

2 型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者颈动脉内膜中层厚度变化

蒋晓真 奚峰 陈蕊华 邹宇峰 顾哲 周斌

【摘要】目的 探讨 2 型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者与单纯 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度(IMT)的差异,及其与 OSAHS 严重程度的关系。**方法** 2013 年 9 月至 12 月连续入组 75 例 2 型糖尿病住院患者,行身高、体重、腰围、臀围、血压、血糖、血脂、空腹胰岛素测定,以及颈动脉彩色多普勒超声检查和夜间多导睡眠仪监测(PSG)。将入组对象根据 PSG 结果分为糖尿病合并 OSAHS 组(OD 组, $n=42$)和单纯糖尿病组(DM 组, $n=33$),比较两组间各参数差异,并分析颈动脉 IMT 与其他临床参数之间的关系。**结果** OD 组的体重、腰围、空腹胰岛素(FINS)、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、颈总动脉 IMT、颈总动脉阻力指数(C-RI)、Epworth嗜睡评分(ESS 评分)、氧减指数和呼吸暂停低通气指数(AHI)显著高于 DM 组($t=1.87 \sim 8.43$, P 均 <0.05),睡眠最低氧饱和度(LSaO₂)低于 DM 组($t=7.38$, $P < 0.05$)。单因素相关性分析显示,颈总动脉 IMT 与 AHI、体重、体重指数、腰围、lgFINS、lgHOMA-IR、C-RI、氧减指数呈正相关($r=0.24 \sim 0.70$, P 均 <0.05),与 LSaO₂ 呈负相关($r=-0.44$, $P < 0.01$)。多元线性逐步回归分析显示,校正了性别和年龄后,C-RI($\beta=0.35$, $P < 0.01$)、AHI ($\beta=0.28$, $P=0.01$) 和 lgFINS ($\beta=0.21$, $P=0.04$) 是颈总动脉 IMT 的独立相关因素。**结论** 2 型糖尿病合并 OSAHS 患者的颈总动脉 IMT 显著高于单纯 2 型糖尿病患者。OSAHS 的严重程度与颈总动脉 IMT 的增厚密切相关。

【关键词】 2型糖尿病;阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;颈动脉内膜中层厚度

基金项目:上海市浦东新区科技发展基金创新基金(PKJ2013-Y28);上海市浦东新区人民医院重点学科群基金(PRxkq2013-01)

Changes of carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome Jiang Xiaozhen*, Xi Feng, Chen Ruihua, Zou Yufeng, Gu Zhe, Zhou Bin. * Department of Endocrinology, Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299, China

Corresponding author: Chen Ruihua, Email: mizuno@yeah.net

[Abstract] **Objective** To investigate the difference of carotid intima-media thickness (IMT) between type 2 diabetic patients with or without obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS), and the correlations between IMT and severity of OSAHS. **Methods** Seventy five inpatients with type 2 diabetes were consecutively enrolled from September to December, 2013. Height, weight, waist circumference, hip circumference, blood pressure, blood glucose, blood lipids and fasting insulin were measured. Moreover, all patients undertook the carotid ultrasonography and polysomnography test (PSG), and were divided into two groups: 42 patients with OSAHS (OD group), and 33 patients without OSAHS (DM group), according to the results of PSG. The differences of parameters between two groups were compared, and the correlations between IMT and other clinical characteristics were assessed. **Results** Body weight, waist circumference, fasting insulin(FINS), homeostasis model of assessment for insulin resistance index(HOMA-IR), carotid IMT, carotid resistance index(C-RI), Epworth sleepiness scale(ESS), oxygen reduction index(ODI), and apnea/hypopnea index(AHI) were higher($t=1.87 \sim 8.43$, all $P < 0.05$), while lowest oxygen saturation(LSaO₂, $t=7.38$, $P < 0.05$) was lower in OD group compared with those in DM group. Univariate analysis showed that carotid IMT was positively associated with AHI, body weight, body mass index, waist circumference, lgFINS, lgHOMA-IR, C-RI, and ODI ($r=0.24 \sim 0.70$, all $P < 0.05$), and negatively correlated

with LSaO₂ ($r = -0.44$, $P < 0.01$). Results of multiple regression analysis indicated that C-RI ($\beta = 0.35$, $P < 0.01$), AHI ($\beta = 0.28$, $P = 0.01$) and lgFINS ($\beta = 0.21$, $P = 0.04$) were independent predictors of carotid IMT, after adjusting for sex and age. **Conclusions** Carotid IMT is increased in patients with both type 2 diabetes and OSAHS compared with patients with diabetes alone. The severity of OSAHS is associated with the increase of carotid IMT.

