

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.23.028

成人隐匿性自身免疫糖尿病的研究进展

张 华 综述,陈英剑[△]审校

中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院检验科,山东济南 250031

摘 要:成人隐匿性自身免疫糖尿病是一种进展缓慢的器官特异性自身免疫疾病,由免疫系统攻击自身胰岛 B 细胞所致。该疾病早期有 1 型糖尿病的自身抗体谱,可不依赖胰岛素治疗,故极易被误诊为 2 型糖尿病,后期发展为胰岛素依赖。目前临床对该病的诊疗仅提出专家共识,尚无权威性指南。该文从其流行病学、发病机制、临床特征、诊断标准及治疗等方面进行综述,以期为该病的临床诊疗提供理论依据。

关键词:成人隐匿性自身免疫糖尿病; 自身免疫; 隐匿性; 诊疗

中图法分类号:R587.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)23-3537-04

Research progress of latent autoimmune diabetes in adults

ZHANG Hua, CHEN Yingjian[△]

Department of Clinical Laboratory, the 960th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Ji'nan, Shandong 250031, China

Abstract: Latent autoimmune diabetes in adults is a slowly progressive organ-specific autoimmune disease caused by the immune system attacking its own islet B cells. In the early stage of the disease, there is an autoantibody spectrum of type 1 diabetes, which is independent of insulin treatment, so it is easy to be misdiagnosed as type 2 diabetes, and later develops into insulin dependence. At present, only expert consensus has been put forward for the diagnosis and treatment of this disease, and there is no authoritative guideline. This article reviews its epidemiology, pathogenesis, clinical features, diagnostic criteria and treatment in order to provide theoretical basis for the clinical diagnosis and treatment of this disease.

Key words: latent autoimmune diabetes in adults; autoimmunity; concealment; diagnosis and treatment

成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)为 T 淋巴细胞介导的自身免疫疾病,该病起病晚且隐匿,发病初期尚存部分胰岛 B 细胞,发病后至少半年可以不依赖于胰岛素治疗,临床表现类似 2 型糖尿病(T2DM)。随着胰岛 B 细胞不断被破坏,其功能衰竭加速,逐渐发展为胰岛素依赖型糖尿病。据文献分析,中国 LADA 的发病率居世界前列^[1],但由于 LADA 的隐匿性和异质性,目前对其的认识还存在不足。因此,早诊断、早治疗能在一定程度上控制该病的进展与恶化,本文深入学习 LADA 相关共识,为促进其诊疗指南尽早出合作如下综述。

1 流行病学

不同国家、地区的流行病学特点不尽相同,患病率差别较大。北美地区的患病率为 13.5%,中东和北非地区为 9.5%,东南亚地区为 9.2%,西太平洋为 8.3%,欧洲为 7.0%^[2]。LADA China 在 2013 年发布的数据显示,不同民族和性别中患病率无明显差异,但北方高于南方,其中东北地区最高,西南地区最

低;18 岁以上患病率约为 6%。2019 年发布的数据显示,我国 LADA 约占初诊 1 型糖尿病(T1DM)患者的 65%,且患病率随年龄的增长而增加^[3]。

2 发病机制

目前多数认为 LADA 的发病机制是遗传背景和环境因素的共同作用,由自身免疫反应导致胰岛功能缓慢损害,但其具体机制尚不明确。

2.1 遗传学特征 LADA 具有与 T1DM 相似的遗传背景,主要与人类白细胞抗原(HLA)Ⅱ密切相关,这也是将其归为 T1DM 亚型的主要原因。但 LADA 有自己的特点,其保护性基因多于风险性基因,可能导致该病发展缓慢。不同国家和民族的易感基因型不同,高加索人 LADA 患者易感基因型是 DR3/DR4,而我国最常见的易感基因型为 HLA-DQA1 * 03-DQB1 * 0303 及 DQA1 * 03-DQB1 * 0401,且年轻(Y)-LADA(年龄<60 岁)HLA-DQA1 * 03-DQB1 * 0303 基因频率显著高于老年(E)-LADA(年龄≥60 岁)^[4]。LADA 还与 HLA I 类基因相关,其中 HLA-

