

· 老年人营养与代谢专栏 ·

成年隐匿性自身免疫性糖尿病临床特点分析

杨 婧^{1,2}, 周美岑¹, 冯 凯¹, 王 鸥¹, 张化冰¹, 李 伟¹, 平 凡¹, 李玉秀^{1*}, 杨 静^{3*}

(¹中国医学科学院, 北京协和医学院, 北京协和医院内分泌科, 国家卫生与计划生育委员会内分泌重点实验室, 北京 100730; 山西医科大学;²第一临床医学院, ³第一附属医院内分泌科, 太原 030001)

【摘要】目的 了解不同病程时成年隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)及成年1型糖尿病(T1DM)患者的临床特点, 比较LADA及成年T1DM患者在治疗方面的区别, 为临床上LADA患者合理诊治提供理论基础。**方法** 回顾性地分析2007年1月至2014年12月在北京协和医院收治的LADA患者的临床资料, 探讨病程进展, LADA患者与成年起病的T1DM患者的临床特征及并发症的情况; 比较两者在胰岛素剂量及口服药物使用情况, 了解LADA患者的治疗特点。**结果** 本研究共包括78例LADA住院患者与110例成年T1DM患者。与成年T1DM患者相比, LADA患者的起病年龄较大($P < 0.01$)、体质指数(BMI)较大($P < 0.05$)、发生糖尿病酮症酸中毒的概率更低($P < 0.01$)、糖化血红蛋白(HbA1c)较低($P < 0.05$)、谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)和胰岛素抗体(IAA)抗体阳性率更高($P < 0.05$)。在病程 ≤ 5 年时, 与成年T1DM组患者相比, LADA组患者空腹C肽水平较高, HbA1c较低, 并且使用胰岛素剂量较低。随着病程的进展, 两组患者胰岛功能都明显下降, 并且两组间糖尿病并发症发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。LADA患者较成年T1DM患者多合并使用口服药, 以 α -糖苷酶抑制剂为主。**结论** LADA患者较成年T1DM起病年龄要大, 体型偏胖, 糖尿病酮症酸中毒倾向不明显, GADA及IAA抗体阳性率较高。尽管LADA在起病时临床特征倾向于2型糖尿病, 胰岛功能呈缓慢下降, 但随着病程延长, 最终与T1DM临床特征一致, 胰岛功能趋近于无。在治疗LADA患者时, 可联合服用降糖药物, 维持血糖的稳定性。

【关键词】 1型糖尿病; 成人隐匿性自身免疫糖尿病; 病程; 胰岛功能; 治疗

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.06.095

Clinical features of latent autoimmune diabetes in adults: a retrospective report of 78 cases

YANG Jing^{1,2}, ZHOU Mei-Cen¹, FENG Kai¹, WANG Ou¹, ZHANG Hua-Bing¹, LI Wei¹, PING Fan¹, LI Yu-Xiu^{1*}, YANG Jing^{3*}

(¹Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of National Health and Family Planning Commission, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ²the First Clinical Medical College, ³Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

【Abstract】Objective To analyze the clinical features of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and adult-onset type 1 diabetes mellitus (T1DM) of different durations, and investigate their differences in order to found theoretic basis for rational diagnosis and treatment of LADA. **Methods** Clinical data of all hospitalized patients with LADA and those with adult-onset T1DM admitted in Peking Union Medical College Hospital from Jan. 2007 to Dec. 2014 were collected and analyzed retrospectively. The clinical characteristics and complications of the two diseases were explored with the duration of disease. Insulin dosages and oral administration of drugs were compared between the 2 groups of patients for the therapeutic features of LADA. **Results** There were 78 patients with LADA and 110 patients with adult-onset T1DM recruited in this study. Compared with the patients with adult-onset T1DM, those of LADA had older age of onset ($P < 0.01$), larger body mass ($P < 0.05$), lower incidence of diabetic ketoacidosis ($P < 0.01$), decreased serum level of HbA1c ($P < 0.05$), and higher positive rates of glutamic acid decarboxylase antibodies (GADA) and insulin

收稿日期: 2016-01-18; 修回日期: 2016-03-24

基金项目: 北京市科委前沿技术培育项目(Z151100003915077); 国家重点基础研究发展规划(973计划; 2014BC542300)

