的高热量食物,易导致肥胖及 T2DM 风险增加[11]。此外,生长激素升高还可增加胰岛素的抵抗,同时通过促进脂肪降解作用,使血中游离脂肪酸增加,进而抑制骨骼肌与脂肪组织对葡萄糖的摄取,减少葡萄糖的消耗,使血糖升高。褪黑素的合成和分泌与光线有关,并呈现出典型的昼夜节律性。睡眠中断可引起褪黑激素分泌减少,且褪黑素降低与 2 型糖尿病的患病率独立相关[12]。研究发现,给予大鼠高热量饮食,同时口服褪黑素,也可免受高脂血症、高血糖、高瘦素血症的影响[12],这可能与褪黑素分泌减少降低了其对下丘脑-垂体-肾上腺轴活动的抑制及增加了胰岛抵抗有关,从而影响了葡萄糖的稳态,进一步增加了糖尿病的发生风险。睡眠限定及定期打鼾还可引起健康人群胰岛素分泌不足,引发糖耐量受损,甚至 2 型糖尿病的发生[12]。③ 脂肪代谢紊乱:脂肪生成酶的作用增强可引起脂代谢紊乱,而脂代谢紊乱可促进胰岛细胞衰竭。研究发现,睡眠剥夺可使极长链脂肪酸样 3、脂质 1、脂滴包被蛋白 4、脂滴包被蛋白 5 和酰基辅酶 A 硫酯酶 1 的表达增加,且通过定量 RT-PCR 评估,分别是睡眠对照组的 2.7、4.5、3.7、2.9 和 2.8 倍[13]。④ 炎症反应生成:多种炎症因子(如肿瘤坏死因子、白介素 6、全程 C 反应蛋白等)可通过抑制胰岛素受体及葡萄糖转运蛋白的表达,增加胰岛素抵抗,使胰岛素对胰高血糖素的旁分泌抑制作用减弱,引起高胰岛素血症。其中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)也可通过使血浆半胱氨酸蛋白酶 8 与 Fas 相关死亡结构域蛋白结合,诱导胰岛 β 凋亡,减少胰岛素分泌。研究发现,睡眠剥夺和睡眠恢复后肿瘤坏死因子和白介素 6 的自发单核细胞表达显著高于基础状态($P < 0.02$ 和 $P < 0.01$) [14]。睡眠质量问题组炎症指标明显高于睡眠良好组($P < 0.05$) [3]。也有研究发现,糖尿病患者中打鼾频率高的患者血清 C 反应蛋白、可溶性肿瘤坏死因子- α 受体 II 水平较高($P < 0.05$),睡眠时间 ≥ 9 h 的患者 CRP 也明显增高($P < 0.05$) [15]。⑤ 其他:睡眠障碍患者白天自主运动相对减少,肌肉含量及基础代谢较低,使血糖升高风险增加。研究

表明, 骨骼肌指数与胰岛素抵抗呈负相关, 骨骼肌指数每增加 10%, 胰岛素抵抗下降 11% [16]。

3.2. 血糖对睡眠障碍的影响

睡眠障碍和糖尿病相互影响, 相互促进, 形成恶性循环, 糖尿病也可能导致睡眠障碍, 从而加重糖尿病的进程且使病情进一步恶化。

大量研究显示糖尿病导致睡眠障碍的机制可能: ① 高血糖状态: 持续的高血糖状态可引起渗透性利尿, 排尿频率增加, 影响睡眠质量。② 低血糖的发生: 糖尿病患者中低血糖的发生率较高, 临床治疗中以消灭低血糖, 平稳控制血糖为基础。研究发现, 低血糖期间的觉醒与大量激素变化有关, 特别是肾上腺素分泌的增加, 低血糖可通过直接损伤脑组织和激活 HPV 轴, 而引起患者睡眠异常[16]; ③ 精神因素: 糖尿病患者可因长期口服药物、注射胰岛素、血糖控制不理想等多种因素产生心理负担, 甚至引起焦虑、抑郁状态等。也有研究认为慢性高血糖可引起脑部微血管病变、脑供血不足, 使患者出现认知功能障碍及抑郁状态[17]。而焦虑、抑郁状态是影响睡眠质量的重要危险因素。队列研究发现, 70% 以上的 T2DM 患者对注射胰岛素存在抑郁、焦虑心理, 包括胰岛素“成瘾性”的恐惧心理, 给予患者进行心理疏导后, 糖尿病患者的焦虑、抑郁心理得到明显改善($P < 0.05$) [18]。④ 糖尿病的各种并发症: 随着糖尿病病程的延长及血糖控制不佳, 糖尿病的各种并发症, 如皮肤瘙痒、神经性疼痛、腹泻等可严重影响患者的睡眠质量。

