

## · 综述 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.06.011

# 成人隐匿性自身免疫性糖尿病的生物标志物研究进展

郭姣姣, 刘师伟✉

[山西医科大学第三医院(山西白求恩医院 山西医学科学院 同济山西医院), 山西 太原 030032]

**【摘要】** 成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)是一种成年起病的自身免疫性糖尿病,大部分LADA患者在发病初期易被误诊为1型或2型糖尿病。对LADA患者进行非标准化的管理不利于保护其残余胰岛β细胞功能,而且会增加早期并发症的发生风险和病死率。文章从基因、转录、蛋白质、代谢组学、炎症等方面综述可能预测LADA的生物标志物,旨在为早期识别并诊断LADA,以及延缓LADA患者胰岛β细胞功能衰竭提供参考。

**【关键词】** 成人; 隐匿性自身免疫性糖尿病; 1型糖尿病; 2型糖尿病; 生物标志物

## Research progress on biomarkers of adult-onset latent autoimmune diabetes

GUO Jiaojiao, LIU Shiwei✉

(The Third Hospital of Shanxi Medical University (Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Science, Tongji Shanxi Hospital), Taiyuan 030032, China)

Corresponding author: LIU Shiwei, E-mail: lswspring6@aliyun.com

**【Abstract】** Adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA) represents an autoimmune form of diabetes that emerges in the adult population. Frequently, individuals with LADA are initially misdiagnosed as type 1 or type 2 diabetes mellitus. Nonstandard management of LADA patients can impede efforts to preserve the remaining functionality of pancreatic islet beta-cells, elevate the risk of early complications of diabetes and increase the mortality rate. This review offers a comprehensive examination of various biomarkers, encompassing genetic factors, transcriptional profiles, proteins, metabolomic markers, and inflammatory indices, which may be employed to forecast the onset of LADA, aiming to facilitate prompt recognition and diagnosis of LADA, thereby retarding the progressive deterioration of pancreatic islet beta-cell function.

**【Key words】** Adult; Latent autoimmune diabetes; Type 1 diabetes mellitus; Type 2 diabetes mellitus; Biomarker

成人隐匿性自身免疫性糖尿病(latent autoimmune diabetes, LADA)是一种成人起病的1型糖尿病(Type 1 diabetes, T1DM),其发病机制包括自身免疫性因素损害胰岛β细胞功能以及代谢异常所致的胰岛素抵抗等。《成人隐匿性自身免疫糖尿病诊疗中国专家共识(2021版)》提出的LADA诊断标准如下:①发病年龄≥18岁;②胰岛自身抗体阳性,或胰岛自身免疫性T细胞阳性;③诊断糖尿病后至少半年不依赖胰岛素(insulin, INS)治疗,该共识认为具备以上3项,便可诊断为LADA<sup>[1]</sup>。与典型的T1DM患者相比,LADA患者的胰岛β细

胞功能损害较为缓慢,发病初期通常不需要接受INS治疗。发病初期LADA患者的血糖水平波动幅度也较典型T1DM患者小,很多LADA患者在发病初期易被误诊为2型糖尿病(T2DM)而使用相关口服药物来降低血糖水平,例如双胍类药物、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂、磺脲类药物等。但是鉴于LADA患者发病机制的特殊性,部分口服药物并不适合用于LADA患者。例如LADA患者合并糖尿病酮症酸中毒风险较T2DM高,因此不宜使用钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂类药物。又如磺脲类药物通过刺激胰岛分泌胰岛素发

收稿日期: 2023-11-04

基金项目: 山西省基础研究计划项目(20210302123487); 内分泌代谢病山西省重点实验室(202104010910009)

作者简介: 郭姣姣, 硕士研究生, 研究方向: 内分泌与代谢性疾病, E-mail: friendlyguo123@163.com; 刘师伟, 通信作者, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 内分泌与代谢性疾病, E-mail: lswspring6@aliyun.com

