

## • 综述 •

## 慢波睡眠与 2 型糖尿病

李昂 张俊清 张成 马靖

**【摘要】** 慢波睡眠减少是睡眠障碍的一个重要表现。慢波睡眠的启动伴随多种神经内分泌及代谢变化,这些变化大多与糖代谢相关。影响慢波睡眠的许多病理、生理因素亦与 2 型糖尿病(T2DM)发病风险增加相关。睡眠干预研究发现,慢波睡眠减少可导致糖耐量正常者胰岛素敏感性降低,交感兴奋性增加是主要原因;T2DM 患者睡眠结构的一个重要变化是慢波睡眠减少,且该变化独立于呼吸睡眠障碍存在。鉴于慢波睡眠对血糖稳态的影响以及 T2DM 患者睡眠结构的改变,提示慢波睡眠与 T2DM 之间可能存在一定联系。

**【关键词】** 慢波睡眠;血糖稳态;2 型糖尿病

**Relationship between slow wave sleep and type 2 diabetes** Li Ang\*, Zhang Junqing, Zhang Cheng, Ma Jing. \*Department of Endocrinology, The First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China

**【Abstract】** Reduced slow wave sleep(SWS) is a common manifestation of sleep disorders. Accompanied with SWS, there are a variety of neuroendocrine and metabolic changes, most of which are linked to glucose metabolism. Many physiologic and pathologic factors affecting SWS are associated with increased risk of type 2 diabetes (T2DM). Studies on sleep have found that insulin sensitivity is impaired in subjects with normal glucose tolerance after short term suppression of SWS. Increased sympathetic activity may contribute to this effect. Patients with T2DM have less time of SWS than normal subjects. This change is independent of the influence of sleep-disordered breathing. Given the impacts of SWS on glucose homeostasis, as well as changes in sleep architecture of patients with diabetes, a possible interaction may exist between SWS and diabetes.

**【Key words】** Slow wave sleep; Glucose homeostasis; Type 2 diabetes mellitus

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:267-270)

睡眠作为一项人体的基本生理活动,在保持机体内环境稳态,维持正常能量代谢、免疫功能和神经行为功能方面具有不可替代的作用<sup>[1]</sup>。睡眠质量是睡眠健康的重要保证,其对机体的影响逐渐受到关注。研究显示,通过调查问卷自评的睡眠质量下降与 2 型糖尿病发病风险增加有关<sup>[2]</sup>。在不影响睡眠时长的前提下,抑制慢波睡眠可使正常受试者的胰岛素敏感性下降<sup>[3-5]</sup>。2 型糖尿病是一种以胰岛素抵抗为主的代谢性疾病,其睡眠构成可表现为慢波睡眠比例显著减少,这种变化的机制及意义尚不明确<sup>[6]</sup>。因此,睡眠结构的改变,尤其是慢波睡眠的减少与糖代谢之间可能存在着相互影响。

## 1 慢波睡眠及其影响因素

**1.1 慢波睡眠概述** 根据生理机能与脑电图变化,人的睡眠可分为非快动眼(NREM)睡眠及快动眼(REM)睡眠。NREM 睡眠又可进一步分为 1~4 期,其中,3 期

及 4 期统称为慢波睡眠,即通常所说的深睡眠阶段,可占睡眠总时间的 15%~20%。慢波睡眠在脑电图上的特征性表现是在单位时间内出现较高比例的低频高幅慢波。慢波活动则是一种慢波定量测量方式,由脑电图中慢波的幅度和频度共同决定。

**1.2 伴随慢波睡眠出现的神经内分泌及代谢变化** 机体伴随慢波睡眠启动可出现短暂的代谢、激素及神经生理学的变化,包括局部脑血流减少、颅脑葡萄糖利用率降低、生长激素释放增加、促肾上腺皮质激素分泌减少、交感神经活性下降等<sup>[7-9]</sup>。

在人体研究中,采用核素显像的方法测定局部脑血流及颅脑葡萄糖利用率发现,与清醒状态相比,慢波睡眠阶段局部脑血流及颅脑所有区域葡萄糖利用率均显著下降,提示脑细胞代谢过程在慢波睡眠时期可能存在差异<sup>[10]</sup>。