[△] 通信作者, E-mail: yjqchen@126.com。

A * 02:01 是 LADA 风险基因,HLA-C * 08:01 则与 LADA 患者 C 肽水平相关^[5]。其他遗传因素中蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 22 基因(PTPN22)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA-4)、胰岛素基因(INS-VNTR)和 SH2B 衔接蛋白 3(SH2B3)的基因多态性均在 LADA 发生中发挥着重要作用。LÖFV-ENBORG 等^[6]研究发现 LADA 还与 T2DM 相关基因 TCF7L2 rs7903146 有关,但与 T2DM 相关基因 FTO 无关。另外,小分子 RNA(miRNA)-142、miRNA-143 及长非编码 RNA 表达异常也可能是 LADA 发病原因^[7]。

2.2 免疫细胞与免疫分子 病理研究显示,LADA 患者和 LADA 大鼠模型的胰腺中,以 CD8⁺ T 淋巴细胞和巨噬细胞浸润为主存在部分胰腺炎症反应和 B 细胞损伤,且随着病程进展向巨噬细胞为主进行转变。与 T1DM 比较,介导巨噬细胞浸润的白细胞介素(IL)-1 β 、抗炎症细胞因子 IL-10、增殖细胞核抗原表达上调,而细胞凋亡标记物半胱氨酸肽酶 3 和原位检测凋亡细胞表达下调^[8]。外周血研究显示,维持机体免疫耐受功能的调节性 T 淋巴细胞(Treg)在 LADA 患者数量变化虽不明显,但其细胞外标志物及关键功能基因 FOXP3 mRNA 表达下调,并与谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)滴度呈负相关。Treg 和 tTreg 细胞分泌两种抗炎症细胞因子 IL-35 和 IL-10,前者在 LADA、T1DM、T2DM 患者中变化均无差异,但比健康者低,后者表达量明显高于 T2DM 患者和健康者,并有高于 T1DM 患者的趋势。相关研究显示,LADA 患者的 CD3⁺ CD56^{high} CD16⁺ NK 细胞高于健康者和 T2DM 患者,与之前报道 CD3⁺ CD56⁺ CD16⁺ NK 细胞在 LADA 患者中减少不同^[7]。中性粒细胞从外周血到胰岛的迁移参与了 B 细胞损伤的早期阶段,在转录水平上 LADA 中性粒细胞存在异常,其细胞黏附分子、人整合素 α 4、整合素 α M、胞浆因子 4、重组蛋白 3 和人封闭蛋白 15 均表达上调^[9]。

2.3 胰岛素自身抗体(IAA) LADA 拥有与 T1DM 同样的胰岛自身抗体谱,有研究显示我国人群外周血中 GADA、酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)、锌转运蛋白 8(ZnT8A)和 IAA 的检出率分别为 5.9%、1.5%、1.8%和 1.3%,4 种胰岛自身抗体在年龄组间差异无统计学意义($P > 0.05$),但与其他抗体比较,GADA 可识别出 67%的 LADA 患者,且 GADA 持续时间长、方法易标准化、有很好的早期预测价值,是首选标志物^[1]。IA-2A 是胰岛免疫的早期成分,最常见于青年发病 LADA,针对 IA-2A(256-760)片段的抗体是 LADA 可信赖的标志物,是另一最具决定性的抗体^[10]。ZnT8A 比 GADA 阳性 LADA 患者拥有更高

的空腹血糖和糖化血红蛋白(HbA1c)、更低的 C 肽和体质量指数(BMI),推测 ZnT8A 阳性患者胰岛功能损伤更严重。而 4 次跨膜蛋白(TSPAN7A)是有潜力的抗体,在我国 LADA 患者中阳性率为 21.4%,较阴性患者空腹和餐后 2 h,C 肽每年降低更为明显^[11]。2018 和 2020 年胰岛自身抗体标准化计划分析多家实验室数据发现,目前检测 GADA 和 IAA 的标准方法仍为放射配体法,该方法存在放射性污染;其他新型检测方法中电化学发光法(ECL)和荧光素酶免疫沉淀法(LIPS)对于发病预测非常有效,其中 ECL 有较好的重复性和敏感性,可进行批量检测,有很好的应用前景;免疫印迹法和酶活性免疫沉淀法敏感性低,临床应用受限^[12]。