[Key words] Type 2 diabetes mellitus; Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; Carotid intima-media thickness

Fund program: Innovation fund of Shanghai Pudong New Area Science and Technology Development Commission (PKJ2013-Y28); Fund of Shanghai Pudong New Area People's Hospital's Group of Key Disciplines (PRxkq2013-01)

糖尿病患者大多伴有肥胖和代谢综合征,这类人群的代谢特点多与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)人群相重叠。而OSAHS人群发生糖尿病和心血管疾病的风险亦显著升高^[1-2]。颈总动脉内膜中层厚度(IMT)是早期动脉粥样硬化的评价指标,在糖尿病患者中大多呈增高趋势,而在OSAHS人群中也会显著升高^[3]。

本研究的目的是为了了解在同时存在糖尿病和OSAHS的患者中,颈总动脉IMT的变化情况,及其与OSAHS严重程度的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 于2013年9月至2013年12月上海市浦东新区人民医院内分泌科病房连续入组75例2型糖尿病患者,年龄35~75岁,入选标准:均符合1999年WHO糖尿病诊断标准。排除标准:(1)1型糖尿病或妊娠合并糖尿病。(2)正在服用或长期服用(>3个月)糖皮质激素等影响糖代谢的药物或胰岛素。(3)存在临床心、脑、肾及周围血管病变等慢性并发症。(4)近3个月内出现糖尿病急性并发症(包括酮症酸中毒、高糖高渗性昏迷、低血糖性昏迷等)。(5)各种肿瘤、结缔组织病,近期重大外伤史,急、慢性感染,血液系统疾病,严重肝、肾疾病,甲状腺功能亢进症、皮质醇增多症、肢端肥大症等内分泌疾病。本研究获得医院伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 由经过统一培训的调查人员对研究对象进行调查,内容包括:问卷调查性别、年龄、身高、体重,测量腰围、臀围,计算体重指数,并测定收缩压、舒张压。采用爱泼沃斯嗜睡量表(Epworth sleepiness scale, ESS)评估患者的嗜睡情况,超过9分为OSAHS高危人群。

1.2.2 检测指标和方法 所有研究对象经空腹8 h以上后,在入院第2天抽取空腹静脉血测定空腹血糖、空腹胰岛素(FINS)、HbA1c、血脂[甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)]。血糖检测采用GOD-POD测定法,FINS采用电化学发光法(罗氏公司,Cobas

6000分析仪e601模块化免疫分析系统及配套试剂),HDL-C、LDL-C采用均相酶比色法,甘油三酯、总胆固醇采用酶试剂测定法(罗氏公司,Cobas 8000 C701 C502全自动生化仪及配套试剂)。HbA1c检测采用离子交换高速液体色层分析法(TOSOH株式会社,HLC-723G7糖化分析仪及配套试剂)。稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FINS(mU/L)×空腹血糖(mmol/L)/22.5。

1.2.3 颈动脉彩色超声检测 患者取卧位,颈部侧伸45°,用美国西门子公司Sequoia全身彩色超声仪4~6 MHz高分辨率探头,由同一检查者进行操作,测定双侧颈动脉起始部至颈总动脉分叉1 cm处最大的IMT。取双侧IMT的平均值为平均IMT。通过颈动脉的血流波形,测出收缩期峰速和舒张末期血流速度,颈动脉血流阻力指数(C-RI)=收缩期峰速-舒张末期血流速度/收缩期峰速。

1.2.4 多导睡眠仪监测(PSG) 使用多导睡眠监测仪(ALICELE, USA)进行一整夜睡眠评估,明确糖尿病患者是否存在睡眠呼吸暂停。OSAHS诊断标准:根据病史、体征和睡眠呼吸监测结果,临上有典型的夜间睡眠打鼾伴呼吸暂停、ESS评分≥9分等症状,呼吸暂停低通气指数(AHI)>5次/h;对于日间嗜睡不明显(ESS评分小于9分)者,AHI≥10次/h或AHI≥5次/h,存在认知功能障碍、高血压、冠心病、脑血管疾病、糖尿病和失眠等1项或1项以上OSAHS合并症。