在整晚的睡眠当中,慢波睡眠分布以睡眠的前半程为主,并随睡眠的进行逐渐减少。下丘脑-垂体-生长激素(HPS)轴及下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴昼夜节律有类似体现。前半夜慢波睡眠占优势时,生长激素的脉冲式分泌显著,皮质醇也处于全日低

谷;而后半夜慢波睡眠比例明显减少、REM 占优势时,生长激素维持较低水平,促肾上腺皮质激素及皮质醇水平则逐渐升高<sup>[11-12]</sup>。

NREM-REM 睡眠周期的交替与交感、迷走张力平衡的改变同步。采用频域法分析夜间心率变异率的研究发现,随着慢波睡眠周期性出现,反映交感活性的 LF/HF 比值在慢波睡眠时降至最低,在 REM 期达到最高<sup>[8]</sup>。显示出交感神经张力伴随入睡加深而逐渐降低的特点。

**1.3 影响慢波睡眠的因素** 除了环境、药物等因素之外,很多生理及病理因素均可影响深睡眠占总睡眠时间的比例,进而影响睡眠质量。

习惯性短睡眠者每日总睡眠时间虽然明显少于正常人,但其慢波睡眠占总睡眠时间的比例可明显增加至 40%左右。这种个体间差异可能与睡眠减少或慢波睡眠缺失造成的慢波睡眠“压力”增加,或与腺苷脱氨酶基因多态性、影响睡眠-觉醒周期(如 PERIOD3)等基因的多态性有关<sup>[13-15]</sup>。随着年龄增加,慢波睡眠逐渐减少<sup>[16]</sup>。与年龄匹配的女性相比,无论在哪个年龄段(20~60 岁),男性慢波睡眠比例均明显减少<sup>[17]</sup>。慢波睡眠比例与体重指数及腰围呈负相关<sup>[18]</sup>。上述研究提示,睡眠习惯、年龄、性别及体重是影响慢波睡眠的重要因素。

在病理状态下,诸多躯体性疾病和精神疾患均可通过不同方式影响慢波睡眠。阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)由于间断低氧、反复觉醒而出现睡眠片段化,进而导致慢波睡眠比例降低<sup>[19]</sup>。Cushing 综合征及抑郁症患者的睡眠结构中,慢波睡眠比例明显低于正常人群的原因,可能与 HPA 轴激素水平或节律紊乱有关<sup>[7]</sup>。炎症因子也参与睡眠调节,其作用与剂量相关<sup>[20]</sup>。低或中等剂量的白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )可增加 NREM 睡眠,而高剂量则可抑制 NREM 睡眠并伴有明显的发热效应。研究显示,OSA、类风湿性关节炎等病理状态下嗜睡或睡眠增多,均可能与 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平的波动相关<sup>[21-22]</sup>。

## 2 糖尿病患者的慢波睡眠

研究显示,无论是 1 型或 2 型糖尿病患者,睡眠结构中均有慢波睡眠减少的倾向。2 型糖尿病患者睡眠质量下降的一个重要原因是睡眠呼吸障碍(SDB)<sup>[23]</sup>。而 SDB 可使睡眠结构呈现片段化的改变,令慢波睡眠比例降低,因此需要校正 SDB 对慢波睡眠的影响。Pallayova 等<sup>[6]</sup>进行的回顾性病例对照研究纳入 22 例 2 型糖尿病患者作为研究组,与

性别、年龄、体重指数以及呼吸暂停低通气指数(AHI)均匹配的非糖尿病组相比,发现研究组在睡眠构成上存在明显不同,主要体现在 2 型糖尿病患者慢波睡眠比例减少(2% vs. 8%,  $P=0.012$ )。表明 2 型糖尿病患者慢波睡眠的减少独立于 SDB。

Perfect 等<sup>[24]</sup>对 50 例 10~16 岁 1 型糖尿病患者进行的睡眠研究发现,与性别、年龄、体重指数、家庭收入等均匹配的非糖尿病对照组相比,1 型糖尿病患者组前半夜慢波睡眠比例明显降低,NREM2 期睡眠明显增多,提示 1 型糖尿病患者具有更浅的睡眠状态。睡眠干预研究显示,慢波睡眠减少可引起糖耐量正常者胰岛素敏感性下降<sup>[3-5]</sup>。但对于 1 型糖尿病患者而言,目前尚没有可解释慢波睡眠减少的机制,提示慢波睡眠减少可能继发于糖代谢异常所导致的神经病变或慢性炎症反应。

