

• 论 著 •

IAA、ICA 和 GADA 的年龄分布及与临床指标的关系研究*

苏向珠^{1,2}, 刘 英¹, 张国富¹, 梅丽春², 翟建昭¹, 武永康^{1Δ}

(1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041; 2. 昭通市第一人民医院检验科, 云南昭通 657000)

摘 要: **目的** 分析抗胰岛素抗体(IAA)、抗胰岛细胞抗体(ICA)和抗谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)在患者中的分布情况及实验室指标的变化,探讨三种糖尿病相关抗体对疾病发生、发展变化的预示价值,为疾病治疗提供依据。**方法** 分析 2008—2018 年在四川大学华西医院联合检测了 IAA、ICA 和 GADA 三种抗体患者的相关信息。将抗体阳性患者分为 3 个不同的年龄组(<40 岁、40~59 岁、>59 岁),比较抗体检测结果组合在各年龄组间分布差异,分析抗体阳性患者疾病分布情况。以抗体阳性分组,分析三种抗体单项阳性组(单阳组)患者实验室指标检测结果的差异。**结果** 三种抗体在不同年龄组间的分布差异无统计学意义($P>0.05$);糖尿病患者人群 IAA 抗体单项阳性占 65.08%;三种抗体主要存在于糖尿病患者中(占 92.03%),其他疾病(如癌症、低血糖、系统性红斑狼疮)患者也可出现。碱性磷酸酶在 IAA 单阳组中的水平显著低于 ICA 单阳组($P<0.05$);尿酸和肌酐在 IAA 单阳组中的水平显著高于 GADA 单阳组($P<0.05$);球蛋白和肾小球滤过率在 IAA 单阳组水平显著低于 GADA 单阳组($P<0.05$);空腹胰岛素在 IAA 单阳组水平显著高于 ICA 和 GADA 单阳组($P<0.05$)。**结论** IAA、ICA 和 GADA 三种抗体在各年龄组分布相近。IAA 可作为糖尿病抗体检测的首选指标,IAA 阳性糖尿病患者更应该注意其并发症功能损害的风险。

关键词: 抗胰岛素抗体; 抗胰岛细胞抗体; 抗谷氨酸脱羧酶抗体; 肌酐; 尿酸

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.10.001

中图法分类号: R587.1

文章编号: 1673-4130(2020)10-1153-05

文献标识码: A

Study on the age distribution of IAA, ICA and GADA and their relationship with clinical indicators*

SU Xiangzhu^{1,2}, LIU Ying¹, ZHANG Guofu¹, MEI Lichun², ZHAI Jianzhao¹, WU Yongkang^{1Δ}

(1. Department of Experimental Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Zhaotong First People's Hospital, Zhaotong, Yunnan 657000, China)

Abstract: **Objective** To analyze the distribution of anti insulin antibody (IAA), anti islet cell antibody (ICA) and anti glutamic acid decarboxylase antibody (GADA) in patients and the changes of laboratory indexes, and to explore the predictive value of three kinds of diabetes related antibodies for the occurrence and development of diseases, so as to provide basis for disease treatment. **Methods** The information of patients with IAA, ICA and GADA were analyzed from 2008 to 2018 in West China Hospital of Sichuan University. The antibody positive patients were divided into three different age groups (<40 years old, 40~59 years old, >59 years old), and the differences of antibody distribution among different age groups were compared; the disease distribution of antibody positive patients was analyzed; the differences of laboratory marker test results of three antibody positive groups were analyzed. **Results** There was no significant difference in the distribution of the three antibodies among different age groups ($P>0.05$); 65.08% of the diabetics were single positive IAA antibodies; the three antibodies mainly existed in the diabetics (92.03%), and other diseases (such as cancer, hypoglycemia, systemic lupus erythematosus) were also found. The level of alkaline phosphatase in single-positive IAA group was significantly lower than that in single-positive ICA group ($P<0.05$); the levels of uric acid and creatinine in single-positive IAA group were significantly higher than that in single-positive GADA group ($P<0.05$); the levels of globulin and glomerular filtration rate in single-positive IAA group were significantly lower than that in single-positive GADA group ($P<0.05$); the level of fasting insulin in

* 基金项目: 国家老年疾病临床医学研究中心一般项目(Z2018C03); 四川大学华西医院学科卓越发展 135 工程项目(ZYJC18042)。

作者简介: 苏向珠, 女, 主管技师, 主要从事临床检验及免疫性疾病相关研究。 Δ 通信作者, E-mail: vipwyk@163.com。

本文引用格式: 苏向珠, 刘英, 张国富, 等. IAA、ICA 和 GADA 的年龄分布及与临床指标的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41

single-positive IAA group was significantly higher than that in single-positive ICA and GADA group ($P < 0.05$). **Conclusion** The distribution of IAA, ICA and GADA in different age groups are similar. IAA can be used as the first index of diabetes antibody detection, IAA positive diabetic patients should pay more attention to the risk of renal impairment.

