



我国成人隐匿性自身免疫糖尿病的发病与流行

彭亚妮, 李霞, 周智广*

中南大学湘雅二医院代谢内分泌科, 中南大学糖尿病中心, 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

* 联系人, E-mail: zhouzg@hotmail.com

收稿日期: 2018-02-06; 接受日期: 2018-03-11; 网络版发表日期: 2018-08-14

摘要 成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)是一类成年起病且进展相对缓慢的自身免疫糖尿病, 在与2型糖尿病相似的临床表现之下, 有着类似经典1型糖尿病自身免疫破坏所致的胰岛功能持续减退. 通过增强对LADA临床表现和免疫特性的了解, 可以更清楚地认识这一类型的糖尿病, 避免和减少误诊、漏诊. 欧美及亚洲邻国关于LADA的流行病学调查已在一定程度上揭示了LADA患者临床特征及疾病进展的规律, 而我国以LADA China研究为代表的全国多中心研究更为中国人LADA的发病情况与流行特点提供了证据.

关键词 LADA, 胰岛自身抗体, 流行病学, 中国人群

成人隐匿性自身免疫糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults, LADA)是一类兼具1型(type 1 diabetes mellitus, T1DM)和2型糖尿病(T2DM)特点的自身免疫糖尿病. 这类成年起病并且初期不依赖胰岛素治疗的自身免疫糖尿病^[1], 从遗传背景到临床表征均具有一定多样性和复杂性. 尽管随着对糖尿病免疫认识的深入和抗体检测技术的进步, LADA这一概念逐渐确立, 对于其确切命名和分类的探讨与LADA的流行病学调查如今仍在研究中不断得到互相补充和修正.

1 LADA的概念起源于胰岛自身抗体的发现和检测

LADA这一概念的起源与胰岛自身抗体的发现和检测有关. 自1974年Bottazzo等人^[2]首次报道了胰岛素依赖性糖尿病(insulin-dependent diabetes mellitus,

IDDM)患者血清中存在胰岛细胞抗体(islet cell antibody, ICA), 证实了存在一类自身免疫性糖尿病的假设后, Di Mario等人^[3]在一群初诊为非胰岛素依赖性糖尿病(non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM)患者中亦发现了ICA阳性, 并且这组患者相较ICA阴性者更易进展为胰岛素依赖阶段, 提示ICA是自身免疫糖尿病的重要标志物, 这类患者也被称为“ICA阳性的糖尿病患者”. 研究者们在对这类患者进一步的研究中发现, 其临床症状和疾病进展均介于IDDM和NIDDM之间, 关于这类患者究竟属于IDDM, NIDDM, 亦或是完全独立的一类糖尿病的争议渐起, 研究者中亦逐渐出现了“中间型(1.5型)糖尿病”、“抗体阳性的T2DM”、“缓慢进展的IDDM”等诸多命名方式, 随着更多胰岛自身抗体分布规律的研究出现, 研究者们逐渐倾向于将临床初诊为T2DM而胰岛自身抗体阳性的这类糖尿病称为LADA. LADA这一名称所勾勒出这类

引用格式: 彭亚妮, 李霞, 周智广. 我国成人隐匿性自身免疫糖尿病的发病与流行. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 847–854

Peng Y N, Li X, Zhou Z G. Latent autoimmune diabetes in adults in China: clinical features and epidemiology (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 847–854, doi: [10.1360/N052018-00031](https://doi.org/10.1360/N052018-00031)

糖尿病的特点包括: 成人起病、疾病进展相对缓慢、起病时不依赖胰岛素、存在胰岛自身抗体。尽管这一概念无法概括这类糖尿病的所有特征, 但它强调了其自身免疫异常的特质, 将其从T2DM为表征的人群中分离出来, 更多地引起了人们对于成人自身免疫糖尿病的重视。

2 LADA的发病及临床特征

从LADA这一名称出发, 国际糖尿病免疫学会(Immunology of Diabetes Society, IDS)将LADA定义为: (i) 成年起病(诊断时年龄>30岁)的糖尿病患者; (ii) 存在胰岛自身抗体阳性; (iii) 诊断后至少6个月不依赖胰岛素治疗^[4]。然而在这一定义限定下的LADA患者仍是一群临床表现各异的糖尿病患者, 在其特征性的缓慢进展的自身免疫破坏过程中, 胰岛 β 细胞功能衰退的过程和速度在不同患者中大相径庭, 找出影响LADA疾病进展的因素亦是LADA相关研究的重心之一。

