

2型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的共病机制研究综述

石 彤¹, 石承昊², 孙曙光^{3*}

¹大理大学, 云南 大理

²河北科技大学, 河北 石家庄

³大理大学第一附属医院, 云南 大理

收稿日期: 2022年2月9日; 录用日期: 2022年3月2日; 发布日期: 2022年3月10日

摘 要

目前在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者中, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)的患病率日益增加, 两病的共病人群血糖、血脂、血压、BMI等多项体检指标控制差, 且有更高心脑血管危险性, 炎症与氧化应激(oxidative stress, OS)、肥胖与内脏脂肪沉积、神经损害、下丘脑-垂体-肾上腺轴活性改变和脂质代谢紊乱是目前多项研究与两种疾病共病相关的机制。为了更好地管理共病患者, 探究两种疾病共病机制有充分的必要性。本综述旨在归纳总结2型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征共病机制的相关文献, 对共病相关可能机制的研究证据进行总结归纳。

关键词

2型糖尿病, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征, 氧化应激, 肥胖, 脂质代谢

A Review of Comorbidity Mechanisms of Type 2 Diabetes Mellitus with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Tong Shi¹, Chenghao Shi², Shuguang Sun^{3*}

¹Dali University, Dali Yunnan

²Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei

³First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Feb. 9th, 2022; accepted: Mar. 2nd, 2022; published: Mar. 10th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 石彤, 石承昊, 孙曙光. 2型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的共病机制研究综述[J]. 临床医学进展, 2022, 12(3): 1693-1698. DOI: 10.12677/acm.2022.123243

Abstract

At present, in T2DM patients, the prevalence of OSAS is increasing day by day. The co-patients of the two diseases have poor control of blood glucose, blood lipids, blood pressure, BMI and other physical indicators, and higher risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Inflammation and oxidative stress, obesity and visceral fat deposition, nerve damage, changes in activity of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and lipid metabolism disorder are the mechanisms associated with the co-morbidity of the two diseases in many studies. In order to manage comorbidity better, it is necessary to explore the comorbidity mechanism of the two diseases. The purpose of this review is to summarize the literature on the mechanism of comorbidities of type 2 diabetes mellitus with obstructive sleep apnea syndrome, and to summarize the research evidence on the possible mechanisms of comorbidities.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Oxidative Stress, Obesity, Lipid Metabolism

Copyright © 2022 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. 前言

目前, 随着社会的进步, 人们越来越重视个人的整体健康情况, 而不是仅仅关注单一的症状或异常检验结果。有研究表明, 住院的 2 型糖尿病患者中阻塞性睡眠呼吸暂停综合症的患病率约为 60% [1], 特别是在肥胖患者中。这也证明, 临床医生对 2 型糖尿病患者中有可疑打鼾、夜尿、日间嗜睡症状者也越来越重视 OSAS 的筛查。OSAS 是指由于多种原因导致的上呼吸道反复性阻塞或塌陷, 导致睡眠中反复出现呼吸暂停和/或呼吸不足。它的特征是夜间低氧血症, 高碳酸血症, 睡眠觉醒、片段化睡眠和睡眠结构性疾病。OSAS 会影响血糖、血脂、血压及多项体检指标, 也与胰岛素抵抗和糖耐量异常有关[2], 它也可能是导致糖尿病相关并发症的一项重要因素。OSAS 和 T2DM 之间的影响可能是双向的, 且二者对心血管疾病均有不良影响。本文对二者的共病机制进行综述, 以期对临床中关于两者的认识与诊疗提供参考依据。

2. 炎症与氧化应激

OSAS 患者高血糖、胰岛素抵抗和 T2DM 的发生率明显高于健康人[3]。2 型糖尿病和 OSAS 都可导致体内慢性炎症反应, 很多研究结果表明 OSAS 合并 T2DM 患者的 C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)、和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、细胞间粘附分子-1 和血管细胞粘附分子-1 升高。而长期低度慢性炎症的环境同时又加重两种疾病程度。OSAS 促进体内的氧化应激状态, OS 激活各种促炎介质、转录介导分子和代谢途径, 导致胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞分泌胰岛素障碍、葡萄糖利用障碍、肝糖分泌异常, 是最终导致 T2DM 的重要因素之一[4]。