挥降血糖作用,但该类药物不利于LADA患者保护残余胰岛 $\beta$ 细胞功能,甚至会引起残余胰岛 $\beta$ 细胞功能恶化,因此该类药物也不建议用于LADA患者<sup>[2]</sup>。此外,双胍类药物可用于合并肥胖或胰岛素抵抗的LADA患者,但其不能延缓LADA患者进展为INS依赖阶段的时间。二肽基肽酶4抑制剂和胰高血糖素样肽-1类似物可能对保护LADA患者胰岛 $\beta$ 细胞功能有益,但尚需要深入研究<sup>[3]</sup>。综上所述,若在进行规律降糖治疗之前将LADA误诊为T2DM,将不利于保护LADA患者的胰岛 $\beta$ 细胞功能。根据WHO糖尿病的诊断标准,我国糖尿病总患病率已从2007年的9.7%上升到2017年的11.2%<sup>[4]</sup>。而LADA患者占初诊表型为T2DM患者的8.6%<sup>[1]</sup>,占全国新诊断T1DM患者的65%<sup>[5]</sup>。因此,在开始规律治疗之前明确诊断对于实施恰当的治疗方案至关重要。文章主要从基因、转录、蛋白质、代谢组学、炎症等方面分析LADA患者与T1DM及T2DM患者生物学标志物的异同,旨在为LADA患者的精准诊疗提供参考。

## 1 基因组学相关生物学标志物

LADA的发病机制包含重要的遗传因素。T1DM和T2DM的易感基因均参与了LADA的发病<sup>[6,7]</sup>。HLA是T1DM最强的遗传危险因素,对LADA患者亦如此。HLA代表一组基因群,分别位于人类6号染色体的主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)区域,这些基因通过编码相关蛋白质在机体发挥免疫作用,识别自身和非自身抗原。例如在T1DM的发病过程中,HLA基因编码的分子在免疫系统中影响胰岛 $\beta$ 细胞的免疫反应、自身抗体产生和T细胞的活化等过程,免疫系统将胰岛 $\beta$ 细胞误判断为侵入人体的外来抗原而对其进行攻击、清除。胰岛 $\beta$ 细胞的数量逐渐减少,最终导致胰岛 $\beta$ 细胞功能耗竭,引发T1DM。有研究显示,LADA最强的遗传危险因素是HLA-DQB1和HLA-DRB1的变异,具有HLA单倍型HLA-DRB1\*04-DQB1\*0302(DR4)和HLA-DRB1\*0301-DQB1\*0201(DR3)基因变异的LADA患者遗传易感性较高<sup>[8]</sup>。一项来自西班牙的小型横断面研究也支持上述观点,该研究显示LADA患者的上述高危等位基因频率低于经典T1DM患者<sup>[9]</sup>,这从侧面验证了LADA患者体内胰岛 $\beta$ 细胞耗竭速度低于经典T1DM患

者。另外,LADA也与HLA区域以外的T1DM和T2DM相关基因变异有关。有研究者使用线性混合模型的方法分别比较了LADA与T1DM和T2DM之间相关基因的关联性,通过计算遗传风险分数量化了每个基因座与特定疾病之间的遗传风险差异,结果表明,LADA在遗传上与T1DM更相似,与T1DM发生发展有关的基因座也与LADA相关,包括MHC区域以及非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶22(protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22, PTPN22)、SH2B衔接蛋白3(SH2B adaptor protein 3, SH2B3)和INS等基因座。胰岛自身抗体滴度越高的LADA患者,LADA和T1DM的基因组学相似性更明显,INS(rs689)的风险等位基因与LADA的相关性强于与T1DM的相关性<sup>[7]</sup>。T2DM的基因座——肝细胞核因子1 $\alpha$ (hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$ , HNF1 $\alpha$ )与LADA患者的发病具有相关性,在胰岛相关抗体阳性的LADA患者体内也被发现存在这种相关性。上述研究结果提示,LADA在基因组学上与T1DM具有一定的相似性,但是目前尚没有可以直接诊断LADA的特异性基因组学相关的生物学标志物,仍需深入研究。

