

少量インスリン投与により進展予防を試みた GAD 抗体陽性インスリン非依存状態糖尿病の 1 例

川崎 英二*¹ 福島 慶子*¹ 森内 昭江*¹ 古林 正和*¹
福島 徹也*² 桑原 宏永*² 喜多 篤志*¹ 阿比留教生*²
魚谷 茂雄*² 山崎 浩則*² 江口 勝美*²

要約：症例は 28 歳，男性。1994 年(18 歳時)に健康診断で FPG 111 mg/dl を指摘されたが放置していた。1996 年 2 月(20 歳時)，FPG 165 mg/dl，HbA_{1c} 7.8% にて糖尿病と診断され，精査・加療目的にて当科受診した。初診時，身長 177 cm，体重 69 kg と肥満はなく，HbA_{1c} 6.9%，GAD 抗体 63.7 U/ml，尿中 CPR 34.8 μg/日，75 gOGTT 時の Σ CPR(0~180 分) 23.3 ng/ml と内因性インスリン分泌の保たれた GAD 抗体陽性インスリン非依存状態糖尿病(NIDDM) と診断された。IA-2 抗体，インスリン自己抗体，TPO 抗体はいずれも陰性で，HLA-DRB1*0405/*1502-DQB1*0401/*0601 と日本人 1 型糖尿病の疾患感受性および抵抗性ハプロタイプを有していた。膵 β 細胞機能を保持させる目的で NPH インスリン 4 単位/日を開始，その後 8 年間にわたり内因性インスリン分泌能を追跡した。その結果，75 gOGTT における Σ CPR(0~180 分) は，2 年後 33.4 ng/ml，4 年後 25.4 ng/ml，6 年後 14.2 ng/ml，8 年後 4.7 ng/ml と 4 年目以降に低下し，インスリン必要量は 26 単位/日まで増加した。GAD 抗体は 8 年後も 9.7 U/ml と陽性である。GAD 抗体陽性 NIDDM における少量インスリン治療の有効性を考えるうえで貴重な症例と考えられる。

Key words：① anti-glutamic acid decarboxylase ② insulin ③ prevention ④ HLA ⑤ β cell function

[糖尿病 49(4)：291~294, 2006]

はじめに

糖尿病発症時に 2 型糖尿病の病態を示す患者の約 5% に，GAD 自己抗体を有し進行性にインスリン依存状態に至る症例が存在することが知られており，今日まで GAD 抗体陽性 NIDDM，緩徐進行性インスリン依存型糖尿病(以下，SPIDDM)，Latent autoimmune diabetes in adults(以下，LADA)などと呼ばれている¹⁻³⁾。SPIDDM とは，最終的にインスリン依存状態に至った症例を意味するが，GAD 抗体陽性 NIDDM や LADA のなかには，糖尿病診断後間もなくインスリン治療を必要とする症例や，10 年以上の長期にわたり食事・経口糖尿病薬療法により良好な血糖コントロールが得られる症例が存在する。また，SPIDDM において早期よりインスリン治療を行うこ

とが，膵 β 細胞機能の保持に有用であるといわれている⁴⁾が，そのメカニズムやより効果的な進展予防を得るための対象症例の条件についてはまだ十分には確立されていない。

今回，早期の少量インスリン投与によりインスリン分泌不全への進展抑制を試みた GAD 抗体陽性 NIDDM の 1 例において，内因性インスリン分泌能を 8 年間にわたり追跡調査したので報告する。

症例

患者：28 歳，男性。

主訴：高血糖。

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1994(平成 6)年(18 歳)に定期健康診断にて

*¹ 長崎大学医学部・歯学部附属病院生活習慣病予防診療部(〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1)

*² 同 第 1 内科

連絡先：川崎英二(〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1 長崎大学医学部・歯学部附属病院生活習慣病予防診療部)