2.1 LADA患者的胰岛自身抗体

诊断标准中最关键的一项即为胰岛自身抗体阳性, 除了上述的ICA以外, 其他已知与T1DM相关的血清胰岛自身抗体, 如谷氨酸脱羧酶抗体(glutamic acid decarboxylase antibody, GADA)^[5]、胰岛素自身抗体(insulin autoantibody, IAA)^[6]、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)^[7]、锌转运体8抗体(ZnT8A)^[8]等亦逐渐被应用于LADA的筛查与诊断中, 其中又以ICA及GADA的敏感性最高^[9,10], 能更好地从临床表现为T2DM的患者中筛出LADA患者, 但ICA的检测难以标准化^[11], 而GADA在兼顾了标准化的检测技术之余, 其在血清中可长时间存在的稳定性^[12]、GADA滴度高低与不同临床表现的关系^[13], 乃至对其他自身免疫疾病的提示作用^[14]等优势, 都促使其逐步成为自身免疫糖尿病的主要筛查标志物。

LADA的自身免疫进程本质上与经典T1DM相似, 研究者早已通过检测胰岛细胞抗原特异性T细胞^[15]以及新近出现的99mTc标记IL-2示踪胰岛局部淋巴细胞浸润^[16]等方法证实LADA的自身免疫异常主要由细胞免疫介导, 调节性T细胞数量及表型改变^[17,18]、CD4⁺ T淋巴细胞表观遗传学改变^[19,20], 以及辅助CD4⁺ T细胞

活化的边缘区B细胞和滤泡B细胞比例改变^[21]也佐证着LADA患者细胞免疫各环节均可能存在异常, 而GADA, IAA, IA-2A, ZnT8A等胰岛自身抗体的阳性, 被视为自身免疫表征的一部分而非致病关键因素^[22], 但部分自身免疫抗体对于疾病临床特征也有提示作用, 如GADA被认为是预测LADA患者胰岛 β 细胞功能衰退和病程进展的标志物之一^[23]。同时, GADA高滴度LADA患者中, 甲状腺过氧化物酶等自身抗体阳性检出率相较于低滴度患者更高^[24], 进一步印证了GADA滴度与自身免疫反应程度存在关联。除GADA外的其他胰岛自身抗体, 如IAA, IA-2A, ZnT8A等, 在中国人群中的阳性率均低于高加索人群^[6,25], 在进行LADA患者的筛查时, 需要联合检测多个抗体以提高诊断的敏感性。因此, 在我国2012年发表的“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”(以下简称“中国LADA共识”)中^[26], 我国专家将对于胰岛自身抗体阳性检测的建议修订为“GADA为首先推荐检测的抗体, 联合IA-2A, IAA, ZnT8A可提高检出率”, 并以此作为LADA诊断标准之一。

2.2 LADA患者的疾病进展速度

LADA诊断的要点之一即起病后至少半年内不依赖胰岛素治疗, 临床上LADA患者发展至胰岛素依赖阶段的时间长短不一。UKPDS研究在对新诊断为T2DM而ICA或GADA阳性的患者随访6年后发现, 绝大多数ICA阳性(94%)或GADA阳性(84%)患者在6年内进展为胰岛素依赖阶段, 相较于抗体阴性者中疾病进展比例(14%)明显升高, 而这一规律随着起病年龄增大呈减弱趋势, 如起病年龄大于55岁组中ICA和GADA阳性者进展为胰岛素依赖阶段的比例分别下降至44%和34%^[27]。目前认为, LADA患者进展为依赖胰岛素治疗的时间一般在3~5年, 相较T2DM平均起病后7~8年进展为胰岛素依赖阶段的速度明显加快。另外, 本研究组^[28]在对我国527例新发GADA阳性的自身免疫糖尿病患者(包括经典T1DM和LADA)进行最长为期4年的自然病程观察中发现, 初诊时空腹C肽(FCP)水平大于300 pmol/L的患者, CP下降较为缓慢, 提示初诊FCP是预测GADA阳性患者胰岛功能衰退速度较好的指标。对LADA患者糖尿病病程进展起重要作用的还有GADA滴度的高低。本研究组^[13,29]及意大利的NIRAD研究项目^[30]均报道了根据GADA滴度可