1.2.5 分组 75例患者根据PSG结果和OSAHS的诊断标准,分为糖尿病合并OSAHS组(OD组, $n=42$)与单纯糖尿病组(DM组, $n=33$),OD组平均AHI(23.4 ± 14.1)/h,轻度OSAHS(AHI≤15次/h)12例(28.6%),中度OSAHS(AHI 16~30次/h)17例(40.5%),重度OSAHS(AHI>30次/h)13例(30.9%),其中26例患者的ESS评分低于9分。所有患者均使用口服降糖药物控制血糖,未使用胰岛素。

1.3 统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件,所有测定数据经过正态分布检验和方差齐性检验后,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,FINS与HOMA-IR不符合正态分布,经对数转换后检验符合正态分布后进行统计。两组间均

数比较使用 *t* 检验。计数资料采用 χ^2 检验；两个参数间相关性分析采用单因素相关分析，危险因素评估采用多元线性逐步回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床参数和生化指标比较 OD 组和 DM 组的性别、年龄、糖尿病病史、高血压病史、酗酒史、吸烟史、体重指数、收缩压、舒张压、空腹血糖、HbA1c 和血脂无显著差异。OD 组的体重、腰围、FINS、HOMA-IR、颈总动脉 IMT、C-RI、ESS 评分、AHI、氧减指数显著高于 DM 组 ($P < 0.01$)，睡眠最低氧饱和度 (LSaO₂) 低于 DM 组 ($P < 0.01$)，见表 1~3。

2.2 相关性分析 在 OD 组中，单因素相关分析显示，颈总动脉 IMT 与 AHI、体重、体重指数、腰围、lgFINS、lgHOMA-IR、C-RI、氧减指数呈正相关 ($P < 0.05$)，与 LSaO₂ 呈负相关 ($P < 0.01$)。而 C-RI 与 AHI ($r = 0.45$, $P < 0.01$)、氧减指数 ($r = 0.24$, $P = 0.03$) 呈显著正相关(表 4)。

2.3 多元线性逐步回归分析 校正了性别和年龄

后，以 IMT 作为因变量，以 AHI、LSaO₂、体重、体重指数、腰围、lgFINS、lgHOMA-IR、C-RI 为自变量进行多元逐步回归分析，结果显示：C-RI、AHI、和 lgFINS 是颈总动脉 IMT 的独立相关因素（表 5）。

3 讨论

OSAHS 是指在整晚睡眠过程中出现反复的气道部分梗阻(低通气)或完全梗阻(呼吸暂停)，并可伴有嗜睡等临床症状的一类临床综合征，这类患者发生心血管事件的风险显著升高。目前对于同时存在糖尿病和 OSAHS 人群的颈总动脉 IMT 变化的研究和认识较少。

本研究中，糖尿病合并 OSAHS 患者的 IMT 较单纯糖尿病患者更高，且颈总动脉 IMT 与 AHI 和氧减指数呈正相关，与 LSaO₂ 呈负相关。提示颈总动脉 IMT 与 OSAHS 的严重程度存在密切联系，OSAHS 越严重，则 IMT 越高。C-RI 是反映颈动脉血管阻力状况的指标，数值越高，表明血流阻力越大。既往研究显示，C-RI 与动脉粥样硬化及心血管疾病的发生密切相关^[4]。本研究中，C-RI 与 AHI 及氧减指数呈正相关，

表 1 两组患者临床参数比较

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	糖尿病 病程(年)	BMI(kg/m ²)	身高(cm)	体重(kg)
OD 组	42	22/20	59.67 ± 11.04	8.65 ± 2.32	26.35 ± 3.76	164.45 ± 7.84	71.50 ± 13.39
DM 组	33	18/15	57.82 ± 11.05	5.81 ± 2.23	25.24 ± 3.15	161.33 ± 10.22	64.67 ± 12.65
统计值			0.44	0.81	1.78	1.49	1.87
P 值			0.72	0.34	0.08	0.12	0.04
组别	例数	腰围(cm)	吸烟史 [n(%)]	酗酒史 [n(%)]	高血压病史 [n(%)]	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
OD 组	42	94.42 ± 10.96	13(31.0)	2(4.7)	27(64.3)	138.73 ± 15.62	83.82 ± 8.33
DM 组	33	88.04 ± 8.06	9(27.3)	3(9.1)	23(69.7)	134.37 ± 14.26	82.54 ± 7.26
统计值		2.64	0.75	1.09	0.46	1.29	0.50
P 值		0.01	0.39	0.28	0.50	0.20	0.62

注：OD 组：糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合症组；DM 组：单纯糖尿病组；BMI：体重指数；SBP：收缩压；DBP：舒张压；1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 两组患者生化指标比较