通信作者: 李玉秀, E-mail: liyx@pumch.cn; 杨 静, E-mail: yangjlm@126.com

antibodies (IAA) ($P < 0.05$). For the patients with the disease duration of ≤ 5 years, LADA patients had higher level of fasting C peptide but lower level of HbA1c, and lower dosage of insulin when compared with adult-onset T1DM patients. The islet function was decreased obviously with the duration of disease in the both groups. But no significant difference was seen in the incidences of complications between the groups. There were more LADA patients treated in the combination of insulin and oral hypoglycemic drugs (mainly α -glucosidase inhibitors). **Conclusion** Compared with adult-onset T1DM patients, the LADA patients are older at the age of onset, heavier of body mass, of unobvious tendency of ketoacidosis, and higher positive rates of GADA and IAA. Though the clinical features of LADA are similar to those of T2DM at the onset (with gradually decreased islet β cell function), the features become consistent with those of T1DM with its progression (with almost loss of the function). In the treatment of LADA, oral hypoglycemic drugs should be combined to keep blood glucose stable.

【Key words】 type 1 diabetes mellitus; latent autoimmune diabetes in adults; duration of disease; islet function; therapy

This work was supported by the Project of Frontier Technology Cultivation of Beijing Municipal Science and Technology Commission (Z151100003915077) and the National Key Basic Research Program (973 Program, 2014BC542300).

Corresponding author: LI Yu-Xiu, E-mail: liyx@pumc.cn; YANG Jing, E-mail: yangjlm@126.com

成人隐匿性自身免疫性糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults, LADA)是1993年由Tuomi等^[1]提出,属于免疫介导性1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)的亚型。LADA是以胰岛 β 细胞遭受缓慢的自身免疫损害为特征,早期临床表型类似2型糖尿病,但胰岛功能衰退速度是2型糖尿病的3倍^[2]。LADA China在我国多中心调查5128例 >18 岁新诊断的2型糖尿病患者,结果显示LADA患病率为6.1%^[3]。韩国LADA患病率约4.2%^[4],日本LADA患病率约3%~4%^[5],LADA临床诊断率可能低于事件发生率。

近年来成年起病的T1DM也越来越多,亚洲糖尿病治疗现状研究表明,亚洲T1DM患病年龄高峰在22~29岁^[6];我国广东省研究表明,T1DM患病年龄高峰 >20 岁^[7],成人起病的T1DM和LADA在临床特点上的异同一直是临床关注的重点之一,但目前这方面的研究较少。本文回顾性地分析在北京协和医院就诊的LADA及成年起病的T1DM患者,以期了解两者的临床特点、治疗及不同病程时的临床特征,为临床上合理诊治提供理论基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象来自2007年1月至2014年12月在北京协和医院内分泌科住院的糖尿病患者,以“成人隐匿性自身免疫性糖尿病”为主题词检索,检索出患者97例,排除未找到10例、未检测胰岛自身抗体7例、妊娠患者2例,最后符合要求的LADA患者78例。以“1型糖尿病”为主题词检索,检索出322例,排除未找到36例、未检测胰岛自身抗体28例、妊娠患者11例、1B型糖尿病13例、起病年龄 <18 岁的患者124例,成年起病的T1DM患者共110例。

本研究采用的LADA诊断主要依据包括:(1) >18 岁起病;(2)至少1种自身抗体阳性[谷氨酸脱羧酶抗体(glutamic acid decarboxylase antibody, GADA)、胰岛素抗体(insulin antibody, IAA)、胰岛 β 细胞抗体(islet beta cell antibody, ICA)、蛋白酪氨酸磷酸酶2抗体(protein tyrosine phosphatase 2 antibody, IA-2A)];(3)诊断后病情相对缓和,不需要立即开始胰岛素治疗。

成年T1DM的诊断主要依据包括:(1) >18 岁起病;(2)起病较急,“三多一少”症状较为典型,糖尿病酮症倾向;(3)需要使用胰岛素治疗。

1.2 研究方法

统计资料包括:(1)一般资料分析即人口学特征、起病年龄、病程、糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)发生率、家族史、糖尿病并发症状况(包括糖尿病视网膜血管病变、大血管病变和神经病变);(2)实验室检测数据即糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、GADA、ICAs、IA-2A、IAA、空腹C肽(fasting C peptide, FCP),餐后2hC肽(2-hour postprandial C peptide, 2hPCP)及一些生化指标。

LADA患者与成年起病的T1DM患者一般资料对比,观察患者临床特征及实验室指标的差异。根据病程进行分组,探讨随着病程的进展,LADA患者与成年起病的T1DM患者的临床特征及并发症的情况。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计量资料正态分布数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布数据用四分位间距[中位数(Q_1, Q_3)]表示,采用Kruskal-Wallis秩和检验。计数资料用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 LADA 与成年 T1DM 患者临床特征比较