受付日：2005 年 8 月 4 日

採択日：2006 年 1 月 13 日

Table 1 Laboratory findings on admission

Urinalysis		CRP	0.1 mg/dl		
Protein	(±)	FPG	120 mg/dl		
Glucose	(-)	HbA _{1c}	6.9%		
Ketone body	(-)	u-CPR	34.9 µg/day		
Hematological analysis		Immunology			
RBC	520 × 10 ⁴ /mm ³	GAD Ab	63.7 U/ml		
Hb	15.5 g/dl	IA-2 Ab	negative		
Ht	46.3%	IAA	negative		
WBC	4,900/mm ³	TPO Ab	negative		
PLT	16.8 × 10 ⁴ /mm ³	TG Ab	negative		
Blood chemistry		HLA typing			
TP	7.2 g/dl	A11/A33	B44/B52		
Alb	4.6 g/dl	C(-)			
LDH	172 IU/l	DRB1*0405/*1502			
AST	18 IU/l	DQB1*0401/*0601			
ALT	19 IU/l	75 gOGTT			
γ-GTP	24 IU/l		PG	IRI	CPR
ALP	208 IU/l		(mg/dl)	(µU/ml)	(ng/ml)
T-Bil	1.0 mg/dl	0 min	103	2.5	1.3
T-Cho	193 mg/dl	30 min	197	29.3	3.8
TG	129 mg/dl	60 min	229	28.9	5.3
Na	143 mEq/l	90 min	203	20.1	5.3
K	4.2 mEq/l	120 min	208	15.6	4.8
Cl	104 mEq/l	180 min	124	6.3	2.8
BUN	14 mg/dl				
Cr	1.1 mg/dl				
UA	6.0 mg/dl				
Amyl	152 IU/l				

FPG 111 mg/dl, 1995(平成7)年には FPG 131 mg/dl を指摘されたが放置していた。1996(平成8)年2月、就職後の健康診断で尿糖(3+)、随時血糖 175 mg/dl を指摘され近医受診。FPG 165 mg/dl, HbA_{1c} 7.8% より糖尿病と診断され、食事療法を開始した。1996(平成8)年6月、精査・加療目的にて当科紹介され入院となる。

入院時現症：身長 177 cm, 体重 66 kg (BMI 21.1 kg/m²), 血圧 120/60 mmHg, 脈拍 80/min・整, 甲状腺腫(-), 胸腹部・神経学的に異常所見を認めなかった。

入院時検査成績(Table 1)：検尿にてケトン体(-), 末梢血液像および生化学検査でも異常を認めなかった。糖尿病関連検査では, FPG 120 mg/dl, HbA_{1c} 6.9% と軽度上昇し, 尿中 CPR は 34.9 µg/日と内因性インスリン分泌能は比較的保たれていた。免疫遺伝学的検査では, GAD 抗体(リッブ Anti-GAD ヘキスト, 正常範囲 5U/ml 未満)は 63.7 U/ml と陽性であったが, IA-2 抗体およびインスリン自己抗体(いずれも radioligand binding assay⁵⁾にて測定)は陰性であり, 抗甲状腺自己抗体も陰性であった。また HLA クラス

I 抗原は, A11/A33, B44/B52, C(-)と日本人1型糖尿病に特徴的なものは有しておらず, HLA クラス II 抗原は DRB1*0405-DQB1*0401/DRB1*1502-DQB1*0601 と日本人1型糖尿病の疾患感受性ハプロタイプおよび抵抗性ハプロタイプ⁶⁾を有していた。

臨床経過：入院後 2,080 kcal の食事療法と運動療法を行いながら, 膵β細胞機能を保持させることを意図して NPH インスリン(0, 0, 4)を開始した。入院中の 75g 経口ブドウ糖負荷試験(以下, 75 gOGTT)では, insulinogenic index 0.29 と初期インスリン分泌は低下していたが, HOMA-R 0.64 とインスリン抵抗性はみられなかった。以後, 血糖コントロール目標を HbA_{1c} 7% 以下とし, 適宜インスリン投与量を調節しながら, 8年間にわたり 75 gOGTT により内因性インスリン分泌能の評価を行った。Fig. 1 に経過を示すように, 血糖コントロールの悪化に伴いインスリン投与法は 2000 年より NPH インスリン(4, 0, 4)の1日2回打ち, その後ヒトインスリン 30R または 50R の1日2回打ちとし, 2004 年からは超速効型インスリンと持効型インスリンの1日3回打ちへ変更した。インスリン投与量も経過中 26 単位/日まで増量している