4. 睡眠障碍与糖尿病并发症相关机制

4.1. 睡眠障碍与糖尿病神经病变

糖尿病神经病变的患病率较高, 研究报告指出, 糖尿病诊断后, 经神经功能检查发现, 60%~90% 患者有不同程度的神经病变, 其中 30%~40% 的患者无症状[19]。糖尿病神经病变包括自主神经病变和周围神经病变, 一项关于美国糖尿病协会的立场说明提到, 糖尿病周围神经病变中最常见得是慢性糖尿病周围神经病变, 约占糖尿病神经病变的 75% [20]。糖尿病自主神经病变的主要临床表现为低静息性心动过速、直立性低血压、无症状性低血糖、便秘、腹泻、泌汗异常、勃起功能障碍、神经源性尿储留等。研究发现, 大部分糖尿病神经病变的患者通常存在睡眠障碍, 同时糖尿病患者睡眠质量不佳, 也会导致其糖尿病自主神经病变加重[21]。

其中睡眠障碍与糖尿病神经病变双向影响的相关机制可能: 糖尿病神经病变对睡眠的影响: ① 神经性疼痛: 糖尿病引发的周围神经损伤所致疼痛症状尤为多见。研究发现, 多达 25% 的糖尿病周围神经病变患者存在神经性疼痛, 尤以夜间更显著, 可引起抑郁和焦虑状态[20], 而抑郁和焦虑状态是引起睡眠障碍的危险因素; ② 心脏神经支配状态: 大量研究发现, 部分合并糖尿病自主神经病变的患者可出现神经功能紊乱, 心脏去神经支配状态, 影响睡眠, 最终导致睡眠质量下降[21] [22]; ③ 脑缺氧状态: 长期的脑部缺氧可出现反应迟钝、犯困等症状, 从而影响睡眠。糖尿病患者自主神经病变可出现支配支气管的迷走神经功能下降, 且糖尿病微血管病变可导致肺弥散功能降低[22], 两者共同导致脑缺氧。睡眠障碍对糖尿病神经病变的影响: 睡眠障碍也可通过多种途径引起胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞应答能力下降, 使血糖、糖化血红蛋白、血压、血脂等升高, 而这些是糖尿病神经病变的危险因素。与睡眠质量一般及睡眠质量良好患者相比, 睡眠质量差的患者 HRV、血儿茶酚胺显著降低($P < 0.05$), 且下降幅度与糖尿病自主神经病变的严重程度呈正相关[23]。

4.2. 睡眠障碍与糖尿病视网膜病变

2 型糖尿病患者中约有 20%~40% 出现视网膜相关病变, 8% 视力丧失, 是导致成人失明的主要原因 [19]。有研究结果显示, 睡眠障碍人群中各时间点血清胰高血糖素/胰岛素比值、糖化血红蛋白、果糖胺

明显升高, 稳态模型-胰岛素抵抗指数增加, 胰岛素敏感指数降低, 胰岛 α 和 β 细胞功能异常, 可引起血糖长时间持续偏高[23]。至今, 睡眠障碍与糖尿病视网膜病变的相关研究极少, 还需大量前瞻性试验进一步研究。

研究发现, 睡眠时间过长为糖尿病视网膜病变的危险因素[25]。其中可能的影响机制: ① 交感神经兴奋: 睡眠障碍引起交感神经兴奋[10]。交感神经兴奋可通过血管加压素、儿茶酚胺等分泌增加引起血压升高, 高血压也是引起糖尿病视网膜病变的重要危险因素之一。大量儿茶酚胺的释放, 可促进胰高血糖素分泌, 使血糖升高, 高血糖通过促进蛋白质及 DNA 发生糖基化, 而降低酶的活性和细胞的功能, 进而影响视网膜细胞的代谢和损伤修复。同时高血糖也可引起脂代谢紊乱, 诱导视网膜细胞凋亡。研究也证实睡眠障碍患者收缩压、舒张压明显升高(均 $P < 0.05$)。② 血管因素: 睡眠障碍可使 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗显著增加($P < 0.05$) [23], 胰岛素抵抗可引起内皮依赖性血管舒缩功能紊乱, 影响视网膜供血; 此外, 胰岛素抵抗可促进视网膜新生血管的生长因子表达, 加速内皮细胞增殖, 导致新生血管生成[24]。③ 血栓形成: 研究发现, 睡眠障碍可引起红细胞聚集指数及刚性指数增加, 红细胞变形能力下降, 血浆粘度增高, 同时, 也可引起凝血因子纤维蛋白原升高, 使血液处于高凝状态, 这些因素使血流减慢, 组织供氧减少, 微血栓形成, 从而导致糖尿病视网膜病变的产生[24]。④ 细胞内渗透压升高: 细胞内渗透压升高可引起细胞肿胀甚至变性坏死。睡眠障碍可通过多种途径引起血糖升高, 高血糖可通过影响糖酵解过程进一步激活山梨醇通路, 使细胞内难以通过细胞膜的山梨醇和卫茅醇合成增多, 细胞内代谢物质堆积, 渗透压升高。