组别	例数	FPG (mmol/L)	FINS (mIU/L)	HOMA-IR	HbA1c(%)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
OD 组	42	10.58 ± 4.14	8.17 ± 4.35	3.72 ± 1.94	9.26 ± 2.34	1.62(1.04 ~ 2.67)	5.13 ± 0.92	1.28 ± 0.41	2.76 ± 0.83
DM 组	33	10.04 ± 4.20	5.88 ± 3.16	2.05 ± 1.12	9.10 ± 1.73	1.52(1.06 ~ 2.37)	5.24 ± 1.03	1.28 ± 0.38	2.89 ± 0.83
统计值		1.05	3.05	2.96	0.75	1.05	-0.77	0.10	-1.07
P 值		0.23	<0.01	<0.01	0.56	0.28	0.44	0.92	0.22

注：OD 组：糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合症组；DM 组：单纯糖尿病组；FPG：空腹血糖；FINS：空腹胰岛素；HOMA-IR：稳态模型评估-胰岛素抵抗指数；TC：总胆固醇；TG：甘油三酯；HDL-C：高密度脂蛋白-胆固醇；LDL-C：低密度脂蛋白-胆固醇

表 3 两组患者 PSG 与颈动脉超声结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ESS 评分	AHI(次/h)	ODI	LSaO ₂ (%)	C-RI	C-IMT(mm)
OD 组	42	8.86 ± 3.65	20.42 ± 14.55	21.14 ± 12.33	78.33 ± 9.38	0.72 ± 0.04	0.93 ± 0.14
DM 组	33	6.65 ± 3.77	2.15 ± 1.32	2.25 ± 1.12	84.89 ± 5.12	0.68 ± 0.05	0.83 ± 0.15
统计值		1.95	8.43	8.25	-7.38	3.50	2.81
P 值		0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注：OD 组：糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合症组；DM 组：单纯糖尿病组；PSG：多导睡眠仪监测；ESS：爱泼沃斯嗜睡量表；AHI：呼吸暂停低通气指数；ODI：氧减指数；LSaO₂：最低氧饱和度；C-RI：颈动脉阻力指数；C-IMT：颈动脉内膜中层厚度

表 4 OD 组 C-IMT 与其他临床参数的直线相关分析

指标	r 值	P 值
腰围	0.34	<0.01
体重	0.26	0.02
BMI	0.30	0.01
AHI	0.70	<0.01
ODI	0.47	<0.01
LSaO ₂	-0.44	<0.01
lgFINS	0.29	0.01
lgHOMA-IR	0.24	0.02
C-RI	0.49	<0.01

注: BMI: 体重指数; AHI: 呼吸暂停低通气指数; ODI: 氧减指数; LSaO₂: 最低氧饱和度; C-RI: 颈动脉阻力指数; C-IMT: 颈总动脉内膜中层厚度; lgFINS: 空腹胰岛素的对数值; lgHOMA-IR: 稳态模型评估-胰岛素抵抗指数的对数值; OD 组: 糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征

表 5 C-IMT 独立相关因素的多元线性回归分析

指标	B 值	SE 值	t 值	P 值
C-RI	0.35	0.03	4.51	<0.01
AHI	0.28	0.04	3.71	0.01
lgFINS	0.21	0.12	3.12	0.04
lgHOMA-IR	0.05	0.04	1.75	0.26
LSaO ₂	0.00	0.00	1.04	0.30
体重	0.00	0.00	0.11	0.92
体重指数	0.00	0.01	0.05	0.96
腰围	0.00	0.00	0.47	0.64

注: C-IMT: 颈动脉内膜中层厚度; C-RI: 颈动脉阻力指数; BMI: 体重指数; AHI: 呼吸暂停低通气指数; lgFINS: 空腹胰岛素的对数值; lgHOMA-IR: 稳态模型评估-胰岛素抵抗指数的对数值; LSaO₂: 最低氧饱和度