Key words: anti insulin antibody; anti islet cell antibody; anti glutamic acid decarboxylase antibody; creatinine; uric acid

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病。主要包括 1 型、1.5 型(成人隐匿性糖尿病)及 2 型糖尿病。1 型糖尿病是由胰岛中产生胰岛素的 β 细胞的自身免疫性破坏引起的,通常见于儿童或年轻患者。而 2 型糖尿病是一种长期代谢性疾病,其患者占有所有糖尿病患者的 90%,且以年长者为主。1.5 型糖尿病是介于 1 型和 2 型糖尿病间的一种特殊类型的糖尿病。对于糖尿病患者,目前主要检测的抗体有抗胰岛素抗体(IAA)、抗胰岛细胞抗体(ICA)和抗谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)等。这三种抗体在 1 型糖尿病患者中多见,但也有研究表明,在老年 2 型糖尿病患者中三种抗体阳性率也很高^[1-4]。本研究以糖尿病抗体为出发点,研究抗体在不同年龄患者中的分布及抗体与患者临床疾病、其他实验室指标的关系,旨在探讨三种糖尿病抗体在患者疾病诊断及预后判断中的价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2008—2018 年在四川大学华西医院联合检测了 ICA、IAA 和 GADA 三种抗体且呈阳性患者的临床资料及实验室指标的检测结果,共 527 例。其中男性 315 例(59.8%),女性 212 例(40.2%),男性平均年龄(53.37 ± 17.90)岁,女性平均年龄(49.45 ± 18.75)岁。糖尿病的诊断标准符合 1999 年世界卫生组织公布的标准:(1)空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L(126 mg/dL),空腹状态定义为 8~12 h 内无任何热量摄入;(2)有糖尿病症状,并且任意时间血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L(200 mg/dL),任意时间是指 1 日内任何时间,无论上一次进餐时间及食物摄入量;(3)口服葡萄糖耐量试验 2 h 血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L(200 mg/dL)。符合以上标准之一的患者,在次日复诊仍符合 3 条标准之一即诊断为糖尿病。

1.2 方法 IAA、ICA 和 GADA 三种抗体检测采用的酶联免疫吸附测定试剂盒购自美国 Biomerica 公司。结果判断:酶标仪读取吸光度值,计算参考质控、阴性质控、阳性质控和患者标本的平均吸光度值。样品及质控的吸光度值除以参考质控,均得到一个比值: >1.05 为阳性(+), <0.95 为阴性(-), $0.95 \sim 1.05$ 为可疑($\pm$)。葡萄糖、空腹胰岛素、空腹 C 肽、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转肽酶(GGT)、总蛋白、清蛋白、球蛋白、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、尿酸、肌酐和尿素氮均采用自动生化检测仪

(购自瑞士罗氏公司,型号 8000)及配套试剂测定。所有标本均严格按照操作规程进行实验。

按照 IAA、ICA 和 GADA 联合检测的结果,将患者按 3 个年龄段分组(<40 岁、 $40 \sim 59$ 岁、 >59 岁),分析每个抗体结果组合在不同年龄组的分布,探讨三种抗体(IAA、ICA 和 GADA)单项阳性组(单阳组)之间实验室指标检测结果的差异。估算的肾小球滤过率(eGFR)是以肌酐检测结果计算得到的指标,采用 CKD-EPI 公式:(1)女性血肌酐 ≤ 0.7 mg/dL, $eGFR = 144 \times [\text{血肌酐}(\text{mg/dL})/0.7]^{-0.329} \times 0.993^{\text{年龄}}$;血肌酐 > 0.7 mg/dL, $eGFR = 144 \times [\text{血肌酐}(\text{mg/dL})/0.7]^{-1.209} \times 0.993^{\text{年龄}}$;(2)男性血肌酐 ≤ 0.9 mg/dL, $eGFR = 141 \times [\text{血肌酐}(\text{mg/dL})/0.9]^{-0.411} \times 0.993^{\text{年龄}}$;血肌酐 > 0.9 mg/dL, $eGFR = 141 \times [\text{血肌酐}(\text{mg/dL})/0.9]^{-1.209} \times 0.993^{\text{年龄}}$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件处理数据。计数资料结果用百分率(%)表示,采用 χ^2 检验统计分析;计量资料的结果以中位数(四分位数)[$M(P_{25} \sim P_{75})$]表示,采用秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 个年龄段组血清 IAA、ICA、GADA 的检测结果比较 在 527 例患者中,男性 315 例(59.8%),女性 212 例(40.2%),男性平均年龄显著高于女性平均年龄($P < 0.05$)。糖尿病患者人群 IAA 抗体单项阳性占 65.08%。3 个年龄段组中 IAA 单阳性结果所占比例明显高于其他结果组合,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。各年龄段抗体检测结果组合分布差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 个年龄段组血清 IAA、ICA、GADA 的检测结果比较(%)