4.3. 睡眠障碍与糖尿病肾病

糖尿病肾病是糖尿病的一种慢性微血管并发症, 是造成慢性肾功能衰竭的常见原因, 2001 年我国住院患者的一项回顾性分析显示, 2 型糖尿病并发肾病的患病率为 34.7% [19]。大量研究提示, 睡眠障碍与尿蛋白排泄率呈正相关[26] [27] [28]。其发生可能与以下机制有关: ① 血压变化: 多数糖尿病患者存在血压昼夜节律异常。睡眠障碍也可通过兴奋交感神经系统, 引起血压升高及血压昼夜节律的异常, 糖尿病合并睡眠障碍可进一步加重血压昼夜节律异常的程度, 加速肾功能的恶化, 促进大尿蛋白的排泄。同时 RAAS 过度兴奋是糖尿病肾病特征性表现, 是蛋白尿进展的重要机制[28]。这可能与交感神经和 RASS 在内的神经激素激活以及代谢变化导致肾小球损伤有关[29]。此外, RASS 过度兴奋也可引起肾小球硬化, 并且通过激活促炎/促纤维化标志物(如 TNF- β), 可诱发肾纤维化, 加重肾脏损伤, 这均可引起尿蛋白的增加[30]。② 炎症反应: 各种炎症因子的释放可促进氧化应激反应的发生, 加速糖尿病肾病的进展。大量研究发现, 睡眠障碍患者的炎症指标明显升高[14] [15]。

4.4. 睡眠障碍与心脑血管疾病

糖尿病可引起动脉粥样硬化, 增加心脑血管疾病的发病风险。脉搏波传导速度能早期预测糖尿病患者及普通人群心脑血管事件的发生, 较长的睡眠时间与 2 型糖尿病患者的臂踝脉搏波传导速度升高有关[31]。流行病学证据进一步表明, 睡眠时间减少 6 年以上前瞻性地预测 17 年后心血管死亡率会增加两倍[25]; 睡眠时间过短、觉醒过早[25]和睡眠质量[32]均为糖尿病患者发生心血管终点事件的危险因素。其可能的相关机制: ① 脂代谢紊乱, 脂肪代谢紊乱可引起血管内皮损伤, 脂质沉积, 泡沫细胞形成, 进而引起动脉硬化, 增加心脑血管疾病的发病风险。研究报道, 鼾症频率增加的患者甘油三酯增高, 高密度脂蛋白降低, 提示鼾症频率增加可能会通过影响脂质代谢促进心血管疾病的发展[14]。② 炎症因子的释放: 炎症因子(如肿瘤坏死因子、白介素 6 等)可促进胰岛素抵抗, 加剧氧化应激, 增加动脉粥样硬化的发生风险。多项研究均发现, 睡眠障碍可促进各种炎症因子的释放[3] [14] [15]。

