

· 标准与规范 ·

成人隐匿性自身免疫糖尿病诊疗中国专家共识(2021版)

中国医师协会内分泌代谢科医师分会 国家代谢性疾病临床医学研究中心(长沙)

通信作者:周智广,中南大学湘雅二医院代谢内分泌科 糖尿病免疫学教育部重点实验室 国家代谢性疾病临床医学研究中心,长沙 410011, Email:zhouzhiguang@csu.edu.cn

【摘要】 成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)是由于胰岛 β 细胞遭受缓慢自身免疫损害引起的糖尿病类型。依据病因学分类,LADA应属于1型糖尿病的自身免疫亚型。LADA早期不依赖胰岛素治疗,易误诊为2型糖尿病。我国LADA患病率在全球处于较高水平,患病人数居世界首位。早期诊断和及时正确干预有利于延缓LADA病情发展。为规范LADA综合管理,中国医师协会内分泌代谢科医师分会和国家代谢性疾病临床医学研究中心(长沙)特组织专家对首版共识进行修订,形成了《成人隐匿性自身免疫糖尿病诊疗中国专家共识(2021版)》,内容涵盖LADA流行病学、遗传学、免疫学特征、临床表现、诊断与分型、治疗与管理。本共识将有助于传递新近重要临床进展,指导临床实践。

【关键词】 糖尿病; 成人隐匿性自身免疫糖尿病; 诊断; 治疗; 共识

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1305000、2016YFC1305001); 国家科技支撑计划(2013BAI09B12、2015BAI12B13)

指南注册: 国际实践指南注册平台(<http://www.guidelines-registry.org/>), ICGRP-2021CN120

成人隐匿性自身免疫糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults, LADA)是指临床早期不依赖胰岛素治疗,以胰岛 β 细胞遭受缓慢的自身免疫损害为特征的糖尿病类型。在遗传背景、自身免疫反应、胰岛功能衰退速度、临床代谢特征等方面,LADA与经典的1型糖尿病(T1DM)和2型糖尿病(T2DM)均存在差异。LADA发病机制和临床表现具有高度异质性,备受专家学者与临床医师的关注。LADA患者的疾病进展、药物反应与个体的胰岛自身免疫和胰岛功能水平密切相关,提示LADA精准分型以及个体化治疗的重要性。

LADA的归类、诊断标准及治疗一直存在争议。2019年世界卫生组织(WHO)将LADA归为混合型糖尿病,认为LADA是一种独立的糖尿病类型^[1];而美国糖尿病协会(ADA)将其归为T1DM亚型^[2]。2005年国际糖尿病免疫学会(IDS)提出了

LADA诊断标准^[3]。2012年中华医学会糖尿病学分会发表了我国首个LADA诊疗共识《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》^[4]。2020年国际专家组结合最新证据发布了首个国际LADA治疗管理共识《Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel》^[5]。

随着对LADA研究认识的深入,LADA诊疗新方法和循证医学证据在不断积累。鉴于此,本共识专家委员会与编写委员会在2012年《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》的基础上,结合国际研究进展尤其是我国的最新资料,从流行病学、遗传学、免疫学、临床特征、诊断分型、治疗管理等方面对LADA共识予以更新,旨在推出新版LADA诊疗共识以更

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210629-01463

收稿日期 2021-06-29 本文编辑 梁明修

引用本文:中国医师协会内分泌代谢科医师分会,国家代谢性疾病临床医学研究中心(长沙).成人隐匿性自身免疫糖尿病诊疗中国专家共识(2021版)[J].中华医学杂志,2021,101(38):3077-3091. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210629-01463.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



好地指导临床实践,并推动进一步研究以持续提升 LADA 诊治水平。

一、流行病学

要点:

LADA 在全球普遍存在。我国 LADA 患病率处于较高水平,患病例数居世界首位。

LADA 是我国成年人自身免疫糖尿病的最常见类型。

根据多项国际大规模流行病学研究报道,单一抗体筛查发现 LADA 占初诊表型 T2DM 的 2%~12%^[6-10]。2006 年全国 25 个城市 46 个中心开展的 LADA China 研究,通过单一谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)筛查发现,18 岁以上我国初诊 T2DM 患者中 LADA 患病率为 6.1%;若以 30 岁为截点,则 LADA 患病率为 5.9%,且北方地区高于南方,呈现由东北向西南递减的趋势^[8]。欧洲数项大型流调也报道了北高南低的 LADA 患病状态^[11]。无论在中国还是欧洲,这均与儿童 T1DM 发病率的地理分布趋势一致^[12]。2016 年多中心流调数据显示,LADA 患者占我国新发 T1DM 患者的 65%^[13]。

在我国,采用多抗体联合筛查可将 LADA 检出率提高至 8.6%^[14]。若依照 2018 年糖尿病流调数据推测,则我国现有 LADA 患者逾 1 000 万^[13,15]。由此可见,LADA 是我国成年人中最常见的自身免疫糖尿病类型;与全球比较,我国 LADA 的患病率较高,患病人数居世界首位。

二、遗传学特征

要点:

LADA 发病的遗传背景具有 T1DM 和 T2DM 的易感基因,其遗传特征与 T1DM 类似。

HLA-Ⅱ类基因是 LADA 的主要易感基因;HLA 易感基因型存在种族差异。

LADA 的发病具有显著的遗传背景。T1DM 和 T2DM 的易感基因均参与 LADA 的发病^[16-17]。在高加索人群中,40%~66% 的 LADA 患者有糖尿病家族史^[18-19];国内研究报道 25% 的 LADA 患者有糖尿病家族史^[8,13]。

LADA 遗传易感性关联最强的位点为人类白细胞抗原(HLA)基因,尤其是 HLA-Ⅱ类基因^[20]。全基因组关联研究证实 LADA 的遗传特征大部分与经典 T1DM 类似,LADA 最易感的位点是 HLA-DQB1 基因 rs9273368^[21]。但 LADA 的 HLA 易感基因频率比经典 T1DM 低。高加索人群及中国人群的研究均发现,HLA-Ⅱ类易感等位基因 DR3、

DR4、DQ2 和 DQ8 频率由高到低的顺序为经典 T1DM、LADA、T2DM 和健康对照^[6,8,22-23]。

LADA 的 HLA 易感基因型存在种族差异。高加索人群 LADA 患者易感基因型是 DR3/DR4,而中国 LADA 患者最常见的 HLA-Ⅱ类易感基因型是 DR9/DR9^[24]。T1DM 相关的非 HLA 基因,包括胰岛素基因(INS)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 基因(CTLA4)、SH2B 衔接蛋白 3 基因(SH2B3)等,与 LADA 有关^[21]。此外,蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 22 基因(PTPN22) C1858T 与高滴度 GADA 的 LADA 相关^[25]。

LADA 也与 T2DM 易感基因关联。转录因子 7 类似物 2(TCF7L2)是在 LADA 患者中研究最多的 T2DM 易感基因。荟萃分析显示,TCF7L2 的 rs7903146 位点是欧洲高加索人群 LADA 患者,尤其是超重患者的易感基因^[26]。其他 T2DM 易感基因 ZMIZ1 基因、KCNQ1 基因等也被发现与 LADA 关联^[16]。

近年,利用遗传风险评估模型(GRS)可识别出快速进展至胰岛素依赖的 LADA 患者^[27]。由于种族间的遗传异质性,中国人群的 LADA 遗传风险预测还有待于大样本的 LADA 全基因组研究。

三、免疫学特征

要点:

LADA 的免疫特征包括胰岛炎、胰岛自身抗体、胰岛抗原反应性 T 细胞等。

GADA 是 LADA 患者最常见的胰岛自身抗体;联合抗体筛查可提高 LADA 诊断率。

LADA 是一种 T 细胞介导的自身免疫性疾病,从病因发病学角度属于自身免疫介导的糖尿病类型。LADA 的免疫学特征包括胰岛组织病理—胰岛炎及血液循环免疫异常—体液免疫和细胞免疫改变。

LADA 的组织免疫病理特征是胰岛炎。研究显示 LADA 患者胰岛组织存在多种免疫细胞浸润,包括 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、CD20⁺B 细胞、CD68⁺巨噬细胞等^[28-30]。同时,LADA 患者胰岛中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-10 等多种炎症因子水平升高^[29]。

LADA 的体液免疫异常主要表现为患者血清中存在胰岛自身抗体。在 T1DM 临床中常见的胰岛自身抗体有 GADA、胰岛素自身抗体(IAA)、蛋白酪氨酸磷酸酶自身抗体(IA-2A)、锌转运体 8 自身抗体(ZnT8A)。其中,GADA 是 LADA 患者中最常

见的胰岛自身抗体。在新诊断的表型为 T2DM 的患者中, GADA 阳性率 2.6%~10%^[7-8,14]; GADA 阳性率高于 IA-2A、ZnT8A、IAA 等抗体^[31-33]。一项纳入 3 062 例初诊 T2DM 患者的 LADA China 研究发现, GADA、IA-2A 及 ZnT8A 的阳性率依次为 6.43%、1.96%、1.99%; 若以 GADA、IA-2A 或 ZnT8A 任一抗体阳性诊断 LADA, 其诊断阳性率为 8.62%^[34]。在 264 例 LADA 患者中, GADA 阳性比例为 74.6%, IA-2A 为 22.7%, ZnT8A 为 23.1%。因此, 多抗体联合筛查能提高 LADA 诊断率, 并能帮助预测 LADA 的胰岛功能衰竭^[35]。除此之外, LADA 患者还可存在跨膜蛋白 7 自身抗体(Tspan7A)^[31]、羧基肽酶 H 自身抗体(CPH-A)^[36]、转录因子 SOX13 抗体(SOX13-A)^[37]等。新近研究发现, 21.4% 的中国 LADA 患者呈 Tspan7A 抗体阳性^[31]。