此外,糖尿病患者的慢波睡眠还可能具有重要意义。研究显示,糖尿病患者慢波睡眠减少与日间嗜睡症状的增加、较差的生活质量及较差的血糖控制相关<sup>[24]</sup>。此外,Pillar 等<sup>[25]</sup>对 15 例 1 型糖尿病患儿睡眠结构与低血糖之间的关系进行研究,发现夜间发生低血糖时患儿觉醒次数没有变化,而慢波活动明显增加,并明显高于那些没有发生低血糖事件的患儿,同时反映交感活性的外周动脉张力及心率监测亦无变化。提示低血糖事件可增加睡眠深度(慢波睡眠持续时间),并抑制交感兴奋性的增加及觉醒反应。尽管具体的原因尚不完全明确,但 1 型糖尿病患者  $\beta$  肾上腺素能受体敏感性下降可能部分解释了研究中这种类似无症状低血糖的表现<sup>[26-27]</sup>。而为何低血糖事件能够增加 1 型糖尿病患儿的慢波睡眠,这种现象在 2 型糖尿病患者是否存在,目前尚不明确。鉴于合并自主神经病变的糖尿病患者亦可能出现无症状低血糖,甚至无症状心肌梗死,因此,有必要进一步探索糖尿病患者中慢波睡眠的变化及其意义。

## 3 慢波睡眠减少对血糖稳态的影响及其机制

**3.1 干预慢波睡眠可损伤胰岛素敏感性** 慢波睡眠减少是睡眠障碍的一个重要表现。随慢波睡眠而出现的神经内分泌及代谢变化均可影响糖代谢,而导致慢波睡眠减少的生理及病理因素,如老年、超重/肥胖、抑郁症、OSA 等均 2 型糖尿病发病风险升高,提示慢波睡眠减少可能对血糖稳态产生不利影响<sup>[28-29]</sup>。研究显示,通过自我报告评估睡眠维持障碍者发生糖尿病的相对风险每年增加约 12%<sup>[2]</sup>。一些睡眠干预研究显示,糖耐量正常者的慢波睡眠受抑制后,其胰



胰岛素敏感性明显下降。

Tasali 等<sup>[3]</sup>对 9 名非肥胖、无糖尿病的年轻受试者进行连续 3 d 睡眠干预,在不唤醒受试者的前提下,于慢波睡眠阶段给予一定强度和频度的声学刺激,使此时的睡眠处于较浅(如 NREM2 期)的水平,达到抑制慢波睡眠的作用。经过这种干预,较未受睡眠干预的对照日相比,在 NREM 期占优势的前半夜,慢波睡眠比例降低 44%~55%;而全夜慢波睡眠累计时间减少 88%。与对照日相比,受试者胰岛素敏感性下降约 25% ( $P=0.009$ ),同时胰岛素分泌未见代偿性增加。

Stamatakis 和 Punjabi<sup>[5]</sup>纳入 11 名平均体重指数为  $24.3 \text{ kg/m}^2$ 、平均年龄 23 岁的健康志愿者,采用声学及震动方式对睡眠中的受试者进行非选择性睡眠干预,最终实现连续 2 晚的片段化睡眠。较对照日相比,睡眠干预时总睡眠时间无明显变化,而睡眠结构则以 NREM1 期为主(14% vs. 4%,  $P<0.0002$ ),慢波睡眠占总睡眠时间的比例大幅下降(6% vs. 16%,  $P<0.0006$ ),胰岛素敏感性下降 25.2% ( $P<0.0001$ )。

Herzog 等<sup>[4]</sup>将 16 名平均体重指数  $23 \text{ kg/m}^2$ 、平均年龄 22 岁的健康男性志愿者随机分为选择性慢波睡眠抑制、选择性 REM 干预以及无干预对照 3 个组,并采用强度可变的声学刺激方式对受试者进行 1 晚的睡眠干预。在音频干扰频度及总持续时间无明显差异的前提下,与对照组相比,慢波睡眠抑制组胰岛素敏感性下降 15%,而 REM 干预组未见胰岛素敏感性的明显变化。提示抑制慢波睡眠可影响胰岛素敏感性。

