经验交流

文章编号:1000-5404(2005)11-1184-02

GADA 和 ICA 对成人隐匿性自身免疫糖尿病亚型的诊断意义

Significance of GADA and ICA determination in the diagnosis of subtypes of latent autoimmune diabetes in adults

何凤屏,李 山,冼 苏,潘海林 (广西医科大学第一附属医院临床实验中心,南宁 530021)

成人隐匿性自身免疫糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults, LADA)是从 2 型糖尿病患者中筛选出来的亚型糖尿病(diabetes mellitus, DM)[1]。LADA 的发病机制与胰岛素依赖型糖尿病(insulin dependent diabetes mellitus, IDDM)大致相同,所不同的是 LADA 的胰岛 β 细胞免疫损害过程缓慢进行。国外已有报道谷氨酸脱羧酶抗体(glutamic acid decarboxylase antibody, GADA)和胰岛细胞抗体 (islet cell antibody, ICA)阳性或高滴度有助于识别 LADA 患者中的异质性,即 LADA-1 型和 LADA-2 型[2]。本研究测定 GADA 和 ICA 这两种血清抗体的水平,并讨论两种抗体分别在 LADA-1 型和 LADA-2 型患者改变的意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 选择标准 糖尿病组:符合 1997 年糖尿病标准诊断为 2 型糖尿病;起病年龄大于 13 岁;无并发酮症。LADA 组:目前诊断 LADA 尚无统一标准,我们参考 Lohmann 等[2] GADA 阳性和 ICA 阳性并符合上述糖尿患者选标准者;其中,LADA-1 组:ICA 阳性,GADA 阴性;LADA-2 组:GADA 阳性,ICA 阴性。如有 GADA 阳性和 ICA 阳性同时存在的患者,青少年以 ICA 为主,归入 LADA-1 组;而成年人以 GADA 为主,归入 LADA-2 组。正常对照组:无糖尿病家族史,空腹血糖和餐后 2 h 血糖正常。

1.1.2 合并症诊断标准 高血压:收缩压≥140 mmHg 或舒张压≥90 mmHg;或血压未达上述标准但有高血压史和服降压药史者。血脂:空腹血清甘油三酯≥1.7 mmol/L 或总胆固醇≥6.0 mmol/L 或低密度脂蛋白胆固醇≥3.12 mmol/L 者。肥胖:计算体质量指数。糖尿病肾病:24 h 尿蛋白排泄率 > 23 μg/min。

1.2 观察方法

1.2.1 临床资料 对 2001 年 3 月至 2003 年 5 月在本院就诊并符合上述条件的 500 例糖尿病患者清晨采集血清测定 GADA、ICA、糖化血红蛋白(HBA1c)、空腹和餐后 C 肽,并同时记录病史、测量血压、身高、体质量,计算体质量指数(body mass index, BMI)。

1.2.2 GADA、ICA 测定 采用美国 BLOMERICA 公司试剂盒,用酶联免疫法测定。按说明书操作加以改良,25 ℃温育 60 min,并进行温柔水平摇匀,用酶标仪计数。每批测试均设置标准对照阴、阳性各 2 管。批内变异系数 4.8%,批间变异系数 9.7%。结果计算 GADA > 1.05 为阳性,ICA > 1.5 为阳性。对 80 例正常人测定 GADA < 0.9 为阴性,ICA < 1.0 为阴性。

1.2.3 血清肽测定 采用北京原子能研究院试剂盒,放射免疫法测定。

1.2.4 HBA1c 采用高效液相法的美国 Bio-Rad VARIANT 糖化血红蛋白分析仪,按试剂盒说明书进行操作(正常参考值:4.2% ~ 6.2%)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS9.0 软件行方差分析,多个样本均数两两比较采用 SNK 法。方差不齐采用秩和检验分析。

2 结果

GADA、ICA 在 LADAD-1 型糖尿病、LADAD-2 型糖尿病、2 型糖尿病发病率所占的百分比:55 例 LADA-1 型糖尿病在 500 例 2 型糖尿病中所占百分比为 9.6% (48/500)、LADAD-2 型糖尿病在 500 例 2 型糖尿病中所占百分比为 11% (55/500)、2 型糖尿病在 500 例 2 型糖尿病中所占百分比为 0%。LADA-1 型、LADA-2 型糖尿病患者的临床特点见表 1。

表 1 LADA 患者的临床特点的比较

组别	BMI (kg/m^2, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c ($\bar{x} \pm s$)%	空腹 C 肽(nmol/L)	餐后 2 h C 肽(nmol/L)	高血压(%)	高血脂(%)	胰岛素治疗(%)	糖尿病肾病(%)
LADA-2	21.3 ± 4.6*	7.2 ~ 10.2	0.28 ± 0.14*	0.65 ± 0.34*	57.8	66.2	33.3	58.7
LADA-1	17.9 ± 5.3	7.8 ~ 15.7	0.24 ± 0.13*	0.52 ± 0.32*	9.1	12.8	78.6	8.9
MNIDDM	24.7 ± 4.3	7.2 ~ 13.7	0.89 ± 0.13	1.52 ± 0.37	68.9	71.3	9.8	68.9
正常对照组	18.9 ± 6.7	4.2 ~ 6.1	0.43 ± 0.17	2.76 ± 0.33	0	0	0	0

*:与正常对照组比较,$P < 0.01$

基金项目:广西壮族自治区卫生厅科研基金资助项目(2002064)
Supported by the Sci & Tech Research Project Foundation of Public Health Dpeartment of Guangxi Autonomous Region of Zhuang Nationality (2002064)
作者简介:何凤屏(1962 -),女,广西省梧州县人,副教授,主要从事糖尿病方面的研究。电话:(0771)5351130,E-mail:fengphe@hotmail.com
收稿日期:2004-08-11;修回日期:2004-12-12