LADA 的细胞免疫异常主要表现为血循环中多种免疫细胞及其亚群数目比例和功能改变。LADA 患者外周血单个核细胞(PBMC)可抑制大鼠胰岛细胞分泌胰岛素, 提示存在细胞介导的免疫反应^[38]。调节性 T 细胞(Treg)可抑制致病性 T 细胞的活化, 从而诱导免疫耐受。LADA 患者 CD4⁺T 细胞 Foxp3 启动子区域甲基化程度增高, 可导致 Treg 数目减少和功能缺陷, 诱发 LADA 的自身免疫^[39-40]。有研究报道 T 细胞亚群的分布与 LADA 患者的 C 肽水平相关, 提示其可能用来预测 LADA 胰岛功能的变化^[41]。研究发现, 除 T 细胞外, LADA 患者外周调节性 B 细胞(Breg)、边缘区 B 细胞(MZB)、滤泡状 B 细胞(FOB)频率较健康人群有显著改变, 提示 B 细胞可能参与 LADA 的病理机制^[42]。NK 细胞和中性粒细胞在固有免疫介导的局部免疫应答和联系适应性免疫应答中发挥重要作用。LADA 患者外周 NK 细胞数量减少, NK 细胞亚群频谱改变, 中性粒细胞的 RNA 表达谱与健康对照存在差异, 提示固有免疫也参与 LADA 的发病^[43-45]。

四、临床表现

要点:

LADA 的自然病程可概括为四阶段: 遗传易感期、免疫反应期、临床非胰岛素依赖期、临床胰岛素依赖期。

自身免疫所致胰岛 β 细胞功能减退是推动 LADA 病情进展和临床表现各异的关键。我国 LADA 患者 C 肽减低速度是 T2DM 的 3 倍; 其中 GADA 高滴度者胰岛功能衰退显著加快。

LADA 患者合并的代谢综合征及其组分、骨密

度改变, 介于 T1DM 与 T2DM 之间。

LADA 的肾病及视网膜病变患病率随疾病进展而增加; 其 ASCVD 患病率及死亡率与 T2DM 相似。

LADA 易伴自身免疫甲状腺疾病, 建议常规筛查其甲状腺功能和甲状腺自身抗体。

(一)自然病程

在遗传易感性、环境和表观遗传因素的作用下^[40,46], LADA 早期表现为自身免疫性胰岛炎, 存在针对 β 细胞抗原的自身抗体^[47]。胰岛自身抗体是自身免疫进程的标志物, 也是预测发病风险的免疫指标。具有遗传易感基因且胰岛自身抗体阳性的 LADA 患者一级亲属为罹患 LADA 的高危人群^[48]。值得注意的是, 这种 LADA 早期无症状阶段可以先于糖尿病诊断数年, 并且自身抗体的数量与疾病发病风险密切相关^[49]。

LADA 的临床过程可分为非胰岛素依赖阶段和胰岛素依赖阶段^[10,50]。在非胰岛素依赖阶段, LADA 处于临床早期, 患者表现与 T2DM 相似, 无典型的“三多一少”高血糖症状, 口服降糖药物治疗可控制血糖, 无自发酮症倾向。该阶段胰岛 β 细胞不仅仅数量下降, 也存在功能异常, 这是疾病进展的关键因素^[30,51]。LADA 的胰岛 β 细胞功能衰退速度较 T2DM 快, 但较经典 T1DM 缓慢。其中低滴度 GADA 是 LADA 患者 β 细胞功能保留的预测因子^[52]。部分低滴度 GADA 的 LADA 可伴胰岛素抵抗, 而高滴度 GADA 或多个胰岛抗体阳性 LADA 的胰岛 β 细胞功能衰退较快, 非胰岛素依赖阶段较短。

LADA 的胰岛 β 细胞功能减退呈现先快后慢的双相模式^[52]。当患者胰岛 β 细胞功能显著不足, 导致糖尿病酮症或酸中毒, 必须胰岛素治疗而进入胰岛素依赖阶段。我国 LADA 患者 C 肽减低速度是 T2DM 的 3 倍^[53]。LADA 进展为胰岛素依赖的时间异质性大, 与起病年龄、抗体滴度和多个胰岛抗体阳性有关^[10,54]; 其中 GADA 滴度是 LADA 患者胰岛 β 细胞功能衰竭最强的预测指标。研究显示针对 N-末端表位 GADA 较全长 GADA 能更好地预测 LADA 进展至依赖胰岛素治疗的状况^[55]。

(二)代谢特征

LADA 的胰岛功能、胰岛素敏感性变化及代谢特征对于 LADA 治疗有指导意义。LADA 患者的血糖及糖化血红蛋白(HbA1c)水平介于 T1DM 与 T2DM 之间, 其血糖波动大于 T2DM^[56-57]。LADA 的



体质指数(BMI)、腰围、腰臀比(WHR)、血压、甘油三酯均较 T2DM 低^[8,58],而血压、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)较 T1DM 高^[59]。与 T2DM 相比,LADA 患者体型偏瘦。研究表明,超重或肥胖也是加速 LADA 发生的危险因素,尤其有糖尿病家族史者更明显^[60]。我国 LADA 患者伴代谢综合征的比例较 T2DM 略低,但高于 T1DM 与健康对照^[8,61]。

LADA 的胰岛素抵抗可能存在种族差异。高加索人群 LADA 患者胰岛素抵抗程度较 T2DM 轻^[62]。而我国的一项研究采用高胰岛素正糖钳夹评价胰岛素敏感性,显示 LADA 胰岛素抵抗程度与 T2DM 相似^[51]。LADA 血循环中炎症细胞因子失衡所致胰岛素抵抗可能是其发生代谢综合征的重要机制^[63-64]。

LADA 的代谢特征可因起病年龄不同而异。与起病年轻者比,老年 LADA(起病年龄 ≥ 60 岁)胰岛 β 细胞功能较好,胰岛素抵抗更重,伴代谢综合征比例更高,其代谢特征与老年 T2DM 相似^[65]。另外,LADA 患者的骨密度介于 T1DM 和 T2DM 之间,其骨转换指标与 T2DM 接近^[66]。LADA 伴骨质疏松症的比例高于健康人群,与 T1DM 类似,胰岛 β 细胞功能减退是骨量减少的重要原因^[67]。

(三)慢性并发症

1. 糖尿病微血管并发症:LADA 的微血管并发症与血糖控制密切相关。在糖尿病早期(病程 < 5 年),LADA 视网膜及肾脏病变患病率与经典 T1DM 相似,低于 T2DM^[68-69]。随着病程延长(病程 > 5 年),LADA 血糖控制更差,其患病率接近甚至高于 T2DM^[69-73]。与肾病及视网膜病变不同的是,LADA 的神经病变患病率普遍高于 T2DM^[68,74-75]。

2. 动脉粥样硬化性心血管病(ASCVD):ASCVD 在 LADA 中普遍存在。尽管 LADA 的 ASCVD 高危因素如高血压、血脂紊乱、中心性肥胖均明显低于 T2DM^[67,91],但多数研究发现 LADA 的 ASCVD 患病率及死亡率与 T2DM 相似,这可能与 LADA、T2DM 发病机制或治疗不同有关^[70,73,76-78]。LADA 的 ASCVD 患病率与 T1DM 的比较结果存在争议^[70-71,79],可能与研究纳入的种族、代谢控制及病程不同有关。LADA 并发症风险筛查和评估仍需进一步研究。

(四)伴发症

LADA 易伴发其他自身免疫病或自身免疫相关抗体。较常见的自身免疫病包括自身免疫性甲状腺病、乳糜泻、Addison 病和自身免疫性胃炎

等^[32,80]。我国多中心研究发现,LADA 患者甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)、乳糜泻相关的转谷氨酰胺酶抗体(tTG-Ab)及 Addison 病相关的 21 羟化酶抗体(21OH-Ab)阳性率分别为 16.3%、2.1%、1.8%^[32]。

LADA 最常伴甲状腺抗体 TPO-Ab 及自身免疫甲状腺病^[32];且高滴度 GADA 的 LADA 患者近 20% 伴自身免疫甲状腺病,并以亚临床甲状腺功能异常最常见^[80]。LADA 可作为自身免疫多内分泌腺病综合征(APS)的一个重要组成部分,常表现为伴发自身免疫甲状腺病的 APS III 型,这可能与 LADA 患者携带 HLA-II 类高危基因型有关。因此,本共识推荐 LADA 患者常规筛查 TPO-Ab 和甲状腺功能。

五、诊断与分型

要点:

本共识根据病因分类,将 LADA 归类为自身免疫 T1DM 的缓慢进展亚型。

LADA 诊断标准:应同时具备下述三项:糖尿病起病年龄 ≥ 18 岁;胰岛自身抗体或胰岛自身免疫 T 细胞阳性;诊断糖尿病后不依赖胰岛素治疗至少 6 个月。

建议对所有新诊断的表型为 T2DM 的患者进行 GADA 筛查,以期早期诊断 LADA。

LADA 可根据 GADA 滴度高低分为两个亚型:LADA-1 型与 LADA-2 型。

(一)诊断标准

本共识推荐 LADA 的诊断标准为:(1)发病年龄 ≥ 18 岁;(2)胰岛自身抗体阳性,或胰岛自身免疫 T 细胞阳性;(3)诊断糖尿病后至少半年不依赖胰岛素治疗。具备上述 3 项,可以诊断 LADA。

围绕上述诊断标准,着重讨论下列几方面的问题:

1. 关于 LADA 诊断的年龄界限:2005 年 IDS 的标准将起病年龄定为 > 30 岁。基于中国数据,2012 年中华医学会糖尿病学分会提出的诊断标准界定发病年龄 ≥ 18 岁。依照国际通用的年龄切点,LADA China 多中心研究发现,中国人群 15~29 岁临床初诊 T2DM 患者 GADA 阳性率 11.7%^[81];而 ≥ 30 岁患者 GADA 阳性率 5.9%, > 30 岁患者以 10 岁年龄段划分的各亚组间差异无统计学意义^[8]。鉴于中国成人的定义为 18 周岁以上,而且我们已有相应年龄的患病数据,即 18 岁以上初诊表型 T2DM 中 GADA 阳性率为 6.1%^[4],因此将 LADA 年龄切点定为 18 岁是合适的。值得注意的是,18 岁以下青少