短程抑制慢波睡眠可影响胰岛素敏感性,增加 2 型糖尿病的发病风险。然而,影响慢波睡眠的生理影响因素较多,除了年龄、体重之外,性别也影响慢波睡眠<sup>[17]</sup>。但上述研究仅纳入男性无糖代谢异常、非超重/肥胖、年轻(年龄大多小于 30 岁)受试者,所得结论可能难以推广到其他人群。一项睡眠研究纳入 62 名肥胖青少年,通过分析睡眠结构与胰岛素敏感性或胰岛素分泌之间的关系,校正肥胖、性别、OSA 及青春期等因素后,发现慢波睡眠持续时间与急性胰岛素分泌反应呈正相关,但与胰岛素敏感性无明显关联<sup>[30]</sup>。提示不同体重指数、年龄等人群,慢波睡眠对糖代谢的作用可能存在差异。因此,对于存在胰岛素抵抗、超重/肥胖、不同年龄段的人群,慢波睡眠对胰岛素敏感性及糖代谢的影响还需进一步研究明确。

### 3.2 慢波睡眠影响血糖稳态的可能机制

3.2.1 交感张力增加 目前认为交感-副交感张力平衡变化是慢波睡眠间接影响血糖稳态的一个重要机制。慢波睡眠所处深睡眠阶段伴随交感张力下降,因此,干扰慢波睡眠后交感张力可能发生改变。上述睡眠干预研究中,通过对受试者进行心率变异率频域分析,发现反映交感活性的 LF/HF 比值或 LF/(LF+HF)显著升高 14%~17%<sup>[3,5]</sup>。提示慢波睡眠减少确实可伴随交感活性的显著增加。后者一方面可使骨骼肌血管收缩而降低骨骼肌对葡萄糖的摄取,刺激脂肪分解,令胰岛素敏感性降低<sup>[31]</sup>;另一方面,胰岛  $\beta$  细胞也会受到抑制,影响胰岛素分泌。

3.2.2 内分泌激素水平变化 伴随慢波睡眠发生改变能够显著影响血糖稳态的是 HPA 轴。在 Stamatakis 和 Punjabi<sup>[5]</sup>对受试者进行两晚睡眠片段化干预后,清晨皮质醇水平增加了 12.5% ( $P<0.015$ )。而皮质醇水平及活性的增加可明确损伤糖耐量<sup>[32]</sup>。由此推测抑制慢波睡眠可能通过影响 HPA 轴的节律及水平,进而影响次日的血糖稳态。然而,在 Tasali 等<sup>[3]</sup>研究中,经过 3 晚选择性抑制慢波睡眠后,无论在日间或夜间均并未观察到皮质醇水平较基线时出现明显变化,提示经过选择性干预慢波睡眠后,皮质醇水平及节律的完整性仍得以保存。

3.2.3 炎症因子的影响 肥胖、2 型糖尿病因伴随诸多炎症因子水平的升高,目前被认为存在慢性炎症反应状态。炎症因子可能是连接慢波睡眠与血糖稳态的一个重要桥梁。虽然有研究对超敏 C 反应蛋白、IL-6、瘦素、脂联素等进行检测,未发现在干预睡眠前、后这些指标出现明显变化,但这可能与研究所反映的短程、急性干预尚不足以引起炎症因子水平的明显变化有关<sup>[5]</sup>。慢波睡眠慢性减少可能使炎症因子水平出现波动,进而通过影响内皮功能、胰岛素受体后信号转导等引起胰岛素抵抗,甚至诱导  $\beta$  细胞凋亡,影响血糖稳态<sup>[33-36]</sup>。

另外,由于这些实验室研究均采用短程的刺激干预,因此尚不能判断所观察到的胰岛素敏感性下降是否具有长期的病理意义,抑或是机体的一种短期代偿性改变。慢波睡眠时大脑葡萄糖利用率普遍下降、局部脑血流降低,因此,慢波睡眠的减少可能导致大脑能量消耗上升、进而对葡萄糖的需求增加。上述研究中观察到睡眠干预后葡萄糖处置指数降低,或口服葡萄糖耐量试验葡萄糖曲线下面积的增大,均可能是一种生理适应性改变,以代偿大脑对能量需求的增加<sup>[34]</sup>。但是这种对于中枢神经系统的能量代偿作用会导致外周组织胰岛素抵抗,长期是否可

