

中华医学会糖尿病学分会 关于成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)诊疗的共识

中华医学会糖尿病学分会

要点概述

- 命名:成人隐匿性自身免疫糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults),英文缩略词 LADA
- 流行病学:多中心调查(LADA China)结果显示:中国成人初诊 2 型糖尿病患者中 18 岁以上 LADA 患病率为 6.1%,30 岁以上为 5.9%;北方地区高于南方。我国 LADA 患病率在全球处于较高水平
- 遗传学特征:LADA 患者可同时存在 1 型和 2 型糖尿病的某些易感基因。在中国人群中,HLA-DQ 易感基因型频率呈现由经典 1 型糖尿病、LADA 向 2 型糖尿病的递减趋势,其中最常见易感基因单体型为 DQA1 * 03-DQB1 * 0303 及 DQA1 * 03-DQB1 * 0401,有别于高加索人群
- 免疫反应:LADA 的体液免疫反应主要表现为血液循环中存在胰岛自身抗体,包括谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、蛋白酪氨酸磷酸酶 2 抗体(IA-2A)、胰岛素自身抗体(IAA)及锌转运体 8 抗体(ZnT8A)等,其中 GADA 阳性最常见。由于受 LADA 诊断标准、筛查人群、抗体检测方法及阳性阈值、种族等不同因素的影响,这些抗体在糖尿病中的阳性率不同。抗体联合检测可以提高 LADA 的检出率
- 与其他自身免疫性疾病的关系:LADA 及经典 1 型糖尿病均易伴自身免疫甲状腺疾病,包括 Graves 病、桥本甲状腺炎和自身免疫甲状腺功能减退症。LADA 可以作为自身免疫多内分泌腺病综合征(APS)的一个组成成分而存在,多为 APS III 型。GADA 高滴度的 LADA 患者常伴自身免疫甲状腺疾病。推荐在中国 LADA 患者中常规筛查自身免疫甲状腺疾病
- 代谢特征及慢性并发症:中国人 LADA 伴代谢综合征的比例更类似 2 型糖尿病;而欧洲人 LADA 伴代谢综合征的比例更类似经典 1 型糖尿病。LADA 的大血管及微血管并发症尚待研究
- 诊断标准:糖尿病患者年龄 ≥ 18 岁、胰岛自身抗体阳性、诊断糖尿病后至少半年不依赖胰岛素治疗,若同时具备上述 3 项,排除妊娠糖尿病和其他特殊类型糖尿病后,可诊断为 LADA
- 治疗策略:LADA 患者应避免使用磺脲类药物。如代谢状态良好,LADA 患者可考虑使用除磺脲类外的其他口服降糖药。胰岛自身抗体高滴度且代谢状况较差的 LADA 患者应尽早使用胰岛素治疗

随着经济的发展和人民生活改善,糖尿病患病率在我国迅速增加^[1]。1999 年,WHO 根据病因发病学将糖尿病主要分为 1 型和 2 型两大类型。成人隐匿性自身免疫糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults, LADA)由 Tuomi 等^[2]提出,被归属于免疫介导性 1 型糖尿病的亚型^[3-4]。LADA 的早期临

床表现貌似 2 型糖尿病,而以胰岛 β 细胞出现缓慢的自身免疫损害为特征,胰岛功能衰退速度三倍于 2 型糖尿病^[5]。早期诊断和干预 LADA,对于保留残存的胰岛 β 细胞功能,延缓慢性并发症的发生和发展具有实际意义。鉴于 LADA 的诊断与治疗目前仍存在困难和争议^[4,6-7],中华医学会糖尿病学分会组织专家于 2011 年 9 月在长沙、11 月在北京就 LADA 8 个方面(命名、流行病学、遗传学特征、免疫反应、与其他自身免疫病的关系、代谢特征及慢性并发症、诊断标准、治疗策略)进行讨论、征求意见并形成共识,以期提高认识和推动我国对 LADA 的转

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2012.11.001

执笔专家单位:410011 长沙,中南大学湘雅二医院内分泌科(周智广);北京大学人民医院内分泌科(纪立农);解放军总医院内分泌科(陆菊明)

通信作者:纪立农,Email:jiln@bjmu.edu.cn

化研究与临床实践水平。

一、命名

目前对这种特殊类型糖尿病的异质性仍存在较大争议^[8],争议的焦点是:LADA 是否只是 1 型糖尿病的一种亚型,而胰岛功能衰退缓慢?或者是具有胰岛免疫特征的 2 型糖尿病?还是独立于 1 型和 2 型糖尿病的新类型?因此,很多术语被用来描述和称呼这种特殊类型糖尿病^[4],其中主要包括:LADA;成人迟发自身免疫糖尿病(late-onset autoimmune diabetes of adulthood);缓慢起病 1 型糖尿病(slow-onset type 1 diabetes);隐匿性 1 型糖尿病(latent type 1 diabetes);1.5 型糖尿病[type 1.5 (type one-and-a-half) diabetes];缓慢进展的胰岛素依赖型糖尿病(slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus, SPIDDM);非胰岛素依赖性自身免疫糖尿病(not insulin-requiring autoimmune diabetes, NIRAD);成人自身免疫糖尿病(autoimmune diabetes of adulthood, ADA)等。上述命名中最为常用的是 LADA,在此我们仍沿用此名。