年亦存在缓慢进展的自身免疫糖尿病,被称为青少年隐匿性自身免疫糖尿病(LADY)^[3]。

2. 关于 LADA 早期非胰岛素依赖: LADA 的临床早期通常口服降糖药治疗有效,存在的非胰岛素依赖阶段超过 6 个月。在发生酮症来就诊的糖尿病患者中,包括经典 T1DM 和酮症倾向 T2DM。青少年起病的 T1DM 通常终身依赖胰岛素治疗。酮症起病的 T2DM 经胰岛素治疗解除糖毒性后,可不再依赖胰岛素,该过程较短且常<6 个月。因此,酮症起病不作为 LADA 的诊断标准;依赖胰岛素治疗的模式是区分酮症起病的经典 T1DM 与 LADA 的有效临床指标。诊断后 6 个月以上不依赖胰岛素治疗可与经典 T1DM 区别,同时亦可与酮症倾向 T2DM 鉴别。

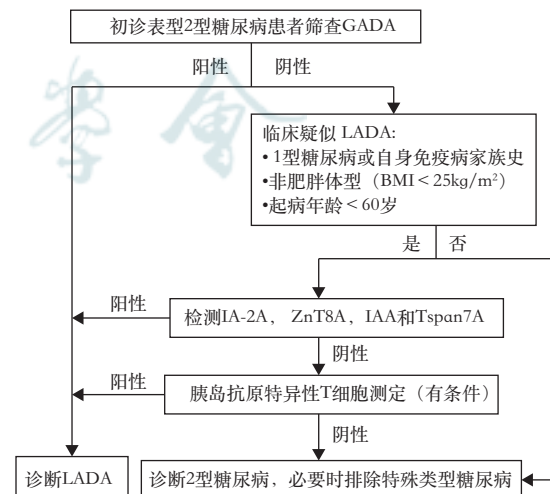
3. 关于胰岛自身抗体阳性: 胰岛自身抗体 GADA、IA-2A、ZnT8A、IAA 是诊断 T1DM 的重要免疫指标,它作为胰岛自身免疫标志物,可与 T2DM 区别。GADA 是公认的诊断 LADA 最敏感的免疫指标^[7,14]。GADA 出现早且持续时间长,对胰岛功能预测价值明确^[52,82],其检测方法已标准化,临床应用广泛。GADA 的检测方法包括免疫印迹法、免疫酶活性沉淀法、酶联免疫吸附法、放射配体法、电化学发光法等,其中放射配体法是 GADA 检测的金标准^[83]。胰岛自身抗体检测亟需标准化,放射配体法可作为现阶段我国胰岛自身抗体检测的推荐方法^[84]。如无条件开展放射配体法,推荐采用经国际标准化评估的敏感性和特异性较高的其他检测方法,或将样本送符合国际化的中心检测。胰岛细胞抗体(ICA)由于检测标准化困难,近期应用减少。LADA 筛查的二线抗体是 IA-2A、ZnT8A^[35,85]和 IAA^[33]。由于 GADA 筛查存在种族差异,高加索人群 LADA 患者 GADA 阳性率超过 90%^[7,35],而中国人群 LADA 患者 GADA 阳性率仅为 67%^[14],故中国人群 LADA 筛查常在 GADA 基础上,联合 IA-2A、ZnT8A 和 IAA 检测以提高诊断敏感性。再者,CPH-A、SOX13 抗体等三线抗体,阳性率低,临床应用受限^[36-37]。新型胰岛自身抗体 Tspan7A 在 LADA 患者中的阳性率为 21.4%,且可预测 LADA 胰岛功能衰竭,是有希望的新型免疫标志物^[31]。

4. 关于胰岛自身免疫 T 细胞: 采用细胞免疫印迹技术研究发现,部分抗体阴性的临床诊断 T2DM 的患者存在对胰岛蛋白的细胞免疫反应^[38, 86-87]。这类 LADA 患者,因胰岛抗体阴性、而外周血 T 细胞对胰岛抗原呈增殖反应,被称为“T-LADA”^[88],其胰

岛功能衰竭快于 T2DM^[89]。我国研究也证实 T-LADA 的存在^[90]。酶联免疫斑点(ELISPOT)试验显示,LADA 存在 GAD65 反应性 T 细胞^[91],提示 T 细胞联合胰岛抗体检测可提高诊断灵敏度^[92-93]。采用多聚体技术检测发现,LADA 存在前胰岛素原特异性 CD8⁺T 细胞,但其频率和增殖潜能低于 T1DM,这可能与 LADA 的进展缓慢有关^[94]。由于 T 细胞检测要求较高,建议有条件的单位开展,为抗体阴性的 LADA 提供细胞免疫诊断手段。

(二) 诊断路径

鉴于早期精准分型对于治疗具有重要的指导作用,而 LADA 患者早期临床表现无特异性,且部分低滴度 GADA 抗体随着病程延长而呈现滴度下降甚或转为阴性^[95],因此,本共识建议对所有新诊断的表型为 T2DM 的患者进行 GADA 筛查,旨在尽早、避免遗漏地诊断 LADA。GADA 为首选筛查抗体,而其联合 IA-2A、ZnT8A、IAA 与 Tspan7A 检测可提高 LADA 检出率。如果考虑成本和检测可及性,建议选择具有 LADA 高危因素的糖尿病患者进行抗体筛查。LADA 高危者可伴有以下临床特征:有 T1DM 或自身免疫病家族史、非肥胖体型(BMI<25 kg/m²)、起病年龄<60 岁。如果患者 GADA 阳性,可诊断为 LADA;如果 GADA 阴性,但临床高度疑似 LADA,应进一步检测 IA-2A、ZnT8A、IAA 或 Tspan7A 等胰岛自身抗体;有条件尚可行胰岛抗原特异性 T 细胞检测。LADA 的诊断路径见图 1。



注:IAA 检测适用于使用胰岛素未超过 1 周的新发糖尿病患者。LADA 为成人隐匿性自身免疫糖尿病;GADA 为谷氨酸脱羧酶自身抗体;IA-2A 为蛋白酪氨酸磷酸酶自身抗体;ZnT8A 为锌转运体 8 自身抗体;IAA 为胰岛素自身抗体;Tspan7A 为跨膜蛋白 7 自身抗体

图 1 成人隐匿性自身免疫糖尿病的诊断路径图

(三)LADA的亚型

1. 不同 GADA 滴度的 LADA: LADA 可根据 GADA 滴度高低分为两个亚型^[96]: 高滴度 LADA (GADA 滴度 ≥ 180 U/ml) 临床特征类似经典 T1DM, 胰岛功能衰退速度更快, 较少伴代谢综合征, 称为 LADA-1 型; 而低滴度 LADA (GADA 滴度 < 180 U/ml) 类似于 T2DM, 称为 LADA-2 型^[8, 80]。LADA-1 型与 LADA-2 型的比例在中国患者中大约为 1:3^[8]。

2. 不同抗体种类的 LADA: GADA 阳性 LADA 的临床表型最典型, 相比其他单一抗体阳性者, 这些患者的年龄更轻、体型更瘦、 β 细胞功能更差, 且胰岛衰退速度更快。Tspan7A 阳性 LADA 患者胰岛功能亦较其阴性者衰退要快^[31]。而单一 IA-2A、ZnT8A 或 IAA 阳性 LADA 患者较少见, 对预测 LADA 进展至胰岛素依赖的价值有限^[7, 78]。GADA 合并 IA-2A 和(或) ZnT8A 阳性的 LADA 患者虽较少见, 但其临床表型较 GADA 单一阳性者, 起病年龄更轻、发病更急, 胰岛功能衰退更快^[97-99]。多种抗体的出现常伴随高滴度 GADA; 因此除 GADA 外的胰岛自身抗体预测价值是否独立于高滴度 GADA 仍需研究^[99]。

3. 不同起病年龄的 LADA: 根据发病年龄不同, LADA 可分为成年 LADA (发病年龄 18~59 岁) 与老年 LADA (发病年龄 ≥ 60 岁)。相较老年 LADA, 成年 LADA 患者 β 细胞功能更差、胰岛素抵抗较轻, 合并代谢综合征较少; 二者胰岛抗体阳性比例相似而 HLA 遗传背景明显不同, 成年 LADA 的 HLA 易感基因频率较高。相较老年 T2DM, 老年 LADA 有相似的胰岛功能、胰岛素抵抗水平、代谢综合征及 HLA 遗传特征^[65]。

(四)LADA在糖尿病分型中的地位

1999 年 WHO 在糖尿病分型中, 将 LADA 归类为 T1DM, 即自身免疫 T1DM 的亚型^[100-101]。而 2019 年 WHO 将 LADA 和酮症倾向 T2DM 划入混合型糖尿病^[1]。2020 年 ADA 指出, 由自身免疫 β 细胞破坏引起的糖尿病应属于 T1DM 范畴, 包括 LADA^[2]。两个学术组织分型标准的主要区别在于: 2019 年 WHO 分型标准侧重临床表现, 认为 LADA 介于 T1DM 和 T2DM 之间, 划入混合型; 而 2020 年 ADA 分型标准侧重病因, 认为 LADA 具有自身免疫病因证据, 划入 T1DM。鉴于病因在糖尿病分型中的特别重要性, 以及临床特征具有较大异质性, 本共识建议以病因发病学依据, 将 LADA 归类为自身免疫 T1DM 的缓慢进展亚型。

六、治疗与管理

要点:

LADA 治疗目标在于理想控制血糖; 调控自身免疫, 保护胰岛功能; 防控并发症。

LADA 治疗应根据血糖控制、C 肽水平、GADA 滴度及心肾并发症情况, 选择可能具有免疫调控、胰岛保护和心肾结局改善的降糖药物, 实现个体化血糖控制目标。

LADA 患者应定期专科随诊, 评估血糖控制、胰岛功能及并发症, 及时调整治疗方案。

(一)治疗管理流程

LADA 治疗的总目标为, 达到理想的糖代谢控制水平; 调控胰岛自身免疫反应, 保护胰岛 β 细胞功能; 预防糖尿病并发症及伴发症。

为实现上述目标, 本共识推荐采用下述 LADA 治疗管理流程(图 2): 先根据 C 肽水平, 再按 GADA 滴度以及是否合并心肾疾病, 选择胰岛素、二甲双胍及可能具有胰岛功能保护或改善心肾结局的降糖药, 如二肽基肽酶-4 抑制剂(DPP-4i)、噻唑烷二酮类(TZD)、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)等, 避免使用磺脲类药物。

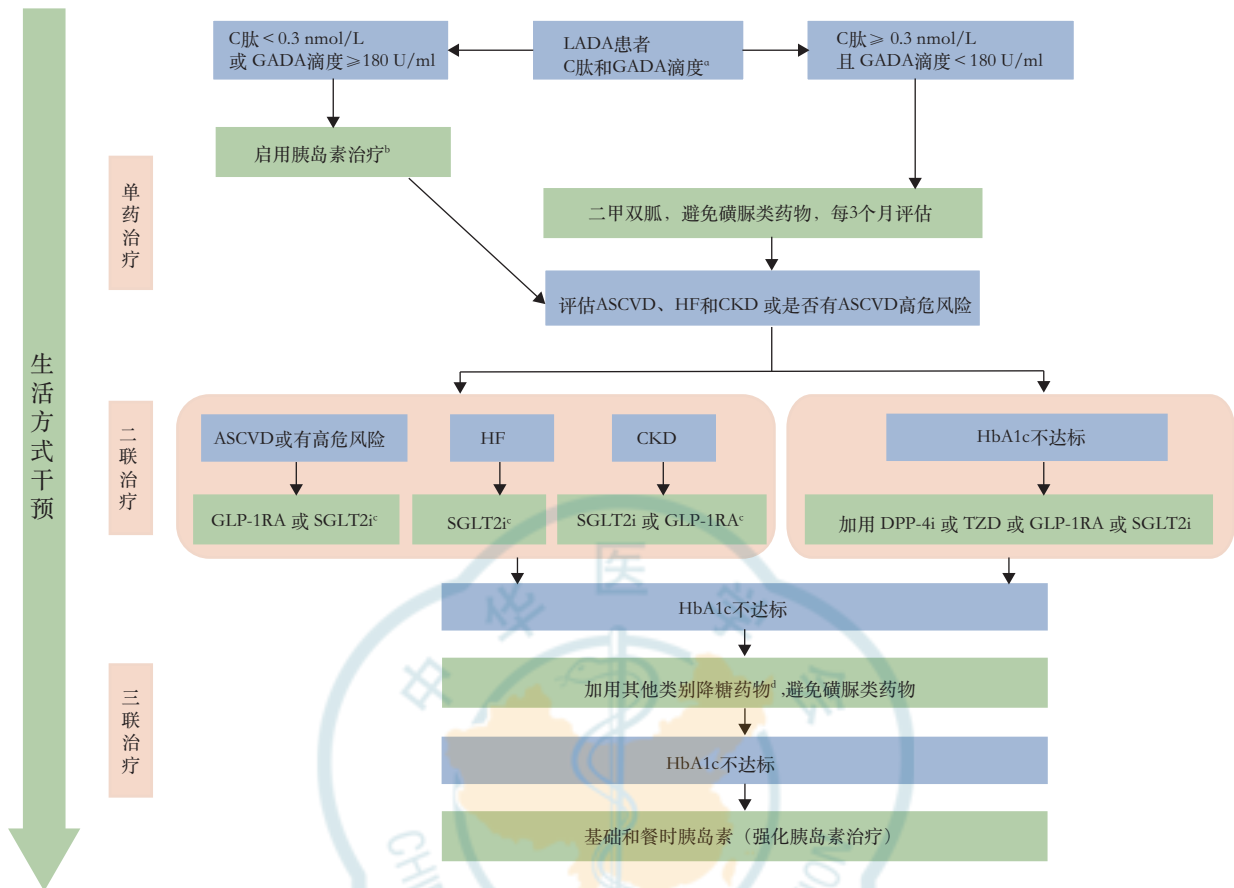
若 C 肽 < 0.3 nmol/L 或 GADA 滴度 ≥ 180 U/ml: 建议使用胰岛素治疗; C 肽 ≥ 0.3 nmol/L 且 GADA 滴度 < 180 U/ml: 对于新诊患者伴 HbA1c $\geq 9\%$, 可短期胰岛素强化治疗。其他患者在二甲双胍和生活方式干预的基础上, 根据是否合并心肾疾病决定治疗策略。

合并 ASCVD 推荐首选胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA)或 SGLT2i, 合并心力衰竭推荐首选 SGLT2i, 合并慢性肾病推荐首选 SGLT2i 或 GLP-1RA。未合并 ASCVD、心力衰竭或慢性肾脏病者, 推荐加用 DPP-4i、TZD、SGLT2i 或 GLP-1RA。如血糖控制不佳, 可再加其他类别降糖药, 但应避免磺脲类药物。并随访评估 C 肽水平和 GADA 滴度^[5], 及时调整治疗方案。

LADA 随访管理: 建议根据 HbA1c、胰岛功能及并发症情况综合制定随访方案。由于 LADA 胰岛 β 细胞功能减退呈先快后慢双相模式^[52], 建议对有一定胰岛功能者, 每 6~12 个月复查 1 次 C 肽水平。对病程 5 年以上患者, 至少每年做 1 次全面的并发症筛查。

(二)血糖控制目标

LADA 患者的 HbA1c 水平建议通常控制在 7% 以下; 根据年龄、病程、预期寿命、并发症或合并症



注: ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管病;CKD 为慢性肾脏病;HF 为心力衰竭。^aGADA 检测采用放射配体法, C 肽单位 1 nmol/L=0.333 ng/ml;^b新诊患者 HbA1c≥9% 可短期强化胰岛素治疗;^c加用有明确 ASCVD、HF 和 CKD 获益证据的 GLP-1RA 或 SGLT2i;SGLT2i 使用应注意潜在胰岛素需求和 DKA 风险;^dHF 患者不加用 TZD,其他类别药物包括糖苷酶抑制剂

图2 成人隐匿性自身免疫糖尿病治疗管理流程

的严重程度等可以制定个体化的控制目标^[102]。对于血糖控制达标者,每6个月检测1次HbA1c;对更改治疗方案或血糖控制未达标者,每3个月检测1次HbA1c^[102]。

LADA 患者可根据监测时点和模式的适用范围,个体化灵活按需地应用各种血糖监测模式。对于大多数 LADA 患者,建议空腹血糖控制在 4.4~7.2 mmol/L,餐后<10 mmol/L。孕期目标^[103]是空腹血糖控制在 3.9~5.3 mmol/L,餐后 1 h 6.1~7.8 mmol/L,餐后 2 h 5.6~6.7 mmol/L。

应用持续葡萄糖监测技术,LADA 血糖控制的主要参数将参照 T1DM 目标范围内时间(TIR)要求。对于大多数 LADA,建议 TIR(3.9~10.0 mmol/L)>70%;而对于老年或低血糖高风险 LADA,建议 TIR(3.9~10.0 mmol/L)>50%;LADA 合并妊娠时,则建议 TIR(3.5~7.8 mmol/L)>70%^[104]。

(三)治疗药物选择

1.降糖药物:(1)胰岛素:胰岛素治疗可以通过

促进胰岛休息和诱导免疫耐受,从而保护 LADA 患者胰岛 β 细胞功能^[105]。鉴于 LADA 进展至胰岛素依赖的时间与胰岛抗体数目及 GADA 滴度等有关^[97, 106],且 GADA 高滴度(≥180 U/ml)是快速出现胰岛素依赖的风险标志^[52],本共识建议对于伴有 GADA 高滴度、多个胰岛自身抗体、低 C 肽水平或血糖控制不佳的 LADA 患者,尽早启用胰岛素治疗;而对于 GADA 低滴度、C 肽水平或血糖控制较好者,可以选择适宜的口服降糖药物治疗。

(2) DPP-4i: DPP-4i 可使 DPP-4 酶失活,提高 GLP-1 水平,促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素而降低血糖。淋巴细胞表面抗原 CD26 分子具有 DPP-4 酶活性,存在于淋巴细胞、NK 细胞和单核细胞表面,是 T 细胞激活的标志物;DPP-4i 可抑制免疫细胞 CD26 分子 DPP-4 酶活性,具有免疫调节作用^[107]。LADA 患者单用或合用西格列汀、沙格列汀治疗,可以保护胰岛 β 细胞功能^[108-111]。本共识建议在无禁忌症情况下,LADA 患者可选择 DPP-4i 治疗。

(3)TZD 药物: TZD 药物激活细胞内过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR),可增强胰岛素敏感性,具有抗炎及免疫调节作用^[112-114]。罗格列酮可保护 LADA 患者胰岛 β 细胞功能^[115]。建议在无用药禁忌情况下,可使用 TZD 治疗 LADA。但需密切关注水肿、心功能、贫血、骨折等副作用。

