

GAD 자가항체 양성인 당뇨병환자에게서 당뇨병성 망막병증의 유병률

영남대학교 의과대학 내과학교실, 핵의학교실¹문선중 · 이찬희 · 문준성 · 문희정 · 이지은 · 천경아¹ · 윤지성 · 조인호¹ · 원규장 · 이형우

Prevalence of Diabetic Retinopathy in Diabetics Who are Positive for GAD Autoantibody

Seon Joong Moon, Chan Hee Lee, Jun Sung Moon, Hee Jung Moon, Ji Eun Lee, Kyung Ah Chun¹,
Ji Sung Yoon, Ihn Ho Cho¹, Kyu Chang Won, Hyoungh Woo LeeDepartment of Internal Medicine, Department of Nuclear Medicine¹, College of Medicine, Yeungnam University

Abstract

Background: Diabetic retinopathy is a leading cause of adult blindness. Some patients show early development and progression of diabetic retinopathy despite of apparently good glycemic control. This is suggesting the involvement of other contributing factors. Recent studies have shown that retinopathy and GAD autoantibody (GADA) show an inverse relationship immunologically. This study is designed to investigate the clinical manifestation of diabetes who are positive for GADA and the relationship between GADA and diabetic retinopathy.

Methods: Type 1 diabetic patients & LADA patients who had visited Yeungnam university Medical Center from 1988 to 2005 were involved. We reviewed the pathologic and laboratory records of these patients and investigated the development of diabetic microvascular complications.

Results: Compared with patients who had GADA negative diabetes, patients with GADA positive diabetes had lower prevalence of diabetic retinopathy (GADA negative subject: 25.8% vs. GADA positive subject: 9.6%, $P < 0.05$).

Conclusion: We confirmed that diabetic retinopathy and GADA showed an inverse relationship. It seems quite probable that GADA may contribute to the prevention of retinopathy. Further research should be needed concerning the effect of GADA on diabetic retinopathy. (*J Kor Diabetes Assoc* 31:429~434, 2007)

Key Words: Diabetic retinopathy, GAD autoantibody, Late autoimmune diabetes in adults (LADA), Type 1 diabetes

서 론

당뇨병성 망막병증은 당뇨병의 미세혈관 합병증으로 성인 실명의 가장 흔한 원인이며¹⁾, 이의 발생기전, 치료 및 예방 등에 대한 많은 연구가 보고되고 있다²⁾. 당뇨병환자에서 망막병증의 발생 위험 인자들로서는 다른 미세혈관 합병증과 같이 만성적인 고혈당과 당뇨병의 유병 기간 등이 잘 알려져 있으나³⁾, 혈당 조절이 잘되는 환자들에서 당뇨병 초기에 당뇨병성 망막병증이 발생할 수 있고, 혈당 조절이 불량한 환자에서도 오랜 기간 동안 당뇨병성 망막병증이 발생되지 않는 경우도 보고되고 있다⁴⁾.

제1형 당뇨병의 발생 기전에 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는 췌도 항원에 대한 혈청 자가 항체들 중 하나인 glutamic acid decarboxylase (GAD) 자가항체⁵⁾와 당뇨병성 미세 혈관 합병증과의 연관성에 대한 연구도 최근 보고 되고 있다⁶⁾. 당뇨병 쥐를 대상으로 시행한 연구에 따르면 망막이 허혈상태로 변하게 되면 망막의 muller 세포 내에 γ -aminobutyric acid (GABA)가 축적되며, GABA의 축적이 당뇨병성 망막병증의 발생과 진행에 영향을 미칠 것이라 보고하였다^{6,7)}. 당뇨병성 망막병증은 대부분 허혈성 망막에서 발생하고 GAD는 glutamate를 GABA로 전환시키는 효소로서⁸⁾ GAD 자가항체와 당뇨병성 망막병증은 역의 상