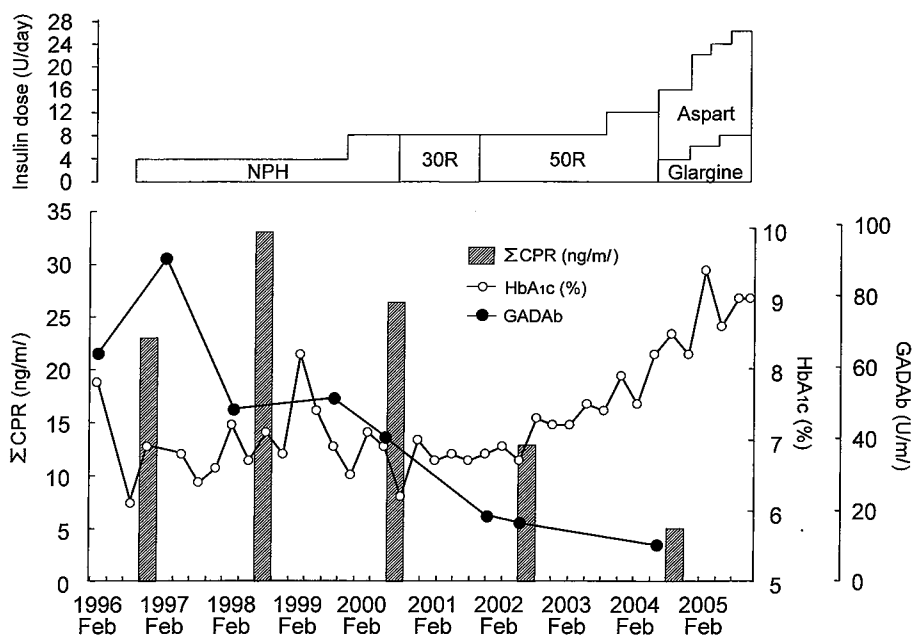


Fig. 1 Serial changes of hemoglobin A1c (○), GAD autoantibody level (●), and insulin secretory capacity evaluated by 75g OGTT (■).

Bars represent the sum of serum C-peptide values (Σ CPR) in each time point.

が、HbA1cは8~9%と十分な血糖コントロールが得られていない。GAD抗体価は経過とともに低下しているが、治療開始8年後も9.7 U/mlと依然陽性である。また、経過を通して体重に変化は認められなかった。経過中における75gOGTTのインスリン反応〔 Σ CPR (0~180分)〕は、入院時(1996年)23.3 ng/ml, 1998年33.4 ng/ml, 2000年25.4 ng/ml, 2002年14.2 ng/ml, 2004年4.7 ng/mlと4年目以降に低下しインスリン依存状態へと進行した。

考 察

本症例は臨床的に2型糖尿病様の発症様式を呈していたが、若年であることよりGAD抗体のスクリーニングが行われ、GAD抗体陽性NIDDMと診断された症例である。糖尿病の成因と病期による新しい糖尿病分類(日本糖尿病学会, 1999年⁷⁾)からみると、「1A型糖尿病(インスリン非依存状態)」に分類される。すなわち、経過とともに膵 β 細胞が免疫学的に破壊され、最終的には「1A型糖尿病(インスリン依存状態)」へと進行していく可能性があり、このような患者において内因性インスリン分泌をできるだけ保持させることは、その後の血糖コントロールにおいて非常に重要である。これまでに、欧米を中心に1型糖尿病ハイリスク個体や発症早期1型糖尿病患者に対する発症・進展予防トライアルが行われており、本症例のようなGAD抗体陽性NIDDMの病因と異なる可能性があるが、1型糖尿病の発症予防に関しては、インスリン皮下・静脈内投与⁸⁾、インスリン経口投与⁹⁾やニコチナ