将LADA进一步划分为GADA高滴度与低滴度的不同亚型. 相对于GADA低滴度组, 高滴度患者存在更严重的自身免疫反应, 针对胰岛 β 细胞的破坏过程更迅速, 使得他们的临床特征更接近T1DM. 本研究组^[29]对于我国不同GADA滴度的LADA患者进行为期3年的随访发现, 高滴度组C肽下降速度显著高于低滴度组; 而低滴度组胰岛功能衰退速度更接近T2DM, 这类患者同时亦伴有更高的GADA转阴率. 部分GADA阳性患者会出现抗体转阴的情况, 而GADA持续阳性者相较抗体转阴者而言, 基线FCP更低, 预示着更差的胰岛功能^[31]. 另一类胰岛自身抗体, 羧基肽酶H抗体(CPH-Ab)阳性的患者, 疾病进展则介于GADA阳性的LADA患者和抗体阴性的T2DM患者之间^[32]. 除此之外, 实施治疗和指导的医生个人意见也影响了每个患者LADA疾病的进程, 而启动胰岛素治疗的时间亦影响着LADA患者的预后, 在疾病早期开始胰岛素治疗可以有效保护胰岛功能^[33]. 因此, 需要对LADA的自然病程作进一步的探讨研究, 以明确其发展规律并更好地把握启用胰岛素治疗时间节点.

2.3 LADA患者的代谢特征

不论是在临床或是科研工作中, LADA患者的自身免疫攻击和胰岛素分泌水平进行性降低一直是人们关注的焦点, 但LADA患者中胰岛素敏感性和胰岛素抵抗的研究却很少. Carlsson等人^[34]在对LADA胰岛 β 细胞分泌胰岛素功能和胰岛素敏感性的研究中发现, LADA患者在精氨酸刺激下的胰岛素分泌能力较T2DM差, 而胰岛素的敏感性在LADA与T2DM中均有受损, 且两者之间并无统计学差异, 由此可知LADA兼具经典T1DM的胰岛素分泌障碍和2型糖尿病胰岛素抵抗的特点^[35,36]. 本研究组^[37]亦曾利用稳态模型评估(homeostasis model assessment, HOMA) LADA患者中GADA与胰岛素抵抗的关系, 进一步发现低GADA滴度患者相较高滴度者胰岛素抵抗更为严重.

T2DM患者常合并肥胖及与之伴随的慢性低度炎症和胰岛素抵抗, 而西方LADA患者人群整体体质指数(body mass index, BMI)高于东方^[38,39], 加之各国对肥胖的定义、代谢综合征诊断标准的不同, 我国LADA患者整体代谢相关临床指标也与其他国家存在差异. 例如, 在挪威的HUNT研究中^[38], LADA患者的平

均BMI为 28.7 kg/m^2 , 而在我国的LADA China研究中^[39], LADA患者平均BMI约为 23.9 kg/m^2 . Action LADA研究结果提示, LADA患者中代谢综合征的患病率更接近经典T1DM^[40], 而我国的研究发现其患病率更接近T2DM^[41]. 在对血液炎症因子^[42,43]及细胞黏附分子^[44]等的分析中, 国内外研究均将LADA的炎症反应特征指向经典T1DM的方向, 然而LADA China对超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)的分析^[43]表明, LADA这一低度炎症指标更接近T2DM规律.

LADA患者的代谢特征复杂多样, 考虑到LADA患者胰岛素缺陷和胰岛素抵抗同时存在的情况, 在评估其胰岛 β 细胞功能时应进行校正, 并可试图对LADA患者已存在的胰岛素抵抗情况予以纠正.