抗体检测结果组合 (IAA/ICA/GADA)	<40 岁		40 岁~59 岁		>59 岁	
	n	比例	n	比例	n	比例
+/-/-	104	71.7	101	56.7	138	67.6
-/+/-	14	9.7	21	11.8	27	13.2
-/-/+	20	13.7	36	20.2	21	10.3
+/+/-	3	2.1	7	3.9	5	2.5
+/-/+	1	0.7	8	4.6	7	3.4
-/+/+	3	2.1	4	2.2	5	2.5
+/+/+	0	0.0	1	0.6	1	0.5

注: + 表示阳性; - 表示阴性。

2.2 抗体阳性患者疾病类型分布 在 527 例患者

中,明确诊断有糖尿病的患者占 92.03%,其他疾病患者也检出了 IAA、ICA 和 GADA 三种抗体。见表 2。

表 2 抗体阳性患者疾病类型分布		
疾病类型	<i>n</i>	比例(%)
糖尿病	485	92.03
癌症(胃、肺、胰腺)	8	1.52
垂体疾病	6	1.14
低血糖	6	1.14
肾上腺疾病	4	0.76
甲状腺功能亢进	2	0.38
系统性红斑狼疮	1	0.19
白血病	1	0.19
骨质疏松	1	0.19
其他	13	2.47

2.3 三种抗体单项检测对糖尿病患者诊断效能评价 观察 IAA、ICA、GADA 三种抗体诊断效能可以发现,IAA 的灵敏度明显高于其他 2 个抗体,阳性预

测值也最高,见表 3。

表 3 三种抗体对糖尿病的诊断效能评价(%)				
抗体	灵敏度	特异度	阴性预测值	阳性预测值
IAA 抗体	72.8	45.2	12.6	93.9
ICA 抗体	17.1	80.9	7.8	91.2
GAD 抗体	18.6	59.5	5.9	84.1

2.4 三种抗体单项阳性患者实验室指标检测结果比较 IAA、ICA 和 GADA 单阳组患者葡萄糖、空腹 C 肽、ALT、AST、GGT、总蛋白、清蛋白、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素和尿素氮检测结果差异均无统计学意义($P>0.05$);ALP 在 IAA 单阳组水平显著低于 ICA 单阳组($P<0.05$);球蛋白和 eGFR 在 IAA 单阳组的水平显著低于 GADA 单阳组($P<0.05$);尿酸和肌酐在 IAA 单阳组水平显著高于 GADA 单阳组($P<0.05$)。空腹胰岛素在 IAA 单阳组水平显著高于 ICA 和 GADA 单阳组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 不同抗体组实验室指标检测结果