(4)GLP-1RA: GLP-1RA 作用于胰岛 β 细胞,促进胰岛素的合成和分泌;作用于胰岛 α 细胞,抑制胰高糖素释放;并可抑制食欲、减缓胃排空而降低血糖。GLP-1RA 可通过激活免疫细胞的 GLP-1R,发挥负性免疫调节作用^[116-117]。尽管 GLP-1RA 对 T2DM 患者减重、降糖、心肾保护等方面有明确获益,但治疗 LADA 研究有限。度拉糖肽试验(AWARD-2、-4 和-5)事后分析发现,使用度拉糖肽的 GADA 阳性者的降糖效果与 GADA 阴性者相当;GADA 低滴度者(≤ 200 且 ≥ 5 U/ml)较 GADA 高滴度者(> 200 U/ml)HbA1c 下降更多,但差异无统计学意义^[118]。对初诊 T2DM 中 GADA 或 IA-2A 阳性者使用艾塞那肽、利拉鲁肽分析^[119],显示低 C 肽水平(≤ 0.25 nmol/L)患者的降糖效果差。建议 GLP-1RA 可应用于尚有一定胰岛功能的 LADA 患者。

(5)SGLT2i: SGLT2i 通过抑制肾小管近端钠-糖共转运体,促进尿糖排泄而降低血糖。该类药物是糖尿病合并 ASCVD 及 ASCVD 高危因素者、合并慢性肾脏病(CKD)或心力衰竭(HF)的推荐用药^[120-121]。虽然目前尚无该类药物治疗 LADA 的研究报道,但是欧盟已批准达格列净和索格列净用于接受胰岛素治疗但血糖控制不佳,且 BMI > 27 kg/m² 的成人 T1DM 患者^[122-123]。建议对于 C 肽水平较高且合并心肾并发症或超重的 LADA 患者可以考虑使用 SGLT2i。需注意 SGLT2i 可能增加糖尿病酮症酸中毒(DKA)风险,应监测血酮水平。

(6)双胍类药物:二甲双胍既是 T2DM 的一线用药,也具有与胰岛素合用治疗 T1DM 的适应证^[124]。可以改善 T1DM 患者胰岛素敏感性^[125],减轻体重,降低 LDL-C 水平及动脉粥样硬化风险^[126]。目前虽无二甲双胍单药治疗 LADA 的研究报道,但有合用其他药物的治疗试验^[127]。建议在无双胍用药禁忌情况下,可采用二甲双胍联合其他适宜药物治疗 LADA。

(7)糖苷酶抑制剂:目前尚无糖苷酶抑制剂治疗 LADA 的研究资料。对于胰岛功能较好的 LADA 患者,可考虑根据并发症和血糖控制水平,选择糖

苷酶抑制剂作为三联药使用。

(8)磺脲类药物:磺脲类药物是 T2DM 的常用治疗药物。多项研究显示,LADA 患者采用磺脲类药物,多较其他药物更快进展至胰岛素依赖^[97, 128-129]。磺脲类药物使 LADA 胰岛功能减退更快,这可能与直接作用于胰岛 β 细胞,促进胰岛素释放和加速 β 细胞凋亡有关^[130]。因此,建议 LADA 患者避免使用磺脲类药物。

2. 免疫调节剂:(1)维生素 D:维生素 D 可通过维生素 D 受体(VDR)发挥抗炎及免疫调节作用。功能性 VDR 存在于几乎所有免疫细胞,且维生素 D 代谢关键基因的多态性与 T1DM 相关^[131]。使用 1 α -羟基维生素 D3 与胰岛素联合治疗 LADA 患者,较单用胰岛素组能更好地改善空腹 C 肽水平^[132]。近年有将 DPP-4i 联合维生素 D 治疗自身免疫糖尿病的研究报道^[133-134]。西格列汀联合维生素 D3 5 000 IU/d 可使 T1DM 患者平均蜜月期延长至 27.1 个月^[133]。沙格列汀联合维生素 D3 2 000 IU/d 对 LADA 患者胰岛 β 细胞功能有保护作用^[134]。鉴于我国维生素 D 缺乏者众多,且维生素 D 保护胰岛功能效果好,本共识建议优先考虑给予 LADA 患者合用维生素 D 治疗。

(2)雷公藤多甙:雷公藤多甙是具有抗炎免疫调节作用的中药。研究显示,小剂量雷公藤多甙治疗 LADA 患者,可调节 T 细胞亚群,保护其残存胰岛 β 细胞功能^[135]。本共识建议可以试用小剂量雷公藤多甙联合治疗 LADA。

(3)GAD 疫苗:初步研究显示,胰岛特异性抗原 GAD65 疫苗有助于保护 LADA 患者胰岛 β 细胞功能^[136],尤其是 GADA 低滴度者。GAD 疫苗仍在研究阶段,有效性和安全性尚待进一步验证。

(4)单克隆抗体及细胞治疗:抗 CD3 单克隆抗体、抗 CD20 单克隆抗体、干细胞或调节性 T 细胞等免疫治疗尚处研究阶段。治疗新发 T1DM 的药物试验显示其安全性及对胰岛功能的部分保护作用^[137-138]。LADA 作为 T1DM 的缓慢进展亚型,有可能通过其免疫调节获益,尚需更大规模的临床研究证实。

LADA 治疗药物选择的建议总结见表 1。本共识建议 LADA 治疗策略:(1)应避免使用磺脲类药物;(2)对于胰岛功能较好,且 GADA 低滴度或血糖控制良好者,可选择具有潜在胰岛功能保护的降糖药物,如 TZD、DPP-4i、GLP-1RA 或 SGLT2i;(3)对于胰岛功能差、GADA 高滴度者,应早期使用胰岛素

治疗;(4)若联合应用上述降糖药仍血糖控制不佳者,需尽早启用胰岛素治疗;(5)可早期联合使用维生素D,发挥其免疫调节作用。

七、总结与展望

中国 LADA 患病人数居世界之首,有效管理 LADA 患者对实施健康中国战略有重要意义。早期筛查与准确诊断 LADA 是防治的关键,个体化治疗是其防治的重点。当前亟需解决的问题,包括胰岛自身抗体标准化检测方法推广、细胞免疫诊断、新型降糖药物或免疫治疗的随机对照试验等。未来还需开展大规模、多中心临床研究为诊疗提供更多高质量的循证医学证据,为我国 LADA 的治疗管理策略制定提供重要的依据。

免责声明:本共识只是专家意见,仅供临床参考,不具有法律强制效力。患者的治疗需要个性化对待,且本共识内容仅为阶段性的总结,今后仍需要进一步更新。

牵头执笔专家:周智广(中南大学湘雅二医院代谢内分泌科);纪立农(北京大学人民医院内分泌科);李霞(中南大学湘雅二医院代谢内分泌科)

专家委员会成员(按姓氏拼音排序):包玉倩(上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科);陈丽(山东大学齐鲁医院内分泌科);单忠艳(中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科);郭立新(卫生部北京医院内分泌科);洪天配(北京大学第三医院内分泌科);姬秋和(空军军医大学西京医院内分泌科);纪立农(北京大学人民医院内分泌科);贾伟平(上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科);姜宏卫(河南科技大学第一附属医院内分泌科);匡洪宇(哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科);邱建(广东省人民医院内分泌科);雷闯湘(中南大学湘雅医院内分泌科);

李启富(重庆医科大学附属第一医院内分泌科);李霞(中南大学湘雅二医院代谢内分泌科);李益明(复旦大学附属华山医院内分泌科);刘静(甘肃省人民医院内分泌科);刘铭(天津医科大学总医院内分泌代谢科);刘煜(南京医科大学附属逸夫医院内分泌科);柳洁(山西省人民医院内分泌科);母义明(解放军总医院第一医学中心内分泌科);宁光(上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢科);秦贵军(郑州大学第一附属医院内分泌与代谢病科);全会标(海南省人民医院内分泌科);施秉银(西安交通大学第一附属医院内分泌代谢科);苏恒(云南省第一人民医院内分泌代谢科);孙子林(东南大学附属中大医院内分泌科);童南伟(四川大学华西医院内分泌代谢科);王卫庆(上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢科);翁建平(中国科学技术大学附属第一医院内分泌科);肖海鹏(中山大学附属第一医院内分泌科);肖新华(北京协和医院内分泌科);薛耀明(南方医科大学南方医院内分泌代谢科);阎德文(深圳市第二人民医院内分泌科);杨金奎(首都医科大学同仁医院内分泌科);杨立勇(福建医科大学附属第一医院内分泌科);杨涛(南京医科大学第一附属医院内分泌科);杨文英(中日友好医院内分泌科);曾天舒(华中科技大学同济医学院协和医院内分泌科);张俊清(北京大学第一医院内分泌科);赵家军(山东第一医科大学附属省立医院内分泌科);赵志刚(河南大学附属郑州颐和医院内分泌科);周智广(中南大学湘雅二医院代谢内分泌科);朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科);邹大进(上海市第十人民医院内分泌代谢科)

编写委员会成员:曹楚晴、超晨、陈智鹰、邓超、何斌斌、侯蔡、黄干、罗说明、时夏捷、王臻、武超、夏影、肖扬、谢志国、颜湘、杨琳、刘冰雯(中南大学湘雅二医院代谢内分泌科)

编写秘书:罗说明(中南大学湘雅二医院代谢内分泌科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

表1 LADA 治疗药物选择的建议

药物	作用机制	胰岛功能保护作用	推荐意见	证据等级
胰岛素	促进胰岛休息和诱导免疫耐受	有	尽早用于GADA高滴度、低C肽或血糖控制差的LADA患者	高
DPP-4i	抑制免疫细胞CD26分子DPP-4酶活性	有	无禁忌症的LADA患者	中
TZDs	激活细胞内PPAR,有抗炎免疫调节作用	有	无用药禁忌的LADA患者需关注水肿、心功能、骨折等不良反应	中
GLP-1RA	激活免疫细胞GLP-1R,发挥免疫调节作用	NA	用于有一定胰岛功能的LADA患者	低
SGLT2i	抑制肾小管近端钠-糖共转运体,促进尿糖排泄	NA	用于C肽较高且有心血管病发症或超重的LADA患者。注意DKA风险,监测血酮	低
双胍类	改善胰岛素敏感性	NA	可采用二甲双胍联合适宜药物治疗LADA患者	低
磺脲类	刺激、激活胰岛β细胞释放胰岛素	无	LADA患者应避免使用	中
维生素D	经维生素D受体发挥抗炎免疫调节作用	有	早期联合治疗LADA患者	中
雷公藤多甙	抗炎免疫调节作用,调节T细胞亚群	有	试用小剂量联合治疗LADA患者	低