3 LADA在中国的流行病学研究

在世界各地的研究报道中, 最高的LADA发病率集中在北欧国家, 发病率在7%~14%不等^[27,38,45,46], 南欧、北美及亚洲其他国家报道的LADA患病率相对较低, 为4%~6%^[30,47~49]. 在国内开展的研究中, 本课题组^[50]于1999年即首创性地开展了我国初诊为NIDDM患者中GADA阳性率的调查. 随后在2005年, 本研究组研究并报道了湖南地区新发T2DM患者中GADA阳性率达7.1%^[51]. 在此期间, 昆明、南宁、成都、上海等地均有单中心的LADA检出率报道, 初诊为T2DM患者中GADA阳性率在5.0%~21.3%不等^[52~59], 另有在18~45岁新诊断的非肥胖糖尿病人群中分析临床特点及免疫状态的研究, 得出LADA的检出率为10.8%^[60], 但因各研究单位采取不同的患者入组年龄标准、选取不同胰岛自身抗体及抗体检测方法不一, 这些都不足以代表LADA在全国范围的流行病学情况. 为了进一步研究LADA在中国糖尿病患者中的患病率、临床特点及免疫遗传学特点, 启动了首个全国范围的多中心LADA研究, 即LADA China研究^[39]. 在基于全国25个城市46个三级甲等医院门诊连续招募的调查中, LADA China研究最终纳入了符合以下入组标准的患者共4880例: (i) 诊断糖尿病年龄 ≥ 30.0 岁; (ii) 病程 < 1 年; (iii) 诊断糖尿病6个月内无酮症酸中毒; (iv) 诊断后6个月内不依赖胰岛素(胰岛素使用 < 1 月).

3.1 我国LADA整体患病率

参照IDS的LADA诊断标准, 根据GADA的检测结果进一步分型, 在这群初诊临床表型为T2DM糖尿病的患者中, LADA的检出率为5.9%。这一结果虽明显低于2011年报道的天津初诊T2DM患者中9.2%的LADA检出率^[61], 但亦足以反映出中国成人自身免疫糖尿病发病率可能被严重低估。1998年, Diamond研究组^[62]曾经在中国进行的15岁以下经典T1DM患者发病率的调查结果发现, 我国儿童经典T1DM发病率几乎为世界最低, 然而我国目前成年糖尿病患者的比例已达成年人人口的10.9%^[63], 若以LADA China研究结果估算T2DM中可能存在的LADA患者, 我国LADA的患病人数可能已是世界上最高的国家之一, 而其起病相对经典T1DM隐匿, 导致漏诊、误诊率较高, 加之胰岛功能进行性衰退过程相对T2DM更快, 带来的医疗负担和经济损失可能更大。

通过与其他国家与地区对LADA检出率研究结果的比较, 可以发现, 一方面, 我国LADA患病率低于北欧地区多中心研究中的UKPDS^[27]及Botnia Study^[45]所得结果, 另一方面, 相较于南欧的NIRAD Study^[30]、亚洲国家中日本^[48]和韩国^[64]的研究或北美及欧洲ADOPT研究^[49]结果, 我国的LADA患病率更高。但因存在入组标准、检测抗体数目、抗体检测假阳性率等不一致, 若要明确全球LADA发病情况的区别, 还需全球协作进行标准化的入组和检测。

3.2 我国LADA地域分布特点

通过对LADA China研究结果进一步统计分析, 可以发现更多关于我国LADA的分布规律: 首先, LADA的检出率不存在性别或民族(汉族相较于其他民族)差异; 其次, 以秦岭-淮河为界, 按地理位置将各中心数据分为中国南方(16个城市、27家中心、2746例患者)和北方(10个城市、19家中心、2117例患者), 发现北方中心的LADA检出率(6.5%)显著高于南方(5.4%), GADA阳性率自北向南呈梯度下降趋势, 尤以东北部最高(7.1%), 西南部最低(4.0%); 相对于T2DM患者, LADA患者体型更瘦, 且高甘油三酯血症、高血压、肥胖及代谢综合征检出率更低; 与北方相比, 南方LADA患者体型较瘦、代谢综合征检出率较低。由上述分析结果可以看出, LADA在我国的发病情况存在一定地域分