实验室指标	IAA 单阳组		ICA 单阳组		GADA 单阳组		<i>Z</i>	<i>P</i>
	<i>n</i>	<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅)	<i>n</i>	<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅)	<i>n</i>	<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅)		
ALP(U/L)	267	77.0(63.0~96.0) ^a	50	80.0(69.0~108.0)	65	88.0(69.0~104.0)	2.12	0.039
球蛋白(g/L)	267	27.0(24.0~29.9) ^b	50	28.3(25.4~31.7)	65	29.4(26.4~33.1)	3.51	0.011
尿酸(μmol/L)	267	311.0(249.0~387.0) ^b	49	310.0(227.0~376.0)	66	289.0(207.0~354.0)	2.18	0.029
肌酐(μmol/L)	268	71.0(57.0~87.8) ^b	49	68.0(55.5~101.0)	67	63.0(55.0~77.0)	2.53	0.011
eGFR(mL/min)	241	91.5(65.7~106.7) ^b	39	91.8(67.5~112.2)	57	103.5(82.4~118.7)	2.76	0.010
AST(U/L)	267	20.0(17.0~27.0)	50	23.0(19.0~32.0)	65	23.0(18.0~33.0)	5.17	0.069
ALT(U/L)	267	21.0(13.0~30.0)	50	22.0(14.0~45.0)	65	22.0(16.0~40.0)	3.54	0.166
总蛋白(g/L)	267	68.3(64.5~73.3)	50	69.4(65.2~74.5)	65	69.5(65.2~75.2)	1.99	0.380
清蛋白(g/L)	268	42.1(37.5~45.7)	50	42.5(37.5~45.3)	65	41.5(35.6~45.7)	0.62	0.451
总胆红素(μmol/L)	267	10.3(7.0~13.8)	50	10.6(8.3~14.7)	65	11.5(8.9~15.3)	4.23	0.499
直接胆红素(μmol/L)	267	3.4(2.6~4.5)	50	3.1(2.3~4.2)	65	3.6(2.4~4.7)	1.73	0.633
间接胆红素(μmol/L)	267	6.7(4.5~9.4)	50	7.3(5.4~9.6)	65	7.9(4.8~10.8)	2.52	0.462
尿素氮(μmol/L)	265	5.4(4.2~7.2)	49	5.0(4.2~7.5)	66	5.1(3.8~6.4)	2.58	0.292
GGT(U/L)	267	20.0(13.0~37.0)	50	21.0(16.0~50.0)	66	24.0(15.0~37.0)	4.08	0.175
葡萄糖(μmol/L)	250	8.3(6.6~11.4)	44	8.0(6.6~11.1)	62	9.3(6.6~13.6)	2.78	0.332
胰岛素(μU/mL)	109	9.7(4.8~20.6) ^{ab}	18	5.0(2.4~8.1)	28	6.7(4.3~9.9)	1.44	0.310
C 肽(nmol/L)	151	0.5(0.2~0.6)	26	0.5(0.3~0.7)	28	0.6(0.4~0.8)	0.78	0.575

注:与 ICA 组比较,^a $P<0.05$;与 GADA 组比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨 论

IAA、ICA 和 GADA 是反映糖尿病体液免疫异常的三项重要指标。IAA 主要是中和患者血清中的胰岛素,使胰岛素失活,发挥补体激活作用^[5]。而胰岛素抵抗可能会引起患者低血糖、脂肪萎缩及局部淀

粉样变性等^[6]。ICA 属器官特异型抗体,是胰岛细胞中 β 细胞损伤的标志。GADA 是 1 型糖尿病发病初期的免疫标志物,其存在提示将发生内源性胰岛素分泌缺乏^[7]。糖尿病患者可有多种并发症,主要表现为心脑血管疾病、肾脏损伤,血糖波动也可影响肝脏功

能^[8-9]。随着糖尿病病程的延长,其抗体滴度也可发生改变,甚至出现转阴或转阳^[10]。

本研究主要包括 3 个方面。在对抗体阳性患者以不同年龄段分组的研究中 3 个年龄组(<40 岁、40~59 岁、>59 岁)抗体检测结果组合分布差异无统计学意义($P>0.05$)。表 1 还显示 IAA 单项阳性所占比例明显高于其他抗体检测结果组合,而在表 3 中 IAA 的灵敏度明显高于其他 2 个抗体,阳性预测值也是最高的,可将 IAA 作为糖尿病抗体检测的首选指标。

表 2 所示 IAA、ICA 和 GADA 三种抗体阳性患者主要为糖尿病,而在肿瘤(胃癌、肺癌)、垂体疾病、低血糖、骨质疏松、系统性红斑狼疮及甲状腺功能亢进等患者中,抗体同样也呈阳性。其中部分患者血糖增高,可能存在尚未明确诊断的糖尿病。而一些肿瘤患者可引起副肿瘤综合征,诱导多种抗体的表达^[11],垂体疾病和甲状腺功能亢进患者可出现内分泌系统紊乱,这些疾病患者都可能出现这三种抗体。低血糖患者可出现胰岛素升高和外源性的胰岛素抗体^[12]。系统性红斑狼疮是一种累及多系统、多器官并有多种自身抗体出现的自身免疫性疾病^[13],此外系统性红斑狼疮患者可合并糖尿病的发生,产生糖尿病抗体^[14]。所以除了糖尿病外,其他疾病患者也可出现 IAA、ICA 和 GADA 三种抗体,只是抗体阳性率相对减少很多。