マイド経口投与¹⁰⁾による大規模介入試験が行われた。しかし、いずれも発症抑制効果は認めておらず、現時点で効果的な発症予防法は見つかっていない。しかし、発症早期1型糖尿病患者における検討では、抗CD3抗体投与の進展抑制における有効性が報告されている¹¹⁾。また、SPIDDMにおける介入試験では、インスリンの早期投与がその後のインスリン分泌保持に有効であるという報告がなされているが⁴⁾、インスリンが投与されたすべての症例においてインスリン依存状態への進行を予防できたわけではない。一方で、GAD抗体陽性でありながら10年以上にわたりインスリン療法を必要としない症例も存在するため、インスリン非依存状態にある糖尿病患者にインスリン注射を受け入れてもらうためには、よりハイリスクな患者を選別する予知法の確立が望まれる。また、インスリンの投与開始時期、投与量、投与期間などについても、十分には確立されていないのが現状である。

今回われわれは、1型糖尿病の疾患抵抗性HLA(DRB1*1502-DQB1*0601)を有するGAD抗体陽性NIDDMの1例に対し、少量インスリン投与により内因性インスリン分泌の保持を試みた。しかし、Fig. 1に示すように、2年目にいったんインスリン分泌が改善したものの、診断後4年目以降にインスリン分泌能は進行性に低下し、インスリン依存状態へと進展した。DPT-1における対象は、すでにインスリン分泌の低下した1型糖尿病の第1度近親者であったため⁸⁾、より早期の介入による膵 β 細胞機能維持効果が期待されるが、本症例のようにインスリン分泌の残存

Table 1 Laboratory findings on admission

Urinalysis		CRP	0.1 mg/dl		
Protein	(±)	FPG	120 mg/dl		
Glucose	(-)	HbA _{1c}	6.9%		
Ketone body	(-)	u-CPR	34.9 µg/day		
Hematological analysis		Immunology			
RBC	520 × 10 ⁴ /mm ³	GAD Ab	63.7 U/ml		
Hb	15.5 g/dl	IA-2 Ab	negative		
Ht	46.3%	IAA	negative		
WBC	4,900/mm ³	TPO Ab	negative		
PLT	16.8 × 10 ⁴ /mm ³	TG Ab	negative		
Blood chemistry		HLA typing			
TP	7.2 g/dl	A11/A33	B44/B52		
Alb	4.6 g/dl	C(-)			
LDH	172 IU/l	DRB1*0405/*1502			
AST	18 IU/l	DQB1*0401/*0601			
ALT	19 IU/l	75 gOGTT			
γ-GTP	24 IU/l		PG	IRI	CPR
ALP	208 IU/l		(mg/dl)	(µU/ml)	(ng/ml)
T-Bil	1.0 mg/dl	0 min	103	2.5	1.3
T-Cho	193 mg/dl	30 min	197	29.3	3.8
TG	129 mg/dl	60 min	229	28.9	5.3
Na	143 mEq/l	90 min	203	20.1	5.3
K	4.2 mEq/l	120 min	208	15.6	4.8
Cl	104 mEq/l	180 min	124	6.3	2.8
BUN	14 mg/dl				
Cr	1.1 mg/dl				
UA	6.0 mg/dl				
Amyl	152 IU/l				

FPG 111 mg/dl, 1995(平成7)年には FPG 131 mg/dl を指摘されたが放置していた。1996(平成8)年2月、就職後の健康診断で尿糖(3+), 随時血糖 175 mg/dl を指摘され近医受診。FPG 165 mg/dl, HbA_{1c} 7.8% より糖尿病と診断され, 食事療法を開始した。1996(平成8)年6月, 精査・加療目的にて当科紹介され入院となる。

入院時現症: 身長 177 cm, 体重 66 kg (BMI 21.1 kg/m²), 血圧 120/60 mmHg, 脈拍 80/min・整, 甲状腺腫(-), 胸腹部・神経学的に異常所見を認めなかった。