OSAS 的一个重要特征是间歇性缺氧(intermittent hypoxia, IH), 阻塞性睡眠呼吸暂停导致上呼吸道间

歇性压力变化,产生低氧血症,同时会损坏气道黏膜,气道黏膜中丰富的免疫细胞受此影响释放出炎症因子,引起局部和全身性炎症反应[5]。IH 主要通过以下途径影响糖代谢:首先其可影响胰岛 β 细胞 ATP 的合成,抑制胰岛素的分泌;再者,可降低胰岛素受体酪氨酸激酶的磷酸化,降低胰岛素受体的作用和敏感性;IH 状态下,交感神经兴奋性增加,可促进肝糖原分解和糖异生,提高血糖水平,损害糖耐量;低氧血症和高碳酸血症可以刺激化学感受器,导致肾上腺素和糖皮质激素水平升高,从而拮抗胰岛素的生物学效应[3];低氧血症反复发作会导致体内活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)增加,它是氧化应激的主要增强剂之一。共病患者体内的高血糖环境也可增加胰岛 β 细胞氧化应激以及损害其功能,这也是糖毒性的产生机制,主要步骤是通过包括氨基化葡萄糖、自氧化、氧化磷酸化和糖基化等途径可产生 ROS,ROS 的增加会导致氧化剂和抗氧化剂水平的失衡,产生促氧化反应,加重共病患者体内氧化应激状态。低氧血症的反复发作可促进内皮功能障碍,在内皮功能障碍的情况下,超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)产生增加,启动 ROS 产生的级联反应,导致蛋白质、碳水化合物和脂质的氧化增加,促进全身性炎症反应,进一步加剧内皮功能受损并共同促进疾病的进展[6]。

脂肪中巨噬细胞是 IH 损伤的靶细胞之一,低氧环境使脂肪组织内炎症通路被激活,IL-2、IL-6、TNF- α 释放增加,诱导肝脏合成 CRP,同时可通过激活内皮细胞中核因子(Nuclear Factor- κ B, NF- κ B)、c-jun 氨基末端激酶和其他下游信号通路。其中 IL-6 主要是通过下调胰岛素受体及底物的表达水平而影响正常信号通路的转导,使胰岛素功能受损。NF- κ B 由胞质转位到胞核,激活细胞炎性转导通路,上调下游炎性产物如 TNF- α 、IL-6 等。TNF- α 可诱导胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1)的丝氨酸磷酸化水平升高,而抑制正常的酪氨酸磷酸化,使胰岛素受体与底物结合降低,使胰岛素信号转导抑制、胰岛素不能发挥正常作用[7]。这些因素均促进了 2 型糖尿病的发展。共患者的高炎症因子和氧化应激状态与 IH、高血糖、胰岛功能障碍、内皮损伤环环相扣、相互促进,最终可能还会由此导致高血压、动脉粥样硬化和心血管疾病等情况[8]。

3. 肥胖与内脏脂肪厚度

肥胖是 2 型糖尿病和 OSAS 的共同危险因素[9]。共病患者睡眠不规律和睡眠片段化会导致白天嗜睡,总睡眠时间延长,活动和能量消耗减少,体重增加,脂肪组织沉积,异位脂肪沉积,加重肥胖,进一步加重胰岛素抵抗和高血糖,导致 T2DM,同时随着体重的增加,呼吸暂停的频率逐渐增加,平均睡眠呼吸暂停时间亦明显延长。肥胖程度会改变 OSAS 严重程度[7],随着肥胖严重程度的增加,患者内脏脂肪面积明显增大,内脏脂肪与总脂肪的比率也增加。睡眠时间与内脏脂肪区的大小呈正相关,内脏脂肪区较大的患者 OSAS 的发病率越大,随着 OSAS 严重程度地增加,胰岛素抵抗的风险也会增加。增加的脂肪更易于在颈部及口咽部等呼吸区堆积,使颈围增大,影响气道结构,导致呼吸道狭窄和舒张功能下降,使呼吸力学的受损,干扰了上呼吸道通气,在诱发 OSAS 中起着重要作用。王玉等人研究发现,颈围和体重指数(body mass index, BMI)呈正相关。校正年龄和其他心血管代谢危险因素后,无论男性和女性,颈围和胰岛素抵抗指数(HOMA insulin-resistance, HOMA-IR)的增加趋势显著相关,颈围和 BMI 对 HOMA-IR 有显著的叠加作用;在较大 BMI 个体,颈围和 HOMA-IR 的相关性更明显,因此颈围和胰岛素抵抗、心血管代谢危险因素独立相关,并且和 BMI 等有交互作用[10]。也有一些研究表明,脂肪在膈肌中积聚会导致呼吸减弱。随着科技的进步和人们认知水平的提高,减重手术越来越普及,目前已有多项研究证明,胃旁路手术等减重手术对于肥胖合并 T2DM 具有明显的改善糖代谢及减重作用;近期赵宇亮等人的实验[11]发现,减重手术可以显著降低体重,减少颈部脂肪堆积;扩大咽腔容积和横截面积,改善上气道阻塞情况,可以在一定程度上减轻肥胖合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者的睡眠呼吸暂停症状。因此,对于糖尿病合并 OSAS 的患者与肥胖相关机制密切相关,我们推测减重可以改善糖代谢及呼吸指标