二、流行病学

根据芬兰^[9-10]、英国^[11]、意大利^[12]、美国^[13]、日本^[14]、中国^[15-16]和韩国^[17-18]等国家研究者报道,LADA 占糖尿病患者的 2%~12%。我国在 25 个城市共 46 个中心联合进行了 LADA China 多中心协作研究^[19],调查了 5128 例 15 岁以上中国初诊 2 型糖尿病患者,发现其中 LADA 患病率为 6.2%;若以 18 岁为成人年龄截点则 LADA 患病率为 6.1%,以 30 岁为截点则为 5.9%^[19]。在不同性别及民族亚组中,LADA 患病率无显著性差异。若以秦岭-淮河为界,则北方地区 LADA 患病率高于南方,并呈由东北向西南递减的趋势,这与 WHO 开展的 Diamond 项目调查发现的中国儿童 1 型糖尿病发病率的地理分布趋势相似^[19-20]。根据上述结果推算,我国 LADA 患病率高于经典 1 型糖尿病。与全球数据比较^[14,18],LADA 在中国的患病率较高。

三、遗传学特征

1 型糖尿病易感基因人白细胞抗原(HLA)的易感及保护基因型在 LADA 中均有研究。在高加索人群中,HLA II 类等位基因 DR3、DR4、DQ2 和 DQ8 频率由高到低的顺序为经典 1 型糖尿病、LADA、健康对照^[21-22]。而英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)显示,HLA-DR3、DR4 及 DR3/4 频率在 LADA 与经典 1 型糖尿病相似,且随 LADA 诊断年龄增加而降低;HLA 基因型与诊断后 6 年应用胰岛素治疗的几率

无关,而 HLA-DQ 易感基因型与 < 55 岁组 LADA 胰岛自身抗体相关^[23]。新近研究表明,35 岁以后 LADA 的 HLA 易感基因型与 1 型糖尿病存在差异^[24]。在中国人群中,HLA-DQ 易感基因型在糖尿病疾病谱中亦呈现由经典 1 型糖尿病、LADA 至 2 型糖尿病的递减趋势^[25],其中最为常见的易感基因单体型为 DQA1 * 03-DQB1 * 0303 及 DQA1 * 03-DQB1 * 0401^[25],这与高加索人群不同。抗体阳性的数目联合 HLA 高危基因型对于 LADA 胰岛功能的预测优于抗体滴度^[26]。2 型糖尿病易感基因 *TCF7L2* 在 LADA 中亦有研究^[27-28]。另有研究显示 *TCF7L2* 基因型可以帮助区分年龄较小的自身免疫糖尿病(15~34 岁)^[29];且其在 LADA 患者中与空腹 C 肽水平相关,可能与该基因可调控胰岛素分泌有关^[30]。中国人群 LADA 的易感基因仍有待开展大样本研究。

四、免疫反应

LADA 的病理研究资料有限。目前仅有日本曾对 LADA 患者胰腺活检发现 T 细胞浸润残留胰岛团块^[31],证实 LADA 存在 T 细胞介导的免疫反应。

LADA 的体液免疫反应主要表现为循环血液中存在胰岛自身抗体,包括谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、蛋白酪氨酸磷酸酶 2 抗体(IA-2A)、胰岛素自身抗体(IAA)及锌转运体 8 抗体(ZnT8A)等,其中 GADA 阳性率最高^[32]。胰岛自身抗体受 LADA 诊断标准、筛查人群、抗体检测方法及阳性阈值不同等因素的影响。在不同种族中,这些抗体的阳性率亦有所不同,如 IA-2A、ZnT8A 在中国人群中的阳性率低于高加索人群^[33-35]。UKPDS 研究显示在不需要胰岛素治疗的糖尿病患者中约 10% GADA 阳性,6% 患者 ICA 阳性。25~34 岁的患者 GADA 阳性率高达 34%,ICA 达 21%^[36]。中国人群大样本研究结果显示,在 30 岁以上、起病半年不依赖胰岛素治疗的糖尿病患者中 GADA 阳性率为 5.9%,而中国人初诊临床 2 型糖尿病患者中,IAA 阳性率为 3.39%^[33]。

LADA 患者外周血单核细胞(PBMC)可抑制大鼠胰岛细胞分泌胰岛素,提示其体内存在细胞介导的自身免疫反应;但其对胰岛自身抗原的免疫反应较经典 1 型糖尿病患者弱,而且 LADA 患者的 PBMC 对多种胰岛蛋白的反应较 1 型糖尿病异质性更大^[37-38]。LADA 患者 PBMC 细胞增殖反应与胰岛功能相关,如能常规检测患者 PBMC 增殖反应,或许可作为 LADA 早期诊断指标^[39]。LADA 患者中调

节性 T 细胞 mRNA 水平较正常对照减少^[40-41]。LADA 患者 CD₄⁺ T 细胞 Foxp3 启动子区域的甲基化程度较正常对照增加^[42]。应用酶联免疫斑点 (ELISPOT) 技术观察到 LADA 患者 Th1/Th2 失衡, 有更多 Th1 细胞产生^[43-46]。国外已尝试 ELISPOT 技术检测 ZnT8 抗原特异性刺激 T 细胞反应^[47]。研究显示新诊断 LADA 患者自然杀伤细胞数目较 2 型糖尿病降低且与 1 型糖尿病相似^[48-49]。目前, 通过 ELISPOT 技术可以检测单个 T 细胞的特异性反应, 而未来可能应用 T 细胞检测对 LADA 进行诊断。