4.5. 睡眠障碍与糖尿病足

在全球对患者和社会造成沉重负担的疾病,糖尿病足位列第 10 位,有 30% 的糖尿病患者在其一生中,将会发生糖尿病足溃疡[33]。全球范围内,平均每 20 秒就有一个糖尿病患者因为足病而截肢[34]。我国的调查数据也显示,我国糖尿病足溃疡的年发病率约为 8.1%,足溃疡愈合后 1 年复发率约为 31.6% [35]。足部溃疡被认为是对称性远端神经病变的晚期并发症,且这些晚期并发症增加了糖尿病神经病变的截肢风险和经济成本,也是死亡的预测因子[20]。其中糖尿病周围神经病变(DPN)与下肢动脉病变(LEAD)是糖尿病足发病的两大病理生理机制[35]。研究显示,糖尿病足患者普遍存在睡眠障碍,身体不适、疾病影响、活动受限等因素是影响糖尿病足患者睡眠质量的因素[36]。但也有研究表明,糖尿病足溃疡患者与非糖尿病足溃疡患者的睡眠质量无显著差异,但睡眠质量受到更高程度的疼痛的影响[37]。另外,睡眠障碍可通过氧化应激-炎症反应,影响组织微循环,损伤神经细胞,促进糖尿病足的发生和发展。也有研究发现,阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)可因间歇性低氧血症和血糖控制恶化促进血管平滑肌细胞过度增值,导致或加重糖尿病 LEAD,促进糖尿病足的发生[38];同时 OSA 患者可能存在循环内皮祖细胞(EPCs)数量减少和功能下降,而影响内皮细胞修复能力,延迟创面愈合[39];肥胖是 OSA 的致病因素之一,多数 OSA 患者都合并肥胖,从而导致糖尿病患者足底压力增加,影响足部微循环及溃疡愈合,诱发和加重糖尿病足溃疡的发生。

4.6. 睡眠障碍与骨质疏松

在中国老年人群中,长时间睡眠(≥ 9 小时)和早睡时间与骨质疏松症风险增加独立且交互相关[40]。睡眠障碍可能通过影响 α 和 β 细胞功能引起骨质疏松[5],同时糖尿病合并骨质疏松患者可能因骨质疏松所致疼痛、肌肉痉挛、脊柱变形及其所引起的精神压力也可引起睡眠障碍[41]。有研究分析,2 型糖尿病患者中睡眠障碍组超敏 C 反应蛋白、糖化血红蛋白(HbA1c)、皮质醇(COR)、促肾上腺皮质醇(ACTH)、空腹胰岛素、稳态模型-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰高血糖素、胰高血糖素/胰岛素显著高于无睡眠障碍组,胰岛素敏感指数(ISI)低于无睡眠障碍组;且睡眠障碍组骨密度低于无障碍组,骨质疏松与 HbA1c、COR、ACTH、睡眠障碍程正相关[42] [43]。

睡眠障碍与骨质疏松可能存在的影响机制:睡眠障碍可引起下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴兴奋[9] [42],使 ACTH、COR、肾上腺素、去甲肾上腺素分泌增加,大量糖皮质激素可减少小肠黏膜对钙的吸收,抑制肾近端小管对钙的重吸收,同时抑制骨细胞形成,促进骨细胞凋亡,引起骨质疏松;肾上腺素和去甲肾上腺素升高可通过刺激胰岛 α 细胞的肾上腺素能受体,引起胰高血糖素分泌增加,血糖升高,高血糖也可抑制骨细胞的分化和进一步活化,诱导成骨细胞凋亡,降低成骨作用;长期高血糖也可引起高渗性利尿,使钙、磷大量丢失,导致血清钙、磷浓度降低,进而促进甲状旁腺激素分泌,引起破骨细胞活性增强;持续血糖升高可抑制下丘脑生长激素释放激素和促进生长抑素的分泌,使生长激素(GH)分泌减少,而 GH 可促进骨细胞形成,增加骨基质合成和骨矿化等, GH 分泌减少可增加骨质疏松风险。睡眠不足可通过减少褪黑素(MLT)合成[12],使成骨细胞分化功能下降,破骨细胞的功能增强,进一步促进骨质疏松的发生;此外,睡眠时间过长,使相对自主活动减少,而长时间的睡眠时间(LSD)和缺乏体育活动可能会对骨骼代谢产生协同效应[44];睡眠障碍可引起胰岛素抵抗和胰岛素敏感性降低,胰岛素可通过骨细胞表面的胰岛素受体发挥成骨作用,胰岛素抵抗可导致成骨细胞作用障碍和骨基质含量减少,使骨吸收大于骨形成,导致骨质疏松[42] [43]。

5. 结语

虽然关于睡眠障碍与糖尿病的相关性研究大多结论冲突,但大部分研究已明确证实睡眠障碍可通过各种神经内分泌机制影响血糖控制,促进其并发症的进展,严重影响着人们的身心健康,睡眠障碍与糖

尿病相互影响, 互为因果, 形成恶性循环, 加速疾病的进展, 严重影响人们的生活质量, 也给社会带来了巨大的经济负担, 因此应该重视糖尿病患者的睡眠问题, 必要时给与心理疏导或药物干预, 以延缓糖尿病及其并发症的发展, 提高糖尿病患者的生存质量和预后。