糖尿病患者长期存在的高血糖,可引起各种组织和器官的慢性损伤和功能障碍。此次研究主要观察了不同抗体单项阳性患者实验室指标的变化情况,研究结果显示空腹胰岛素、ALP、球蛋白、尿酸、肌酐和 eGFR 在不同的抗体单阳组有差异。

IAA 单阳组患者空腹胰岛素水平显著高于 ICA 和 GADA 单阳组,可能与胰岛素抵抗机制相关。外周胰岛素抵抗在导致糖耐量受损和高胰岛素血症中起着重要的作用。值得注意的是,研究中 IAA 单阳组部分患者出现高水平胰岛素,且与 C 肽升高幅度不相符合,若反复出现低血糖发作,应警惕胰岛素自身免疫综合征的可能。

ALP 在 IAA 单阳组中的水平显著低于 ICA 单阳组。ALP 是临床上常用的筛查肝胆疾病及骨病的一个检测指标。有研究表明,在糖尿病合并骨质疏松的患者体内 ALP 的水平显著增加,与骨密度呈现负相关^[15];ALP 生理性升高跟年龄有一定的关系,15 岁以下儿童活性增加。而既往研究中 15 岁以下儿童在 IAA 单阳组中的比例高于 ICA 单阳组,所以可排除年龄因素的干扰。糖尿病引发的代谢紊乱可通过不同环节影响骨的形成与吸收,导致骨质疏松,其起病

隐匿、发病率较高且存在伤残风险^[16],而此次研究中也有一部分糖尿病患者合并骨质疏松。因此,ICA 阳性糖尿病患者应注意防范其并发骨质疏松。

球蛋白水平在 IAA 单阳组显著低于 GADA 单阳组。血清球蛋白是多种蛋白质的混合物,包括具有防御作用而且水平较高的免疫球蛋白、补体和多种糖蛋白。免疫球蛋白水平增高是免疫系统激活的表现,有研究表明,免疫系统的激活在糖尿病肾病的发生和发展过程中发挥着重要的作用^[17]。而本研究仅分析了血清球蛋白水平,尚不能得出 GADA 单阳组患者免疫系统活性比 IAA 单阳组较高的结论,后续如想进一步研究还需做免疫球蛋白分型、补体和炎症因子测定等^[18]。

尿酸和肌酐在 IAA 单阳组水平显著高于 GADA 单阳组,而 eGFR 在 IAA 单阳组水平显著低于 GADA 组。eGFR 是评价肾功能的重要指标^[19],血清肌酐的水平变化与 eGFR 呈负相关,肾脏功能不全初期,血清肌酐水平可正常,血清肌酐值高出正常值多数意味肾脏受损,肌酐能较准确地反映肾实质受损的情况,作为肾功能的检测指标具有较高的临床价值^[20]。尿酸是嘌呤代谢的终产物,各种嘌呤氧化后生成的尿酸随尿排出。肾小球滤过减少也可使尿酸水平增高^[21]。可能的机制是滤过率降低,这是肾功能不全或衰竭的高尿酸血症的主要原因。尿酸净重吸收增加可发生在容量降低的情况下,这是利尿剂引起高尿酸血症的机制之一。高尿酸血症主要与痛风有关,并且可增加痛风患者肾结石发生的概率,导致肾脏病变加重^[22]。此外,有研究表明血清尿酸水平升高是导致糖尿病患者肾功能受损的独立危险因素^[23],结合肌酐、尿酸及 eGFR 3 个检测指标结果分析,IAA 单阳组患者合并肾功能不全的风险明显高于 GADA 单阳组的患者。

4 结 论

ICA、IAA 和 GADA 三种抗体联合检测呈阳性的患者人群中阳性抗体以 IAA 为主,各年龄组抗体分布相近,临床可将 IAA 作为糖尿病抗体检测的首选指标。除了糖尿病外,其他疾病(如癌症、低血糖、系统性红斑狼疮)患者中也可出现三种抗体。糖尿病并发症较多,危害多个系统和器官,本研究提示 IAA 阳性糖尿病患者更应该注意其并发肾功能损伤的风险,临床应予以关注并尽早干预,阻止或延缓疾病的进展。

参考文献

- [1] AMIN K, QADR S H, HASSAN H R, et al. Levels of cytokines and GADA in type I and II diabetic patients[J].

