内分泌调控与代谢疾病 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003918

# 2 型糖尿病患者合并阻塞性睡眠呼吸暂停的研究进展

陈家祈，徐菁晗，刘添娇，王 丽，朴春丽
（广州中医药大学深圳医院（福田）内分泌科室，深圳 518000）

【摘 要】随着肥胖人群的增长及人口老龄化，2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）及阻塞性睡眠呼吸暂停（obstructive sleep apnea，OSA）的发病率不断上升，超过五成的 T2DM 患者合并 OSA。合并 OSA 的 T2DM 患者有较高的大血管、微血管并发症的发病风险，严重危害患者的生活质量，尽早识别合并 OSA 的 T2DM 患者可改善其预后。本文总结了 T2DM 合并 OSA 的病理机制、生物标志物和治疗措施的最新研究进展，为 T2DM 合并 OSA 的筛查和诊疗提供思路。

【关键词】2 型糖尿病；阻塞性睡眠呼吸暂停；发病机制；生物标志物；治疗
【中图分类号】R587.1 【文献标志码】A

# Research advances in type 2 diabetes mellitus with obstructive sleep apnea

*Chen Jiaqi，Xu Jinghan，Liu Tianjiao，Wang Li，Piao Chunli*
（*Department of Endocrinology，Shenzhen Hospital（Futian）of Guangzhou University of Chinese Medicine*）

**【Abstract】**With the increase in the obese population and the aging of the society，the incidence rates of type 2 diabetes mellitus（T2DM）and obstructive sleep apnea（OSA）continue to increase，and more than half of the patients with T2DM also suffer from OSA. T2DM patients with OSA have a higher risk of developing macrovascular and microvascular complications，which severely impairs their quality of life，and early identification of T2DM patients with OSA can improve their prognosis. This article summarizes the latest research advances in the pathogenesis，biomarkers，and treatment measures of T2DM with OSA，in order to provide insights for the screening，diagnosis，and treatment of T2DM with OSA.

**【Key words】**type 2 diabetes mellitus；obstructive sleep apnea；pathogenesis；biomarkers；treatment

阻塞性睡眠呼吸暂停（obstructive sleep apnea，OSA）是一种以夜间鼾声响亮且频率不规则、睡眠期间出现间歇性呼吸中断或憋醒为主要特点的睡眠呼吸障碍疾病[1]。OSA 为 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）常见共病之一，国外研究发现 T2DM 患者 OSA 发病率为 72.4%[2]，而我国 66.3% 住院 T2DM 患者合并 OSA[3]。肥胖为 T2DM 和 OSA 的共同危险因素。Foster GD 等[4]研究显示肥胖 T2DM 患者的 OSA 患病率达 86%，中心性肥胖可能在 OSA 引致的空腹葡萄糖受损及 T2DM 的机制中发挥关键作用[5]。OSA 合并 T2DM 会大幅增加患者心血管疾病的发病风险[6]，并促进糖尿病肾病[7]、糖尿病视网膜病变[8]、糖尿病周围神经病变[9]等并发症的发生发展，严重降低患者的生活质量。本文总结了 T2DM 合并 OSA 的发病机制、生物标志物及治疗方法的最新进展，为 T2DM 合并 OSA 的诊疗提供新思路。

**作者介绍：**陈家祈，Email：luciachankk@qq.com，研究方向：中医药治疗内分泌代谢病。
**通信作者：**朴春丽，Email：pcl2013@sina.cn。

**基金项目：**国家自然科学基金资助项目（编号：82374380）；深圳市“医疗卫生三名工程”资助项目（编号：SZZYSM202202010）；深圳市福田区卫生健康系统科研资助项目（编号：FTWS2022036）；广东省基础与应用基础研究资助项目（编号：2023A1515220236）。
**优先出版：**https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250825.1445.012（2025-08-26）

## 1 发病机制

### 1.1 OSA 对糖代谢的影响

间歇性低氧（intermittent hypoxia，IH）和睡眠片段化（sleep fragmentation，SF）是 OSA 的两大病理特征，也是导致 OSA 患者糖代谢紊乱的中介因素。IH 可直接影响肝脏、骨骼肌及脂肪组织等胰岛素靶器官，导致空腹血糖增高、肝葡萄糖输出增加、胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）和 β 细胞功能障碍等 T2DM 的典型特征[10]。SF 可导致饱腹感知障碍，胰岛素和胰高血糖素样肽 1 分泌受损，脂肪氧化减少，继而升高血糖[11]。OSA 导致糖代谢异常涉及 IH 和 SF 下多种机制的共同作用结果，包括交感神经系统激活、氧化应激、系统性炎症反应、下丘脑-垂体-肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrenal，HPA）轴激活、脂肪因子改变等。

1.1.1 交感神经系统激活 睡眠期间上气道阻塞伴随的高碳酸血症则可刺激动脉化学感受器，进一步提高交感神经的活性，交感神经系统的过度激活会导致儿茶酚胺过度释放，这种神经递质可通过多重机制影响糖代谢，包括干扰胰岛素介导的糖原生成过程，增加糖酵解，抑制胰岛素介导的葡萄糖摄取，降低外周组织对胰岛素的敏感性，诱导胰岛β细胞凋亡，减少胰岛素分泌[12]。交感神经系统过度激活可促进脂肪分解，提高循游离脂肪酸（free fatty acid，FFA）水平，加剧IR[13]。再者，交感神经系统介导的血管收缩能把葡萄糖和胰岛素从骨骼肌转移至代谢率较低的地方，减少机体葡萄糖摄取率[14]。

1.1.2 氧化应激 反复缺氧-再复氧的过程能促进脂质过氧化增加、减少抗氧化防御、增加活性氧（reactive oxygen species，ROS）的产生、增高循环白细胞中的超氧阴离子水平，破坏促氧化和抗氧化因子之间的平衡[15]。过量ROS可抑制骨骼肌和脂肪组织对胰岛素介导的葡萄糖摄取能力，并可能对内源性抗氧化酶水平相当较低的胰岛β细胞造成损害，介导IR和胰岛细胞凋亡[16]。