和睡眠呼吸暂停相关症状。

另外,肥胖可能引起神经体液状态的改变。脂肪组织不仅是人体储存能量和甘油三酯的地方,也是重要的内分泌器官。脂肪组织分泌的多种细胞因子和炎症因子调节糖脂代谢的动态平衡,在共病机制中起关键作用。其中,瘦素是一种由肥胖基因编码的肽荷尔蒙[3],主要由脂肪组织分泌,通过与瘦素受体结合来调节食欲、肥胖和胰岛素敏感性。肥胖和IH等因素的相互作用可能会增加共病患者的瘦素水平,使机体产生高瘦素血症和瘦素抵抗,最终导致体内代谢异常(如胰岛素抵抗和血脂异常)的发生。早期的肌肉胰岛素抵抗是高脂血症和过量脂肪堆积特征的病因。肥胖也与慢性亚临床炎症有关,而慢性亚临床炎症是个体易患OSAS及T2DM的因素,最终各种因素作用下共同成为心血管疾病的危险因素。由此可见,肥胖既是OSAS和T2DM的直接促进因素,也是共病的一种可能结局。

4. 神经损害

OSAS的片段化睡眠,可兴奋交感神经,其导致的儿茶酚胺水平升高会降低胰岛素敏感性。来源于肠道的肽能因子胰高血糖素样肽-1和葡萄糖糖依赖型胰岛素样多肽能上调营养诱导的胰岛素作用强度,这些胰岛素相关激素的分泌与自主神经系统的活动密切相关,糖尿病神经病变可损害自主神经、中枢神经和周围神经功能,导致胰岛素相关激素分泌障碍,同时也可影响呼吸和上呼吸道神经反射的中枢控制[12],促进OSAS。T2DM导致的中枢神经损害与阻塞性睡眠呼吸暂停导致的脑皮层呼吸相关觉醒能力下降相互作用,与醒后卒中(wake-up stroke, WUS) [13]等多重神经系统损害也存在相关性。一项研究表明,高血糖、葡萄糖耐量异常和胰岛素抵抗引起的IH效应可以通过肾上腺髓质切除术或使用 α -肾上腺素能拮抗剂来消除[14],这间接证明了神经损害与共病机制密不可分。

5. 下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic Pituitary Adrenal, HPA)轴活性改变

HPA轴活性受损可能是T2DM合并OSAS患者糖代谢紊乱的潜在机制之一[15],先前的研究中,HPA轴与共病患者影响的研究结果并不一致,可能是由皮质醇分泌的昼夜节律和波动导致的。近期有研究发现,OSAS与HPA轴的激活、肾上腺的形态变化有关[16],进而影响糖代谢。OSAS片段化睡眠增加交感神经活性,HPA轴激活,使夜间皮质醇、生长激素等激素水平升高,糖耐量减低、胰岛素敏感性下降以及影响胰岛素分泌,导致葡萄糖代谢受损和胰岛素抵抗情况。胰岛素抵抗产生代偿性高胰岛素血症通过其促有丝分裂作用加速有内分泌功能肾上腺皮质肿瘤的形成,加重应激状态。有研究发现,T2DM合并OSAS患者的睡眠紊乱程度、IH与HOMA-IR相关。HAP轴活性的改变大多表现为夜间皮质醇增多[17]。夜间皮质醇过多负反馈地抑制清晨血浆皮质醇,这是HPA轴受损的一种表现。呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)与HOMA-IR呈正相关($r = 0.523, P = 0.018$),与清晨血皮质醇呈负相关($r = -0.694, P = 0.001$),这表明,HPA轴活动受损可能导致胰岛素抵抗。因此,HPA轴活性受损可能是阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征糖代谢紊乱的重要机制。