根据体液免疫及细胞免疫两方面的研究, Rolandsson 和 Palmer^[50] 从免疫学角度提出 B-LADA (即为 B 淋巴细胞分泌的自身抗体阳性的 LADA) 和 T-LADA (即具有抗原特异性反应 T 淋巴细胞的 LADA)。这有待深入研究。

五、与其他自身免疫病的关系

LADA 作为一种自身免疫性疾病, 较易伴与经典 1 型糖尿病关联的其他自身免疫病, 包括自身免疫甲状腺病、乳糜泻 (celiac disease)^[51] 及 Addison 病^[52] 等。在中国人 LADA 中, 伴甲状腺自身抗体阳性 [甲状腺过氧化物酶抗体 (TPO-Ab) 占 16.7%, 甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 占 6.7%, 任一抗体阳性占 18.9%] 和亚临床甲状腺功能异常 (亚临床甲减或甲状腺功能亢进, 占 27.4%) 最常见^[53-54]。成人起病的 1 型糖尿病及 LADA 是自身免疫甲状腺疾病的高危因素^[54-55]。上述组合提示 LADA 可作为自身免疫多内分泌腺病综合征 (APS) 的一个重要组成成分, 且常以 APS III 型存在。这可能与其携带 HLA-DR3-DQ2 或 HLA-DR4-DQ8 等高危易感基因型有关^[56-57]。我们推荐在中国 LADA 患者中常规筛查自身免疫甲状腺疾病^[58-59]。

六、代谢特征及慢性并发症

LADA 的代谢特征、胰岛功能及胰岛素敏感性研究对于 LADA 的治疗具有指导意义。LADA 的胰岛素抵抗程度与 2 型糖尿病相似^[60-62]。UKPDS 研究组报道抗体阳性与阴性患者的胰岛功能存在差异^[63]。LADA 患者的 C 肽水平、血压、体质指数 (BMI)、腰臀比 (WHR) 及甘油三酯均较 2 型糖尿病低^[64-65]。周智广研究组首先报道了代谢综合征在 LADA 中的患病率。根据 GADA 滴度, 可将 LADA 患者分为 LADA-1 型: 体型消瘦, 抗体滴度高, 较少合并代谢综合征; 及 LADA-2 型: 体型与 2 型糖尿病相似, 抗体阳性但滴度低, 多合并代谢综合征^[66]。欧洲 Action LADA 多中心研究发现, 在 LADA 中, 代

谢综合征患病率与 1 型糖尿病相似, 远低于 2 型糖尿病^[67]。而中国多中心研究 LADA China 调查发现, 代谢综合征在 LADA 中的患病率较 2 型糖尿病略低, 但高于 1 型糖尿病与正常对照^[68]。

LADA 可发生与糖尿病相关的各种急、慢性并发症, 但目前对其研究有限。LADA 发生酮症或酮症酸中毒的比例高于 2 型糖尿病而低于经典 1 型糖尿病, 这与 LADA 的胰岛素缺乏程度及自然病程有关^[69]。在慢性并发症方面, 除肾脏并发症低于 2 型糖尿病, LADA 的微血管并发症 (视网膜病和神经病变) 患病率与 2 型糖尿病相似^[64,70]。亦有报道 LADA 的肾脏及视网膜病变高于 2 型糖尿病^[71]。Isomaa 等^[72] 比较了长病程 LADA、2 型糖尿病和 1 型糖尿病患者的并发症情况, 发现 LADA 微血管并发症 (视网膜、肾脏和神经病变) 患病率与经典 1 型糖尿病相似, 而视网膜和肾脏病变与 2 型糖尿病差异无统计学意义。

LADA 的大血管并发症患病率亦与 2 型糖尿病相似, 但高于类似病程的经典 1 型糖尿病, 这可能与后者发病年轻有关, 年龄成为重要的混杂因素^[72]。尽管 LADA 的高血压和血脂紊乱发生少于 2 型糖尿病^[72], 但较长病程 LADA 患者的代谢综合征和肥胖患病率与 2 型糖尿病相近, 其机制有待探讨^[66,68,73]。虽然作为大血管病变独立危险因素的高血压、高血脂和肥胖等在 LADA 均低于 2 型糖尿病, 而大血管病变却相似, 考虑与二者的发病机制或治疗不同有关^[70,72-74]。欧洲 Action LADA 研究^[75] 及中国 LADA China 研究均报道炎症因子白细胞介素 (IL)-6 在 LADA 与 1 型糖尿病患者中水平相似, 均低于抗体阴性的 2 型糖尿病患者^[68]。而在中国人群中, LADA 的超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平与 2 型糖尿病患者相似, 但高于正常对照和 1 型糖尿病患者^[68]。糖尿病并发症的发生不仅与高血糖、低度炎症等代谢因素有关, 还随着病程延长而增加。