## 2 转录相关生物学标志物

生物信息的表达主要通过复制、转录、翻译等。在生物信息表达过程中,目的RNA及蛋白质可以通过相关信号通路进一步调节功能蛋白质的表达,从而发挥生物学作用。有研究者使用RNA高通量测序对某一地区LADA患者与健康人群的基因表达差异进行分析,结果显示,LADA患者与健康人员相比较,存在277个差异表达基因(different expressed genes, DEG),其中199个表达上调,78个表达下调<sup>[10]</sup>。该研究进一步行GO和KEGG通路富集分析,结果显示,这些DEG主要与免疫功能、细胞凋亡和生长有关,提示LADA患者胰岛 $\beta$ 细胞功能损伤与免疫介导的胰岛 $\beta$ 细胞凋亡有关<sup>[10]</sup>。此外,将LADA、T1DM、T2DM患者的DEG进行比较发现,3类患者DEG重叠少,提示LADA与传统T1DM及T2DM具有差异性。

### 2.1 微RNA(microRNA, miRNA)

miRNA是一类长度为19~22个核苷酸的非编码的单链小分子RNA,作为一种关键的转录后调控因子,miRNA可调控数百个靶基因的表达。miRNA遵循复杂的生物合成途径,从细胞

核到细胞质的切割和运输并组装成最终形式后, miRNA 通过抑制翻译或降解信使 RNA 来阻止相应蛋白质的合成, 从而调节信息的表达。另外, miRNA 也能在转录后充当基因表达调节因子发挥作用<sup>[11-13]</sup>。有研究者通过实时定量 PCR (quantitative PCR, qPCR) 检测了 LADA 患者、健康受试者以及 T2DM 患者血浆来源的外泌体 miRNA 表达谱。结果显示, 相较于健康受试者, LADA 患者存在 75 个差异表达的外泌体来源 miRNA, 与 T2DM 患者相比, LADA 患者 3 种外泌体来源的 miRNA (hsa-miR-146a-5p、hsa-miR-223-3p 和 hsa-miR-21-5p) 水平升高, 比较差异有统计学意义<sup>[14]</sup>。另有研究者通过 qPCR 发现, 相比较于健康受试者以及 T2DM 患者, LADA 患者血液中存在 2 个持续上调的 miRNA (hsa-miR-93-5p、hsa-miR-555) 和 8 个持续下调的 miRNA (hsa-miR-507、hsa-miR-517a-3p、hsa-miR-517b-3p、hsa-miR-4691-3p、hsa-miR-370-5p、hsa-miR-448、hsa-miR-1236-3p、hsa-miR-1267)<sup>[15]</sup>。上述研究提示在 LADA 与 T2DM 鉴别诊断困难时, 差异表达的 miRNA 或可成为协助诊断的生物学标志物。

## 2.2 环状 RNA (circular RNA, circRNA)

circRNA 是细胞生命周期的重要调节因子。它是一类共价环化形成的非编码 RNA, 在真核生物中大量表达, 稳定性高。研究表明, circRNA 在细胞增殖、凋亡、代谢、炎症和其他生物过程中发挥着重要作用<sup>[16]</sup>。circRNA 与许多疾病的发展密切相关, 例如 T1DM、癌症、类风湿关节炎、SLE、多发性硬化等<sup>[17]</sup>。有研究者通过高通量 RNA 测序分析 circRNA 表达谱来量化健康成人、LADA 患者和 T2DM 患者外周血中 circRNA 的表达, 发现 LADA 患者体内存在表达失调的 circRNA, 其中有 3 个 circRNA 被确定为最独特的差异表达靶标, 分别是 hsa-circ-0097425、hsa-circ-0035809、hsa-circ-0002333。与 T2DM 患者相比, hsa-circ-0097425 在 LADA 患者体内的表达下降<sup>[18]</sup>。这些差异表达的 circRNA 的分子功能涉及 TNF 信号通路、磷酸化叉头盒转录因子信号通路、细胞衰老等, 这可能有助于区别 T2DM 和 LADA, 从而协助 LADA 的精准诊断。

