

# 成年遲發性 自體免疫糖尿病(LADA)簡介

新陳代謝科醫師 / 李文宏

45歲女士，於2016年3月因口渴多尿就診，當時空腹血糖299 mg/dl，糖化血紅素11.3%，空腹C-勝肽 (C-peptide) 0.48 ng/ml (正常值0.81-3.85 ng/ml)，身高 163.7 公分，體重 58 公斤，身體質量指數 (BMI) 21.6，診斷為糖尿病，且無糖尿病家族史。先給予口服降血糖藥治療。6月回診，糖化血紅素已降至6.9%，C-勝肽仍然偏低0.26 ng/ml。由於患者執行自我血糖監測，因空腹血糖大多維持在100 mg/dl左右而自行停藥。10月回診，飯後血糖244 mg/dl，糖化血紅素7.2%。之後陸續給予不同口服降血糖藥物治療，其空腹血糖都維持不高，但飯後血糖大都維持在200-300 mg/dl。2017年6月，糖化血紅素又升高至8.2%，治療期間患者沒有發生酮酸中毒。由於患者體重正常，無糖尿病家族史，飯後血糖偏高且空腹C-勝肽偏低，懷疑成年遲發性自體免疫糖尿病。因此檢測羧胺酸脫羧酶抗體 (GAD antibody)，其結果為陽性反應130 U/ml (正常小於5 U/ml，以酵素免疫分析法檢測)。之後又做了升糖素刺激試驗，空腹C-勝肽值為0.55 ng/ml，6分鐘後C-勝肽值為0.72 ng/ml (正常> 1.8 ng/ml)，顯示胰島素分泌不足。確定診斷為潛伏型成人自體免疫糖尿病，隨後開始使用胰島素治療。

自體免疫糖尿病 (autoimmune diabetes)，一般認為這是一種在兒童或青少年時期出現的疾病。但是，相當比例的患者在成年時發病。在這種情況下，稱為成人發病的自體免疫糖尿病 (Adult-onset autoimmune diabetes)，該疾病比年輕發病的自體免疫糖尿病更具異質性，這可能是由於遺傳外顯率和免疫因素的差異，導致胰島β細胞破壞的速度變異很大。這包含了典型的成人發病的1型糖尿病 (adult-onset T1DM) 及大多數在診斷時，不需要使用胰島素治療的患者，這些患者被定義為成年遲發性自體免疫糖尿病 (LADA; latent autoimmune diabetes in adults)。這個命名是在1990s初引入的，以定義最初被認為是非胰島素依賴性2型糖尿病患者 (T2DM)，但其血清可檢測到1型糖尿病 (T1DM) 免疫標記的一群人。其它的命名包括1.5型糖尿病 (type 1.5 diabetes)、不需要胰島素的自體免疫糖尿病 (non-insulin-requiring autoimmune diabetes) 及緩慢進行胰島素依賴性1型糖尿病 (slowly progressive insulin-dependent type 1 diabetes)。

2005年，糖尿病免疫學會 (Immunology of Diabetes Society) 提出了三個診斷LADA的主要標準：(1) 發病年齡 > 30歲；(2) 存在任何胰島自體抗體 (islet autoantibody)，主要是羧胺酸脫羧酶抗體 (GAD antibody) 和 (3) 診斷後至少6個月不需胰島素治療。不過美國糖尿病學會 (ADA) 和世界衛生組織 (WHO) 並不認為

LADA是一個獨特類型的疾病，而將其包含在T1DM分類中。此診斷標準仍存在爭議，尤其是第3項，何時開始胰島素治療，取決於臨床醫師的主觀判斷。

LADA 的初期表現和T2DM類似，臨床上容易被誤判為T2DM。研究發現約有4-14%的T2DM有T1DM相關的自體抗體。不同人種有所差異，北歐是7-14%，歐洲的多中心研究 (Action LADA) 是9.7%，中國 (LADA China) 是5.9%。而抗體濃度的高低與胰島素缺乏程度呈正相關；抗體濃度較高的患者，胰島素缺乏較嚴重，臨床表現類似T1DM；抗體濃度較低的患者，胰島素缺乏較輕微，臨床表現類似T2DM。理想狀態下，考慮到LADA的盛行率及個別化治療的需求，可以在新診斷的T2DM患者中將GAD抗體作為常規檢測。不過此項檢驗較為昂貴，臨床醫師一般只針對高度懷疑LADA的患者做檢查。2006年澳洲Furlanos醫師等提出一個臨床篩檢工具，以提高抗體檢驗陽性率，包含五項LADA臨床風險評分 (LADA clinical risk score)，兩分或以上者，即為 LADA 的高危險族群，其敏感度90% (即患病者診斷結果為陽性的比率)，特異度71% (即沒病者診斷結果為陰性的比率)。評分為一分或是零分者，其陰性預測值 (negative predictive value：即診斷試驗結果呈陰性且確實無患病的比率) 高達99%。五項包含：(1) 發病年齡 <50歲；(2) 診斷前有急性症狀 (多喝、多尿及非刻意的體重下降)；(3) BMI <25 kg/m<sup>2</sup>；(4) 個人病史有自體免疫疾病；(5) 家族病史有自體免疫疾病。

LADA疾病本身在生化及臨床表現存在極大差異 (從胰島素缺乏到阻抗)，使得評估治療反應變得困難。迄今沒有相關治療指引發表。因此，治療LADA的方針取決於醫師的專業。早期的研究 (2011 Cochrane) 建議：LADA患者不要使用磺醯脲素類降血糖藥 (sulfonylureas) 當第一線用藥。與胰島素治療組比較下發現：使用磺醯脲素類降血糖藥的患者，血糖控制較差且較快進入胰島素依賴狀態。因此建議優先使用胰島素治療。經由減少β細胞壓力和糖毒性來控制高血糖並保護β細胞功能。尤其是較為年輕且GAD抗體濃度較高的患者。至於其他的藥物如二肽基肽酶-4抑制劑 (DPP4 inhibitors) 或是胰島素增敏劑 (insulin sensitizers) 則證據較少。可以根據患者臨床特徵 (如身體質量指數、糖化血紅素及C-勝肽數值)，選擇不同的藥物來與胰島素合併治療。

#### 參考資料

1. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Nov;13(11):674-686
2. Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Sep 7;(9)