3 临床特征

3.1 代谢综合征及并发症 LADA 发病早期临床表现与 T2DM 相似,但其 C 肽、血压、BMI 更低。我国 LADA 代谢综合征的患病率为 44.3%,介于 T2DM 和 T1DM 之间^[13]。代谢综合征患病率不仅与 GADA 滴度呈负相关,且与起病年龄有关,E-LADA 与同年龄组 T2DM 患病率相似,但比 Y-LADA 高。随着胰岛功能逐渐衰竭,患者表现为 T1DM 相似症状,但 C 肽水平高,代谢综合征患病率与其相似或更高。并发症的出现与血糖控制、氧化应激和 GADA 滴度有关。英国前瞻性糖尿病研究随访研究发现,前 9 年 LADA 比 T2DM 微血管并发症发生风险低,后期血糖控制不良导致其发生风险高于 T2DM^[14]。而 LADA 氧化应激介于 T2DM 和健康人群之间,其中糖尿病视网膜病变和糖尿病酮症均与超氧化物歧化酶有关^[15]。LADA 与 T2DM 心血管并发症发生风险相似,但 LADA 表现出更严重的神经病变,尤为小纤维神经病变^[16]。

3.2 与其他自身免疫病的关系 LADA 易伴发自身免疫甲状腺病(AITD)、乳糜泻和原发性慢性肾上腺皮质功能减退症等自身免疫性疾病,其中 AITD 最常见。LADA 与 AITD 可能存在共同的发病机制,如二者存在共同的遗传学特征,高促甲状腺激素患者 HLADQA1 * 0301 和 DRB1 * 04 基因型阳性;GADA 可预测 AITD 的发生和发展,GADA 与过氧化物酶抗体(TPOAb)相关,且高滴度 GADA 患者更易患 AITD;另一 IAA 人蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)与抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)也有相关性,在我国成人 LADA 中,TPOAb、TgAb 和 21-羟化酶自身抗体阳性率分别为 16.3%、2.1%和 1.8%^[17]。有 T1DM 家族史的患者 GADA 滴度更高、C 肽水平更低,患 LADA 的风险是有 T2DM 家族史的 3 倍。因此,对于女性、拥有高滴度 GADA 及其他自身免疫性疾病病史或家族史的风险人群,要注意其患 LADA 的风

险,应做定期筛查。

4 诊断标准

2019 年 WHO 将 LADA 命名为缓慢进展的免疫介导成人糖尿病,归为混合型糖尿病,而美国糖尿病学会和《成人隐匿性自身免疫糖尿病诊疗中国专家共识(2021 版)》从病因学角度分类,将其归为 T1DM。我国将其命名为自身免疫 T1DM 缓慢进展亚型,且提出 3 点诊断意见:(1)发病年龄 ≥ 18 岁;(2)胰岛自身抗体阳性或胰岛自身免疫 T 淋巴细胞阳性;(3)诊断后至少半年不依赖胰岛素治疗^[1]。该病早期易被误诊为 T2DM,因此如何鉴别是关键。自身抗体的检测是首选的鉴别方式,首先检测 GADA,阳性者考虑为 LADA,但该抗体在我国初诊 T2DM 患者中检出率较低,15~29 岁患者中也仅为 7.9%,因此,可通过多抗体联合提高阳性率,其中 GADA、ZnT8A 和 IAA 联合是最有效方式,可识别出 92.2% 的 LADA 患者^[18],增加胰岛自身免疫 T 淋巴细胞检测也是有效方式之一。近期研究发现,血清清蛋白(hsa)-miRNA-146a-5p、hsa-miRNA-223 和 hsa-miRNA-21-5p 可用于区分 LADA 和 T2DM^[19];也有学者认为相关临床特征和糖代谢指标可作为诊断依据,但目前存在争议,认为这些因素虽有鉴别诊断意义,但不能进行多重线性回归分析,难以建立诊断模型^[20]。

5 治 疗

LADA 的治疗目的在于采取有效干预措施以保护残存的胰岛 B 细胞、控制血糖、减少并发症的发生。

5.1 生活方式 超重、高腰臀比、低出生体质量及含糖化合物摄入过多均为导致 LADA 的高危因素,在具有较低抗体滴度和肥胖 LADA 患者中更明显。有研究显示每天食用加工红肉 >0.3 份会增加 LADA 的风险,特别是 HLA 高危基因型个体^[21]。在糖尿病前期通过干预生活方式可降低 LADA 患病率,且与二甲双胍及罗格列酮早期干预组结果无差异。因此生活方式的改变可有效保护胰岛 B 细胞功能。