## 2.3 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)

lncRNA 是由 RNA 聚合酶 II 转录而来的长度超过 200 个核苷酸的转录本, 在很多疾病的发生发展中发挥重要作用, 例如糖尿病、癌症、神

经退行性疾病、心血管疾病和自身免疫性疾病。lncRNA 主要在生物信息表达的 4 个阶段中发挥作用: 染色质、转录调控、转录后调控和翻译。lncRNA 的完整性和表达水平对神经、肌肉、心血管、脂肪、造血、内分泌和免疫系统以及相关病理学具有重要意义<sup>[19]</sup>。有研究者通过 RNA 测序的方法比较了健康受试者与 LADA 患者体内 lncRNA 的表达, 进而预测其靶基因的表达谱, 结果显示, 与健康受试者相比, LADA 组有 68 748 个 lncRNA 的表达上调, 28 538 个 lncRNA 的表达下调, 进一步采用 qPCR 技术检测, 发现有 3 个 lncRNA (ENST00000602845、ENST00000424044 和 ENST00000432511) 的表达下调具有统计学意义, 进一步行 GO 和 KEGG 通路富集分析提示, 这些 lncRNA 主要参与体内免疫反应中抗原提呈和处理的阶段, 考虑与 LADA 患者体内的免疫反应有关<sup>[20]</sup>。由于体内免疫反应异常出现的时间比患者出现显性症状更早, 因此从理论上讲, 上述 3 个在 LADA 患者体内下调的 lncRNA 可以协助 LADA 的诊断。

## 3 蛋白质相关生物学标志物

LADA 与 T2DM 的主要区别在于其存在免疫介导的胰岛  $\beta$  细胞功能的进行性破坏, 目前区分胰岛  $\beta$  细胞功能破坏是否由自身免疫所介导的, 主要通过检测患者体内是否存在胰岛素自身抗体 (insulin autoantibody, IAA)、谷氨酸脱羧酶抗体 (glutamic acid decarboxylase antibody, GADA)、蛋白酪氨酸磷酸酶自身抗体和锌转运蛋白 8 自身抗体等相关抗体。其中 GADA 在 LADA 患者体内最常见, 该抗体滴度越高, 代表 LADA 患者进展至胰岛素依赖期的时间越短。研究表明, GADA 是 LADA 的独立预测因素, 特别是高滴度 GADA<sup>[21]</sup>。四旋蛋白 7 (tetraspanin 7, TSPAN7) 自身抗体 (TSPAN7A) 是跨膜 4 超家族的成员, 是一种位于细胞表面的糖蛋白, 通过与特定蛋白质相互作用在囊泡运输和分泌中发挥作用。TSPAN7A 在胰岛中表达, 是 T1DM 患者自身抗体的靶标<sup>[22]</sup>。我国的一项横断面研究比较了 T1DM、T2DM、LADA 及健康受试者体内的 TSPAN7A 表达情况, 结果显示, T1DM、T2DM、LADA 患者和健康受试者的 TSPAN7A 基因频率分别为 21.4%、26%、0.5% 和 1.2%, 进一步通过 Logistic 回归分析发现, TSPAN7A 阳性是