3　讨论

LADA 患者体内存在的 GADA 和 ICA 表明了该病的免疫特性[1]。LADA 的早期临床表现既有与 2 型糖尿病相似，又有与 1 型糖尿病特点，即同时具有胰岛素抵抗和胰岛素不足，介于 1 型和 2 型糖尿病之间。本研究表明 GADA 阳性者，占 2 型糖尿病的 11.0%，ICA 阳性者，占 2 型糖尿病的 9.6%，LADA-2 型糖尿病组与 2 型糖尿病组比较，前者的 GADA 阳性率明显高于后者，两者比较有显著性差异（$P<0.01$）。与国内外学者的研究基本相符合[1~3]。

LADA 是糖尿病的一种特殊类型，LADA 所有患者都具有异质性，这种异质性可通过抗体水平加以反映[2]。本研究结果显示不同胰岛自身抗体的 LADA 患者具有不同的临床特点。LADA-1 型糖尿病具有经典 1 型糖尿病的特征，起病的年龄比较小、病程比较短、BNI 较小、胰岛功能较差、C 肽水平低、并发高血压、高血脂、糖尿病肾病的发生率较低，比较容易发生酮症。LADA-2 型糖尿病具有与 2 型糖尿病相似的临床和代谢特点，C 肽水平较低，容易并发高血压、高血脂、糖尿病肾病等慢性并发症，与 Lohmann 等[2]看法一致。本研究还表明：LADA-2 型的高血压、高血脂的比例与 2 型糖尿病组比较，前者低于后者，两者比较有显著性差异（$P<0.01$）；LADA-2 型的糖尿病肾病的发生率（58.7%）与 2 型糖尿病的糖尿病肾病的发生率（68.9%）比较，前者低于后者，两者比较有显著性差异（$P<0.01$）。LADA-1 型患者的病程比较短，与 2 型糖尿病患者比较各种并发症有显著性差异（$P<0.01$）。LADA 糖尿病患者同时存在 GADA、ICA 两种抗体，在青少年以 ICA 为主，归为 LADA-1 型；在成年人以 GADA 为主，归为 LADA-2 型，与文献[3]报道一致。

了解 LADA 的异质性及其亚型对于充分揭示糖尿病的病理过程和指导其临床治疗都有重要意义[4]。研究具有不同抗体的 LADA 患者的病理改变有助于了解 β 细胞的免疫破坏进程。两种 LADA 亚型的区分更详细地指导这部分患病人群的治疗。由于 LADA-1 患者体内免疫破坏进展迅速，对这部分患者尽早采用胰岛素治疗，使空腹血糖和餐后血糖控制到正常水平，保护受自身免疫破坏的胰岛 β 细胞功能，有利于防止糖尿病慢性并发症[5]。对 LADA-2 型糖尿病患者是否单用口服降糖剂或与胰岛素合用来纠正胰岛素不足或者是使用胰岛素增敏剂来处理、防治糖尿病有待进一步的研究。

关键词：谷氨酸脱羧酶抗体；胰岛细胞抗体；成人隐匿性自身免疫糖尿病

中图法分类号：R587.104　　**文献标识码**：B

参考文献：

[1] 李　霞，周智广，黄　干，等. 谷氨酸脱羧酶抗体水平对两种成人隐匿性自身免疫糖尿病亚型的识别[J]. 中华内科杂志，2003，42(1)：7－10.

[2] Lohmann T, Kellner K, Verlohren H J, *et al*. Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA)[J]. Diabetologia, 2001, 44(8): 1005－1010.

[3] 董维平，张洪德，胡远峰，等. 谷氨酸脱羧酶抗体和胰岛细胞抗体联合检测对 1 型糖尿病早期诊断的意义[J]. 中华内分泌代谢杂志，1999，15(5)：267－270.

[4] 秦贵军，符云峰，余　勤，等. 2 型糖尿病家系胰岛功能和血脂代谢的改变[J]. 郑州大学学报(医学版)，2003，38(6)：878－881.

[5] Dubuquoy L, Bourdon C, Peuchmaur M, *et al*. Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) gamma: a new target for the treatment of inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterol Clin Biol, 2000, 24(8－9): 719－724.

（编辑　刘洪娥）

关于医学符号的使用

统计学符号不论用哪种字母，也不论大写或小写一律都用斜体。要注意区分拉丁字母和希腊字母。例如均数的符号是字母 x，卡方的符号是希腊字母 χ^2，自由度的符号是希腊文"ν"，不是拉丁文"V"。样本的相关系数是英文"r"，不能误为希腊文"γ"。

化学元素及核素在医学写作时一般多采用符号，都是拉丁字母正体大写。离子态是在右上角用数字加"－"或"＋"表示。例如 Na^+、Ca^{2+}、P^{5-} 等等，不采用 Ca^{++}、P^{---}、$Al^{(3)}$、O^{-2} 表示。核素的核子素（质量数）应写在元素符号的左上角，例如：^{131}I、^{32}P。表示激发状态的 m 写在右上角，例如：^{99m}Tc、$^{133}In^{m}$。在科技论文和专著中不应写核素的中文名称，即不能写成"131碘"、"铟133m"、"P32"、"Te99m"。

近几年分子生物学发展很快，并已渗透到许多学科，大多数分子生物学名词术语的符号已有统一的确定形式，要对符号的来源及其内涵有深刻的了解，使用时不致发生错误，例如：RNA 有 rRNA(ribosomal RNA)、tRNA(transfer RNA)、mRNA(messenger RNA)3 类，r、t、m 是表示类型的符号应小写，RNA 应大写。

本刊编辑部