5.2 口服降糖药物 胰岛素增敏药如二甲双胍具有降脂、减轻体质量和减少动脉粥样硬化发生的作用。目前发现二甲双胍联合胰岛素较单用胰岛素可更好的控制血糖,WANG 等^[22]报道二甲双胍介导 miRNA 信号通路调控血管生成从而保护血管,可能成为心血管疾病的新治疗靶点。而噻唑烷二酮类药物被誉为治疗 LADA 潜在优越性药物。有研究显示罗格列酮可以上调人叉头框蛋白 P3 mRNA,发挥免疫调节作用,且单用罗格列酮或与胰岛素联合使用均可有效保护 LADA 患者胰岛 B 细胞功能^[18]。但此类药物具有导致体质量增加、水肿和心功能不全等潜在风险,使用时须谨慎。

其他药物如二肽基肽酶-4 抑制剂(DPP-4i)是近来的研究热点,具有良好的安全性,在 LADA 的治疗上疗效显著。SUDAN 等^[23]发现相比钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i),在低血清 C 肽患者中,二肽基肽酶-4 抑制剂更利于血糖控制,但使用时需评估酮症酸中毒的发生风险,监测酮体水平。而胰高糖素样肽-1 受体激动剂可降低大血管甚至微血管病变的发生率^[24]。

5.3 胰岛素治疗 外源性胰岛素有利于辅助性 T 淋巴细胞(Th)1 向 Th2 转变,激活 Treg 细胞,释放细胞因子抑制自身免疫反应,有效保护残存的胰岛 B 细胞。胰岛素治疗与 C 肽水平、GADA 滴度和 GAD65 表位有关,C 肽 <0.3 nmol/L 或 GADA ≥ 180 U/mL 时均建议使用胰岛素治疗。欧洲多中心协作研究发现与识别全长 GAD65 抗体阳性患者相比,识别 GAD65-N 抗体阳性患者表现为 T1DM,更需要胰岛素治疗。对于新诊患者,HbA1c $\geq 9\%$ 也可作为短期胰岛素强化治疗的依据^[13,16]。

5.4 其他治疗方式 免疫干预治疗中,维生素 D 和低剂量雷公藤甙保护胰岛 B 细胞的功能较好,可用于临床治疗,但胰岛特异性抗原 GAD 疫苗和单抗尚未被公认,需要进一步的医学研究证实。也有研究认为通过减肥手术治疗后患者 BMI 和胰岛素用量虽降低,但血糖控制效果存在争议,因此尚需进一步研究^[25]。

6 小 结

由于我国 LADA 患病率和患病人数较高,早期易被误诊,因此,对所有初诊 T2DM 患者进行 GADA 筛查是诊断 LADA 的基础策略,联合多抗体或增加胰岛自身免疫 T 淋巴细胞检测是诊断 LADA 的有力保障。LADA 治疗在于控制血糖、延缓胰岛 B 细胞免疫损害进程和降低并发症的发生率。但不同种族和地区 LADA 患病率和基因特征有差异,因此应综合分析和衡量多种治疗手段,进行大规模长期研究,力求通过大数据提出有效的个体化精准治疗方案。

参考文献

- [1] 中国医师协会内分泌代谢科医师协会,国家代谢性疾病临床医学研究中心.成人隐匿性自身免疫糖尿病诊疗中国专家共识[J].中华医学杂志,2021,101(38):3077-3091.
- [2] DEEPIKA R,SELVARAJ R,SURESH R,et al. The world-wide prevalence of latent autoimmune diabetes of adults among adult-onset diabetic individuals:a systematic review and meta analysis[J]. Endocrine,2023,82(1):28-41.
- [3] TANG X H,YAN X,ZHOU H D,et al. Prevalence and identification of type 1 diabetes in Chinese adults with