LADA 患者胰岛  $\beta$  细胞功能衰竭的危险因素, 提示 TSPAN7A 或有助于辅助诊断 LADA 及预测胰岛  $\beta$  细胞功能衰竭<sup>[23]</sup>。有研究者分析了合并与不合并 T1DM 的同卵双胞胎的血清蛋白质组学, 发现 T1DM 患者不仅存在内分泌腺功能障碍, 还存在外分泌腺功能障碍<sup>[24]</sup>。该研究还显示, 有糖尿病的双胞胎的胰蛋白酶水平低于无糖尿病的双胞胎以及健康对照组, 这提示胰蛋白酶或可作为 T1DM 的关键生物学标志物<sup>[24]</sup>。尽管该研究结论尚未在 LADA 患者中被证实, 但由于 LADA 与 T1DM 在发病机制方面存在一定的相关性, 因此胰蛋白酶也有可能可以作为 LADA 的生物学标志物之一。

## 4 代谢相关生物学标志物

部分 LADA 患者也具有与 T2DM 相似的临床特征, 例如合并有不同程度的代谢综合征 (METS)。一项研究显示, T2DM 患者合并 METS 的概率为 68.1%, LADA 患者为 44.3%, T1DM 患者最低, 为 34.2%<sup>[25]</sup>。METS 主要表现为腹部肥胖、胰岛素抵抗、高血压及高血脂。研究表明, 性别和年龄等不可变因素以及低教育水平、农村环境、吸烟、富含脂质饮食、缺乏新鲜蔬菜水果饮食、久坐不动的生活方式等可变因素均是诱发 METS 的危险因素。鉴于部分 LADA 患者也会合并 METS, 因此不良饮食及生活习惯可能在 LADA 的发病中起作用<sup>[26]</sup>。一项病例对照研究显示, 健康的生活方式与 LADA 和 T2DM 发病低风险相关。无论是否合并有高危 HLA 基因型, 健康的生活方式均能降低患病风险, 保持 BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> 可大幅降低 LADA 和 T2DM 的患病风险<sup>[27]</sup>。有研究者收集 GADA 阳性者与 T2DM 患者的临床资料, 通过数据分析发现, 相较于 T2DM 患者, GADA 阳性者发病年龄更小、BMI 更低、H-LDL 更高, 总胆固醇和甘油三酯的水平则更低<sup>[28]</sup>。基于挪威全人口为基础的特伦德拉格健康研究 (HUNT) 数据的研究显示, 使用 Cox 回归模型和受试者操作特征曲线分析 175 例 LADA 患者 (自身抗体阳性, 确诊后 1 年内未接受胰岛素治疗) 和 2 331 例 T2DM 患者 (自身抗体阴性, 确诊 1 年内未接受胰岛素治疗) 在 10 年内进展至胰岛素依赖阶段的预测因素, 发现低 C 肽水平 (在 LADA 患者中 < 0.3 nmol/L, 在 T2DM 患者中 < 0.7 nmol/L) 是两者 10 年内进展至胰岛素依赖阶段的独立预测因素<sup>[21]</sup>。虽然上述指标并不

能直接作为诊断 LADA 的生物学标志物, 但是其能在预测 LADA 患者病情发展、协助临床医师区分 T2DM 及 LADA 方面发挥作用。

## 5 炎症相关生物学标志物

慢性炎症是 T2DM 发病和胰岛素抵抗的关键因素, 而胰岛素抵抗在 LADA 的发病中也起一定作用。有研究者比较了 T1DM、LADA、T2DM 患者及健康受试者体内的促炎及抗炎因子水平, 发现 LADA 及 T1DM 患者体内促炎及抗炎因子水平均高于健康受试者, 在调整混杂因素 BMI、年龄、性别、病程和血压后上述差异仍然存在, 提示在 LADA 患者及 T1DM 患者体内, 在免疫异常的基础上存在着一定程度的炎症反应<sup>[28]</sup>。国外的一项横断面研究探讨了肥胖相关炎症介质是否有助于区分 LADA、T1DM 及 T2DM, 如血清脂联素、可溶性 TNF- $\alpha$  受体 2 (soluble TNF- $\alpha$  receptor 2, sTNFR II)、IL-6、高敏 CRP、总白细胞数等血清水平的差异。结果显示, 与 T1DM 患者相比, LADA 患者的发病与 sTNFR II 独立相关; 与 T1DM 及 LADA 患者相比, T2DM 患者体内白细胞总数及高敏 CRP 水平上升, 进一步对多个变量进行逐步调整后, sTNFR II 仍然是 LADA 发病的预测因素<sup>[29]</sup>。目前, 尚没有特异性的炎症相关生物学标志物可用于确诊 LADA, 但其中有一部分可以预测 LADA 的发病风险。