从另一方面提示, 糖尿病合并OSAHS患者睡眠呼吸紊乱的严重程度与大血管的血管阻力和动脉硬化都存在密切联系。

糖尿病患者大多存在胰岛素抵抗, 而OSAHS患者通常伴有显著的腹型肥胖, 体现为体重和腰围较一般人群显著增加, 这也增加了这些患者发生空腹高胰岛素血症和胰岛素抵抗的风险^[5]。在糖尿病合并OSAHS患者中, 高胰岛素血症加重了糖尿病患者原有的胰岛素抵抗, 可能进一步导致血糖升高。但Priou等^[6]对53例糖尿病患者的调查显示, 在初诊糖尿病人群中, OSAHS患者较单纯糖尿病患者的血糖水平更高, 而在已诊断糖尿病的患者中, 伴和不伴OSAHS的患者血糖水平无显著差异, 提示OSAHS可能对新诊断和未经治疗的2型糖尿病患者血糖影响更大。本研究中, OD组的FINS水平和胰岛素抵抗情况显著高于DM组, 但两组患者的血糖水平无显著差异。这可能是由于入组对象为住院患者, 血糖都在较高水平, 另外也可能由于患者均已明确诊断为糖尿病并经过降糖治疗所致。而高胰岛素血症本身也可刺激内皮细胞的增生, 这是这类患者IMT增厚的重要原因^[7]。另外有研究显示, OSAHS患者会发生一些诸如低氧血症、高碳酸血症、交感神经过

兴奋、氧化应激反应和高凝状态的病理生理性改变, 这些都可能是患者IMT增厚的病理生理机制^[8]。

目前公认LDL-C的升高是动脉粥样硬化最重要的危险因素^[9]。糖尿病与OSAHS患者均会出现不同程度的血脂升高。其中, 慢性间歇性缺氧引起的硬脂酰辅酶A去饱和酶的生成, 脂质过氧化及交感神经系统功能障碍可能是OSAHS患者发生脂代谢紊乱的重要机制^[10]。但在本研究中, 两组患者的血脂水平无显著差异, 这可能是由于糖尿病患者本身就存在脂代谢紊乱所致。从侧面提示了两种疾病并存的患者C-IMT增加的主要原因并非由血脂异常引起。

综上所述, 本研究显示了2型糖尿病人群中, 合并OSAHS的患者C-IMT更高。2型糖尿病合并OSAHS患者中, 睡眠呼吸暂停的严重程度、FINS水平和C-RI与颈动脉粥样硬化的发生、发展密切相关。

参 考 文 献

- [1] Briançon-Marjollet A, Weiszenstein M, Henri M, et al. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms [J]. Diabetol Metab Syndr, 2015, 7: 25. DOI: 10.1186/s13098-015-0018-3.
- [2] Drager LF, Polotsky VY, O'Donnell CP, et al. Translational approaches to understanding metabolic dysfunction and cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 309 (7): H1101-H1111. DOI: 10.1152/ajpheart.00094.2015.
- [3] Salepci B, Fidan A, Ketencı SC, et al. The effect of obstructive sleep apnea syndrome and snoring severity to intima-media thickening of carotid artery [J]. Sleep Breath, 2015, 19 (1): 239-246. DOI: 10.1007/s11325-014-1002-0.
- [4] Ciccone MM, Sciechitano P, Zito A, et al. Correlation between inflammatory markers of atherosclerosis and carotid intima-media thickness in obstructive sleep apnea [J]. Molecules, 2014, 19 (2): 1651-1662. DOI: 10.3390/molecules19021651.
- [5] Araújo Lda S, Fernandes JF, Klein MR, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with inflammation and insulin resistance, but not with blood pressure, plasma catecholamines, and endothelial function in obese subjects [J]. Nutrition, 2015, 31 (11-12): 1351-1357. DOI: 10.1016/j.nut.2015.05.017.
- [6] Priou P, Le Vaillant M, Meslier N, et al. Association between obstructive sleep apnea severity and glucose control in patients with untreated versus treated diabetes [J]. J Sleep Res, 2015, 24 (4): 425-431. DOI: 10.1111/jsr.12278.
- [7] Grima P, Guido M, Chiavaroli R, et al. Comparison of intima-media thickness and ophthalmic artery resistance index for assessing subclinical atherosclerosis in HIV-1-infected patients [J]. Cardiovasc Ultrasound, 2011, 9: 9. DOI: 10.1186/1476-7120-9-9.
- [8] Lind L, Wohlin M, Andren B, et al. The echogenicity of the intima-media complex in the common carotid artery is related to insulin resistance measured by the hyperinsulinemic clamp in elderly men [J]. Clin Physiol Funct Imaging, 2013, 33 (2): 137-142. DOI: 10.1111/cpf.12006.
- [9] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. Nature, 2011, 473 (7347): 317-325. DOI: 10.1038/nature10146.
- [10] Adedayo AM, Olafiranye O, Smith D, et al. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism [J]. Sleep Breath, 2014, 18 (1): 13-18. DOI: 10.1007/s11325-012-0760-9.