6. 脂质代谢紊乱

相较于血糖对代谢的影响,脂质的种类繁多,对人体代谢的干扰机制更为复杂。首先,糖尿病和OSAS均与非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)及代谢综合征密切相关[18],可影响肝脏脂代谢的关键步骤,导致脂质代谢失衡。糖尿病和胰岛素抵抗会干扰正常循环中脂肪酸和复杂的脂质成分,胰岛素通过将非酯化脂肪酸转化为TG从肝脏分泌,进而调节循环中脂肪酸水平,胰岛素抵抗状态下[19]肝脏脂肪生成、脂肪组织脂肪酸代谢增加,导致血脂异常。OSAS和IH通过上调胆固醇调节结合蛋白-1(the sterol regulatory element-binding protein-1, SREBP-1)和硬脂酰辅酶A去饱和酶-1(stea-

royl-CoA desaturase-1, SCD-1), 增加脂肪组织到肝脏的脂质输送, 增加总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglyceride, TG)的合成, 高脂血症的程度和肝脏 SCD-1 水平的变化直接依赖于局部缺氧的严重程度[20]。最新发表在《临床睡眠医学杂志》中的研究发现, 非快速眼动睡眠期间 AHI 与 TC、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)和载脂蛋白 B (apolipoprotein B, apoB)的最大变化独立相关[21]。一项大型荟萃分析对涵盖 18000 多名患者的 107 个数据集进行了分析, 结果显示, OSAS 与较高的 TG、LDL-C、TC 以及较低的高密度脂蛋白(high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) [20]有关, 而 AHI 与体内低水平 HDL-C 和较高的 TG 有关[22]。共病状态下多种机制串联交互共同导致血脂异常, 这对包括糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和糖尿病神经病变等并发症进展也有不利影响。以糖尿病肾病为例, 疾病的进展导致肾小球滤过屏障的恶化, 肾脏可能会在滤液中遇到更高水平的白蛋白结合脂肪酸, 这可能会增加血脂异常对肾小管细胞的影响。在视网膜中, 高度浓缩的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)在调节血管功能和血管生成方面的作用也已被多项研究证实。另外, 脂联素的减少、超长链脂肪酸脂质 β 氧化、过氧化脂质沉积等因素可能诱导氧化应激, 加重共病患者的疾病程度[4]。脂联素主要存在于 3T3-L1 脂肪细胞中, 属于胰岛素增敏剂[7], 研究证明, IH 下调脂联素水平, 导致脂联素减少和血浆中 TNF- α 水平升高, 肌肉中的 PI3K 相关激酶活性下降, 产生胰岛素抵抗。几项研究发现血清炎症标记物、脂质代谢与 2 型糖尿病患者并发症的发生和进展呈正相关。共病患者体内的氧化应激状态也可使脂质功能失调, 脂质代谢紊乱又加重炎症状态, 形成恶性循环, 而这些变化是发生动脉粥样硬化和心脑血管合并症的原因之一[23]。

7. 结语

2 型糖尿病合并 OSAS 的共病人群, 由于炎症与氧化应激、肥胖与内脏脂肪沉积、脂代谢紊乱、神经体液调节受损等因素, 导致其体内代谢水平紊乱, 其 BMI、平均收缩压、血脂更高, 更有可能存在神经病变, 也更有可能存在有久坐不动的生活方式[24], 更易发生心脑血管危险与意外。目前两种疾病的共病人群激增, 各种致病机制与患病结局相互交织、共同作用, 无论从生活方式, 包括饮食指导、运动, 还是从用药、手术等治疗方式, 我们都应更深刻地探究共病患者的病理生理机制, 以指导临床对共病的管理与治疗。

基金项目

云南省教育厅科学研究基金项目资助(2021Y439), 云南省科技厅基金项目 2019FH001(-026)。

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] Yu, W., Wang, X., Ni, Y., Huai, D., Hao, H., Li, Q., *et al.* (2019) Association of OSAHS Hypoxia Indicators with Early Renal Injury and Serum Fibroblast Growth Factor 21 in Obese Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Therapy*, **10**, 1357-1368. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0639-x>
- [3] Li, M., Li, X. and Lu, Y. (2018) Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Metabolic Diseases. *Endocrinology*, **159**, 2670-2675. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00248>
- [4] Rehman, K. and Akash, M.S.H. (2017) Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? *Journal of Cellular Biochemistry*, **118**, 3577-3585. <https://doi.org/10.1002/jcb.26097>
- [5] Gonzalo, L., Gower, J., Lamperti, L., Dreysse, J. and Jorquera, J. (2020) Chronic Intermittent Hypoxia in Obstructive Sleep Apnea: A Narrative Review from Pathophysiological Pathways to a Precision Clinical Approach. *Sleep and Breathing*, **24**, 751-760. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01967-4>
- [6] Shechter, A. (2017) Obstructive Sleep Apnea and Energy Balance Regulation: A Systematic Review. *Sleep Medicine*