## 6 总结与展望

LADA 特异性生物学标志物的研究虽已获得一定进展, 但整体研究仍较少, 这可能由于大多数 LADA 患者在发病时通过口服药物就可平稳控制血糖水平, 而且合并糖尿病急性并发症的概率较小, 因此不易引起临床医师重视。相较于 T1DM 患者, LADA 患者病情进展缓慢, 如果能早诊断、早干预, 则可在更大程度上保护患者残留的胰岛  $\beta$  细胞功能, 所以早期的正确诊断至关重要。目前被应用于协助诊断 LADA 的生物学标志物主要包括蛋白质相关生物学标志物, 例如 IAA、GADA、IA-2A、ZnT8A 等, 但该类标志物在体内的水平与胰岛素的使用、病程的长短以及检测时机相关, 且总体特异性不高, 因此需要更为精准的、可以早期诊断 LADA 的生物学标志物。对基因、转录、蛋

白质、代谢组学、炎症等方面的生物学标志物的相关研究进行梳理后发现,目前尚没有特异性强、检测方便、经济实惠的LADA生物学标志物,因此仍然需要进行更多的深入研究以寻求突破口。

### 参 考 文 献

- [1] 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. 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. The Endocrinology and Metabolism Physician Branch of the Chinese Medical Association, National Clinical Research Center for Metabolic Diseases. China expert consensus on diagnosis and treatment of adult latent autoimmune diabetes (2021 edition) [J]. Natl Med J China, 2021, 101(38): 3077-3091. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210629-01463.
- [2] RAJKUMAR V, LEVINE S N. Latent Autoimmune Diabetes [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- [3] HU J, ZHANG R, ZOU H, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): from immunopathogenesis to immunotherapy [J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 917169. DOI: 10.3389/fendo.2022.917169.
- [4] 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.
- [5] QIU J, XIAO Z, ZHANG Z, et al. Latent autoimmune diabetes in adults in China [J]. Front Immunol, 2022, 13: 977413. DOI: 10.3389/fimmu.2022.977413.
- [6] RAVIKUMAR V, AHMED A, ANJANKAR A. A review on latent autoimmune diabetes in adults [J]. Cureus, 2023, 15(10): e47915. DOI: 10.7759/cureus.47915.
- [7] MISHRA R, CHESI A, COUSMINER D L, 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.
- [8] ANDERSEN M K. New insights into the genetics of latent autoimmune diabetes in adults [J]. Curr Diab Rep, 2020, 20(9): 43. DOI: 10.1007/s11892-020-01330-y.
- [9] HERNÁNDEZ M, NÓVOA-MEDINA Y, FANER R, et al. Genetics: is LADA just late onset type 1 diabetes [J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 916698. DOI: 10.3389/fendo.2022.916698.
- [10] JI Y, JIANG D, LIU J, et al. Comparative analysis of the transcriptome of latent autoimmune diabetes in adult (LADA) patients from Eastern China [J]. J Diabetes Res, 2019, 2019: 8616373. DOI: 10.1155/2019/8616373.
- [11] PANDEY A, AJGAONKAR S, JADHAV N, et al. Current insights into miRNA and lncRNA dysregulation in diabetes: signal transduction, clinical trials and biomarker discovery [J]. Pharmaceuticals, 2022, 15(10): 1269. DOI: 10.3390/ph15101269.
- [12] NAG S, MITRA O, TRIPATHI G, et al. Exploring the theranostic potentials of miRNA and epigenetic networks in autoimmune diseases: a comprehensive review [J]. Immun Inflamm Dis, 2023, 11(12): e1121. DOI: 10.1002/iid3.1121.
- [13] 曹鹏. 心房颤动与 miRNA [J]. 新医学, 2023, 54(1): 55-58. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.01.012. CAO P. Atrial fibrillation and miRNA [J]. J New Med, 2023, 54(1): 55-58. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.01.012.
- [14] FAN W, PANG H, LI X, et al. Plasma-derived exosomal miRNAs as potentially novel biomarkers for latent autoimmune diabetes in adults [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2023, 197: 110570. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110570.