入院時検査成績(Table 1): 検尿にてケトン体(-), 末梢血液像および生化学検査でも異常を認めなかった。糖尿病関連検査では, FPG 120 mg/dl, HbA_{1c} 6.9% と軽度上昇し, 尿中 CPR は 34.9 µg/日と内因性インスリン分泌能は比較的保たれていた。免疫遺伝学的検査では, GAD 抗体(リップ Anti-GAD ヘキスト, 正常範囲 5U/ml 未満)は 63.7 U/ml と陽性であったが, IA-2 抗体およびインスリン自己抗体(いずれも radioligand binding assay⁵⁾にて測定)は陰性であり, 抗甲状腺自己抗体も陰性であった。また HLA クラス

I 抗原は, A11/A33, B44/B52, C(-)と日本人1型糖尿病に特徴的なものは有しておらず, HLA クラス II 抗原は DRB1*0405-DQB1*0401/DRB1*1502-DQB1*0601 と日本人1型糖尿病の疾患感受性ハプロタイプおよび抵抗性ハプロタイプ⁶⁾を有していた。

臨床経過: 入院後 2,080 kcal の食事療法と運動療法を行いながら, 膵β細胞機能を保持させることを意図して NPH インスリン(0, 0, 4)を開始した。入院中の 75g 経口ブドウ糖負荷試験(以下, 75 gOGTT)では, insulinogenic index 0.29 と初期インスリン分泌は低下していたが, HOMA-R 0.64 とインスリン抵抗性はみられなかった。以後, 血糖コントロール目標を HbA_{1c} 7% 以下とし, 適宜インスリン投与量を調節しながら, 8年間にわたり 75 gOGTT により内因性インスリン分泌能の評価を行った。Fig. 1 に経過を示すように, 血糖コントロールの悪化に伴いインスリン投与法は 2000 年より NPH インスリン(4, 0, 4)の1日2回打ち, その後ヒトインスリン 30R または 50R の1日2回打ちとし, 2004 年からは超速効型インスリンと持効型インスリンの1日3回打ちへ変更した。インスリン投与量も経過中 26 単位/日まで増量している

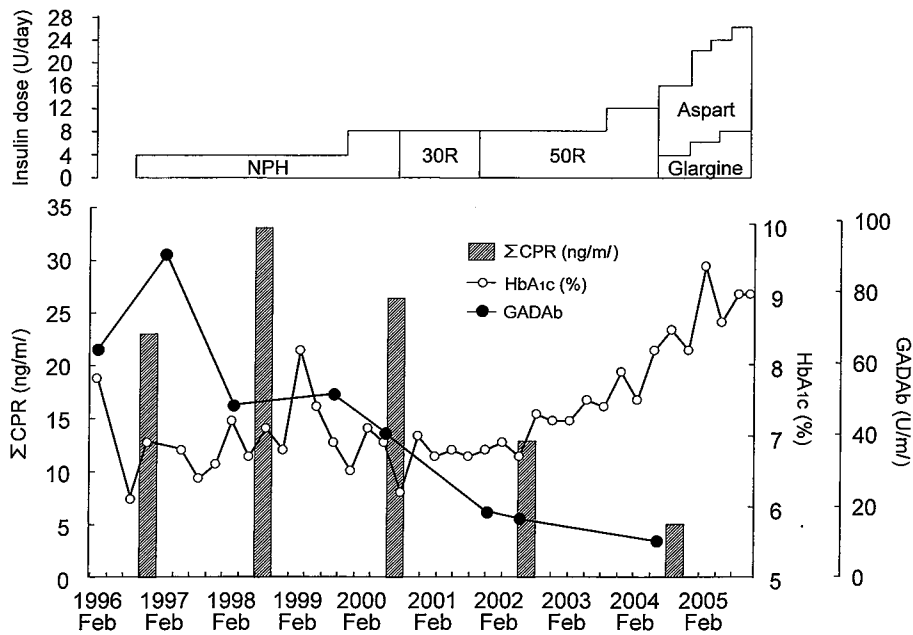


Fig. 1 Serial changes of hemoglobin A1c (○), GAD autoantibody level (●), and insulin secretory capacity evaluated by 75g OGTT (■).