布特点, 然而这种两极化的南北差异不能用免疫遗传学的差异解释, 因为本研究还发现, 南方与北方LADA患者的糖尿病易感基因和保护基因分布无显著差异, 且GADA高滴度的LADA患者更集中于南方。由此可知, 除了免疫遗传因素之外, 气候、饮食规律、生活方式等环境因素可能亦对成人自身免疫糖尿病的发病影响重大。参考1998年中国儿童经典T1DM发病率调查^[62], 我国经典T1DM发病率亦呈北高南低趋势, 类似的经典T1DM发病率地域差异在欧洲地区的Diamond研究和EURODIAB研究^[65,66]中也有报道, 因此可以推测, LADA在我国北方患病率高于南方可能与经典T1DM的地域分布规律, 与北方高纬度、日照少以及气候干燥、寒冷环境因素有关。

3.3 我国LADA患者GADA滴度分布特点

LADA China研究结果还表明, GADA高滴度(≥ 180 units/mL)占26.5%而低滴度(< 180 units/mL) LADA患者占73.5%; GADA高滴度患者相较于低滴度患者起病年龄更小, 胰岛素分泌水平(FCP)更低; 而GADA低滴度LADA患者相较于T2DM患者, 在绝大多数临床指标(包括起病年龄、BMI、血压、胰岛功能、代谢综合征所占比例等)上均无显著差异。结合GADA高滴度阳性对于胰岛功能衰退速度和疾病进程预测能力, 这一结果更好地印证了糖尿病是一个连续疾病谱, 而LADA则位于疾病谱中经典T1DM和T2DM之间, GADA高滴度的LADA患者更接近经典T1DM而低滴度患者更接近T2DM的表现。从地域分布特点来看, 南方LADA患者GADA滴度更高, 但南北方患者胰岛 β 细胞功能却无显著差异。

3.4 我国LADA患者起病年龄的特点

LADA China研究对起病年龄 ≥ 30.0 岁的患者进一步按年龄分层, 发现GADA阳性率在各亚组间无统计学差异, 说明我国LADA的患病率并不随年龄增长而降低, 老年LADA患者亦是不能忽略的群体。另外, 在同期招募的起病年龄在15~29岁的初诊T2DM患者中, GADA阳性率高达11.7%。若将纳入标准的年龄截点定为15岁以上, 则总共符合标准的5128例患者中, LADA患病率为6.2%; 以18岁为截点, 则LADA患病率为6.1%。因此, 结合我国对于成年年龄的定义, 中国LADA共识中建议将我国LADA诊断的年龄截点确定

为18岁.

我国LADA的流行病学研究对于LADA在我国整体发病情况和分布特点做出了重要提示,也纠正了既往认为我国自身免疫糖尿病发病率世界最低的错误认识,基于我国实际LADA患病率及临床特点,中国LADA共识建议的LADA诊断标准为:糖尿病患者年龄 ≥ 18 岁、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)、诊断

糖尿病后至少半年不依赖胰岛素治疗,同时具备以上3项并除外妊娠糖尿病及其他特殊类型糖尿病后可以诊断为LADA.然而随着世界经济卫生条件的发展,自身免疫疾病的发生可能仍呈上升趋势,随着细胞免疫检测技术的发展和潜在自身免疫新机制的发现,LADA的发病和流行情况、乃至LADA的定义可能还会发生变化,仍需不断探索LADA的本质,为LADA及其他自身免疫糖尿病的预防和治疗相关研究给予更多提示.