1.1.3 脂肪因子改变 OSA伴随的脂肪因子的改变是促使IR的重要因素。IH能直接上调脂肪细胞瘦素mRNA的表达，且通过激活交感神经系统和肾素-血管紧张素轴，提高血管紧张素Ⅱ水平，继而促进瘦素的合成和分泌[17]。高瘦素血症可诱导ROS的产生，促使氧化应激和炎症反应[18]。此外，IH可减少小鼠和3T3-L1脂肪细胞的脂联素分泌[19]。低水平的脂联素使机体胰岛素敏感性下降，与T2DM的发生发展相关。OSA患者睡眠期间的缺氧应激可促使抵抗素的产生，而抵抗素水平的升高可介导全身低度炎症反应[20]，诱发IR。脂肪因子卷曲相关蛋白5（secreted frizzled-related protein 5，Sfrp5）作为一种抗炎脂肪因子，肥胖、T2DM、OSA患者Sfrp5水平降低，与胰岛素抵抗参数和OSA严重程度呈负相关[21]。然而，IH和SF对各种脂肪因子的调控机制，以及这些脂肪因子在OSA相关糖脂代谢紊乱的作用仍需要进一步探究。

1.1.4 HPA轴激活 IH和SF对机体造成一种慢性、持续性的应激，引发HPA轴活性增加，增强促肾上腺皮质功能[22]。皮质醇和其他糖皮质激素通过加速肝脏和肌肉糖原分解、增加肝脏糖异生、减少外周组织由胰岛素介导的葡萄糖摄取和抑制胰岛β细胞的分泌功能等途径干扰糖代谢[23]。现有研究虽为OSA对HPA轴及其对血糖稳态的损害提供了间接证据，但HPA轴活性在OSA相关代谢紊乱的具体作用机制仍需要进一步阐明。

1.1.5 系统性炎症反应 OSA患者反复缺氧再复氧的过程可激活核因子κB（nuclear factor kappa B，NFκ-B）、缺氧诱导因子1α（hypoxia induced factor，HIF-1α）等炎症通路，引起M1型巨噬细胞的激活及极化，引起级联炎性反应[24]。促炎细胞因子可抑制脂肪组织和肌肉组织对葡萄糖的摄取，增加抗胰岛素激素水平，加速T2DM的发生发展[25]。

1.2 高血糖对OSA的影响

目前有关糖尿病患者中OSA的发生发展的研究较少，但有观点指出，糖尿病可能会加重OSA的严重程度，当中可能与糖尿病自主神经病变涉及的上呼吸道肌肉功能异常、中枢神经系统的呼吸调控失调和血糖控制不佳导致的炎症反应增加等相关[26]。慢性高血糖会诱发氧化应激和慢性低度炎症，从而导致结构性神经损伤和神经功能障碍[27]。未来需要透过纵向研究阐明糖尿病患者与非糖尿病患者在OSA发展方面是否存在差异，以明确糖尿病是否会增加OSA的发病风险。

1.3 IR对T2DM合并OSA的影响

IR是导致T2DM发病的基础，也是OSA诱发T2DM的重要因素。IR是一种以高血糖和代偿性高胰岛素血症为特征的病理状态。胰岛素在肝脏IR中虽无法抑制肝糖生成，但能持续刺激脂肪生成，从而导致高血糖、高脂血症和肝脏脂肪变性[28]。

IR使激素敏感性脂肪酶被激活，导致血浆FFA水平升高。持续高循环水平的FFA，加上饮食过量摄入脂肪，最终引发脂毒性[29]。IR与脂毒性会形成恶性循环，促进动脉粥样硬化[30]。IR及过量的脂质堆积还会激活c-Jun氨基末端激酶、IκB激酶β和NF-κB等炎症信号通路，促进肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）、白细胞介素6（interleukin 6，IL-6）、单核细胞趋化蛋白-1（monocyte chemoattractant protein-1，MCP-1）、瘦素和抵抗素等促炎细胞因子的生成，并降低脂联素水平[31]。IR继发的糖毒性和慢性低度炎症以及脂毒性导致的胰岛素信号传导异常相互关联，促进T2DM合并OSA糖代谢紊乱。

IR是引发糖尿病性血脂异常的主要原因[32]，而OSA患者伴有的血脂代谢紊乱，可能与慢性IH诱导的脂肪因子分泌异常，及其继发的炎性细胞因子过度表达导致的IR相关[33]。高胰岛素水平无法有效抑制肝细胞分泌极低密度脂蛋白胆固醇或降解载脂蛋白B，从而导致循环系统中甘油三酯（triglycerides，TG）水平升高。此外，IR相关的脂肪组织功能障碍促使FFA的释放，使高TG水平得以持续维持。高甘油三酯水平可导致脂蛋白脂肪酶活性下降，极低密度脂蛋白胆固醇的清除受损[34]。然而，IR对T2DM合并OSA血脂异常的作用机制有待验证。

在IR状态下，细胞蛋白质和脂质分子持续暴露于高糖环境，促使晚期糖基化终末产物（advanced glycation end products，AGEs）的形成。AGEs与AGE受体结合直接促进ROS生成，且能通过激活NADPH氧化酶、抑制内皮型一氧化氮合酶活性，进一步导致内皮功能障碍和减少一氧化氮（nitric oxide，NO）生成[35]。此外，IR使胰岛素的作用转向促进血管收缩和平滑肌细胞肥大，并过度激活丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）通路，促进血管重塑，升高氧化型低密度脂蛋白水平，进一步损害血管内皮功能，加速动脉粥样硬化的发展[36]。NO生物利用度的降

低，是肥胖和糖尿病相关血管阻力增加的主要因素，但该表现是否在T2DM-OSA-肥胖患者同样明显，或在T2DM、OSA以及T2DM合并OSA患者呈现进行性加重有待证实。

高胰岛素血症参与了血管病变的恶性循环，其中包括平滑肌细胞增殖、动脉粥样硬化形成、细胞钙超载以及肾脏钠重吸收增加[37]，并且可能协同激活MAPK通路和肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）[38]。高血糖状态会促进局部血管紧张素II和AGEs的形成，继而下调血管紧张素转换酶2，进一步导致RAAS的失衡。RAAS激活是OSA相关高血压的机制之一[39]，但IR介导的RAAS激活是否在T2DM合并OSA患者存在叠加效应仍需进一步探究。