- [15] YU K, HUANG Z, ZHOU J, et al. Transcriptome profiling of microRNAs associated with latent autoimmune diabetes in adults (LADA) [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 11347. DOI: 10.1038/s41598-019-47726-z.
- [16] WANG Z, HUANG K, XU J, et al. Insights from dysregulated mRNA expression profile of  $\beta$ -cells in response to proinflammatory cytokines [J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 4542487. DOI: 10.1155/2022/4542487.
- [17] ZHAO R J, ZHANG W Y, FAN X X. Circular RNAs: Potential biomarkers and therapeutic targets for autoimmune diseases [J]. Heliyon, 2023, 10(1): e23694. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e23694.
- [18] NING L, YAN Y, FU X, et al. The differential expression of circular RNAs in type 2 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2022, 26(3): 118-126. DOI: 10.1089/gtmb.2021.0205.
- [19] STATELLO L, GUO C J, CHEN L L, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(2): 96-118. DOI: 10.1038/s41580-020-00315-9.
- [20] ZHANG P, YAN Y, FU X, et al. The differential expression of long noncoding RNAs in type 2 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults [J]. Int J Endocrinol, 2020, 2020: 9235329. DOI: 10.1155/2020/9235329.
- [21] SØRGJERD E P, ÅSVOLD B O, GRILL V. Low C-peptide together with a high glutamic acid decarboxylase autoantibody level predicts progression to insulin dependence in latent autoimmune diabetes in adults: the HUNT study [J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(11): 2539-2550. DOI: 10.1111/dom.14501.
- [22] PIEPER T, ROTH K D R, GLASER V, et al. Generation of chimeric antigen receptors against tetraspanin 7 [J]. Cells, 2023, 12(11): 1453. DOI: 10.3390/cells12111453.
- [23] 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.
- [24] BAKINOWSKA L, VARTAK T, PHUTHEGO T, et al. Exocrine

- proteins including trypsin (ogen) as a key biomarker in type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46 (4): 714-721. DOI: 10.2337/dc22-1317.
- [25] 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*, 2019, 10: 661. DOI: 10.3389/fendo.2019.00661.
- [26] RUS M, CRISAN S, ANDRONIE-CIOARA F L, et al. Prevalence and risk factors of metabolic syndrome: a prospective study on cardiovascular health [J]. *Medicina*, 2023, 59 (10): 1711. DOI: 10.3390/medicina59101711.
- [27] HERZOG K, AHLQVIST E, ALFREDSSON L, et al. Combined lifestyle factors and the risk of LADA and type 2 diabetes—results from a Swedish population-based case-control study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 174: 108760. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.108760.
- [28] PHAM M N, HAWA M I, PFLEGER C, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in latent autoimmune diabetes in adults, type 1 and type 2 diabetes patients: action LADA 4 [J]. *Diabetologia*, 2011, 54 (7): 1630-1638. DOI: 10.1007/s00125-011-2088-6.
- [29] CASTELBLANCO E, HERNÁNDEZ M, CASTELBLANCO A, et al. Low-grade inflammatory marker profile may help to differentiate patients with LADA, classic adult-onset type 1 diabetes, and type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(4): 862-868. DOI: 10.2337/dc17-1662.

(责任编辑: 洪悦民)