注:LADA为成人隐匿性自身免疫糖尿病;GADA为谷氨酸脱羧酶自身抗体;DPP-4i为二肽基肽酶IV抑制剂;TZDs为噻唑烷二酮类;PPAR为过氧化物酶体增殖物激活受体;GLP-1RA为胰高糖素样肽-1受体激动剂;SGLT2i为钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂;DKA为糖尿病酮症酸中毒;NA为无可利用的数据或资料

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Classification of diabetes mellitus 2019 [EB/OL]. [2021-01-01]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325182/9789241515702-eng.pdf>.
- [2] American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(Suppl 1): S14-S31. DOI: 10.2337/dc20-S002.
- [3] Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(11): 2206-2212. DOI: 10.1007/s00125-005-1960-7.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 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[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4(11): 641-647. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2012.11.001.
- [5] 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. DOI: 10.2337/dbi20-0017.
- [6] Tuomi T, Carlsson A, Li H, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies[J]. *Diabetes*, 1999, 48(1): 150-157. DOI: 10.2337/diabetes.48.1.150.
- [7] Hawa MI, Kolb H, Schloot N, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(4):908-913. DOI: 10.2337/dc12-0931.
- [8] 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]. *Diabetes*, 2013, 62(2):543-550. DOI: 10.2337/db12-0207.
- [9] Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(4):932-938. DOI: 10.2337/dc06-1696.
- [10] 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[J]. *Lancet*, 1997, 350(9087): 1288-1293. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)03062-6.
- [11] Mishra R, Hodge KM, Cousminer DL, et al. A global perspective of latent autoimmune diabetes in adults[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(9): 638-650. DOI: 10.1016/j.tem.2018.07.001.
- [12] Weng J, Zhou Z, Guo L, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study[J]. *BMJ*, 2018, 360:j5295. DOI: 10.1136/bmj.j5295.
- [13] Tang X, Yan X, Zhou H, 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. DOI: 10.2147/DMSO.S202193.
- [14] Xiang Y, Huang G, Shan Z, et al. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies are dominant but insufficient to identify most Chinese with adult-onset non-insulin requiring autoimmune diabetes: LADA China study 5[J]. *Acta Diabetol*, 2015, 52(6): 1121-1127. DOI: 10.1007/s00592-015-0799-8.
- [15] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. *BMJ*, 2020, 369:m997. DOI: 10.1136/bmj.m997.
- [16] Andersen MK, Sterner M, Forsén T, et al. Type 2 diabetes susceptibility gene variants predispose to adult-onset autoimmune diabetes[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(9): 1859-1868. DOI: 10.1007/s00125-014-3287-8.
- [17] Mishra R, Chesi A, Cousminer DL, et al. Relative contribution of type 1 and type 2 diabetes loci to the genetic etiology of adult-onset, non-insulin-requiring autoimmune diabetes[J]. *BMC Med*, 2017, 15(1):88. DOI: 10.1186/s12916-017-0846-0.
- [18] Schloot NC, Pham MN, Hawa MI, et al. Inverse relationship between organ-specific autoantibodies and systemic immune mediators in type 1 diabetes and type 2 diabetes: action LADA 11[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(11): 1932-1939. DOI: 10.2337/dc16-0293.
- [19] Carlsson S, Midthjell K, Grill V. Influence of family history of diabetes on incidence and prevalence of latent autoimmune diabetes of the adult: results from the Nord-Trøndelag Health Study[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(12):3040-3045. DOI: 10.2337/dc07-0718.
- [20] Mishra R, Åkerlund M, Cousminer DL, et al. Genetic discrimination between LADA and childhood-onset type 1 diabetes within the MHC[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(2): 418-425. DOI: 10.2337/dc19-0986.
- [21] Cousminer DL, Ahlqvist E, Mishra R, et al. First genome-wide association study of latent autoimmune diabetes in adults reveals novel insights linking immune and metabolic diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(11): 2396-2403. DOI: 10.2337/dc18-1032.
- [22] Stenström G, Berger B, Borg H, et al. HLA-DQ genotypes in classic type 1 diabetes and in latent autoimmune diabetes of the adult[J]. *Am J Epidemiol*, 2002, 156(9): 787-796. DOI: 10.1093/aje/kwf115.
- [23] Lin J, Zhou ZG, Wang JP, et al. From type 1, through LADA, to type 2 diabetes: a continuous spectrum? [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1150: 99-102. DOI: 10.1196/annals.1447.036.
- [24] Luo S, Lin J, Xie Z, et al. HLA genetic discrepancy between latent autoimmune diabetes in adults and type 1 diabetes: LADA China study No. 6[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(4): 1693-1700. DOI: 10.1210/jc.2015-3771.
- [25] Petrone A, Suraci C, Capizzi M, et al. The protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22 (PTPN22) is associated with high GAD antibody titer in latent autoimmune diabetes in adults: non insulin requiring autoimmune diabetes (NIRAD) study 3[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(3):534-538. DOI: 10.2337/dc07-1457.
- [26] Lukacs K, Hosszfulusi N, Dinya E, et al. The type 2 diabetes-associated variant in TCF7L2 is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: a meta-analysis and an individual study[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(3): 689-693. DOI: 10.1007/s00125-011-2378-z.
- [27] Grubb AL, McDonald TJ, Rutters F, et al. A type 1 diabetes genetic risk score can identify patients with GAD65 autoantibody-positive type 2 diabetes who rapidly



- progress to insulin therapy[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(2): 208-214. DOI: 10.2337/dc18-0431.
- [28] Shimada A, Imazu Y, Morinaga S, et al. T-cell insulinitis found in anti-GAD65+diabetes with residual beta-cell function. A case report[J]. *Diabetes Care*, 1999, 22(4): 615-617. DOI: 10.2337/diacare.22.4.615.
- [29] Jörns A, 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. DOI: 10.2337/db19-0865.
- [30] Murao S, Imagawa A, Kawasaki E, et al. Pancreas histology and a longitudinal study of insulin secretion in a Japanese patient with latent autoimmune diabetes in adults[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(10): e69. DOI: 10.2337/dc08-1082.
- [31] Shi X, Huang G, Wang Y, et al. Tetraspanin 7 autoantibodies predict progressive decline of beta cell function in individuals with LADA[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(3):399-407. DOI: 10.1007/s00125-018-4799-4.
- [32] 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. DOI: 10.1111/dom.13595.
- [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[J]. *Acta Diabetol*, 2012, 49(5): 327-331. DOI: 10.1007/s00592-010-0196-2.
- [34] Huang G, Xiang Y, Pan L, et al. Zinc transporter 8 autoantibody (ZnT8A) could help differentiate latent autoimmune diabetes in adults (LADA) from phenotypic type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2013, 29(5):363-368. DOI: 10.1002/dmrr.2396.
- [35] 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[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(1): 104-108. DOI: 10.2337/dc08-2305.
- [36] 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[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1150: 263-266. DOI: 10.1196/annals.1447.037.
- [37] 李莉蓉, 周智广, 黄干, 等. SOX13 抗体对成人隐匿性自身免疫性糖尿病的诊断意义[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(4): 235-239. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2005.04.007.
- [38] Brooks-Worrell BM, Juneja R, Minokadeh A, et al. Cellular immune responses to human islet proteins in antibody-positive type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes*, 1999, 48(5):983-988. DOI: 10.2337/diabetes.48.5.983.
- [39] Li Y, Zhao M, Hou C, et al. Abnormal DNA methylation in CD4+T cells from people with latent autoimmune diabetes in adults[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94(2): 242-248. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.07.027.
- [40] Hou C, Zhong Y, Wang Z, et al. STAT3-mediated epigenetic silencing of FOXP3 in LADA T cells is regulated through HDAC5 and DNMT1[J]. *Clin Immunol*, 2018, 191:116-125. DOI: 10.1016/j.clim.2017.12.001.
- [41] Radenkovic M, Silver C, Arvastsson J, et al. Altered regulatory T cell phenotype in latent autoimmune diabetes of the adults (LADA)[J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 186(1):46-56. DOI: 10.1111/cei.12834.
- [42] Deng C, Xiang Y, Tan T, et al. Altered peripheral B-lymphocyte subsets in type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(3):434-440. DOI: 10.2337/dc15-1765.
- [43] Singh K, Martinell M, Luo Z, et al. Cellular immunological changes in patients with LADA are a mixture of those seen in patients with type 1 and type 2 diabetes[J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 197(1): 64-73. DOI: 10.1111/cei.13289.
- [44] 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[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 161(1):48-56. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04114.x.
- [45] Xing Y, Lin 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. DOI: 10.3389/fendo.2020.581902.
- [46] Wang Z, Xie Z, Lu Q, et al. Beyond Genetics: what causes type 1 diabetes[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 52(2): 273-286. DOI: 10.1007/s12016-016-8592-1.
- [47] Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children[J]. *JAMA*, 2013, 309(23): 2473-2479. DOI: 10.1001/jama.2013.6285.
- [48] 侯黎, 王建平, 杨琳, 等. 成人隐匿性自身免疫糖尿病患者一级亲属的免疫特征及胰岛功能变化[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(26): 1820-1824. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.26.009.
- [49] Regnell SE, Lernmark Å. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(8): 1370-1381. DOI: 10.1007/s00125-017-4308-1.
- [50] 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[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 1998, (1):1. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6699.1998.01.001.
- [51] Yang L, Liu X, Liang H, et al. Pathophysiological characteristics in patients with latent autoimmune diabetes in adults using clamp tests: evidence of a continuous disease spectrum of diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(11): 1217-1224. DOI: 10.1007/s00592-019-01387-6.
- [52] Li X, Chen Y, Xie Y, et al. Decline pattern of beta-cell function in adult-onset latent autoimmune diabetes: an 8-year prospective study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(7):dgaa205. DOI: 10.1210/clinem/dgaa205.
- [53] Yang L, Zhou ZG, Huang G, et al. Six-year follow-up of pancreatic beta cell function in adults with latent autoimmune diabetes[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(19):2900-2905. DOI: 10.3748/wjg.v11.i19.2900.
- [54] Liu L, Li X, Xiang Y, et al. Latent autoimmune diabetes in adults with low-titer GAD antibodies: similar disease progression with type 2 diabetes: a nationwide, multicenter prospective study (LADA China Study 3) [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(1): 16-21. DOI: 10.2337/dc14-1770.