- newly diagnosed diabetes [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12:1527-1541.
- [4] NIU X H, LUO S M, LI X, et al. Identification of a distinct phenotype of elderly latent autoimmune diabetes in adults; LADA China study 8. [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35(1):e3068.
 - [5] XIA Y, CHEN Y, LI X, et al. HLA class I association with autoimmune diabetes in Chinese people; distinct implications in classic type 1 diabetes and LADA. [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(7):e404-e414.
 - [6] LÖFVENBORG J E, AHLQVIST E, ALFREDSSON L, et al. Genotypes of HLA, TCF7L2, and FTO as potential modifiers of the association between sweetened beverage consumption and risk of LADA and type 2 diabetes[J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(1):127-135.
 - [7] ZHANG P Y, YAN Y, FU X Y, et al. The differential expression of long noncoding RNAs in Type 2 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults[J]. *Int J Endocrinol*, 2020, 2020:9235329.
 - [8] JÖRNS J, WEDEKIND D, JÄHNE J, et al. Pancreas pathology of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in patients and in a LADA rat model compared with type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2020, 69(4):624-633.
 - [9] XING Y X, LIN Q Q, TONG Y, et al. Abnormal neutrophil transcriptional signature may predict newly diagnosed latent autoimmune diabetes in adults of south China [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:581902.
 - [10] TYKHONOVA T M, BELOZOROV L V, BARABASH N Y, et al. Clinical and immunological aspects of verification of latent autoimmune diabetes in adults at early stage of disease manifestation[J]. *Wiad Lek*, 2021, 74(7):1707-1712.
 - [11] SHI X J, HUANG G, WANG Y F, et al. Tetraspanin 7 autoantibodies predict progressive decline of beta cell function in individuals with LADA [J]. *Diabetologia*, 2019, 62(3):399-407.
 - [12] ILARIA M, DAVID LP, ALISTAIR JK, et al. Islet autoantibody standardization program; interlaboratory comparison of insulin autoantibody assay performance in 2018 and 2020 workshops[J]. *Diabetologia*, 2023, 66(5):897-912.
 - [13] LI X, CAO C Q, TANG X H, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its determinants in newly-diagnosed adult-onset diabetes in china; a multi-center, cross-sectional survey[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:661.
 - [14] MADDALON E, COLEMAN R L, AGBAJE O, et al. Time-varying risk of microvascular complications in latent autoimmune diabetes of adulthood compared with type 2 diabetes in adults; a post-hoc analysis of the UK prospective diabetes study 30-year follow-up data (UKPDS 86)[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(6):206-215.
 - [15] LI J J, ZHANG Y, ZHANG J Y, et al. Oxidative stress and its related factors in latent autoimmune diabetes in adults[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:5676363.
 - [16] BUZZETTI R, TUOMI T, MAURICIO D, et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults; a consensus statement from an international expert panel[J]. *Diabetes*, 2020, 69(10):2037-2047.
 - [17] XIANG Y, HUANG G, ZHU Y, et al. Identification of autoimmune type 1 diabetes and multiple organ-specific autoantibodies in adult-onset non-insulin-requiring diabetes in China: a population-based multicentre nationwide survey[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(4):893-902.
 - [18] CHENG J, TANG X, YAN X, et al. Latent autoimmune diabetes in youth shows greater autoimmunity than latent autoimmune diabetes in adults; Evidence from a nationwide, multicenter, cross-sectional study[J]. *Pediatr diabetes*, 2022, 23(5):578-587.
 - [19] FAN W Q, PANG H P, LI X, et al. Plasma-derived exosomal miRNAs as potentially novel biomarkers for latent autoimmune diabetes in adults [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 197:110570.
 - [20] 罗长青, 黄干, 雷康, 等. 初诊 2 型糖尿病患者中成人隐匿性自身免疫糖尿病临床特征分析及诊断模型探索[J]. *中国医师杂志*, 2021, 23(10):1496-1500.
 - [21] LÖFVENBORG J E, AHLQVIST E, ALFREDSSON L, et al. Consumption of red meat, genetic susceptibility and risk of LADA and type 2 diabetes[J]. *Eur J Nutr*, 2021, 60(2):769-779.
 - [22] WANG G, LIN F, WAN Q, et al. Mechanisms of action of metformin and its regulatory effect on microRNAs related to angiogenesis[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164:105390.
 - [23] SUDAN A, KALRA A, MIRZA AA, et al. Efficacy of DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors compared to sulphonylureas in adult patients with diabetes with low c-peptide levels with or without anti-GAD65 antibody positivity[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2021, 15(4):102197.
 - [24] MARCHAND L, LUYTON C, BERNARD A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes and long-term complications: FOCUS on retinopathy[J]. *Diabet Med*, 2021, 38(1):e14390.
 - [25] GUIMARÃES M, PEREIRA S S, NORAC M, et al. Bariatric surgery outcomes in patients with latent autoimmune diabetes of the adult[J]. *Obes Facts*, 2021, 14(4):425-430.