基金项目

陕西省重点研发计划项目(2022SF-162)。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [2] 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>
- [3] 金启辉, 陈怀红, 禹华良, 等. 睡眠质量与老年 2 型糖尿病患者血糖及并发症的相关性[J]. 中华内科杂志, 2021, 51(5): 357-361.
- [4] 苏健, 陶然, 周金意, 等. 成年人睡眠状况与糖尿病患病关系的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(5): 597-601.
- [5] 黎衍云, 胡晶晶, 程旻娜, 等. 上海市中老年人睡眠质量和睡眠时间与 2 型糖尿病患病关系研究[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(8): 1261-1265.
- [6] Chaput, J.P., Despres, J.P. and Bouchard, C. (2009) Sleep Duration as a Risk Factor for the Development of Type 2 Diabetes or Impaired Glucose Tolerance: Analyses of the Quebec Family Study. *Sleep Medicine*, **10**, 919-924. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.09.016>
- [7] 华米科技. 《2021 年中国人健康状况报告》[R]. 2021.
- [8] Keskin, A., Ünalacak, M., Uğur, B., *et al.* (2015) Effects of Sleep Disorders on Hemoglobin A1c Levels in Type 2 Diabetic Patients. *Chinese Medical Journal*, **128**, 3292-3297. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.171415>
- [9] 查龙肖, 周权, 李风英, 等. 睡眠时间与 2 型糖尿病发病风险关系前瞻性研究的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2016, 19(26): 3196-3203.
- [10] Leproult, R., Copinschi, G., Buxton, O., *et al.* (1997) Sleep Loss Results in an Elevation of Cortisol Levels the Next Evening. *Sleep*, **20**, 865-870.
- [11] Spiegel, K., Tasali, E., Penev, P., *et al.* (2004) Brief Communication: Sleep Curtailment in Healthy Young Men Is Associated with Decreased Leptin Levels, Elevated Ghrelin Levels and Increased Hunger and Appetite. *Annals of Internal Medicine*, **141**, 846-850. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008>
- [12] McMullan, C.J., Schernhammer, E.S., Rimm, E.B., Hu, F.B. and Forman, J.P. (2013) Melatonin Secretion and the Incidence of Type 2 Diabetes. *JAMA*, **309**, 1388-1396. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2710>
- [13] Shigiyama, F., Kumashiro, N., Tsuneoka, Y., *et al.* (2018) Mechanisms of Sleep Deprivation-Induced Hepatic Steatosis and Insulin Resistance in Mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **315**, E848-E858. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00072.2018>
- [14] Irwin, M.R., Witaran, T., Caudill, M., *et al.* (2015) Sleep Loss Activates Cellular Inflammation and Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) Family Proteins in Humans. *Brain, Behavior and Immunity*, **47**, 86-92. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.09.017>
- [15] 张志勇, 杨水珍, 王翔, 等. 女性糖尿病患者鼾症、睡眠时长与心血管疾病标志物的相关性研究[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(10): 1030-1032.
- [16] Srikanthan, P. and Karlamangla, A.S. (2011) Relative Muscle Mass Is Inversely Associated with Insulin Resistance and Prediabetes. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **96**, 2898-2903. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0435>
- [17] van Sloten, T.T., Sedaghat, S., Carnethon, M.R., *et al.* (2020) Cerebral Microvascular Complications of Type 2 Diabetes: Stroke, Cognitive Dysfunction, and Depression. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **8**, 325-336. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30405-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30405-X)
- [18] 张伟. 2 型糖尿病患者注射胰岛素治疗中的心理障碍及护理干预[J]. 实用医药杂志, 2011, 28(6): 519-519.
- [19] 中国 2 型糖尿病及其并发症的流行病学[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(12): I0012-I0013.
- [20] Pop-Busui, R., Boulton, A.J.M., Feldman, E.L., *et al.* (2017) Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, **40**, 136-154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>