- [55] Achenbach P, Hawa MI, Krause S, et al. Autoantibodies to N-terminally truncated GAD improve clinical phenotyping of individuals with adult-onset diabetes: Action LADA 12[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(7): 1644-1649. DOI: 10.1007/s00125-018-4605-3.
- [56] Lu J, Ma X, Zhang L, et al. Glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring and the risk of diabetic retinopathy in latent autoimmune diabetes of the adult and type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(3): 753-759. DOI: 10.1111/jdi.12957.
- [57] Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(11):674-686. DOI: 10.1038/nrendo.2017.99.
- [58] Hawa MI, Thivolet C, Mauricio D, et al. Metabolic syndrome and autoimmune diabetes: action LADA 3[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): 160-164. DOI: 10.2337/dc08-1419.
- [59] Wod M, Yderstræde KB, Halekoh U, et al. Metabolic risk profiles in diabetes stratified according to age at onset, islet autoimmunity and fasting C-peptide[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 134: 62-71. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.09.014.
- [60] Hjort R, Ahlqvist E, Carlsson PO, et al. Overweight, obesity and the risk of LADA: results from a Swedish case-control study and the Norwegian HUNT Study[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(6): 1333-1343. DOI: 10.1007/s00125-018-4596-0.
- [61] Li X, Cao C, Tang X, 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. DOI: 10.3389/fendo.2019.00661.
- [62] Zinman B, Kahn SE, Haffner SM, et al. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe[J]. *Diabetes*, 2004, 53(12): 3193-3200. DOI: 10.2337/diabetes.53.12.3193.
- [63] Xiang Y, Zhou P, Li X, et al. Heterogeneity of altered cytokine levels across the clinical spectrum of diabetes in China[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(7): 1639-1641. DOI: 10.2337/dc11-0039.
- [64] Xiao Y, Xu A, Law LS, et al. Distinct changes in serum fibroblast growth factor 21 levels in different subtypes of diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(1): E54-E58. DOI: 10.1210/jc.2011-1930.
- [65] Niu X, Luo S, 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. DOI: 10.1002/dmrr.3068.
- [66] Napoli N, Strollo R, Defeudis G, et al. Serum sclerostin and bone turnover in latent autoimmune diabetes in adults[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(5): 1921-1928. DOI: 10.1210/jc.2017-02274.
- [67] Hu Y, Li X, Yan X, et al. Bone mineral density spectrum in individuals with type 1 diabetes, latent autoimmune diabetes in adults, and type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2021, 37(3):e3390. DOI: 10.1002/dmrr.3390.
- [68] 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[J]. *Diabet Med*, 2008, 25(10): 1245-1250. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02562.x.
- [69] Lu J, Hou X, Zhang L, et al. Associations between clinical characteristics and chronic complications in latent autoimmune diabetes in adults and type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31(4): 411-420. DOI: 10.1002/dmrr.2626.
- [70] Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, et al. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA) [J]. *Diabetes Care*, 1999, 22(8):1347-1353. DOI: 10.2337/diacare.22.8.1347.
- [71] Luk A, Lau E, Lim C, et al. Diabetes-related complications and mortality in patients with young-onset latent autoimmune diabetes: a 14-year analysis of the prospective Hong Kong diabetes register[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(6):1042-1050. DOI: 10.2337/dc18-1796.
- [72] Maddaloni E, Coleman RL, 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(3):206-215. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30003-6.
- [73] Balme M, McAllister I, Davis WA, et al. Retinopathy in latent autoimmune diabetes of adults: the fremantle diabetes study[J]. *Diabet Med*, 2002, 19(7):602-605. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2002.00739.x.
- [74] Wang C, Lu J, Lu W, et al. Evaluating peripheral nerve function in asymptomatic patients with type 2 diabetes or latent autoimmune diabetes of adults (LADA): results from nerve conduction studies[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(2): 265-269. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.001.
- [75] Alam U, Jeziorska M, Petropoulos IN, et al. Latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA) is associated with small fibre neuropathy[J]. *Diabet Med*, 2019, 36(9): 1118-1124. DOI: 10.1111/dme.13888.
- [76] Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(4): 683-689. DOI: 10.2337/diacare.24.4.683.
- [77] Olsson L, Grill V, Midthjell K, et al. Mortality in adult-onset autoimmune diabetes is associated with poor glycemic control: results from the HUNT Study[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(12):3971-3978. DOI: 10.2337/dc13-0564.
- [78] Hawa MI, Buchan AP, Ola T, et al. LADA and CARDS: a prospective study of clinical outcome in established adult-onset autoimmune diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(6):1643-1649. DOI: 10.2337/dc13-2383.
- [79] Wod M, Thomsen RW, Pedersen L, et al. Lower mortality and cardiovascular event rates in patients with latent autoimmune diabetes in adults (LADA) as compared with type 2 diabetes and insulin deficient diabetes: a cohort study of 4368 patients[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 139:107-113. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.042.
- [80] 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 [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 74(5): 587-592. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.03976.x.

- [81] Xiang Y, Liu B, Yun C, et al. Frequency, clinical features, inflammatory cytokines and genetic background of latent autoimmune diabetes in youth in youth-onset type 2 diabetes: results from a nationwide, multicentre, clinic-based, cross-sectional study (LADA China) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(6): 1282-1291. DOI: 10.1111/dom.14336.
- [82] Wentworth JM, Bediaga NG, Giles LC, et al. Beta cell function in type 1 diabetes determined from clinical and fasting biochemical variables[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(1):33-40. DOI: 10.1007/s00125-018-4722-z.
- [83] 黄干, 周智广. 胰岛自身抗体在糖尿病精准诊断和预测中的价值及进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(1):40-44. DOI: 10.19538/j.cnk2020010108.
- [84] 黄干, 杨涛, 刘煜, 等. 中国胰岛自身抗体检测标准化计划报告:检测方法调查及准确性评估[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(12):723-728. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.12.005.
- [85] Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(43):17040-17045. DOI: 10.1073/pnas.0705894104.
- [86] Goel A, Chiu H, Felton J, et al. T-cell responses to islet antigens improves detection of autoimmune diabetes and identifies patients with more severe beta-cell lesions in phenotypic type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2007, 56(8): 2110-2115. DOI: 10.2337/db06-0552.
- [87] Brooks-Worrell BM, Reichow JL, Goel A, et al. Identification of autoantibody-negative autoimmune type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(1): 168-173. DOI: 10.2337/dc10-0579.
- [88] Rolandsen O, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is dead: long live autoimmune diabetes![J]. *Diabetologia*, 2010, 53(7): 1250-1253. DOI: 10.1007/s00125-010-1713-0.
- [89] Brooks-Worrell BM, Boyko EJ, Palmer JP. Impact of islet autoimmunity on the progressive β -cell functional decline in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(12): 3286-3293. DOI: 10.2337/dc14-0961.
- [90] Liang H, Cheng Y, Tang W, et al. Clinical manifestation and islet β -cell function of a subtype of latent autoimmune diabetes in adults (LADA): positive for T cell responses in phenotypic type 2 diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(11):1225-1230. DOI: 10.1007/s00592-019-01391-w.
- [91] 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[J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(28):1963-1965. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.28.006.
- [92] Tang W, Liang H, Cheng Y, et al. Diagnostic value of combined islet antigen-reactive T cells and autoantibodies assays for type 1 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(6): 963-969. DOI: 10.1111/jdi.13440.
- [93] 唐维, 梁慧迎, 袁娇, 等. 酶联免疫斑点直接法与预孵育法检测胰岛抗原特异性 T 细胞反应的比较[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(24): 1856-1860. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191128-02591.
- [94] Sachdeva N, Paul M, Badal D, et al. Preproinsulin specific CD8+T cells in subjects with latent autoimmune diabetes show lower frequency and different pathophysiological characteristics than those with type 1 diabetes[J]. *Clin Immunol*, 2015, 157(1): 78-90. DOI: 10.1016/j.clim.2015.01.005.
- [95] Huang G, Yin M, Xiang Y, et al. Persistence of glutamic acid decarboxylase antibody (GADA) is associated with clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults: a prospective study with 3-year follow-up[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(6): 615-622. DOI: 10.1002/dmrr.2779.
- [96] 李霞, 周智广, 黄干, 等. 两种成人隐匿性自身免疫糖尿病亚型的谷氨酸脱羧酶抗体界值的探讨[J]. *中华糖尿病杂志*, 2005, 13(1):34-38. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2005.01.012.
- [97] Zampetti S, Campagna G, Tiberti C, et al. High GADA titer increases the risk of insulin requirement in LADA patients: a 7-year follow-up (NIRAD study 7) [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(6): 697-704. DOI: 10.1530/EJE-14-0342.
- [98] 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) [J]. *Diabetologia*, 2005, 48(4):703-708. DOI: 10.1007/s00125-005-1691-9.
- [99] 黄干, 孙贵中, 杨琳, 等. 锌转运体 8 自身抗体和蛋白酪氨酸磷酸酶自身抗体对成人隐匿性自身免疫糖尿病患者胰岛功能的影响[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(20):1563-1567. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.20.004.
- [100] 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[J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7): 539-553. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15: 7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
- [101] 罗说明, 邓敏, 李霞, 等. 糖尿病分型, 路在何方? [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(2):196-199. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20200214-00073.
- [102] American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2021[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1): S73-S84. DOI: 10.2337/dc21-S006.
- [103] American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2021[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1): S200-S210. DOI: 10.2337/dc21-S014.
- [104] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(8): 1593-1603. DOI: 10.2337/dci19-0028.
- [105] Knip M. Metabolically inactive insulin: friend or foe in the prevention of autoimmune diabetes? [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(8): 1382-1384. DOI: 10.1007/s00125-017-4319-y.
- [106] Kasuga A, Maruyama T, Nakamoto S, et al. High-titer autoantibodies against glutamic acid decarboxylase plus autoantibodies against insulin and IA-2 predicts insulin requirement in adult diabetic patients[J]. *J Autoimmun*, 1999, 12(2):131-135. DOI: 10.1006/jaut.1998.0261.
- [107] Kim SJ, Nian C, Doudet DJ, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition with MK0431 improves islet graft survival in diabetic NOD mice partially via T-cell modulation[J].