Table 1. Clinical characteristics of subjects

	GADA	
	Positive	Negative
Number	52	34
Age (years) [†]	44.40 ± 2.59	26.81 ± 1.57
Sex (M/F)	23/29	19/15
Hypertension (-/+) [†]	40/11	27/4
diastolic BP (mmHg)	79.80 ± 1.46	77.73 ± 1.93
systolic BP (mmHg)	126.47 ± 2.44	120.62 ± 2.83
BMI (kg/m ²)	20.64 ± 0.55	19.89 ± 0.77
smoking (-/+)	37/15	17/15
ESR (mm/H)	31.59 ± 4.51	32.89 ± 6.66
GGT (U/L)	33.45 ± 8.99	20.37 ± 3.06
FBS (mg/dL) [†]	221 ± 15.29	288.25 ± 21.17
2PPBS (mg/dL)	378.00 ± 21.85	368.59 ± 35.59
Fasting C-peptide (ng/mL) [†]	1.15 ± 0.23	0.29 ± 0.05
2pp C-peptide (ng/mL) [†]	2.30 ± 0.45	0.50 ± 0.09
HbA1c (%)	11.81 ± 0.50	11.62 ± 0.70
Total cholesterol (mg/dL)	167.91 ± 5.90	166.19 ± 14.48
TG (mg/dL)	97.30 ± 11.07	105.54 ± 8.70
HDL (mg/dL)	55.69 ± 3.32	50.07 ± 3.15
DM duration (years)	4.02 ± 0.57	5.14 ± 0.84

M, male; F, female; BP, blood pressure; BMI, body mass index; FBS, fasting blood sugar; 2PP, 2hours post prandial; GADA, GAD autoantibody. [†] *P* < 0.05.

관관계를 가진다는 보고가 있다^{4,9,10}.

이에 저자 등은 GAD의 활성성을 감소시킬 수 있는 GAD 자가항체와 당뇨병성 망막병증과의 연관성에 대해 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상 및 방법

1988년부터 2005년까지 영남대학교 병원에서 치료를 받은 당뇨병환자들 중 GAD 자가항체 양성인 제1형 당뇨병 및 latent autoimmune diabetes in adults (LADA) 환자 52명과 GAD 자가 항체 음성인 제1형 당뇨병환자 34명을 대상으로 내원 당시 신체 계수, 혈압, 체질량지수, 지질농도, 간기능, HbA1c, 공복 및 식후 혈당, 공복 및 식후 insulin/C-peptide 측정치, 고혈압, 및 당뇨병성 합병증 유무 등을 단면적 연구를 통해 조사하였다. 제1형 당뇨병은 절대적인 인슐린분비장애(C-peptide < 1.2 ng/mL)가 있으면서 췌도 항원에 대한 혈청 자가 항체들인 GAD¹¹⁾ 또는 insulin¹²⁾에 대한 자가 항체가 양성인 환자로 정의하였으며, LADA는 immunology of Diabetes Society의 기준에 따라 30세 이상 이면서 제1형 당뇨병에서 발견되는 췌도 항원에 대한 자가 항체가 최소 1개 이상 양성이고 진단 초기에 insulin 치료가

필요 없었던 환자들로 정의하였으며¹³⁾, 대상 환자들은 모두 인슐린으로 혈당을 조절 중이었다. GAD 자가항체의 측정에는 영국 RSR사의 ¹²⁵I-labelled human GAD kit를 사용하였다. 혈청 20 µL와 eukaryocytic recombinant production system을 이용하여 만든 ¹²⁵I-labelled GAD 50 µL를 혼합하여 실온(20~25℃)에서 2시간 배양 후 solid phase protein A 50 µL를 추가하여 실온에서 1시간 더 배양하였다. 2~8℃사이의 assay buffer 1 mL를 첨가한 후 4℃에서 1500 × g로 30분간 원심 분리하여 상층액을 제거하고 감마카운터로 1분정도 ¹²³I를 측정하여, 1.45 U/mL 초과한 경우를 GAD 자가항체 양성으로 정의하였다. 모든 대상 환자들에서 안저 검사를 시행하였으며 안저 검사상 증가된 혈관 투과성, 미세 동맥류, 유리체 출혈, 미세 경색, 점상 출혈, 면화반, 신생 혈관, 망막 박리, 및 확장된 정맥 등의 소견 중 한 가지 이상의 소견이 있는 환자를 당뇨병성 망막병증으로 진단하였으며 비증식성 당뇨병성 망막병증과 증식성 망막병증의 구분은 시행하지 않았다. 당뇨병성 신경병증은 spot 소변에서 알부민이 30 µg/mg creatinine 이상으로 소변으로 배출되는 환자에서 미세 단백뇨와 현성 단백뇨를 구분하지 않고 정의하였으며, 당뇨병환자에서 신경전도 속도 검사에서 명확한 신경병증의 소견이 있으면서 손발 저림, 통증, 감각이상 등의 증상이 있을 때 당뇨병성 신경병증으로 진단하였다. 고