- [21] 刘东明. 老年 2 型糖尿病患者睡眠质量与自主神经病变的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(12): 2936-2938.
- [22] Colbay, G., Cetin, M., Colbay, M., *et al.* (2015) Type 2 Diabetes Affects Sleep Quality by Disrupting the Respiratory Function. *Journal of Diabetes*, **7**, 664-671. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12225>
- [23] 张洁, 张丽娜, 郭立新. 老年 2 型糖尿病患者睡眠质量与糖尿病自主神经病变的关系[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(3): 196-201.
- [24] 任惠珠, 徐延光, 常宝成, 等. 2 型糖尿病患者视网膜病变与睡眠障碍的关系[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(32): 2579-2583.
- [25] 刘宇翔. 睡眠障碍与 2 型糖尿病患者血管并发症及治疗效果的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [26] 任惠珠, 陈莉明, 郑妙艳, 等. 2 型糖尿病睡眠障碍患者动态血压节律与尿白蛋白排泄率的关系[J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(5): 291-296.
- [27] Naseri, R., Yavari, T., Eftekharzadeh, A., *et al.* (2018) Association between Sleep Duration and Nephropathy in Patients with Type II Diabetes Mellitus. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, **38**, 375-380. <https://doi.org/10.1007/s13410-017-0603-0>
- [28] 郭正勇, 赵观进, 张慧泽, 等. 睡眠时间和糖尿病肾病尿蛋白进展风险的前瞻性队列研究[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(17): 2282-2286.
- [29] Masuo, K., Lambert, G.W., Esler, M.D., *et al.* (2010) The Role of Sympathetic Nervous Activity in Renal Injury and End-Stage Renal Disease. *Hypertension Research*, **33**, 521-528. <https://doi.org/10.1038/hr.2010.35>
- [30] Komici, K., Femminella, G.D., de Lucia, C., *et al.* (2019) Predisposing Factors to Heart Failure in Diabetic Nephropathy: A Look at the Sympathetic Nervous System Hyperactivity. *Aging Clinical and Experimental Research*, **31**, 321-330. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-0973-2>
- [31] 李学毓, 郁静嘉, 唐雨晨, 等. 2 型糖尿病患者夜间睡眠时间与臂踝脉搏波传导速度的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(11): 996-1000.
- [32] 郝习君. 睡眠因素对糖尿病患者心血管终点事件发生的影响研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 南开大学, 2013.
- [33] 陈明卫, 许樟荣. 糖尿病足病: 时代在改变[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(6): 359-363.
- [34] 许樟荣. 学习国际糖尿病足工作组 2019 版糖尿病足临床指南, 规范糖尿病足的诊治[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 753-757.
- [35] 马晚霞, 陈利鸿, 唐向东, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停与糖尿病足: 新研究靶点? [J]. 临床荟萃, 2019, 34(8): 677-680.
- [36] 周建敏, 周建扬. 350 例老年糖尿病足患者睡眠质量评估及影响因素调查分析[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(5): 79-82.
- [37] Puspita, A.D., Gayatri, D. and Pujasari, H. (2019) Sleep Quality in Diabetic Mellitus with Diabetic Foot Ulcer. *AIP Conference Proceedings*, **2092**, Article ID: 040009. <https://doi.org/10.1063/1.5096742>
- [38] Fernández-Torres, R., Ruiz-Muñoz, M., Pérez-Belloso, A.J., *et al.* (2021) Is There an Association between Sleep Disorders and Diabetic Foot? A Scoping Review. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 2530. <https://doi.org/10.3390/jcm10112530>
- [39] Domingues, C.C., Dore, F.J., Cho, A., *et al.* (2019) Reassessing the Effects of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) on Arterial Stiffness and Peripheral Blood Derived CD34+ Progenitor Cells in Subjects with Sleep Apnea. *Stem Cell Research & Therapy*, **10**, Article No. 147. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1251-8>
- [40] Tian, Y., Shen, L., Wu, J., *et al.* (2015) Sleep Duration and Timing in Relation to Osteoporosis in an Elderly Chinese Population: A Cross-Sectional Analysis in the Dongfeng-Tongji Cohort Study. *Osteoporosis International*, **26**, 2641-2648. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3172-4>
- [41] 张红敏, 杨媚, 唐颖, 等. 老年 2 型糖尿病伴骨质疏松患者的睡眠质量及其影响因素[J]. 医学临床研究, 2019, 36(3): 426-429.
- [42] 任惠珠, 郑妙艳, 单春艳, 等. 老年女性 2 型糖尿病患者睡眠障碍与骨质疏松症的关系[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(28): 2253-2257.
- [43] 任惠珠, 常宝成, 单春艳, 等. 老年男性 2 型糖尿病患者睡眠障碍与骨质疏松的关系[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(5): 512-517.
- [44] Tang, Y., Wang, S., Yi, Q., *et al.* (2021) Sleep Pattern and Bone Mineral Density: A Cross-Sectional Study of National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2017-2018. *Archives of Osteoporosis*, **16**, Article No. 157. <https://doi.org/10.1007/s11657-021-01025-1>