七、诊断标准

国外 Tuomi 等^[2,9] 最早提出 LADA 的诊断标准。国内潘孝仁等^[76]、周智广和伍汉文^[77]、池莲祥等^[78-79] 曾提出 LADA 的早期诊断标准。目前, 国际上较为公认的 LADA 诊断标准为国际糖尿病免疫学会 (IDS) 标准^[4]: 胰岛自身抗体作为胰岛 β 细胞自身免疫的标志物, 可区分 LADA 与 2 型糖尿病; 而诊断糖尿病后一段时间内不依赖胰岛素治疗则可与经典 1 型糖尿病区别。但如下几个问题需要进一步讨论:

1. 关于 LADA 诊断的最小年龄界限。由 15 岁至 45 岁不等, 目前多数采用 30 岁。年轻者 LADA 患病比例较高; 而且在 7~8 岁的儿童亦存在缓慢进展的自身免疫性糖尿病, 被称为青年人隐匿性自身免疫糖尿病 (latent autoimmune diabetes in the young, LADY)^[80-82]。依据目前国际通用的年龄划分点, LADA China 多中心研究发现在中国人群中, <30 岁的临床初诊 2 型糖尿病患者 GADA 阳性率高达 11.4%; 而 ≥30 岁患者 GADA 阳性率为 5.9%, 大于 30 岁患者以 10 岁为年龄段划分的各年龄亚组间无统计学差异^[19]。考虑中国对于成人的定义为 18 周岁以上, 并且我们已有相应年龄的患病数据, 因此将年龄截点定为 18 岁。中国 18 岁以上初诊 2 型糖尿病中 LADA 的患病率为 6.1%。

2. 关于 LADA 患者是否为酮症起病。由于糖尿病存在隐匿性, 很多患者发展至酮症才来就诊, 这其中既包括了经典 1 型糖尿病也包括一部分 2 型糖尿病患者。因此, 酮症起病不能作为 LADA 诊断的标准。酮症起病的 2 型糖尿病, 经胰岛素治疗而解除糖毒性后, 可迅速不依赖胰岛素治疗, 这个过程通常小于半年。而青少年起病的 1 型糖尿病患者通常终身依赖胰岛素治疗。虽然开始使用胰岛素的时间能否作为 LADA 的诊断标准尚存争议^[83-84], 但目前是否依赖胰岛素治疗是区分酮症起病的经典 1 型糖尿病与 LADA 的惟一有效的临床指标。

3. 关于胰岛自身抗体的阳性。胰岛自身抗体, 包括胰岛细胞抗体 (ICA)、GADA、IAA、IA-2A 及 ZnT8A 是诊断 LADA 的重要免疫指标。ICA 由于检测方法难标准化, 目前临床应用有限。LADA 的筛查主要采用 GADA。因 GADA 出现早且持续时间长, 临床预测价值已证实^[85-86]; 加之检测业已标准化, 是迄今公认的诊断 LADA 最敏感的免疫指标^[65, 85]。其余如 IAA、IA-2A^[33] 及新近发现的 ZnT8A^[87-88] 等阳性对 LADA 的诊断也有参考价值。虽然 IAA、IA2A 及 ZnT8A 在中国人群中阳性率低于高加索人群, 但结合 GADA 检测仍可提高 LADA 诊断的敏感性^[89]。羧基肽酶 H 自身抗体 (CPH)^[90]、SOX13 抗体^[91-92] 等也被报道与自身免疫糖尿病相关, 但因其与胰岛功能无明显关联, 尚未广泛应用于临床诊断。

综上所述, 我们推荐中国 LADA 的诊断标准为: 糖尿病诊断成立后, 排除妊娠糖尿病或其他特殊类型糖尿病, 并具备下述 3 项: (1) 胰岛自身抗体阳性 (GADA) 为首先推荐检测的抗体, 联合 IA-2A、IAA、

ZnT8A 可提高检出率); (2) 年龄 ≥18 岁 [如年龄 <18 岁并具有 (1) 和 (3) 者则诊断为 LADY]; (3) 诊断糖尿病后至少半年不依赖胰岛素治疗。

八、治疗策略

严格控制血糖, 保护胰岛 β 细胞功能, 减少急性并发症的发生是糖尿病治疗的共同目标; 而干预自身免疫以阻止免疫性胰岛 β 细胞破坏或促进胰岛 β 细胞再生修复是 LADA 的病因性治疗。鉴于 LADA 自身免疫反应相对较弱且其过程较长, 其非胰岛素依赖阶段的“治疗窗口”时间较经典 1 型糖尿病长, 这为尝试免疫干预措施提供了难得的契机^[93]。

由于 LADA 是一类自身免疫性疾病, 因此通过免疫调节措施保护残存胰岛 β 细胞功能或延缓其衰退速度, 是临床可行的特殊治疗策略。最近一项荟萃分析系统回顾了目前 LADA 的临床治疗方法, 共有 10 项研究、1019 例受试者纳入分析^[93]。结论如下:

1. 小剂量胰岛素疗法的有效性被进一步证明, 其机制与诱导免疫耐受、促使 β 细胞休息、减少炎症反应等有关。LADA 通常在新诊断时不需要胰岛素, 并且早期可以通过改变生活方式而取得代谢控制。一旦通过生活方式和口服降糖药物不能控制 LADA 患者的血糖水平, 则应启用胰岛素治疗。已有报道早期使用胰岛素治疗 LADA 较其他药物获益更大^[94-95]。胰岛素应该在 LADA 起病初期使用, 或尽量在其他口服降糖药前早期使用^[93, 96]。相比而言, 磺脲类药物格列本脲可增加胰岛自身抗原表达, 维持 ICA 阳性, 使 LADA 患者胰岛 β 细胞功能减退加快。因此, 目前多主张避免使用磺脲类药物治疗 LADA。