LADA 患者共 78 例(男 40 例,女 38 例),成年 T1DM 患者共 110 例(男 58 例,女 52 例),两组患者男女比例间差异无统计学意义($P > 0.05$)。与成年 T1DM 患者相比,LADA 患者发生 DKA 的概率较低($P < 0.01$)、起病年龄较大($P < 0.01$)、体质指数(body mass index, BMI)较大($P < 0.05$),并且 LADA 患者的 HbA1c 低于成年 T1DM 患者($P < 0.05$),但两组患者间 FCP 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。LADA 患者与成年 T1DM 患者相比,GADA 及 IAA 的抗体阳性率更高($P < 0.05$;表 1)。

2.2 不同病程时 LADA 患者及成年 T1DM 患者临床特征比较

根据病程分组,病程 ≤ 5 年时,LADA 组患者较成年 T1DM 组患者年龄及起病年龄都较高($P < 0.01$),BMI 差异无统计学意义($P > 0.05$),

LADA 组患者 FCP 水平更高($P < 0.05$),HbA1c 更低($P < 0.05$),血糖更好控制。病程 > 5 年时,两组患者相比,C 肽水平都低,胰岛功能都差,糖尿病并发症发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$);相对病程 ≤ 5 年的 LADA 组患者,病程 > 5 年的 LADA 组患者收缩压及 BMI 较高,HbA1c 较低($P < 0.05$;表 2)。

2.3 LADA 及成年 T1DM 患者药物使用情况

本研究中,约 46% LADA 患者在使用外源性胰岛素时合并使用降糖药物,并以二甲双胍及 α 糖苷酶抑制剂为主,也有两种降糖药物联合使用的患者。外源性胰岛素合并使用 α 糖苷酶抑制剂的患者最多。病程较短时,LADA 患者使用胰岛素的剂量较成年 T1DM 患者少($P < 0.05$;表 3)。合并降糖药的 LADA 患者与单用胰岛素患者相比,所用胰岛素剂量较少[(30.4 $\pm$ 15.3) vs (36.5 $\pm$ 14.2)U, $P = 0.026$],但两组间 HbA1c 差异无统计学意义[(9.0 $\pm$ 1.5)% vs (8.8 $\pm$ 1.8)%, $P = 0.24$]。

表 1 LADA 患者与成年 T1DM 患者临床特征比较

Table 1 Comparison of the clinical characteristics between LADA and adult-onset T1DM patients

Item	LADA group($n = 78$)	T1DM group($n = 110$)	P value
Male[$n(\%)$]	40(51.3)	58(52.7)	0.845
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	49.8 $\pm$ 11.5	36.3 $\pm$ 12.6	0.000
Disease onset age(years, $\bar{x} \pm s$)	42.7 $\pm$ 10.6	31.8 $\pm$ 11.7	0.000
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.1 $\pm$ 2.8	20.9 $\pm$ 3.1	0.016
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	118.0 $\pm$ 11.9	113.6 $\pm$ 11.5	0.055
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	74.1 $\pm$ 10.1	72.4 $\pm$ 9.8	0.243
Course of disease(months, $\bar{x} \pm s$)	87.9 $\pm$ 74.4	54.7 $\pm$ 86.0	0.000
HbA1c(%, $\bar{x} \pm s$)	8.8 $\pm$ 1.8	9.7 $\pm$ 2.6	0.020
FCP[μ g/L, M(Q_1, Q_3)]	0.1(0.0,0.2)	0.1(0.0,0.4)	0.178
2hPCP[μ g/L, M(Q_1, Q_3)]	0.15(0.01,0.36)	0.1(0.02,0.56)	0.059
GADA[%(n/n)]	88.0(66/75)	56.4(62/110)	0.000
IAA[%(n/n)]	30.0(15/50)	13.0(10/77)	0.018
ICA[%(n/n)]	37.5(27/72)	26.9(29/108)	0.131
IA-2A[%(n/n)]	26.3(5/19)	23.5(8/34)	0.821
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.69 $\pm$ 1.17	4.47 $\pm$ 1.01	0.226
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	0.98 $\pm$ 0.48	1.06 $\pm$ 0.76	0.792
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.49 $\pm$ 0.58	1.46 $\pm$ 0.50	0.733
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.70 $\pm$ 0.98	2.54 $\pm$ 0.88	0.278
DKA[$n(\%)$]	13(16.7)	46(41.8)	0.000
Ketosis[$n(\%)$]	23(29.5)	44(40.0)	0.138
Family history[$n(\%)$]	16(20.5)	27(24.8)	0.296
Insulin dose(U, $\bar{x} \pm s$)	33.7 $\pm$ 14.9	32.7 $\pm$ 12.0	0.081
OHA[$n(\%)$]	36(46.2)	1(0.9)	0.000