参考文献

- Gale E A. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia*, 2005, 48: 2195–2199
- Bottazzo G F, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet*, 1974, 304: 1279–1283
- Di Mario U, Irvine W J, Borse D Q, et al. Immune abnormalities in diabetic patients not requiring insulin at diagnosis. *Diabetologia*, 1983, 25: 392–395
- Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum C J, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*, 2005, 48: 2206–2212
- Zimmet P, Tuomi T, Mackay I R, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabetic Med*, 1994, 11: 299–303
- 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*, 2012, 49: 327–331
- Bottazzo G F, Bosi E, Cull C A, 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
- 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 Care*, 2009, 33: 104–108
- Juneja R, Hirsch I B, Naik R G, et al. Islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies, but not the clinical phenotype, help to identify type 1 diabetes in patients presenting with type 2 diabetes. *Metabolism*, 2001, 50: 1008–1013
- 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
- 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
- Weber P, Ambrosova P, Canov P, et al. GAD antibodies in T1D and LADA—relations to age, BMI, c-peptide, IA-2 and HLA-DRB1*03 and DRB1*04 alleles. *Adv Gerontol*, 2011, 24: 312–318
- Li X, Yang L, Zhou Z, et al. Glutamic acid decarboxylase 65 autoantibody levels discriminate two subtypes of latent autoimmune diabetes in adults. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116: 1728–1732
- 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
- Brooks-Worrell B M, Juneja R, Minokadeh A, et al. Cellular immune responses to human islet proteins in antibody-positive type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 1999, 48: 983–988
- Signore A, Capriotti G, Chianelli M, et al. Detection of insulinitis by pancreatic scintigraphy with ^{99m}Tc -labeled IL-2 and MRI in patients with LADA (Action LADA 10). *Diabetes Care*, 2015, 38: 652–658
- Yang Z, Zhou Z, Huang G, et al. The CD4^+ regulatory T-cells is decreased in adults with latent autoimmune diabetes. *Diabetes Res Clin Practice*, 2007, 76: 126–131

- 18 Radenkovic M, Silver C, Arvastsson J, et al. Altered regulatory T cell phenotype in latent autoimmune diabetes of the adults (LADA). *Clin Exp Immunol*, 2016, 186: 46–56
- 19 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
- 20 Liu X, Xu J. Reduced histone H3 acetylation in CD4⁺ T lymphocytes: potential mechanism of latent autoimmune diabetes in adults. *Dis Markers*, 2015, 2015: 1–7
- 21 Deng C, Xiang Y, Tan T, et al. Altered peripheral B-lymphocyte subsets in type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Dia Care*, 2016, 39: 434–440
- 22 Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13: 674–686
- 23 Zimmet P. Antibodies to glutamic acid decarboxylase in the prediction of insulin dependency. *Diabetes Res Clin Pract*, 1996, 34 Suppl: S125–S131
- 24 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*, 2011, 74: 587–592
- 25 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
- 26 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. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4: 641–647
- 27 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
- 28 Li X, Huang G, Lin J, et al. Variation of C peptide decay rate in diabetic patients with positive glutamic acid decarboxylase antibody: better discrimination with initial fasting C peptide. *BMC Endocr Disord*, 2013, 13: 10
- 29 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. *Dia Care*, 2015, 38: 16–21
- 30 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
- 31 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. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32: 615–622
- 32 Yang L, Zhou Z G, Tan S Z, et al. Carboxypeptidase-H autoantibodies differentiate a more latent subset of autoimmune diabetes from phenotypic type 2 diabetes among Chinese adults. *Ann New York Acad Sci*, 2008, 1150: 263–266
- 33 Kobayashi T, Maruyama T, Shimada A, et al. Insulin intervention to preserve β cells in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *Ann New York Acad Sci*, 2002, 958: 117–130
- 34 Carlsson A, Sundkvist G, Groop L, et al. Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progressing autoimmune diabetes (LADA). *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 76–80
- 35 孙胜花, 宋钦华, 刘海蔚, 等. 成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者临床特征分析. *中国糖尿病杂志*, 2012, 6: 444–446
- 36 Lu J, Hou X, Pang C, et al. Pancreatic volume is reduced in patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32: 858–866
- 37 李霞, 黄干, 颜湘, 等. 成人隐匿性自身免疫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, 6: 1247–1249
- 38 Radtke M A, Midthjell K, Nilsen T I L, 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
- 39 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. *Diabetes*, 2013, 62: 543–550
- 40 Hawa M I, Thivolet C, Mauricio D, et al. Metabolic syndrome and autoimmune diabetes: action LADA 3. *Diabetes Care*, 2009, 32: 160–164
- 41 Li X, Zhou Z, Huang G, et al. Metabolic syndrome in adult-onset latent autoimmune diabetes. *Metab Syndrome Related Disorders*, 2005, 3: 174–