2. 胰岛特异性抗原 GAD 疫苗为 LADA 的免疫治疗带来希望。一项 GAD65 临床随访 5 年研究显示, 空腹及餐后 C 肽水平 (20 μg 组) 在 5 年后仍得到改善^[97-98]。

3. 维生素 D 的早期使用呈现出胰岛 β 细胞功能的保护作用。周智广研究组使用维生素 D 与胰岛素联合治疗随访 1 年, 较单用胰岛素组能更好地保护空腹 C 肽水平^[99]。其机制为维生素 D 可调节 LADA 的单个核细胞 Toll 样受体 (TLR) 的反应性^[100-101]。

4. 低剂量雷公藤多甙试验性免疫抑制治疗 LADA, 呈现可保护残存胰岛 β 细胞功能的趋势^[102]。

5. 噻唑烷二酮类药物治疗 LADA 的潜在优越性受到关注。该类物质尚具有抗炎及免疫调节作用,并能降低 1 型糖尿病模型 NOD 小鼠的发病率及减轻胰岛炎症^[103]。周智广研究组 3 年随访研究显示罗格列酮单用或与胰岛素合用均可保护 LADA 患者胰岛 β 细胞功能^[104],但不应忽视罗格列酮的心血管不良反应的可能性。

上述干预措施的机制涉及促进 β 细胞休息,诱导免疫耐受、免疫抑制及免疫调节等;试验结果尚属初步,亟待大样本、多中心研究证实。对于新诊断的处于非胰岛素依赖阶段的 LADA 患者,现有口服降糖药(二肽基肽酶-4 抑制剂、格列酮类、双胍类、糖苷酶抑制剂或非磺脲类胰岛素促泌剂)中何类药物较好? 何种胰岛素给药方案最佳? 联合用药是否更好? 其他免疫治疗如 CD₃ 单抗、CD₂₀ 单抗、IL-1 β 受体拮抗剂等是否在 LADA 中有效? 均有待随机对照研究结果回答。

综合上述分析,我们建议:LADA 患者应避免使用磺脲类药物;LADA 患者如代谢状态(血糖、糖化血红蛋白、胰岛功能等)良好,可考虑使用除磺脲类外的其他口服降糖药治疗方案(双胍类等),直至进展至胰岛素依赖阶段;胰岛自身抗体高滴度且代谢状况较差的 LADA 患者应早期使用胰岛素治疗。

专家委员会成员:纪立农、翁建平、周智广、陆菊明、贾伟平、邹大进、杨文英、朱大龙、单忠艳、田浩明、姬秋和、郭晓蕙、杨立勇、柳洁、李启富、胡仁明、赵志刚、于德民、陈丽、刘静、杨玉芝、葛家璞、时立新、徐焱成

本共识经中华医学会糖尿病学分会全体委员审阅

致谢 中南大学糖尿病中心向宇飞、杨琳、李霞、黄干协助文稿整理

参 考 文 献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med*, 2010, 362:1090-1101.
- [2] Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*, 1993, 42:359-362.
- [3] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 1998, 15:539-553.
- [4] Fournanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*, 2005, 48:2206-2212.
- [5] 杨琳,周智广,黄干,等.成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的 6 年前瞻性研究. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12: 335-339.
- [6] Liao Y, Xiang Y, Zhou Z. Diagnostic criteria of latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a review and reflection. *Front Med*, 2012, 6:243-247.
- [7] Gale EA. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia*, 2005, 48:2195-2199.
- [8] Palmer JP, Hirsch IB. What's in a name: latent autoimmune diabetes of adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26:536-538.
- [9] Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med*, 1994, 11:299-303.
- [10] Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, et al. GAD antibodies in NIDDM: ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes Care*, 1995, 18:1557-1565.
- [11] Davies H, Brophy S, Fielding A, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in South Wales: incidence and characterization. *Diabet Med*, 2008, 25:1354-1357.
- [12] Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care*, 2007, 30:932-938.
- [13] Mohatt J, Gilliam LK, Bekris L, et al. Type 1 diabetes-related autoantibodies are rare in Alaska native populations. *Int J Circumpolar Health*, 2002, 61:21-31.
- [14] Kawasaki E, Eguchi K. Current aspects on the clinical immunology and genetics of autoimmune diabetes in Japan. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 77 Suppl 1:S104-109.
- [15] Zhou Z, Ouyang L, Peng J, et al. Diagnostic role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in latent autoimmune diabetes mellitus in adults. *Chin Med J (Engl)*, 1999, 112:554-557.
- [16] Qi X, Sun J, Wang J, et al. Prevalence and correlates of latent autoimmune diabetes in adults in Tianjin, China: a population-based cross-sectional study. *Diabetes Care*, 2010, 34:66-70.
- [17] Park Y, Hong S, Park L, et al. LADA prevalence estimation and insulin dependency during follow-up. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27:975-979.
- [18] Hwangbo Y, Kim JT, Kim EK, et al. Prevalence and clinical characteristics of recently diagnosed type 2 diabetes patients with positive anti-glutamic acid decarboxylase antibody. *Diabetes Metab J*, 2012, 36:136-143.
- [19] Zhou Z, Xiang Y, Ji L, et al. Frequency, immunogenetics and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China Study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study [J/OL]. *Diabetes*, 2012, 61: [2012-10-22]. <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/early/2012/10/16/db12-0207.long>. [published online ahead of print october 19, 2012].
- [20] Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*, 2000, 23:1516-1526.
- [21] Törn C, Gupta M, Nikitina Zake L, et al. Heterozygosity for MICA5.0/MICA5.1 and HLA-DR3-DQ2/DR4-DQ8 are independent genetic risk factors for latent autoimmune diabetes in adults. *Hum Immunol*, 2003, 64:902-909.
- [22] Hosszufalusi N, Vataj A, Rajczy K, et al. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care*, 2003, 26:452-457.
- [23] Horton V, Stratton I, Bottazzo GF, et al. Genetic heterogeneity of autoimmune diabetes: age of presentation in adults is influenced by HLA DRB1 and DQB1 genotypes (UKPDS 43). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Diabetologia*, 1999, 42:608-616.
- [24] Andersen MK, Lundgren V, Turunen JA, et al. Latent autoimmune diabetes in adults differs genetically from classical type 1 diabetes diagnosed after the age of 35 years. *Diabetes Care*, 2010, 33:2062-2064.
- [25] Lin J, Zhou ZG, Wang JP, et al. From type 1, through LADA, to