- Prim Care Diabetes, 2019, 14(1): 61-67.
- [2] 卢建强, 王伟佳, 黄秋洪. 胰岛自身抗体及生化指标在成人隐匿性自身免疫性糖尿病诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(2): 238-240.
- [3] 赵彩虹. 检测 GAD-Ab, ICA 及 IAA 对糖尿病诊断的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(17): 2641-2643.
- [4] YOHEA S, PENAS S A, MULLER C, et al. Immunological and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in the elderly[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2019, 35(5): 3137-3162.
- [5] PASTRE M R, BAZZIGALUPPI E, BELLONI C, et al. Six months of gluten free diet do not influence autoantibody titers, but improve insulin secretion in subjects at high risk for type 1 diabetes[J]. Clin Endocrinol Metab, 2016, 88(1): 162-165.
- [6] 陈程, 李双庆. 胰岛素抗体及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 25(12): 1599-1602.
- [7] OIKAWA Y, SHIMADA A, AWATA T, et al. Clinical features of cases of seroconversion of anti-glutamic acid decarboxylase antibody during the clinical course of type 2 diabetes: a nationwide survey in Japan[J]. Diabetol Int, 2017, 8(3): 1-10.
- [8] YUAN Y, SUN H, SUN Z. Advanced glycation end products (AGEs) increase renal lipid accumulation: a pathogenic factor of diabetic nephropathy (DN) [J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 126-134.
- [9] 张莉, 王丽英, 张敏. 血糖波动与糖尿病肾病患者机体炎症及肝肾功能的关系[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(12): 2057-2060.
- [10] 袁凤易, 李生中, 刘莉, 等. I 型糖尿病胰岛自身抗体阳性率及其与病程的关系[J]. 广东医学, 2018, 39(3): 368-372.
- [11] ASAKURA T, YOSHIDA S, MAESHIMA A, et al. Small cell lung cancer expressing glutamate decarboxylase with latent autoimmune diabetes in adults[J]. Internal Medicine, 2015, 54(23): 3035-3037.
- [12] SU C T, LIN Y C. Hyperinsulinemic hypoglycemia associated with insulin antibodies caused by exogenous insulin analog[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2016, 1(1): 66-79.
- [13] CARTER E E, BARR S G, CLARKE A E. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socio-economic impact[J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(10): 605-620.
- [14] CHEN Y M, LIN C H, LAN T H, et al. Hydroxychloroquine reduces risk of incident diabetes mellitus in lupus patients in a dose-dependent manner: a population-based cohort study[J]. Rheumatol, 2015, 54(7): 1244-1249.
- [15] HALA M, KOUR A, SHERIF M, et al. Relationship between biochemical bone markers and bone mineral density in patients with phenylketonuria under restricted diet [J]. Iran J Pediatr, 2014, 24(1): 23-28.
- [16] 尹嘉晶, 彭永德. 糖尿病与骨质疏松[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(5): 449-452.
- [17] TESCH G H. Diabetic nephropathy: is this an immune disorder[J]. Clin Sci, 2017, 131(16): 2183-2199.
- [18] JONATNA D, CHARLOTTA N, HELENA S, et al. IgG4 subclass glutamic acid decarboxylase antibodies (GADA) are associated with a reduced risk of developing type 1 diabetes as well as increased C-peptide levels in GADA positive gestational diabetes[J]. Clin Immunol, 2016, 162(1): 45-48.
- [19] AHMED A, DEEPAK M, HELBER R B, et al. Establishing the presence or absence of chronic kidney disease: uses and limitations of formulas estimating the glomerular filtration rate[J]. World J Methodol, 2017, 7(3): 73-92.
- [20] NORRIS K C, SMOYER K E, ROLLAND C, et al. Albuminuria, serum creatinine, and estimated glomerular filtration rate as predictors of cardio-renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and kidney disease: a systematic literature review[J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1): 36-48.
- [21] 刘丹丹, 崔雯霞, 冯艳伟, 等. 中老年血清尿酸水平与估算肾小球滤过率的相关性分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(5): 137-138.
- [22] SHINIZU T, HORI H, UMEYAMA M, et al. Characteristics of gout patients according to the laterality of nephrolithiasis: a cross-sectional study using helical computed tomography[J]. Int J Rheum Dis, 2019, 22(4): 567-573.
- [23] PILEMANN-LYBERG S, HANSEN T W, TOFTE N, et al. Uric acid is an Independent risk factor for decline in kidney function, cardiovascular event and mortality in patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2019, 42(6): 1088-1094.

(收稿日期: 2019-12-12 修回日期: 2020-02-12)