## 2 T2DM合并OSA生物标志物

整夜多导睡眠监测是确诊OSA的金标准，但碍于时间、环境、成本等条件限制，不便用作社区大规模筛查及诊断合并OSA的T2DM患者。T2DM合并OSA涉及的氧化应激、慢性低度炎症反应、内皮功能障碍、脂肪因子改变等病理产物可能是潜在T2DM合并OSA诊断及反映疾病严重程度的生物标志物。

### 2.1 炎症标志物

OSA的IH会抑制细胞内HIF-1α降解，促使HIF-1α积聚活化[40]。张瑞等[41]研究显示，在校正年龄、性别后，T2DM合并OSA患者的血清HIF-1α水平与夜间平均氧饱和度呈负相关，提示血清HIF-1α可能成为T2DM患者OSA严重程度的生物标志物。血清甲壳质酶蛋白（chitin enzyme protein-40，YKL-40）为系统炎症标志物，Sun L等[42]研究表明血清YKL-40水平增加是T2DM合并OSA的独立风险因素，与患者的空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）、糖化血红蛋白（hemoglobin A1c，HbA1c）、体质指数（body mass index，BMI）、收缩压、TG、胰岛素抵抗指数、C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）呈正相关，提示血清YKL-40可作为预测T2DM患者合并OSA的风险。CRP和IL-6是典型炎症标志物，促红细胞生成素是HIF-1下游基因，Fleming WE等[43]研究表示，这些标志物或能用于预测T2DM患者合并OSA的风险。唾液酸（sialic acid，SA）较其他炎症指标变异度较小，较能准确评估疾病的炎症状态，李影等[44]研究发现，与单纯OSA患者相比，T2DM合并OSA患者血浆SA和CRP水平更高，提示两者是T2DM合并OSA患者的独立危险因素，且SA水平与OSA严重程度相关，SA或有助筛查T2DM中的OSA患者。汪书琴和胡涛[45]研究表明，与单纯T2DM相比，T2DM合并OSA患者Sestrin2、中性粒细胞与淋巴细胞比值（neutrophil-to-lymphocyte ratio，NLR）、血小板与淋巴细胞比值（platelet-to-lymphocyte ratio，PLR）水平更高。Sestrin2是应激诱导蛋白，与细胞氧化还原稳态相关[46]。NLR和PLR是间接反映全身炎症水平的标志物[47]，其水平与T2DM合并OSA的炎症状态及氧化应激水平相关，三者联合可以较准确的预测T2DM患者OSA的发生风险。龚淑兰等[48]研究显示T2DM合并OSA患者的血糖平均血糖波动幅度（mean amplitude of glucose excursion，MAGE）、血清炎症因子（IL-6、TNF-α、MCP-1）水平均高于单纯T2DM患者，故结合MAGE和血清炎症因子的变化可有助筛查T2DM合并OSA的患者。

### 2.2 氧化应激标志物

氧化应激是OSA合并T2DM重要病理机制之一。Guo Q等[49]研究指出，OSA氧化应激标志物硫氧还蛋白（thioredoxin，TRX）浓度与呼吸暂停低通气指数（apnea hypoxia index，AHI）成正比，与氧饱和度成反比，是反映OSA严重程度的标志物之一，或有助诊断潜在T2DM合并OSA患者。3-硝基酪氨酸（3-nitrotyrosine，3-NT）是蛋白质酪氨酸残基与ROS、活性氮等物质产生硝基化反应后的产物，被认为是氧化应激的标志物，曹冰等[50]等研究表示，与单纯T2DM相比，T2DM合并OSA患者3-NT明显增高，提示3-NT或有助识别潜在合并OSA的T2DM患者。

### 2.3 内皮功能障碍标志物

内皮细胞特异性分子1（endothelial cell specific molecule-1，ESM-1）是一种内皮细胞功能障碍标志物，与炎症、黏附分子表达增加相关，Kanbay A等[51]研究显示血清ESM-1水平与OSA及其严重程度独立相关，ESM-1可能是OSA患者早期血管内皮损伤的一种标志物。ESM-1亦可反映T2DM血糖控制情况[52]，提示血清ESM-1可能有助筛查合并OSA的T2DM的患者。侯玮琼等[53]发现T2DM合并OSA患者的血清可溶性血管细胞黏附分子1、内皮素-1、血管性血友病因子水平高于单纯T2DM患者，而AHI也与以上血管内皮损伤标志物水平呈正相关。可见，ESM-1及相关血管内皮损伤标志物参与T2DM和OSA的发展，检测上述因子或有助评估T2DM患者合并OSA的风险。

### 2.4 脂肪因子

鸢尾素是一种新型的肌肉因子和脂肪因子，可促进白色脂肪组织转化为米色脂肪组织，调节能量代谢[54]。肥胖抑制素是延缓胃排空、抑制脂肪细胞增殖和分化、降低食欲的脂肪因子[55]。摄食抑制因子-1可通过交感神经系统激活脂肪组织中的脂质动员和肌肉中的脂肪酸氧化，调节体质量[56]。趋化素为促进脂肪细胞分化及成熟脂肪细胞代谢的新型脂肪因子[57]。上述因子在调控脂肪细胞代谢发挥重要作用，或共同参与了T2DM和OSA的发生。与非OSA的T2DM患者相比，合并OSA的T2DM患者血清鸢尾素、肥胖抑制素明显下降，而摄食抑制因子-1、趋化素明显增高[50,58]。临床可考虑对T2DM中潜在OSA患者进行有关因子的检测，以尽早制定针对性的干预措施。

### 2.5 微核糖核酸

微核糖核酸（microRNAs，miRNA）亦有助于T2DM合并OSA的风险评估。Uchiyama T等[59]研究显示IH通过下调miR-203，诱导肝因子硒蛋白P和肝癌-肠道-胰腺/胰腺炎相