LADA: latent autoimmune diabetes in adults; T1DM: type 1 diabetes mellitus; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c; FCP: fasting C peptide; 2hPCP: 2-hour postprandial C peptide; GADA: glutamic acid decarboxylase antibody; IAA: insulin antibody; ICA: islet beta cell antibody; IA-2A: protein tyrosine phosphatase 2 antibody; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; DKA: diabetic ketoacidosis; OHA: oral hypoglycemic agents. 1 mmHg=0.133 kPa

表2 病程分组后 LADA 患者与成年 T1DM 患者临床特征比较

Table 2 The clinical characteristics of LADA and adult-onset T1DM patients in different course groups

Item	Duration of disease ≤ 5 years			Duration of disease > 5 years			#P value
	LADA group (n=39)	T1DM group (n=84)	P value	LADA group (n=39)	T1DM group (n=26)	P value	
Male[n(%)]	19(48.7)	46(54.8)	0.532	21(53.8)	12(46.2)	0.534	0.890
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	45.9 $\pm$ 11.0	34.5 $\pm$ 12.4	0.000	53.7 $\pm$ 10.6	42.4 $\pm$ 11.5	0.000	0.002
Disease onset age(years, $\bar{x} \pm s$)	43.2 $\pm$ 11.1	33.3 $\pm$ 12.5	0.000	42.2 $\pm$ 10.0	27.2 $\pm$ 7.1	0.000	0.656
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	21.1 $\pm$ 2.5	20.5 $\pm$ 3.0	0.227	22.90 $\pm$ 3.85	22.20 $\pm$ 3.05	0.466	0.006
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	114.0 $\pm$ 11.7	111.0 $\pm$ 14.1	0.150	122.4 $\pm$ 21.9	121.0 $\pm$ 20.0	0.882	0.046
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	72.5 $\pm$ 8.4	71.8 $\pm$ 9.2	0.734	75.6 $\pm$ 11.4	74.3 $\pm$ 11.5	0.466	0.169
Course of disease(months, $\bar{x} \pm s$)	30.5 $\pm$ 19.2	15.2 $\pm$ 17.2	0.000	145 $\pm$ 64	182 $\pm$ 95	0.065	0.000
HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)	9.2 $\pm$ 2.0	10.1 $\pm$ 2.63	0.045	8.5 $\pm$ 1.4	8.1 $\pm$ 1.4	0.240	0.048
FCP[μ g/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	0.35(0.00, 0.50)	0.1(0.0, 0.3)	0.044	0.0(0.0, 0.1)	0(0, 0)	0.027	0.025
2hPCP[μ g/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	0.30(0.12, 0.56)	0.18(0.05, 0.47)	0.263	0.06(0.00, 0.15)	0.01(0.00, 0.05)	0.001	0.080
DR[n(%)]	1(2.6)	3(3.6)	0.768	12(30.8)	11(42.3)	0.341	0.001
DN[n(%)]	1(2.6)	2(2.4)	0.951	5(12.8)	6(23.1)	0.280	0.089
DPN[n(%)]	5(12.8)	7(8.3)	0.435	15(38.5)	13(50.0)	0.357	0.010
Hypertension[n(%)]	2(5.1)	4(4.8)	0.930	11(28.2)	5(19.2)	0.411	0.006
Hyperlipidemia[n(%)]	10(25.6)	11(13.1)	0.085	15(38.5)	6(23.1)	0.194	0.225
AS[n(%)]	18(47.4)	10(14.7)	0.000	18(46.2)	11(42.3)	0.549	0.821

LADA: latent autoimmune diabetes in adults; T1DM: type 1 diabetes mellitus; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c; FCP: fasting C peptide; 2hPCP: 2 hour postprandial C peptide; DR: diabetic retinopathy; DN: diabetic nephropathy; DPN: diabetic peripheral neuropathy; AS: atherosclerosis. 1 mmHg=0.133 kPa. # LADA group (duration of disease ≤ 5 years) vs LADA group (duration of disease > 5 years)