- type 2 diabetes: a continuous spectrum? . *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1150:99-102.
- [26] Maioli M, Pes GM, Delitala G, et al. Number of autoantibodies and HLA genotype, more than high titers of glutamic acid decarboxylase autoantibodies, predict insulin dependence in latent autoimmune diabetes of adults. *Eur J Endocrinol*, 2010, 163:541-549.
- [27] Grant SF, Hakonarson H, Schwartz S. Can the genetics of type 1 and type 2 diabetes shed light on the genetics of latent autoimmune diabetes in adults?. *Endocr Rev*, 2009, 31:183-193.
- [28] Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes*, 2008, 57:1433-1437.
- [29] Bakhtadze E, Cervin C, Lindholm E, et al. Common variants in the TCF7L2 gene help to differentiate autoimmune from non-autoimmune diabetes in young (15-34 years) but not in middle-aged (40-59 years) diabetic patients. *Diabetologia*, 2008, 51:2224-2232.
- [30] Szepietowska B, Moczulski D, Wawrusiewicz-Kurylonek N, et al. Transcription factor 7-like 2-gene polymorphism is related to fasting C peptide in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Acta Diabetol*, 2009, 47:83-86.
- [31] Imagawa A, Hanafusa T, Tamura S, et al. Pancreatic biopsy as a procedure for detecting in situ autoimmune phenomena in type 1 diabetes; close correlation between serological markers and histological evidence of cellular autoimmunity. *Diabetes*, 2001, 50:1269-1273.
- [32] 杨琳,周智广,黄干,等. 四种胰岛自身抗体诊断成人隐匿性自身免疫性糖尿病的临床意义. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21:327-329.
- [33] Huang G, Wang X, Li Z, et al. Insulin autoantibody could help to screen latent autoimmune diabetes in adults in phenotypic type 2 diabetes mellitus in Chinese. *Acta Diabetol*, 2010, 49:327-331.
- [34] Yang L, Zhou ZG, Tan SZ, et al. Carboxypeptidase-H autoantibodies differentiate a more latent subset of autoimmune diabetes from phenotypic type 2 diabetes among Chinese adults. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1150:263-266.
- [35] Bottazzo GF, Bosi E, Cull CA, et al. IA-2 antibody prevalence and risk assessment of early insulin requirement in subjects presenting with type 2 diabetes (UKPDS 71). *Diabetologia*, 2005, 48:703-708.
- [36] Desai M, Clark A. Autoimmune diabetes in adults; lessons from the UKPDS. *Diabet Med*, 2008, 25 Suppl 2:S30-34.
- [37] Zavala AV, Fabiano de Bruno LE, Cardoso AI, et al. Cellular and humoral autoimmunity markers in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with secondary drug failure. *Diabetologia*, 1992, 35:1159-1164.
- [38] 何凌,周智广,罗建华,等. LADA 患者外周血单个核细胞对胰岛素和谷氨酸脱羧酶的增殖反应. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21:331-334.
- [39] 冯琼,周智广,周后德. LADA 患者外周血单个核细胞对胰岛素的增殖反应. *中国糖尿病杂志*, 1999, 7:307-308.
- [40] Yang Z, Zhou Z, Huang G, et al. The CD4(+) regulatory T-cells is decreased in adults with latent autoimmune diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 76:126-131.
- [41] 何凌,周智广,罗建华,等. 成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞亚群的变化. *中华糖尿病杂志*, 2005, 13:428-431.
- [42] Li Y, Zhao M, Hou C, et al. Abnormal DNA methylation in CD4⁺ T cells from people with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94:242-248.