多种疾病的发生、发展可伴随慢波睡眠的减少。而慢波睡眠减少可能影响胰岛素敏感性,提示对于那些慢波睡眠比例可能出现下降的人群(抑郁症、年老、OSA)进行血糖监测可能有助于发现血糖异常;同时,为了预防糖代谢异常,在改变饮食、运动等不良生活方式的同时,还应当关注睡眠健康问题。

参 考 文 献

- [1] Greene R, Siegel J. Sleep: a functional enigma[J]. *Neuromolecular Med*, 2004, 5(1): 59-68.
  - [2] Cappuccio FP, D'elia L, Strazzullo P, et al. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(2): 414-420.
  - [3] Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, et al. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(3): 1044-1049.
  - [4] Herzog N, Jauch-Chara K, Hyzy F, et al. Selective slow wave sleep but not rapid eye movement sleep suppression impairs morning glucose tolerance in healthy men[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(10): 2075-2082.
  - [5] Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects[J]. *Chest*, 2010, 137(1): 95-101.
  - [6] Pallayova M, Donic V, Gresova S, et al. Do differences in sleep architecture exist between persons with type 2 diabetes and nondiabetic controls? [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2010, 4(2): 344-352.
  - [7] Steiger A. Sleep and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system[J]. *Sleep Med Rev*, 2002, 6(2): 125-138.
  - [8] Brandenberger G, Ehrhart J, Piquard F, et al. Inverse coupling between ultradian oscillations in delta wave activity and heart rate variability during sleep[J]. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112(6): 992-996.
  - [9] Dang-Vu TT, Desseilles M, Laureys S, et al. Cerebral correlates of delta waves during non-REM sleep revisited[J]. *Neuroimage*, 2005, 28(1): 14-21.
  - [10] Maquet P, Dive D, Salmon E, et al. Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose method[J]. *Brain Res*, 1990, 513(1): 136-143.
  - [11] Steiger A. Sleep and endocrinology[J]. *J Intern Med*, 2003, 254(1): 13-22.
  - [12] Gronfier C, Simon C, Piquard F, et al. Neuroendocrine processes underlying ultradian sleep regulation in man[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(8): 2686-2690.
  - [13] Dijk DJ. Regulation and functional correlates of slow wave sleep[J]. *J Clin Sleep Med*, 2009, 5(2 Suppl): S6-S15.
  - [14] Rétey JV, Adam M, Honegger E, et al. A functional genetic variation of adenosine deaminase affects the duration and intensity of time functioning in youth with type 1 diabetes[J]. *Sleep*, 2012, 35(1): 81-88.
  - [25] Pillar G, Schusheim G, Weiss R, et al. Interactions between hypoglycemia and sleep architecture in children with type 1 diabetes mellitus[J]. *J Pediatr*, 2003, 142(2): 163-168.
  - [26] Fritsche A, Stefan N, Häring H, et al. Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes[J]. *Ann Intern Med*, 2001, 134(9 Pt 1): 729-736.
  - [27] Fritsche A, Stumvoll M, Grüb M, et al. Effect of hypoglycemia on beta-adrenergic sensitivity in normal and type 1 diabetic subjects[J]. *Diabetes Care*, 1998, 21(9): 1505-1510.
  - [28] Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea[J]. *J Appl Physiol*, 2005, 99(5): 1998-2007.
  - [29] Engum A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study[J]. *J Psychosom Res*, 2007, 62(1): 31-38.
  - [30] Koren D, Levitt Katz LE, Brar PC, et al. Sleep architecture and glucose and insulin homeostasis in obese adolescents[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(11): 2442-2447.
  - [31] Esler M, Rumanitir M, Wiesner G, et al. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes[J]. *Am J Hypertens*, 2001, 14(11 Pt 2): 304S-309S.
  - [32] Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets[J]. *Clin Sci (Lond)*, 1999, 96(5): 513-523.
  - [33] Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, et al. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians[J]. *Atherosclerosis*, 2002, 161(1): 233-242.
  - [34] Bloomgarden TZ. Inflammation and insulin resistance[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(5): 1619-1623.
  - [35] Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress[J]. *Circulation*, 2002, 106(16): 2067-2072.
  - [36] Steer SA, Scarim AL, Chambers KT, et al. Interleukin-1 stimulates beta-cell necrosis and release of the immunological adjuvant HMGB1[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(2): e17.
- (收稿日期: 2014-03-15)

(收稿日期:2014-03-15)