表3 LADA 及成年 T1DM 患者药物使用情况

Table 3 The medication of LADA and T1DM patients

Medication	LADA group (n=78)	T1DM group (n=110)	P value
α -GI[n(%)]	15(19.2)	0(0.0)	0.00
MET[n(%)]	11(14.1)	1(0.9)	0.00
α -GI + MET[n(%)]	10(12.8)	0(0.0)	0.00
Insulin dose (U, $\bar{x} \pm s$)			
Duration of disease < 5 years	32.4 $\pm$ 15.7	34.4 $\pm$ 12.2	0.03
Duration of disease > 5 years	35.0 $\pm$ 14.4	36.2 $\pm$ 11.6	0.54

LADA: latent autoimmune diabetes in adults; T1DM: type 1 diabetes mellitus; α -GI: alpha-glucosidase inhibitor; MET: metformin

3 讨论

本研究发现, LADA 患者起病年龄偏大, 体型偏胖, 血脂异常更多见, 这也说明 LADA 患者的临床表现更倾向于 2 型糖尿病患者, 与之前的研究相符^[8]。LADA 是自身免疫性糖尿病, 因此胰岛自身抗体阳性对 LADA 的诊断起决定性作用。GADA 出现早且持续时间长, 是至今公认的诊断 LADA 最敏感的免疫指标^[9,10]。本研究中 GADA 在 LADA 及成人起病 T1DM 中阳性率都高, 但 LADA 中相对更高, 与 Zhang 等^[11]的研究一致。在欧洲 LADA 患者以 GADA、IA-2A 抗体阳性居多, 本研究发现 LADA 中 GADA 及 IAA 抗体阳性率较高, 可能 IAA 阳性与患者使用胰岛素治疗有关, 但 Xiang 等^[12]的 LADA

China 研究及 Huang 等^[13]的研究表明在中国 2 型糖尿病患者中进行 IAA 抗体的筛查, 会提高 LADA 的诊断率, 因此 GADA 联合 IAA 检测可能提高 LADA 诊断的敏感性。与 T1DM 相比, LADA 患者不易发生 DKA, 血糖控制更好, 说明 LADA 患者的胰岛功能较 T1DM 更好, 虽然 FCP 水平总体比较两组间并无明显差异, 但按病程分组比较后, 两组间差异具有统计学意义。

在短病程时, 与 T1DM 患者相比, LADA 患者空腹 C 肽高, 血糖控制也好, 所需外源性胰岛素较少, 并且病程较长, 其胰岛功能下降缓慢, 与 Seok 等^[14]及 Hosszúfalusi 等^[15]的研究一致。随着病程的进展, 尽管 LADA 与 T1DM 的 C 肽差异有统计学意义, 但两者胰岛功能都明显降低, 接近于无。杨琳等^[16]前瞻性研究中显示, 随访 LADA 患者空腹 C 肽水平平均每年下降 15.8%, 到第 6 年下降达 93.8%。与本研究结果一致, LADA 患者虽胰岛功能呈慢性减退, 但最终跟 T1DM 一致, 基本无胰岛素分泌。同样是自身免疫性糖尿病, 但 LADA 自身免疫反应较弱, 胰岛功能下降缓慢, 造成这种区别的机制尚不明确, 还需要进一步的实验研究。

在急性并发症方面, LADA 发生 DKA 比率明显低于 T1DM, 这与 LADA 患者残存的胰岛功能较高有关。在慢性并发症方面, LADA 患者的微血管并发症

发生率与 T1DM 患者无明显差异,该结果与 Isomaa 等^[17]研究一致,其研究表明相同长病程的 T1DM 及 LADA 患者的糖尿病微血管并发症相似,在 Roh 等^[18]研究中也证实了这点。在合并高血压及高脂血症方面,LADA 患者合并率较高,但无统计学差异。吴艺捷等^[19]报道 LADA 患者在高血压及高脂血症方面无明显差异。

在治疗方面,既往认为 LADA 患者所需胰岛素剂量较少,本研究发现短病程时 LADA 较 T1DM 所需外源性胰岛素剂量少,但随着病程的延长,胰岛功能下降,最终两组患者间所需胰岛素剂量无明显差异。目前尚缺少 LADA 患者联合降糖药物的研究,在本研究中约 46% LADA 患者合并口服药物,并且以 α 糖苷酶抑制剂为主,造成这一现象可能与医院用药习惯相关,但这种合并用药对 LADA 病程进展及并发症的影响并不明确,仍需要进一步的前瞻性研究。