- Reviews*, **34**, 59-69. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.07.001>
- [7] 田稼荟, 魏翠英. 慢性间歇低氧对糖代谢影响机制的研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(33): 103-106.
- [8] Salman, L.A. and Shulman, R. and Cohen, J.B. (2020) Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Current Cardiology Reports*, **22**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-1257-y>
- [9] 丁钊, 郭立新. 肥胖与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(9): 616-619.
- [10] 王玉, 梁军, 腾飞, 邹彩艳, 刘学奎, 张倩, 卞文, 李洪艳, 邱勤勤. 社区非糖尿病人群颈围和胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(1): 33-36.
- [11] 赵宇亮, 李涛, 王艳霞, 梁晓荣, 马建刚. 减重手术对肥胖合并睡眠呼吸暂停患者的咽腔结构改变研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35(6): 538-542. <https://doi.org/10.13201/j.issn.2096-7993.2021.06.012>
- [12] Reutrakul, S. and Mokhlesi, B. (2017) Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*, **152**, 1070-1086. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.009>
- [13] 傅翔. 大脑皮层呼吸相关觉醒能力的降低与醒后卒中的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2020. <https://doi.org/10.27351/d.cnki.gszhu.2020.001118>
- [14] Jun, J.C., Shin, M.K., Devera, R., Yao, Q., Mesarwi, O., Bevans-Fonti, S., *et al.* (2014) Intermittent Hypoxia-Induced Glucose Intolerance Is Abolished by α -Adrenergic Blockade or Adrenal Medullectomy. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, **307**, E1073-E1083. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00373.2014>
- [15] Zhang, Y., Xing, Y., Yuan, H., Gang, X., Guo, W., Li, Z., *et al.* (2018) Impaired Glucose Metabolisms of Patients with Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*, **2018**, Article ID: 6714392. <https://doi.org/10.1155/2018/6714392>
- [16] Takuma, M., Tachikawa, R., Matsumoto, T., Murase, K., Tanizawa, K., Inouchi, M., *et al.* (2019) Adrenal Gland Size in Obstructive Sleep Apnea: Morphological Assessment of Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis Activity. *PLoS ONE*, **14**, e0222592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222592>
- [17] Kent, B.D., McNicholas, W.T. and Ryan, S. (2015) Insulin Resistance, Glucose Intolerance and Diabetes Mellitus in Obstructive Sleep Apnoea. *Journal of Thoracic Disease*, **7**, 1343-1357.
- [18] Mesarwi, O.A., Loomba, R. and Malhotra, A. (2018) Obstructive Sleep Apnea, Hypoxia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **199**, 830-841. <https://doi.org/10.1164/rccm.201806-1109TR>
- [19] Eid, S., Sas, K.M., Abcouwer, S.F., Feldman, E.L., Gardner, T.W., Pennathur, S., *et al.* (2019) New Insights into the Mechanisms of Diabetic Complications: Role of Lipids and Lipid Metabolism. *Diabetologia*, **62**, 1539-1549. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4959-1>
- [20] Adedayo, A.M., Olafiranye, O., Smith, D., Hill, A., Zizi, F., Brown, C., *et al.* (2014) Obstructive Sleep Apnea and Dyslipidemia: Evidence and Underlying Mechanism. *Sleep and Breathing*, **18**, 13-18. <https://doi.org/10.1007/s11325-012-0760-9>
- [21] Xu, H., Xia, Y., Li, X., Qian, Y., Zou, J., Fang, F., *et al.* (2020) Association Between Obstructive Sleep Apnea and Lipid Metabolism during REM and NREM Sleep. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **16**, 475-482. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8242>
- [22] Nadeem, R., Singh, M., Nida, M., Waheed, I., Khan, A., Ahmed, S., *et al.* (2014) Effect of Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome on Lipid Profile: A Meta-Regression Analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **10**, 475-489. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3690>
- [23] 赵冲, 刘中洋, 徐峰, 李华丰. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与血脂水平相关性的 meta 分析[J]. 临床荟萃, 2021, 36(3): 197-202.
- [24] Alshehri, M.A., Alharthi, S.R., Alsuwat, A.A. and Alsuwat, K.A. (2018) Clinical Characteristics of Type 2 Diabetics Who Are at High Risk for Obstructive Sleep Apnea. *Medical Archives*, **72**, 249-252. <https://doi.org/10.5455/medarh.2018.72.249-252>