Bars represent the sum of serum C-peptide values (Σ CPR) in each time point.

が、HbA1cは8~9%と十分な血糖コントロールが得られていない。GAD抗体価は経過とともに低下しているが、治療開始8年後も9.7 U/mlと依然陽性である。また、経過を通して体重に変化は認められなかった。経過中における75gOGTTのインスリン反応〔 Σ CPR (0~180分)〕は、入院時(1996年)23.3 ng/ml, 1998年33.4 ng/ml, 2000年25.4 ng/ml, 2002年14.2 ng/ml, 2004年4.7 ng/mlと4年目以降に低下しインスリン依存状態へと進行した。

考 察

本症例は臨床的に2型糖尿病様の発症様式を呈していたが、若年であることよりGAD抗体のスクリーニングが行われ、GAD抗体陽性NIDDMと診断された症例である。糖尿病の成因と病期による新しい糖尿病分類(日本糖尿病学会, 1999年⁷⁾)からみると、「1A型糖尿病(インスリン非依存状態)」に分類される。すなわち、経過とともに膵 β 細胞が免疫学的に破壊され、最終的には「1A型糖尿病(インスリン依存状態)」へと進行していく可能性があり、このような患者において内因性インスリン分泌をできるだけ保持させることは、その後の血糖コントロールにおいて非常に重要である。これまでに、欧米を中心に1型糖尿病ハイリスク個体や発症早期1型糖尿病患者に対する発症・進展予防トライアルが行われており、本症例のようなGAD抗体陽性NIDDMの病因と異なる可能性があるが、1型糖尿病の発症予防に関しては、インスリン皮下・静脈内投与⁸⁾、インスリン経口投与⁹⁾やニコチナ

マイド経口投与¹⁰⁾による大規模介入試験が行われた。しかし、いずれも発症抑制効果は認めておらず、現時点で効果的な発症予防法は見つかっていない。しかし、発症早期1型糖尿病患者における検討では、抗CD3抗体投与の進展抑制における有効性が報告されている¹¹⁾。また、SPIDDMにおける介入試験では、インスリンの早期投与がその後のインスリン分泌保持に有効であるという報告がなされているが⁴⁾、インスリンが投与されたすべての症例においてインスリン依存状態への進行を予防できたわけではない。一方で、GAD抗体陽性でありながら10年以上にわたりインスリン療法を必要としない症例も存在するため、インスリン非依存状態にある糖尿病患者にインスリン注射を受け入れてもらうためには、よりハイリスクな患者を選別する予知法の確立が望まれる。また、インスリンの投与開始時期、投与量、投与期間などについても、十分に確立されていないのが現状である。

今回われわれは、1型糖尿病の疾患抵抗性HLA(DRB1*1502-DQB1*0601)を有するGAD抗体陽性NIDDMの1例に対し、少量インスリン投与により内因性インスリン分泌の保持を試みた。しかし、Fig. 1に示すように、2年目にいったんインスリン分泌が改善したものの、診断後4年目以降にインスリン分泌能は進行性に低下し、インスリン依存状態へと進展した。DPT-1における対象は、すでにインスリン分泌の低下した1型糖尿病の第1度近親者であったため⁸⁾、より早期の介入による膵 β 細胞機能維持効果が期待されるが、本症例のようにインスリン分泌の残存

している時期からの介入も無効であったことは特筆すべきことである。また、DPT-1¹²⁾や Ehime Study¹³⁾において示されているように、1 型糖尿病の疾患抵抗性 HLA を有する GAD 抗体陽性の境界型あるいは糖尿病は稀ではない。それらの患者がインスリン依存状態へ進行したか否かについては不明であるが、本症例の経過は GAD 抗体陽性 NIDDM における HLA クラス II 遺伝子が、その後の進展予知に有用でない可能性を示唆している。さらに、本症例において膵β細胞機能を保持できなかった理由として、UKPDS において若年発症者における速やかなインスリン依存状態への進行が報告されているように¹⁴⁾、本症例の発症年齢が関係していた可能性も推測される。われわれは、GAD 抗体のエピトープ解析が GAD 抗体陽性 NIDDM の natural history の予測に有用であることを報告している¹⁵⁾が、今後はそのような方法を駆使することにより、インスリン依存状態へと進展するハイリスク者を効率的に同定し、オーダーメイド的に進展予防法を講じることが大切である。