关蛋白的上调，加重肝脏IR。Takasawa S等[60]发现IH能上调了肌因子IL-8、骨连接蛋白和肌连接蛋白的mRNA水平，诱导肌肉组织的促炎表型，导致骨骼肌IR。此外，IH可导致3T3-L1小鼠和SW872脂肪细胞的miR-452表达下调，升高抵抗素、TNF-α和C-C基序趋化因子配体-2水平，继而促使巨噬细胞聚集，加剧炎症反应，降低胰岛素敏感性[61]。林浩辉等[62]研究表明，miR-24、血糖参数及C肽水平在健康人群、OSA和OSA合并肥胖患者中持续升高，提示miR-24或与OSA介导的胰岛β细胞障碍相关。何金花等[63]研究表明，T2DM合并OSA患者血清miR-34a表达明显上调，沉默信息调节因子-1（sirtuin-1，SIRT-1）表达明显下调，二者联合诊断的ROC曲线下的面积（area under the curve，AUC）为0.935，为T2DM合并OSA的临床诊断提供重要参考依据。因此，miR-203、miR-452、miR-24、miR-34a或可用于筛查或诊断合并OSA的T2DM患者。

### 2.6 代谢组学和微生物组学标志物

代谢组学和微生物组学产物对于识别潜在T2DM合并OSA患者具有一定的参考价值。BCAAs与线粒体功能障碍相关，是IR的生物标志物，Xu HJ等[64]代谢组学研究结果表示，与健康人群、单纯鼾症相比，OSA患者的支链氨基酸（branch chain amino acids，BCAAs）表达明显增加，提示BCAAs可能是OSA合并T2DM患者的代谢物。Lebkuchen A等[65]发现，OSA患者的脱氧糖、2,6-二苯基-1,7-二氢二吡咯并[2,3-b:3′,2′-e]吡啶、9-十六碳烯酸、花生四烯酸明显增加，5,5′-联苯二甲酸酐和L-谷氨酰胺水平下降，提示这些与葡萄糖代谢和炎症相关的差异代谢物可用以预测OSA患者代谢紊乱的风险。

微生物组学方面，Tang SS等[66]1项T2DM合并OSA的肠道菌群研究结果表示，与T2DM组相比，T2DM合并OSA组的粪杆菌、真杆菌和毛缕菌科水平下降，而放线菌水平增加，这些变化与T2DM合并OSA组中的同型半胱氨酸、CRP、空腹血糖、HbA1c、AHI、平均氧饱和度以及胰岛素抵抗指数明显相关。也有研究表明，拥有普雷沃菌肠型的患者易患OSA[67]，普雷沃菌以及产生短链脂肪酸的细菌、脂多糖、乳酸菌、拟杆菌、双歧杆菌等，也与肥胖和T2DM有关[68]，故OSA患者的部分微生物组特征可能与肥胖和T2DM患者相同。有关T2DM合并OSA的独特微生物组特征有待进一步探究。

## 3 治疗措施

现代医学虽然对T2DM合并OSA的发病机制有所认识，但目前国内外对于T2DM合并OSA尚无根治性治疗手段，主要通过在生活方式干预的基础上，合用T2DM和OSA的治疗措施。OSA的主要治疗重点是通过机械方法，如持续气道正压通气（continuous positive airway pressure，CPAP）、下颌前移装置（mandibular advancement device，MAD）或上气道手术等，来防止睡眠期间上气道塌陷。T2DM主要选择具有减重及心血管获益的降糖药物。

### 3.1 OSA治疗措施

CPAP是OSA主要治疗措施，CPAP通过改善夜间缺氧状态，对血糖控制有正面作用。Herth J等[69]研究显示，CPAP治疗可明显降低HbA1c，而HbA1c的降低与每晚CPAP使用时间明显相关。除了患者依从性外，CPAP对T2DM患者血糖控制的效果还取决于患者基线血糖控制情况、性别、治疗时机及周期、伴随药物使用[70]等混杂因素影响。尽管目前有关CPAP对T2DM合并OSA患者血糖变异度、胰岛功能、IR程度的影响缺乏高级别的循证医学证据，但正规的CPAP治疗一定程度上有利于患者的糖代谢，特别对于中重度OSA患者，每晚规律使用CPAP治疗4 h或以上，持续治疗周期达3个月以上，同时积极配合减重锻炼时获益最大[71]。

血压方面，Lam JCM等[72]研究表明，对于合并中重度OSA的T2DM患者，3个月的CPAP治疗能降低其收缩压和舒张压。血脂方面，Myhill PC等[73]研究结果表示，不论早期（确诊1周内）或晚期（确诊1~2个月后）启动CPAP，患者3个月CPAP治疗后的血脂水平未有明显变化。但该研究纳入的患者约八成正接受降脂药物治疗，基线血脂控制较理想，这可能是研究阴性结果的原因。目前尚未有充分循证医学证据证实长期CPAP治疗对OSA合并T2DM糖脂代谢、血压的影响，但CPAP仍可作为改善患者血糖、血压、血脂水平的辅助治疗，以降低发生CVD的风险。

CPAP虽被国内外各大指南推荐为中重度OSA患者的首选疗法，但仍存在一定的局限性。成本高和依从性差是CPAP的主要障碍。研究表明10%~14%患者在接受CPAP治疗后仍存在日间嗜睡的现象[74]。MAD可能是CPAP的一种经济、可行的替代方案。但目前有关MAD对OSA合并T2DM患者影响的研究较少，Baslas V等[75]研究发现，在合并各个程度OSA的T2DM患者中，MAD皆能降低其AHI、艾普沃斯嗜睡量表（Epworth sleepiness scale，ESS）及柏林睡眠质量问卷评分，同时还能明显降低轻中度OSA患者的HbA1c。今后仍需就CPAP与MAD在治疗T2DM合并OSA的疗效进行比较。