- [43] 张翼,张松,王建平,等. 1-25 二羟维生素 D3 对 1 型糖尿病 Th1/Th2 平衡的调节作用. *中国糖尿病杂志*, 2007, 15:515-518.
- [44] 张翼,周智广. 酶联免疫斑点法及其在自身免疫性糖尿病研究中的应用. *国际内分泌代谢杂志*, 2007, 27:166-169.
- [45] 张翼,周智广,杨琳,等. 成人隐匿性自身免疫糖尿病患者存在 GAD65 反应性 T 细胞免疫异常. *中华医学杂志*, 2010, 90:1963-1965.
- [46] 何凌,周智广,罗建华,等. LADA 患者 Th1/Th2 细胞因子水平的变化. *实用医学杂志*, 2004, 20:980-982.
- [47] Trabucchi A, Faccinetti NI, Guerra LL, et al. Detection and characterization of ZnT8 autoantibodies could help to screen latent autoimmune diabetes in adult-onset patients with type 2 phenotype. *Autoimmunity*, 2011, 45:137-142.
- [48] Akesson C, Uvebrant K, Oderup C, et al. Altered natural killer (NK) cell frequency and phenotype in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) prior to insulin deficiency. *Clin Exp Immunol*, 2010, 161:48-56.
- [49] 谭愈昱,林健,黄干,等. 湖南汉族 1 型糖尿病患者杀伤细胞免疫球蛋白样受体及其配体基因多态性. *中华医学杂志*, 2010, 90:236-240.
- [50] Rolandsson O, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is dead; long live autoimmune diabetes!. *Diabetologia*, 2010, 53:1250-1253.
- [51] Sanchez JC, Cabrera-Rode E, Sorell L, et al. Celiac disease associated antibodies in persons with latent autoimmune diabetes of adult and type 2 diabetes. *Autoimmunity*, 2007, 40:103-107.
- [52] Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, et al. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med*, 2009, 67:376-387.
- [53] 金萍,周智广,杨琳. 成人隐匿性自身免疫糖尿病与甲状腺自身免疫的关系. *中华内科杂志*, 2004, 43:363-367.
- [54] 金萍,黄干,罗说明,等. GAD65 抗原表位反应性对自身免疫糖尿病伴甲状腺自身免疫的预测价值. *中国糖尿病杂志*, 2010, 18:850-853.
- [55] Jin P, Huang G, Lin J, et al. Epitope analysis of GAD65 autoantibodies in adult-onset type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults with thyroid autoimmunity. *Acta Diabetol*, 2011, 48:149-155.
- [56] Aycan Z, Berberoglu M, Adiyaman P, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in children (LADC) with autoimmune thyroiditis and Celiac disease. *J Pediatr Endocr Metab*, 2004, 17:1565-1569.
- [57] 金萍,向斌,林健,等. CTLA-4 + 49A/G 和 CT60 基因多态性与 1 型糖尿病合并甲状腺自身免疫的相关性. *中华医学杂志*, 2009, 89:1246-1249.
- [58] Jin P, Huang G, Lin J, et al. High titre of antiglutamic acid decarboxylase autoantibody is a strong predictor of the development of thyroid autoimmunity in patients with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 74:587-592.
- [59] 金萍,林健,向斌,等. 1 型糖尿病伴自身免疫性甲状腺疾病的临床与遗传学特征. *中华内科杂志*, 2009, 48:769-770.
- [60] Tripathy D, Carlsson AL, Lehto M, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in diabetic subgroups: studies in the prediabetic and diabetic state. *Diabetologia*, 2000, 43:1476-1483.
- [61] Chiu HK, Tsai EC, Juneja R, et al. Equivalent insulin resistance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 77:237-244.
- [62] 李霞,黄干,颜湘,等. 成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者胰岛素抵抗与谷氨酸脱羧酶抗体滴度的关系. *南方医科大学学报*, 2010, 30:1247-1249.
- [63] Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*, 1997, 350:1288-1293.
- [64] Baum P, Hermann W, Verlohren HJ, et al. Diabetic neuropathy in patients with "latent autoimmune diabetes of the adults" (LADA) compared with patients with type 1 and type 2 diabetes. *J Neurol*, 2003, 250:682-687.
- [65] Lundgren VM, Isomaa B, Lyssenko V, et al. GAD antibody positivity predicts type 2 diabetes in an adult population.