综上所述,LADA 患者在起病时临床特征更加倾向与 2 型糖尿病,但其 GADA 及 IAA 抗体阳性率较高,在新诊断的 2 型糖尿病患者中,联合 IAA 检测可以提高诊断敏感性。LADA 胰岛功能呈缓慢性减弱,但随着病程的延长,最终胰岛功能衰退与 T1DM 一致,但其相关机制仍不明确。治疗 LADA 患者时,可联合服用降糖药物,维持血糖的稳定性。由于本研究为回顾性研究,收集的病例数量有限,并且也有少量数据遗失,因此研究结果尚待进一步的大样本前瞻性研究予以证实。

【参考文献】

- [1] 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 [J]. *Diabetes*, 1993, 42(2): 359-362.
- [2] Diabetes Society, Chinese Medical Association. China Experts Consensus of Diagnosis and Treatment of Latent Autoimmune Diabetes in Adults from Diabetes Society of Chinese Medical Association [J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2012, 4(11): 641-647. [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诊疗共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(11): 641-647.]
- [3] 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.
- [4] Hwangho 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 [J]. *Diabetes Metab J*, 2012, 36(2): 136-143.
- [5] Kawasakia E, Eguchib K. Current aspects on the clinical immunology and genetics of autoimmune diabetes in Japan [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 77(Suppl1): S104-S109.
- [6] Nitiyanant W, Tandhanand S, Mahtab H, *et al.* The Diabcare-Asia 1998 study—outcomes off control and complications in type 1 and type 2 diabetic patients[J]. *Curr Med Res Opin*, 2002, 18(5): 317-327.
- [7] Deng HR, Wu G, Luo GC, *et al.* Cross-sectional study of current situation of glycemic control with type 1 diabetes in Guangdong Province [J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2011, 91(46): 3257-3261. [邓洪荣, 武革, 罗国春, 等. 广东省 1 型糖尿病患者血糖控制现状及相关因素的横断面调查[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 91(46): 3257-3261.]
- [8] Laugesen E, Østergaard JA, Leslie RD, *et al.* Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty [J]. *Diabet Med*, 2015, 32(7): 843-852.
- [9] Towns R, Pietropaolo M. GAD65 autoantibodies and its role as biomarker of type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults (LADA) [J]. *Drugs Future*, 2011, 36(11): 847-854.
- [10] Zampetti S, Capizzi M, Spoletini M. GADA titer-related risk for organ-specific autoimmunity in LADA subjects subdivided according to gender (iNIRAD Study 6) [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(10): 3759-3765.
- [11] Zhang S, Sun Q, Feng K, *et al.* Clinical, biochemical, and immunological characteristics of newly diagnosed nonobese diabetic patients aged 18-45 years in China [J]. *J Diabetes Complications*, 2012, 26(1): 40-43.
- [12] Xiang Y, Huang G, Shan Z, *et al.* Glutamic acid decarboxylase autoantibodies are dominant but insufficient to identify most Chinese with adult-onset noninsulin requiring autoimmune diabetes: LADA China study 5 [J]. *Acta Diabetol*, 2015, 52(6): 1121-1127.
- [13] 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.
- [14] Seok H, Lee BW. Latent autoimmune diabetes in adults: autoimmune diabetes in adults with slowly progressive β -cell failure [J]. *Diabetes Metab J*, 2012, 36(2): 116-119.
- [15] Hosszafalusi N, Vatay 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 [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(2): 452-457.
- [16] Yang L, Zhou ZG, Huang G, *et al.* Islet β -cell function in the patients with latent autoimmune diabetes of adults: a prospective study [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2003, 19(4): 263-266. [杨琳, 周智广, 黄干, 等. LADA 患者胰岛 β 细胞功能的前瞻性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(4): 263-266.]
- [17] 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.
- [18] Roh MO, Jung GH, Kim BY, *et al.* The prevalence and characteristics of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and its relation with chronic complications in a clinical department of a university hospital in Korea [J]. *Acta Diabetol*, 2013, 50(2): 129-134.
- [19] Wu YJ, Zhao L, Hu YF, *et al.* Comparison of clinical characteristics among patients with latent autoimmune diabetes in adults and type 1 or type 2 diabetes [J]. *Chin J Diabetes*, 2002, 10(4): 212-215. [吴艺捷, 赵立, 胡远峰, 等. 成人迟发自身免疫性糖尿病与 1、2 型糖尿病临床表现的比较[J]. 中国糖尿病杂志, 2002, 10(4): 212-215.]

(编辑: 周宇红)