其他针对OSA的治疗手段包括悬雍垂软腭咽成型术、激光和射频消融术、下颌骨前移与舌骨悬吊术等上气道手术[76]，但由于手术创伤较大、费用较高等原因无法大范围推广。

### 3.2 生活方式干预

肥胖是迄今为止OSA和T2DM最强的危险因素，也是OSA与T2DM中最关键的混杂因素，故生活方式干预是T2DM合并OSA的基础。来自威斯康星睡眠队列研究[77]和睡眠心脏健康研究[78]的流行病学数据显示，通过生活方式干预减轻体质量对改变上气道的结构和功能有正面影响，可降低OSA的严重程度，并提高睡眠质量和日间功能表现。在T2DM患者中，对未经治疗的OSA启动CPAP治疗，并以生活方式干预作为辅助手段，不仅能够实现OSA的治疗目标，还

可以通过减轻间歇性低氧血症和睡眠中断改善血糖代谢，更好的控制血糖，降低心血管疾病风险[79]。

3.3 降糖药物

肥胖常伴随T2DM合并OSA患者，增加心血管疾病风险，这为具有心血管获益及减重效果的钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂（sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors，SGLT2i）和胰高糖素样肽-1受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonists，GLP-1RA）类抗糖尿病药物使用提供依据。

近年多项研究表明，SGLT2i可改善OSA患者呼吸暂停和低通气情况，为合并T2DM的OSA患者带来获益。Sawada K等[80]研究显示，T2DM合并OSA患者经SGLT2i干预后，HbA1c、AHI、体质量、BMI降低，但血压无明显变化。Furukawa S等[81]前瞻性研究发现，T2DM合并睡眠呼吸障碍（sleep disorder breathing，SDB）的患者经达格列净干预24周后，FBG、HbA1c、TG、低密度脂蛋白胆固醇下降，中重度SDB患者的氧减指数（oxygen desaturation index，ODI）改善了3%，但对轻度SDB患者ODI改善不显。Tang Y等[82]纳入新确诊OSA合并T2DM患者的随机对照研究（randomized controlled trial，RCT）发现，与对照组相比，患者经二甲双胍联合达格列净治疗24周后，HbA1c、胰岛素抵抗指数、BMI、TG、血压较低，高密度脂蛋白胆固醇水平较高，且患者治疗后AHI、ESS下降、最低氧饱和度增加。但Kusunoki M等[83]研究发现T2DM合并OSA患者在CPAP基础上配合SGLT2i治疗3个月后，虽然AHI较基线明显下降，但HbA1c与基线相比均无明显变化。此外，SGLT2i组治疗后体质量和BMI明显增加，而非SGLT2i组则无明显变化，提示CPAP联合SGLT2i或会导致患者体质量增加。但该项研究非RCT设计，证据强度较弱。

GLP-1RA是一种常用于肥胖T2DM的降糖药物，GLP-1RA相关的体质量减轻，尤其是内脏脂肪含量的降低，可改善OSA的严重程度及相关症状[84]。Jiang WL等[85]纳入中重度OSA合并T2DM的患者的RCT表明，与对照组相比，利拉鲁肽联合CPAP治疗12周可明显降低患者AHI、BMI和平均收缩压，且未有明显增加胃肠道、低血糖、皮炎等不良反应。可见，SGLT2i及GLP-1RA将是在“肥胖-OSA-T2DM”三联征治疗上具有应用前景的药物。但目前有关SGLT2i和GLP-1RA对T2DM合并OSA的研究相对有限，今后需要通过大样本、多中心的RCT和优化的纵向研究验证两者联合、单独使用、在配合CPAP基础上对T2DM合并OSA的作用。

二甲双胍是治疗T2DM的一线用药，Zunica ERM等[86]先导性研究显示二甲双胍治疗可有效纠正中重度OSA患者葡萄糖稳态失衡和骨骼肌线粒体功能衰退，提示二甲双胍或有助干预OSA诱导的糖代谢异常。目前国内单纯二甲双胍治疗T2DM合并OSA的RCT较少，证据强度较弱[87]，近年有国内学者评价二甲双胍联用SGLT2i[88]或GLP-1RA[89]治疗T2DM合并OSA的效用，但相关证据级别较低。未来需要通过大样本、多中心、长随访的RCT评价以上降糖药物联合或单独使用对T2DM合并OSA患者的疗效及安全性。

综上，对于广大T2DM合并OSA患者而言，在生活方式干预基础上，配合具有减重心血管获益的抗糖尿病药物以及CPAP治疗，积极进行血糖控制及体质量管理，降低并发症的风险，是T2DM合并OSA治疗的重要组成部分。

## 4 结 语

OSA作为T2DM的独立危险因素，对T2DM发生发展具有重要影响。研究表明，交感神经系统激活、氧化应激、系统性炎症反应、下丘脑-垂体-肾上腺轴激活、脂肪因子改变等是OSA导致糖代谢紊乱的作用途径。及早发现及干预T2DM合并OSA对改善疾病预后具有重要意义，T2DM和OSA共同病理机制下的产物有助识别潜在合并OSA的T2DM患者，并有望成为预测T2DM患者发生OSA的生物标志物。生活方式干预是T2DM合并OSA的重要一环，可有效延缓疾病的进展，在此基础上联合降糖药物及CPAP，对T2DM合并OSA具有明显的治疗获益。

## 参 考 文 献

[1] Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American academy of sleep medicine clinical practice guideline[J]. J Clin Sleep Med, 2017, 13(3): 479-504.

[2] Fallahi A, Jamil DI, Karimi EB, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(4): 2463-2468.

[3] Zhang PH, Zhang R, Zhao F, et al. The prevalence and characteristics of obstructive sleep apnea in hospitalized patients with type 2 diabetes in China[J]. J Sleep Res, 2016, 25(1): 39-46.

[4] Foster GD, Sanders MH, Millman R, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2009, 32(6): 1017-1019.

[5] Chen ST, Wang JL, Wang JP, et al. Obesity as a mediator linking sleep-disordered breathing to both impaired fasting glucose and type 2 diabetes[J]. Sleep Breath, 2023, 27(3): 1067-1080.

[6] Labarca G, Dreyse J, Salas C, et al. Risk of mortality among patients with moderate to severe obstructive sleep apnea and diabetes mellitus: results from the SantOSA cohort[J]. Sleep Breath, 2021, 25(3): 1467-1475.

[7] Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, et al. Obstructive sleep apnea and diabetic nephropathy: a cohort study[J]. Diabetes Care, 2013, 36(11): 3718-3725.