- 42 Pham M N, Hawa M I, Pflieger 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
- 43 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
- 44 Pham M N, Hawa M I, Roden M, et al. Increased serum concentrations of adhesion molecules but not of chemokines in patients with Type 2 diabetes compared with patients with Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adult age: action LADA 5. *Diabetic Med*, 2012, 29: 470–478
- 45 Tuomi T, Carlsson A, Li H, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*, 1999, 48: 150–157
- 46 Hawa M I, Buchan A P, Ola T, et al. LADA and CARDS: a prospective study of clinical outcome in established adult-onset autoimmune diabetes. *Dia Care*, 2014, 37: 1643–1649
- 47 Maioli M, Pes G M, 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
- 48 Takeda H, Kawasaki E, Shimizu I, et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan (Ehime Study). *Diabetes Care*, 2002, 25: 995–1001
- 49 Zinman B, Kahn S E, Haffner S M, et al. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. *Diabetes*, 2004, 53: 3193–3200
- 50 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
- 51 李霞, 周智广, 黄干, 等. 谷氨酸脱羧酶抗体在初诊成人2型糖尿病患者中的阳性率及其分布特点. *中华流行病学杂志*, 2005, 10: 76–79
- 52 宫芸, 蒋绿芝, 李郑芳, 等. 联合三种抗体检测诊断成人隐匿性自身免疫性糖尿病的意义. *中华内分泌代谢杂志*, 2002, 1: 54–55
- 53 何凤屏. 自身抗体和细胞因子与成人隐匿性自身免疫糖尿病亚型的关系. *第一军医大学学报*, 2003, 12: 1323–1325
- 54 陈锦凤, 陈诺琦, 赖鹏斌. GAD-Ab、ICA和IAA联合检测对成人隐匿性自身免疫性糖尿病的诊断价值(附138例分析). *福建医药杂志*, 2003, 5: 24–26
- 55 张巧慧, 柳洁, 邵晋康. 谷氨酸脱羧酶抗体在初诊成人2型糖尿病患者中的阳性率及其意义. *山西医药杂志*, 2007, 11: 970–972
- 56 陈巍. 血清GAD-Ab和ICA测定对2型糖尿病患者早期分型的意义. *现代实用医学*, 2007, 9: 701–703
- 57 程欣. 谷氨酸脱羧酶抗体测定对于筛查LADA的临床意义. *安徽医药*, 2009, 5: 541–542
- 58 谢鸿飞, 倪虹, 陈忠余. 3种胰岛自身抗体检测在成人隐匿性自身免疫糖尿病诊断中的意义. *四川医学*, 2009, 3: 404–405
- 59 周健, 马晓静, 包玉倩, 等. 成人隐匿性自身免疫性糖尿病的患病率调查及其与代谢综合征的关系. *中华医学杂志*, 2009, 18: 1250–1254
- 60 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 Diabetes Complications*, 2012, 26: 40–43
- 61 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
- 62 Yang Z, Wang K, Li T, et al. Childhood Diabetes in China: enormous variation by place and ethnic group. *Diabetes Care*, 1998, 21: 525–529
- 63 Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA*, 2017, 317: 2515
- 64 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
- 65 DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabetic Med*, 2006, 23: 857–866
- 66 EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet*, 2000, 355: 873–876

Latent autoimmune diabetes in adults in China: clinical features and epidemiology

PENG YaNi, LI Xia & ZHOU ZhiGuang

National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Key Laboratory of Diabetes Immunology, Ministry of Education, Diabetes Center of Central South University, Institute of Metabolism and Endocrinology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China

Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is a type of adult-onset autoimmune diabetes with the autoimmune attack against islet beta cells similar to classic type 1 diabetes (T1DM) while manifesting as the slow progressing T2DM. Understanding more about the clinical and immunological features of LADA could help in avoiding misdiagnosis. Epidemiology studies of LADA in Europe, North America, and other Asia countries have revealed the clinical characteristics and disease progression of LADA to a certain extent. The LADA China Study and other studies in China provided further evidence for the prevalence of LADA in the Chinese population.

LADA, islet autoantibodies, epidemiology, Chinese population

doi: [10.1360/N052018-00031](https://doi.org/10.1360/N052018-00031)