- Diabetes, 2009, 58(3):641-651. DOI: 10.2337/db08-1101.
- [108] Zhao Y, Yang L, Xiang Y, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β -cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5):E876-E880. DOI: 10.1210/jc.2013-3633.
- [109] Yang L, Liang H, Liu X, et al. Islet function and insulin sensitivity in latent autoimmune diabetes in adults taking sitagliptin: a randomized trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(4): e1529-e1541. DOI: 10.1210/clinem/dgab026.
- [110] Awata T, Shimada A, Maruyama T, et al. Possible long-term efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for slowly progressive type 1 diabetes (SPIDDM) in the stage of non-insulin-dependency: an open-label randomized controlled pilot trial (SPAN-S) [J]. *Diabetes Ther*, 2017, 8(5): 1123-1134. DOI: 10.1007/s13300-017-0299-7.
- [111] Buzzetti R, Pozzilli P, Frederich R, et al. Saxagliptin improves glycaemic control and C-peptide secretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(3): 289-296. DOI: 10.1002/dmrr.2717.
- [112] Johansen OE, Boehm BO, Grill V, et al. C-peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(1): e11-e12. DOI: 10.2337/dc13-1523.
- [113] Vaccaro O, Lucisano G, Masulli M, et al. Cardiovascular effects of pioglitazone or sulfonylureas according to pretreatment risk: moving toward personalized care[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(8): 3296-3302. DOI: 10.1210/jc.2019-00361.
- [114] Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitAzone clinical trial in macro vascular events (PROactive 10) [J]. *Am Heart J*, 2008, 155(4): 712-717. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.11.029.
- [115] 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[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83(1): 54-60. DOI: 10.1016/j.diabres.2008.09.044.
- [116] 胡瑛, 苏欣, 刘灵佳, 等. 胰升糖素样肽 1 类似物利拉鲁肽对正常人和 1 型糖尿病患者 CD4+CD25-T 细胞增殖的影响 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(6): 474-478. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.06.007.
- [117] Hadjiyanni I, Siminovitch KA, Danska JS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signalling selectively regulates murine lymphocyte proliferation and maintenance of peripheral regulatory T cells[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(4): 730-740. DOI: 10.1007/s00125-009-1643-x.
- [118] Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL, et al. Dulaglutide treatment results in effective glycaemic control in latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a post-hoc analysis of the AWARD-2, -4 and -5 Trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(6): 1490-1498. DOI: 10.1111/dom.13237.
- [119] Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, et al. Markers of β -Cell failure predict poor glycemic response to GLP-1 receptor agonist therapy in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(2):250-257. DOI: 10.2337/dc15-0258.
- [120] Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(2):129-139. DOI: 10.1056/NEJMoa2030186.
- [121] Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(2): 117-128. DOI: 10.1056/NEJMoa2030183.
- [122] Mathieu C, Dandona P, Birkenfeld AL, et al. Benefit/risk profile of dapagliflozin 5 mg in the DEPICT-1 and -2 trials in individuals with type 1 diabetes and body mass index \geq 27 kg/m² [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(11): 2151-2160. DOI: 10.1111/dom.14144.
- [123] Chen MB, Xu RJ, Zheng QH, et al. Efficacy and safety of sotagliflozin adjuvant therapy for type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(33): e20875. DOI: 10.1097/MD.00000000000020875.
- [124] Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(8): 597-609. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30194-8.
- [125] Cree-Green M, Bergman BC, Cengiz E, et al. Metformin improves peripheral insulin sensitivity in youth with type 1 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(8): 3265-3278. DOI: 10.1210/jc.2019-00129.
- [126] Livingstone R, Boyle JG, Petrie JR. A new perspective on metformin therapy in type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9): 1594-1600. DOI: 10.1007/s00125-017-4364-6.
- [127] Hals IK, Fiskvik Fleiner H, Reimers N, et al. Investigating optimal β -cell-preserving treatment in latent autoimmune diabetes in adults: Results from a 21-month randomized trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(10): 2219-2227. DOI: 10.1111/dom.13797.
- [128] Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(6):2115-2121. DOI: 10.1210/jc.2007-2267.
- [129] Thunander M, Thorgeirsson H, Törn C, et al. β -cell function and metabolic control in latent autoimmune diabetes in adults with early insulin versus conventional treatment: a 3-year follow-up[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164(2):239-245. DOI: 10.1530/EJE-10-0901.
- [130] Maedler K, Carr RD, Bosco D, et al. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(1): 501-506. DOI: 10.1210/jc.2004-0699.
- [131] Infante M, Ricordi C, Sanchez J, et al. Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes[J]. *Nutrients*, 2019, 11(9): 2185. DOI: 10.3390/nu11092185.
- [132] Li X, Liao L, Yan X, et al. Protective effects of 1- α -hydroxyvitamin D3 on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA) [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25(5):411-416.



- DOI: 10.1002/dmrr.977.
- [133] Pinheiro MM, Pinheiro F, Trabachin ML. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i) combined with vitamin D3: an exploration to treat new-onset type 1 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults in the future[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 57: 11-17. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.02.003.
- [134] Zhang Z, Yan X, Wu C, et al. Adding vitamin D3 to the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin has the potential to protect β -cell function in LADA patients: a 1-year pilot study[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(5): e3298. DOI: 10.1002/dmrr.3298.
- [135] 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 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2000, 8(1): 7-9. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2000.01.002.
- [136] Krause S, Landherr U, Agardh CD, et al. GAD autoantibody affinity in adult patients with latent autoimmune diabetes, the study participants of a GAD65 vaccination trial[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(6): 1675-1680. DOI: 10.2337/dc13-1719.
- [137] Atkinson MA, Roep BO, Posgai A, et al. The challenge of modulating β -cell autoimmunity in type 1 diabetes[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(1): 52-64. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30112-8.
- [138] Roep BO, Wheeler D, Peakman M. Antigen-based immune modulation therapy for type 1 diabetes: the era of precision medicine[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(1): 65-74. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30109-8.

· 文献速览 ·

患者个体化模拟到底有多精确? 在针对复杂泌尿外科手术而开展的
患者个体化模拟手术中应用 3D 打印和建模技术的准确性分析

Melnyk R, Oppenheimer D, Ghazi AE. How specific are patient-specific simulations? Analyzing the accuracy of 3D-printing and modeling to create patient-specific rehearsals for complex urological procedures[J]. *World J Urol*, 2021. DOI: 10.1007/s00345-021-03797-0.

电脑软件和三维(three dimension, 3D)打印等技术的进步降低了模型制造的复杂度以及成本,并增加了其在医疗领域应用的可及度。在泌尿外科领域,3D 打印和建模技术现已常用于复杂泌尿外科手术的手术方案完善、手术操作培训和患者个体化模拟手术(patient-specific rehearsal, PSR)的开展。为了评估 3D 打印和建模技术在解剖结构上的准确性,该研究分别选取了 10 例机器人辅助肾部分切除术(robotic-assisted partial nephrectomy, RAPN)和经皮肾镜取石术(percutaneous nephrolithotomy, PCNL)的 PSR 水凝胶 3D 打印模型,首先分别对 20 例 3D 打印模型进行计算机辅助设计(computer-aided design, CAD)模型重建,然后分别将以上新获取的 20 例 CAD 模型与其对应的原 CAD 模型在几何相似性(geometric similarity)、体积重叠程度(volumetric overlap)和空间对齐程度(alignment)三方面进行比较,最后通过均数进行比较。在几何相似性的比较中,RAPN 3D 打印模型的所有结构(包括肾实质、肿瘤、肾动静脉和集合系统)均有 80% 以上的点偏差 <3 mm,而 PCNL 3D 打印模型的结石和集合系统偏差 <3 mm 的点分别为 94% 和 59%;在体积重叠程度的比较中,除 RAPN 3D 打印模型的动脉结构吻

合程度较差外,余结构均较为理想,而 PCNL 3D 打印模型的结石吻合程度较为理想;在空间对齐程度的比较中,RAPN 3D 打印模型的肿瘤结构与肾实质对齐最理想,有 75% 的点偏差 <3 mm,而 PCNL 3D 打印模型最理想的对齐参考物为肋骨尖端,偏差为 0.1%。

该研究首次对 PSR 水凝胶 3D 打印模型的解剖结构准确性进行了评估,并采取了形状、体积和空间位置相结合和电脑软件精确计算比较的方法,对泌尿外科复杂的肾脏模拟手术模型按不同的组织成分进行了验证。评估的结果显示,3D 打印模型的解剖结构准确性尚可,与实际解剖结构的误差处于可接受范围内,保证了从模拟手术向实际手术环境转换过程的可行性。但更重要的是,该研究为模拟手术平台的质量控制提供了几种可能的衡量标准。因为 3D 打印这种新兴技术的临床应用对患者的预后存在重要影响,所以目前在打印建模、质量控制等方面如何标准化仍然仍处于继续探索的阶段。

(编译:王小川 首都医科大学附属北京友谊医院泌尿外科)