[8] Altaf QA, Dodson P, Ali A, et al. Obstructive sleep apnea and retinopathy in patients with type 2 diabetes. a longitudinal study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(7): 892-900.

[9] Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, et al. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 dia-

betes[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(5): 434-441.

[10] Uchiyama T, Ota H, Ohbayashi C, et al. Effects of intermittent hypoxia on cytokine expression involved in insulin resistance[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 12898.

[11] Hursel R, Rutters F, Gonnissen HKJ, et al. Effects of sleep fragmentation in healthy men on energy expenditure, substrate oxidation, physical activity, and exhaustion measured over 48 h in a respiratory chamber[J]. Am J Clin Nutr, 2011, 94(3): 804-808.

[12] Avogaro A, Toffolo G, Valerio A, et al. Epinephrine exerts opposite effects on peripheral glucose disposal and glucose-stimulated insulin secretion. A stable label intravenous glucose tolerance test minimal model study[J]. Diabetes, 1996, 45(10): 1373-1378.

[13] Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism[J]. Diabetologia, 2000, 43(5): 533-549.

[14] Kumar GK, Rai V, Sharma SD, et al. Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla *via* oxidative stress[J]. J Physiol, 2006, 575(Pt 1): 229-239.

[15] Farías JG, Herrera EA, Carrasco-Pozo C, et al. Pharmacological models and approaches for pathophysiological conditions associated with hypoxia and oxidative stress[J]. Pharmacol Ther, 2016, 158: 1-23.

[16] Zeng S, Wang YY, Ai L, et al. Chronic intermittent hypoxia-induced oxidative stress activates TRB3 and phosphorylated JNK to mediate insulin resistance and cell apoptosis in the pancreas[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2024, 51(3): e13843.

[17] Kim S, Whelan J, Claycombe K, et al. Angiotensin II increases leptin secretion by 3T3-L1 and human adipocytes *via* a prostaglandin-independent mechanism[J]. J Nutr, 2002, 132(6): 1135-1140.

[18] Berger S, Polotsky VY. Leptin and leptin resistance in the pathogenesis of obstructive sleep apnea: a possible link to oxidative stress and cardiovascular complications[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 5137947.

[19] He Q, Yang QC, Zhou Q, et al. Effects of varying degrees of intermittent hypoxia on proinflammatory cytokines and adipokines in rats and 3T3-L1 adipocytes[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e86326.

[20] Yamamoto Y, Fujiuchi S, Hiramatsu M, et al. Resistin is closely related to systemic inflammation in obstructive sleep apnea[J]. Respiration, 2008, 76(4): 377-385.

[21] Hu ZP, Deng HC, Qu H. Plasma SFRP5 levels are decreased in Chinese subjects with obesity and type 2 diabetes and negatively correlated with parameters of insulin resistance[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 99(3): 391-395.

[22] Chopra S, Rathore A, Younas H, et al. Obstructive sleep apnea dynamically increases nocturnal plasma free fatty acids, glucose, and cortisol during sleep[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(9): 3172-3181.

[23] Antomagesh F, Rajeswari JJ, Vijayan MM. Chronic Cortisol elevation restricts glucose uptake but not insulin responsiveness in zebrafish skeletal muscle[J]. Gen Comp Endocrinol, 2023, 336: 114231.

[24] Díaz-García E, García-Tovar S, Alfaro E, et al. Inflammasome activation: a keystone of proinflammatory response in obstructive sleep apnea[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(11): 1337-1348.

[25] Zhao L, Liu Y, Wang XR. TNF-α promotes insulin resistance in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(6): 568.

[26] Keller T, Hader C, De Zeeuw J, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: the effect of diabetes and autonomic neuropathy[J]. J Physiol Pharmacol, 2007, 58 Suppl 5: S313-S318.

[27] Baum P, Toyka KV, Blüher M, et al. Inflammatory mechanisms in the pathophysiology of diabetic peripheral neuropathy (DN)-new aspects[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10835.

[28] Wu XD, Chen KY, Williams KJ. The role of pathway-selective insulin resistance and responsiveness in diabetic dyslipoproteinemia[J]. Curr Opin Lipidol, 2012, 23(4): 334-344.

[29] Yazıcı D, Sezer H. Insulin resistance, obesity and lipotoxicity[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 960: 277-304.

[30] Chen LG, Chen XW, Huang X, et al. Regulation of glucose and lipid metabolism in health and disease[J]. Sci China Life Sci, 2019, 62(11): 1420-1458.

[31] Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance[J]. Cell Metab, 2012, 15(5): 635-645.

[32] Wu LY, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia[J]. Metabolism, 2014, 63(12): 1469-1479.

[33] 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.

[34] Bahiru E, Hsiao R, Phillipson D, et al. Mechanisms and treatment of dyslipidemia in diabetes[J]. Curr Cardiol Rep, 2021, 23(4): 26.

[35] Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. The RAGE axis: a fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature[J]. Circ Res, 2010, 106(5): 842-853.

[36] Cook S, Scherrer U. Insulin resistance, a new target for nitric oxide-delivery drugs[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2002, 16(6): 441-453.

[37] da Silva AA, do Carmo JM, Li X, et al. Role of hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: metabolic syndrome revisited[J]. Can J Cardiol, 2020, 36(5): 671-682.

[38] Zhou MS, Schulman IH, Raij L. Vascular inflammation, insulin resistance, and endothelial dysfunction in salt-sensitive hypertension: role of nuclear factor kappa B activation[J]. J Hypertens, 2010, 28(3): 527-535.

[39] Wang Y, Li CX, Lin YN, et al. The role of aldosterone in OSA and OSA-related hypertension[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 12: 801689.

[40] Prabhakar NR, Peng YJ, Nanduri J. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea[J]. J Clin Invest, 2020, 130(10): 5042-5051.

[41] 刘盈睿，王嘉仪，王业沣，等. 糖皮质激素诱导转录物1在糖尿病小鼠认知功能障碍中的作用及机制[J]. 中山大学学报(医学科学版)，2025，46(5)：826-835.