Table 2. Relationship between GADA and diabetic nephropathy & neuropathy

		GADA		P-value
		Positive	Negative	
Diabetic nephropathy	Present	20 (38.5)	15 (48.4)	0.429
	Absent	32 (61.5)	16 (51.6)	-
	Total	52	31	-
Diabetic neuropathy	Present	17 (32.7)	15 (48.4)	0.256
	Absent	35 (67.3)	16 (51.6)	-
	Total	52	31	-

Number in parentheses are percentage. GADA, GAD autoantibody.

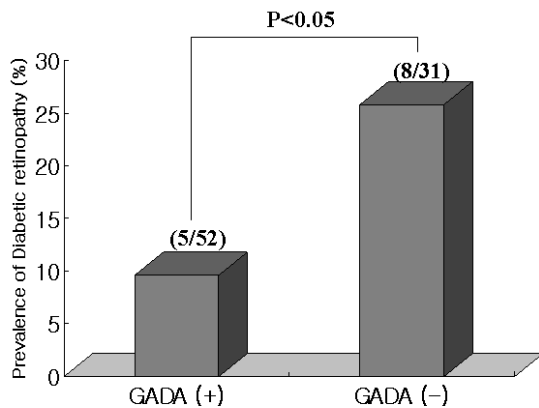


Fig. 1. Prevalence of diabetic retinopathy according to GADA. The prevalence of diabetic retinopathy is significantly lower in GADA positive patients group compared with GADA negative patients group.

혈압은 2003 ESH/ESC Hypertension Guidelines¹⁴⁾에서 제시한 진단기준에 의해 수축기 혈압 140 mmHg 이상 또는 이완기 혈압 90 mmHg 이상이거나, 현재 고혈압 약제를 복용 중인 환자로 정의하였다.

2. 통계 분석

모든 통계 처리에는 SPSS 13.0 for Windows를 사용하였으며 모든 자료는 평균 \pm 표준오차로 표시하였다. 연속변수 분석은 Leven's test를 사용하였으며 명목변수 분석은 Chi-square test를 사용하였고 통계의 유의 수준은 95%, 신뢰구간은 P 값 0.05 미만으로 정의하였다.

결 과

GAD 자가항체 양성 환자군의 평균 나이는 44.40 ± 2.59 세, GAD 자가항체 음성 환자군의 평균 나이는 26.81 ± 1.57 세로 두 환자군 사이에 유의한 차이가 있었으며($P < 0.01$), GAD 자가항체 양성 환자군은 남성이 44% (남자 23

명, 여자 29명), GAD 자가항체 음성 환자군은 남성이 56% (남자 19명, 여자 15명)로 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 1). GAD 자가항체 양성 환자군과 음성 환자군의 공복 혈당은 221.69 ± 15.29 mg/dL와 288.25 ± 21.17 mg/dL로 GAD 자가항체 양성 환자군에서 음성 환자군에 비해 유의하게 낮았다($P < 0.05$). GAD 자가항체 양성 환자군의 공복 C-peptide와 식후 C-peptide는 1.15 ± 0.23 ng/mL 및 2.30 ± 0.45 ng/mL였고, GAD 자가 항체 음성 환자군의 공복 C-peptide와 식후 c-peptide는 0.29 ± 0.05 ng/ml 및 0.50 ± 0.09 ng/mL로 두 가지 모두 GAD 자가항체 양성 환자군에서 음성 환자군에 비해 유의하게 높았다($P < 0.05$, Table 1). 당뇨병 유병기간, 이완기 및 수축기 혈압, 체질량지수, 흡연력, 식후 혈당, HbA1c, GGT, total-cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, 및 LDL-cholesterol 측정치는 GAD 자가항체 양성 환자군과 음성 환자군 사이에서 유의한 차이가 없었다(Table 1).

당뇨병성 망막병증의 유병률은 GAD 자가항체 양성 환자군에서 52명 중 5명인 9.6%, GAD 자가항체 음성 환자군에서 31명 중 8명인 25.8%로 GAD 자가항체 양성 환자군에서 유의하게 낮았다($P < 0.05$, Fig. 1).