- Diabetes, 2009, 59:416-422.
- [66] Li X, Zhou Z, Huang G, et al. Metabolic syndrome in adult-onset latent autoimmune diabetes. *Metab Syndr Relat Disord*, 2005, 3: 174-180.
- [67] Hawa MI, Thivolet C, Mauricio D, et al. Metabolic syndrome and autoimmune diabetes: action LADA 3. *Diabetes Care*, 2009, 32: 160-164.
- [68] Xiang Y, Zhou P, Li X, et al. Heterogeneity of altered cytokine levels across the clinical spectrum of diabetes in China. *Diabetes Care*, 2011, 34:1639-1641.
- [69] Leslie RD, Kolb H, Schloot NC, et al. Diabetes classification: grey zones, sound and smoke: action LADA 1. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008, 24:511-519.
- [70] Myhill P, Davis WA, Bruce DG, et al. Chronic complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med*, 2008, 25:1245-1250.
- [71] Arikan E, Sabuncu T, Ozer EM, et al. The clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults and its relation with chronic complications in metabolically poor controlled Turkish patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 2005, 19:254-258.
- [72] Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, et al. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes Care*, 1999, 22:1347-1353.
- [73] 李霞,周智广,杨琳,等.成人隐匿性自身免疫糖尿病与代谢综合征的关系. *中国医学科学院学报*, 2003, 25:676-679.
- [74] Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2001, 24:683-689.
- [75] Pham MN, Hawa MI, Pfeleger C, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in latent autoimmune diabetes in adults, type 1 and type 2 diabetes patients: Action LADA 4. *Diabetologia*, 2011, 54: 1630-1638.
- [76] 潘孝仁,杨文英,肖建中,等.成人晚发自身免疫性糖尿病的特点及诊断要点探讨. *中华内科杂志*, 1997, 36: 159-164.
- [77] 周智广,伍汉文.成人隐匿性自身免疫性糖尿病的诊断与治疗. *中华内分泌代谢杂志*, 1998, 14:4-5.
- [78] 池莲祥,刘香萍,李秀江,等.成人缓发型自身免疫糖尿病诊断标准探讨. *中国医师杂志*, 2006, 05:23-28.
- [79] 池莲祥,李秀钧,童南伟.成人缓发型自身免疫性糖尿病研究进展. *中华医学杂志*, 2001, 15:12-15.
- [80] Zachariah S, Sharfi MO, Nussey SS, et al. Latent autoimmune diabetes in the young. *Clin Med*, 2008, 8:552-553.
- [81] Reinehr T, Schober E, Wiegand S, et al. Beta-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child*, 2006, 91:473-477.
- [82] Lohmann T, Nietzschmann U, Kiess W. "Lady-like": is there a latent autoimmune diabetes in the young?. *Diabetes Care*, 2000, 23:1707-1708.
- [83] Brophy S, Yderstraede K, Mauricio D, et al. Time to insulin initiation cannot be used in defining latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*, 2008, 31:439-441.
- [84] Radtke MA, Midthjell K, Nilsen TI, et al. Heterogeneity of patients with latent autoimmune diabetes in adults: linkage to autoimmunity is apparent only in those with perceived need for insulin treatment: results from the Nord-Trøndelag Health (HUNT) study. *Diabetes Care*, 2009, 32:245-250.
- [85] Towns R, Pietropaolo M. GAD65 autoantibodies and its role as biomarker of type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Drugs Future*, 2012, 36:847.
- [86] Zampetti S, Capizzi M, Spoletini M, et al. GADA titer-related risk for organ-specific autoimmunity in LADA subjects Subdivided according to gender (NIRAD Study 6). *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97:3759-3765.
- [87] Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, et al. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes Car*, 2009, 33:104-108.
- [88] Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104:17040-17045.
- [89] Yang L, Luo S, Huang G, et al. The diagnostic value of zinc transporter 8 autoantibody (ZnT8A) for type 1 diabetes in Chinese. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26:579-584.
- [90] 杨琳,周智广,黄干,等.羧基肽酶-H 抗体与 LADA 患者胰岛 β 细胞功能关系的横断面研究. *中南大学学报(医学版)*, 2006, 31:825-829.
- [91] 李莉蓉,周智广,黄干,等. SOX13 抗体对成人隐匿性自身免疫糖尿病的诊断意义. *中华医学杂志*, 2005, 85:235-239.
- [92] Steinbrenner H, Lohmann T, Ostendorf B, et al. Autoantibodies to ICA12 (SOX-13) are not specific for type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2000, 43:1381-1384.
- [93] Brophy S, Davies H, Mannan S, et al. Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 9:CD006165.
- [94] Kobayashi T, Maruyama T, Shimada A, et al. Insulin intervention to preserve beta cells in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 958:117-130.
- [95] Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, et al. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes*, 1996, 45:622-626.
- [96] Appel SJ, Wadas TM, Rosenthal RS, et al. Latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA): an often misdiagnosed type of diabetes mellitus. *J Am Acad Nurse Pract*, 2009, 21:156-159.
- [97] Agardh CD, Cilio CM, Lethagen A, et al. Clinical evidence for the safety of GAD65 immunomodulation in adult-onset autoimmune diabetes. *J Diabetes Complications*, 2005, 19:238-246.
- [98] Agardh CD, Lynch KF, Palmer M, et al. GAD65 vaccination: 5 years of follow-up in a randomised dose-escalating study in adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetologia*, 2009, 52:1363-1368.
- [99] Li X, Liao L, Yan X, et al. Protective effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25:411-416.
- [100] Du T, Zhou ZG, You S, et al. Regulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on altered TLRs expression and response to ligands of monocyte from autoimmune diabetes. *Clin Chim Acta*, 2009, 402: 133-138.
- [101] Du T, Zhou ZG, You S, et al. Modulation of monocyte hyperresponsiveness to TLR ligands by 1, 25-dihydroxy-vitamin D3 from LADA and T2DM. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83: 208-214.
- [102] 欧阳玲莉,周智广,彭健,等.雷公藤多甙治疗 LADA 的初步临床观察. *中国糖尿病杂志*, 2000, 8:7-9.
- [103] Beales PE, Pozzilli P. Thiazolidinediones for the prevention of diabetes in the non-obese diabetic (NOD) mouse: implications for human type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 2002, 18: 114-117.
- [104] Yang Z, Zhou Z, Li X, et al. Rosiglitazone preserves islet beta-cell function of adult-onset latent autoimmune diabetes in 3 years follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83:54-60.

(收稿日期:2012-10-02)

(本文编辑:杨颖)