Liu YR, Wang JY, Wang YF, et al. Role and mechanism of glucocorticoid-induced transcript 1 in cognitive dysfunction of diabetic mice[J]. J Sun Yat Sen Univ Med Sci, 2025, 46(5): 826-835.

[42] Sun L, Liu JY, Li LR. Serum YKL-40 levels are associated with

type 2 diabetes mellitus in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(3): 8919-8925.

[43] Fleming WE, Holty JC, Bogan RK, et al. Use of blood biomarkers to screen for obstructive sleep apnea[J]. Nat Sci Sleep, 2018, 10: 159-167.

[44] 李 影，郑玉龙，万玉峰，等. 唾液酸、C反应蛋白对阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征合并2型糖尿病的影响[J]. 中国现代医学杂志，2022，32(5)：75-79.

Li Y, Zheng YL, Wan YF, et al. Effect of serum sialic acid and C-reactive protein on patients with obstructive sleep apnea syndrome and type 2 diabetes mellitus[J]. China J Mod Med, 2022, 32(5): 75-79.

[45] 汪书琴，胡 涛. 2型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者Sestrin2、NLR、PLR水平变化及与胰岛素抵抗的相关性[J]. 中国现代医药杂志，2023，25(2)：20-25.

Wang SQ, Hu T. Correlation between serum Sestrin2, NLR, PLR levels and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome patients[J]. Mod Med J China, 2023, 25(2): 20-25.

[46] Gong LN, Wang ZZ, Wang ZG, et al. Sestrin2 as a potential target for regulating metabolic-related diseases[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 751020.

[47] El-Gazzar AG, Kamel MH, Elbahnasy OKM, et al. Prognostic value of platelet and neutrophil to lymphocyte ratio in COPD patients[J]. Expert Rev Respir Med, 2020, 14(1): 111-116.

[48] 龚淑兰，吕 晔，王 琳. 2型糖尿病并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与炎症相关性研究分析[J]. 中外医疗，2023，42(14)：5-8.

Gong SL, Lü Y, Wang L. Correlation between type 2 diabetes mellitus and obstructive sleep apnea syndrome and inflammation[J]. China Foreign Med Treat, 2023, 42(14): 5-8.

[49] Guo Q, Wang Y, Li QY, et al. Levels of thioredoxin are related to the severity of obstructive sleep apnea: based on oxidative stress concept[J]. Sleep Breath, 2013, 17(1): 311-316.

[50] 曹 冰，王 莉，邢钰敏，等. 2型糖尿病患者血清鸢尾素、摄食抑制因子-1、3-硝基酪氨酸水平与糖脂代谢和阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的关系研究[J]. 现代生物医学进展，2022，22(20)：3887-3891，3907.

Cao B, Wang L, Xing YM, et al. Relationship study between serum irisin, nesfatin-1 and 3-nitrotyrosine levels in patients with type 2 diabetes mellitus and glucose and lipid metabolism and obstructive sleep apnea hypopnea syndrome[J]. Prog Mod Biomed, 2022, 22(20): 3887-3891, 3907.

[51] Kanbay A, Ceylan E, Köseoğlu Hİ, et al. Endocan: a novel predictor of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome[J]. Clin Respir J, 2018, 12(1): 84-90.

[52] Klisic A, Kavaric N, Stanisic V, et al. Endocan and a novel score for dyslipidemia, oxidative stress and inflammation (DOI score) are independently correlated with glycated hemoglobin ($HbA_{1c}$) in patients with prediabetes and type 2 diabetes[J]. Arch Med Sci, 2019, 16(1): 42-50.

[53] 侯玮琼，杨勋超，姜 北，等. 2型糖尿病合并OSAS患者AHI与血管损伤标志物的相关性[J]. 安徽医学，2022，43(10)：1157-1161.

Hou WQ, Yang XC, Jiang B, et al. Correlation between AHI and vascular injury markers in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with OSAS[J]. Anhui Med J, 2022, 43(10): 1157-1161.

[54] Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(6): 324-337.

[55] Cowan E, Burch KJ, Green BD, et al. Obestatin as a key regulator of metabolism and cardiovascular function with emerging therapeutic potential for diabetes[J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(14): 2165-2181.

[56] Liu Y, Chen X, Qu Y, et al. Central nesfatin-1 activates lipid mobilization in adipose tissue and fatty acid oxidation in muscle *via* the sympathetic nervous system[J]. Biofactors, 2020, 46(3): 454-464.

[57] Buechler C, Feder S, Haberl EM, et al. Chemerin isoforms and activity in obesity[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(5): 1128.

[58] 刘亚男，何 宁，勾 璇. 2型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清Chemerin、Nesfatin-1、Obestatin的检测水平及意义[J]. 临床和实验医学杂志，2021，20(24)：2614-2617.

Liu YN, He N, Gou X. Detection levels and significance of serum Chemerin, Nesfatin-1 and Obestatin in patients with type 2 diabetes mellitus complicated obstructive sleep apnea hypopnea syndrome[J]. J Clin Exp Med, 2021, 20(24): 2614-2617.

[59] Uchiyama T, Ota H, Itaya-Hironaka A, et al. Up-regulation of *selenoprotein P* and *HIP/PAP* mRNAs in hepatocytes by intermittent hypoxia *via* down-regulation of miR-203[J]. Biochem Biophys Rep, 2017, 11: 130-137.

[60] Takasawa S, Shobatake R, Itaya-Hironaka A, et al. Upregulation of IL-8, osteonectin, and myonectin mRNAs by intermittent hypoxia *via* OCT1- and NRF2-mediated mechanisms in skeletal muscle cells[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(24): 6019-6031.

[61] Uchiyama T, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, et al. Intermittent hypoxia up-regulates *CCL2*, *RETN*, and *TNFα* mRNAs in adipocytes *via* down-regulation of miR-452[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(8): 1960.

[62] 林浩辉，苏 杰，郑伟强，等. 基于miRNA-24表达探讨阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者胰岛β细胞功能受损状况的研究[J]. 江西医药，2021，56(9)：1358-1361.