당뇨병성 신경병증의 유병률은 GAD 자가항체 양성 환자군에서 52명 중 20명인 38.5%, GAD 자가항체 음성 환자군에서 31명 중 15명인 48.4%로 GAD 자가항체 양성 환자군에서 낮았으나 유의성은 없었으며, 당뇨병성 신경병증의 유병률도 GAD 자가항체 양성 환자군에서 52명 중 17명인 32.7%, GAD 자가항체 음성 환자군에서 31명 중 15명인 48.4%로 GAD 자가항체 양성 환자군에서 낮았으나 유의성은 없었다(Table 2).

고혈압의 유병률은 GAD 자가항체 양성 환자군에서 52명 중 11명인 21.6%, GAD 자가 항체 음성 환자군에서 31명 중 4명인 14.8%로 GAD 자가항체 양성 환자군에서 유의하게 높았다($P < 0.05$, Table 3).

Table 3. Relationship between GADA and hypertension

		GADA		P-value
		Positive	Negative	
Hypertension	Present	11 (21.6)	4 (14.8)	0.036
	Absent	40 (78.4)	27 (85.2)	-
	Total	52	31	-

Number in parentheses are percentage. GADA, GAD antibody.

고 찰

Sarah 등은 전 세계적으로 당뇨병의 유병률이 2000년 2.8%에서 2030년 4.4%로 꾸준히 증가할 것이라 보고하였으며¹⁵⁾, 최근 서구에선 당뇨병이 성인 실명의 주요 원인으로 알려져 있다¹⁾. 당뇨병은 녹내장, 백내장, 각막 손상 및 홍채의 신생혈관 생성 등의 안과적 합병증과 연관성이 있으며 그 중 실명의 주된 원인이 되는 합병증은 당뇨병성 망막병증이다¹⁶⁾. 일부 연구에서 당뇨병성 망막병증 중증도와 GAD 자가항체 사이에 역의 상관관계가 있으며 당뇨병성 망막병증이 없는 환자들에게서 GAD 자가항체의 비율이 더 높다는 보고가 있다^{4,9,10,17)}. 이에 저자는 제1형 당뇨병환자에서 당뇨병성 망막병증의 발생과 GAD 자가항체의 연관성에 대해 조사하였다.

Mimura 등은 80명의 제1형 당뇨병환자들을 대상으로 GAD 자가항체와 당뇨병성 망막병증과의 연관성에 대해 알아본 연구에서 증식성 당뇨병성 망막병증을 가진 22명의 환자 중 GAD 자가항체 양성 환자가 4명(18.2%), GAD 자가항체 음성 환자는 18명(81.8%)이었으며, 비증식성 당뇨병성 망막병증을 가진 26명의 환자 중 GAD 자가항체 양성 환자가 8명(30.8%), GAD 자가항체 음성 환자는 18명(69.2%)으로 GAD 자가항체 양성 환자에서 당뇨병성 망막병증의 유병률이 낮았다고 보고하였다⁴⁾.

당뇨병 쥐의 망막에서 신경전도물질을 포함한 자유 아미노산의 여러 변화가 발생하며, 특히 초기 당뇨병 쥐의 망막에서 Glycine과 GABA가 증가되어 있다는 보고가 있다^{17,18)}. Perry 등은 허혈상태와 같은 산성화 환경에서 GAD 활성도는 지속적으로 유지된다고 하였으며²⁰⁾, Hall 등은 허혈상태와 같은 산성 환경의 망막에서 GABA transaminase 활성도는 감소된다고 보고하였다²¹⁾. 허혈상태의 망막에서 GAD 활성도는 상대적으로 증가되고 GABA transaminase의 활성도는 감소되어 GABA가 망막의 Müller 세포에 축적되게 된다^{7,19)}. 따라서, 장기간의 고혈당 및 허혈로 인해 망막이 산성화 환경으로 변하게 되면 GAD 자가항체는 GAD 활성도를 억제하여 망막의 Müller 세포에 GABA 축적을 감소시키고 당뇨병성 망막병증 발생을 억제시키는 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서도 당뇨병성 망막병증의 유병률은 GAD 자가항체 양성 환자군에서 음성 환자군보다 유의하게 낮음을 알 수 있었으나(9.6% vs. 25.8%, $P < 0.05$), 당뇨병성 신병증과 신경병증의 유병률은 GAD 자가항체 양성 환자군과 음성 환자군 사이에 유의한 차이가 없었다. Hermitte 등은 GAD 자가항체와 IA-2 자가항체가 당뇨병성 미세혈관 합병증과 연관성이 없다고 보고하였으며²²⁾ Viktoria 등은 제1형 당뇨병환자를 대상으로 시행한 연구에서 자율신경병증과 연관성이 있는 자율 신경 자가항체(autonomic nerve autoantibody, ANabs) 양성인군에서 GAD 자가항체는 오히려 낮음을 보고하였다²³⁾.