本症例の要旨は、第 42 回日本糖尿病学会九州地方会 (2004 年 10 月、佐世保市)にて報告した。

文 献

- 1) Kawasaki E, Nagataki S (1996) Japanese type 1 diabetic syndrome. *Diabetes Metab Rev* 12: 175-194
- 2) Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA (1994) Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* 11: 299-303
- 3) Kobayashi T, Tamemoto K, Nakanishi K, Kato N, Okubo M, Kajio H, Sugimoto T, Murase T, Kosaka K (1993) Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM. *Diabetes Care* 16: 780-788
- 4) Maruyama T, Shimada A, Kanatsuka A, Kasuga A, Takei I, Yokoyama J, Kobayashi T (2003) Multicenter prevention trial of slowly progressive type 1 diabetes with small dose of insulin (the Tokyo study): preliminary report. *Ann N Y Acad Sci* 1005: 362-369
- 5) Sera Y, Kawasaki E, Abiru N, Ozaki M, Abe T, Takino H, Kondo H, Yamasaki H, Yamaguchi Y, Akazawa S, Nagataki S, Uchigata Y, Matsuura N, Eguchi K (1999) Autoantibodies to multiple islet autoantigens in patients with abrupt onset type 1 diabetes and diabetes diagnosed with urinary glucose screening. *J Autoimmun* 13: 257-265
- 6) Awata T, Kanazawa Y (1994) Genetic markers for insulin-dependent diabetes mellitus in Japanese. *Diabetes Res Clin Pract* 24 Suppl: S83-S87
- 7) 葛谷 健, 中川昌一, 佐藤 譲, 金澤康徳, 岩本安彦, 小林 正, 南條輝志男, 佐々木陽, 清野 裕, 伊藤千賀子, 島 健二, 野中共平, 門脇 孝 (1999) 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* 42: 385-404
- 8) Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group (2002) Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 346: 1685-1691
- 9) Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, Cowie C, Palmer JP, Greenbaum C, Cuthbertson D, Rafkin-Mervis LE, Chase HP, Leschek E (2005) Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* 28: 1068-1076
- 10) Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T; European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group (2004) European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 363: 925-931
- 11) Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, Mathieu C, Kaufman L, Hale G, Gorus F, Goldman M, Walter M, Candon S, Schandene L, Crenier L, De Block C, Seigneurin JM, De Pauw P, Pierard D, Weets I, Rebello P, Bird P, Berrie E, Frewin M, Waldmann H, Bach JF, Pipeleers D, Chatenoud L (2005) Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 352: 2598-2608
- 12) Greenbaum CJ, Eisenbarth G, Atkinson M, Yu L, Babu S, Schatz D, Zeidler A, Orban T, Wasserfall C, Cuthbertson D, Krischer J; DPT-1 study group. (2005) High frequency of abnormal glucose tolerance in DQA1*0102/DQB1*0602 relatives identified as part of the Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes. *Diabetologia* 48: 68-74
- 13) Takeda H, Kawasaki E, Shimizu I, Konoue E, Fujiyama M, Murao S, Tanaka K, Mori K, Tarumi Y, Seto I, Fujii Y, Kato K, Kondo S, Takada Y, Kitsuki N, Kaino Y, Kida K, Hashimoto N, Yamane Y, Yamawaki T, Onuma H, Nishimiya T, Osawa H, Saito Y, Makino H; Ehime Study. (2002) Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan (Ehime Study). *Diabetes Care* 25: 995-1001
- 14) Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, Shattock M, Bottazzo GF, Holman R (1997) 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* 350: 1288-1293
- 15) Kawasaki E, Abiru N, Ide A, Sun F, Yamaguchi Y, Eguchi K (2002) Epitope analysis of GAD65 autoantibodies predicts the risk for insulin requirement in LADA. *Diab Metab Res Rev* 18 Suppl 4: S38