Lin HH, Su J, Zheng WQ, et al. A study on the impairment of pancreatic βcell function in patients with obstructive sleep apnea syndrome based on miRNA-24 expression[J]. Jiangxi Med J, 2021, 56(9): 1358-1361.

[63] 何金花，刘丹枫，高丽娟，等. 2型糖尿病合并OSAHS患者miR-34a、SIRT1水平的检测及意义[J]. 国际检验医学杂志，2021，42(8)：1006-1009.

He JH, Liu DF, Gao LJ, et al. Detection and significance of miR-34a and SIRT1 levels in patients with type 2 diabetes mellitus combined with OSAHS[J]. Int J Lab Med, 2021, 42(8): 1006-1009.

[64] Xu HJ, Zheng XJ, Qian YJ, et al. Metabolomics profiling for obstructive sleep apnea and simple snorers[J]. Sci Rep, 2016, 6: 30958.

[65] Lebkuchen A, Carvalho VM, Venturini G, et al. Metabolomic and lipidomic profile in men with obstructive sleep apnoea: implications for diagnosis and biomarkers of cardiovascular risk[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11270.

[66] Tang SS, Liang CH, Liu YL, et al. Intermittent hypoxia is involved in gut microbial dysbiosis in type 2 diabetes mellitus and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(21):2320-2333.

[67] Ko CY, Fan JM, Hu AK, et al. Disruption of sleep architecture in *Prevotella enterotype* of patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. Brain Behav, 2019, 9(5):e01287.

[68] Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(5):279-297.

[69] Herth J, Sievi NA, Schmidt F, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy on glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Respir Rev, 2023, 32(169):230083.

[70] Labarca G, Reyes T, Jorquera J, et al. CPAP in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis[J]. Clin Respir J, 2018, 12(8):2361-2368.

[71] Veasey SC, Rosen IM. Obstructive sleep apnea in adults[J]. N Engl J Med, 2019, 380(15):1442-1449.

[72] Lam JCM, Lai AYK, Tam TCC, et al. CPAP therapy for patients with sleep apnea and type 2 diabetes mellitus improves control of blood pressure[J]. Sleep Breath, 2017, 21(2):377-386.

[73] Myhill PC, Davis WA, Peters KE, et al. Effect of continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnea[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(11):4212-4218.

[74] Gasa M, Tamisier R, Launois SH, et al. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure[J]. J Sleep Res, 2013, 22(4):389-397.

[75] Baslas V, Chand P, Jurel SK, et al. A pilot study to determine the effect of three months of oral appliance therapy using a mandibular advancement device on HbA1c in subjects with type 2 diabetes mellitus and obstructive sleep apnea[J]. J Prosthodont, 2019, 28(3):271-275.

[76] Quah B, Sng TJH, Yong CW, et al. Orthognathic surgery for obstructive sleep apnea[J]. Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2023, 35(1):49-59.

[77] Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing[J]. JAMA, 2000, 284(23):3015-3021.

[78] Newman AB, Foster G, Givelber R, et al. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(20):2408-2413.

[79] Shechter A, Foster GD, Lang W, et al. Effects of a lifestyle intervention on REM sleep-related OSA severity in obese individuals with type 2 diabetes[J]. J Sleep Res, 2017, 26(6):747-755.

[80] Sawada K, Karashima S, Kometani M, et al. Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes[J]. Endocr J, 2018, 65(4):461-467.

[81] Furukawa S, Miyake T, Senba H, et al. The effectiveness of dapagliflozin for sleep-disordered breathing among Japanese patients with obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. Endocr J, 2018, 65(9):953-961.

[82] Tang Y, Sun Q, Bai XY, et al. Effect of dapagliflozin on obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes: a preliminary study[J]. Nutr Diabetes, 2019, 9(1):32.

[83] Kusunoki M, Hisano F, Wakazono N, et al. Effect of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor on the initiation of continuous positive airway pressure therapy in type 2 diabetic patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. J Clin Med Res, 2021, 13(10/11):497-501.

[84] Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS, et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in the management of obstructive sleep apnea in individuals without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials[J]. Sleep Med, 2025, 129:40-44.

[85] Jiang WL, Li WG, Cheng J, et al. Efficacy and safety of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and severe obstructive sleep apnea[J]. Sleep Breath, 2023, 27(5):1687-1694.

[86] Zunica ERM, Heintz EC, Dantas WS, et al. Effects of metformin on glucose metabolism and mitochondrial function in patients with obstructive sleep apnea: a pilot randomized trial[J]. Physiol Rep, 2024, 12(3):e15948.

[87] 王晓依，张　桢，韩洁，等. 卡格列净联合德谷胰岛素利拉鲁肽、吡格列酮二甲双胍治疗肥胖T2DM效果及对胰岛素敏感性影响[J]. 中华内分泌外科杂志，2024，18(5)：728-732.

Wang XY, Zhang Z, Han J, et al. Effect of cagglinide combined with degulin liraglutide and pioglitazone metformin on obese T2DM and its influence on insulin sensitivity[J]. Chin J Endocr Surg, 2024, 18(5):728-732.

[88] 卢　琳，何　杰，李培培，等. 达格列净联合二甲双胍治疗肥胖2型糖尿病合并OSAS疗效及安全性的Meta分析[J]. 疑难病杂志，2020，19(8)：778-784.

Lu L, He J, Li PP, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of dapagliflozin combined with metformin in the treatment of obese type 2 diabetes mellitus with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Chin J Difficult Complicat Cases, 2020, 19(8):778-784.

[89] 常红叶，徐晓静，杨爱霞，等. 二甲双胍联合贝那鲁肽治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征合并2型糖尿病临床疗效[J]. 中国现代医药杂志，2021，23(5)：41-43.

Chang HY, Xu XJ, Yang AX, et al. Clinical efficacy of metformin combined with benadrutide in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome complicated with type 2 diabetes mellitus[J]. Mod Med J China, 2021, 23(5):41-43.

（收稿：2025-03-12；修回：2025-06-10；录用：2025-06-20）

（责任编辑：曾　玲）

本文引用格式：

陈家祈，徐菁晗，刘添娇，等. 2型糖尿病患者合并阻塞性睡眠呼吸暂停的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(10)：1309-1316.