HLA 표현형 중 HLA-DR3, -DR4, -DR9는 제1형 당뇨병의 병인과 연관성이 있는 것으로 알려져 있다²⁴⁻²⁶⁾. HLA-DQ4는 증식성 당뇨병성 망막병증을 동반한 젊은 제1형 당뇨병과 연관성이 있으며, 당뇨병성 망막병증 환자에서 비당뇨병성 망막병증 환자군에 비해 유의하게 더 높다는 보고가 있다²⁷⁾. HLA-DR4 및 HLA-DR3/4, HLA-DR4/9는 제1형 당뇨병 발생과는 연관성이 있지만 당뇨병성 망막병증의 발생과는 연관성이 없는 것으로 보고 되고 있다¹⁰⁾. 제1형 당뇨병환자에서 GAD 자가항체는 HLA-DR4 및 HLA-DR3/4, DLA-DR4/9와 밀접한 연관성이 있고, HLA-DR4/-DQ4 haplotype을 가지는 환자에서 GAD 자가항체의 비율이 더 낮다는 보고가 있으며²⁷⁾, Mimura 등은 GAD 자가항체와 HLA-DR4, /HLA-DQ4사이에 역의 상관관계가 있다는 보고하였다⁴⁾.

본 연구에서 당뇨병성 망막병증 발생과 연관성이 있다고 알려져 있는 나이²⁸⁾, 고혈압의 유병률은²⁹⁾ 오히려 GAD 자가항체 양성 환자군이 음성 환자군에 비해 더 높았으며 공복혈당은 GAD 자가항체 양성 환자군이 양성 환자군에 비해 높았으나 이는 내원 당시 1회 측정값으로 환자의 평균 혈당조절을 나타내는 HbA1c는 유의한 차이가 없었다.

본 연구는 소규모의 환자를 대상으로 시행되어졌으며, 당뇨병의 만성 합병증 발생에 중요한 요소 중 하나인 당뇨병의 유병기간이³⁰⁾ 두 환자군 모두 4~5년 정도로 짧지만, 두 군 사이에 유의한 차이가 없었기 때문에 GAD 자가항체 유무에 따른 망막병증 유병률을 비교할 때 결과에 큰 영향은 없을 것으로 생각된다. GAD 자가항체 양성 환자군에서 음성 환자군에 비해 공복 및 식후 C-peptide가 높았으며 이는 GAD 자가항체 양성 환자군 내에 LADA 환자가 포함되어 있

기 때문이라 생각된다. LADA는 제1형 당뇨병과 상당한 이질적인 부분이 있지만 췌도항원에 대한 자가항체와 T-cell 반응 등 유사한 부분 또한 많다고 보고되고 있으며¹³⁾, C-peptide와 당뇨병성 망막병증 유병률 및 중증도는 유의한 연관성이 없다는 보고도 있다³¹⁾. Biesenbach 등의 연구에 따르면 제1형 당뇨병과 LADA 사이에 당뇨병성 미세 혈관 합병증(망막병증, 신경병증, 신병증)의 유병률은 유의한 차이가 없었다³²⁾.

이상의 결과로 당뇨병환자에서 GAD 자가항체는 당뇨병성 망막병증 발생에 예방적인 역할을 할 수도 있을 것으로 생각되며, 이의 기전에 대해서 향후 더 많은 수의 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구 배경: 당뇨병환자에서 망막병증을 비롯한 미세혈관 합병증 발생에 영향을 주는 주요한 요소로는 만성적인 고혈당과 당뇨병의 유병기간 등이 알려져 있으나, 혈당 조절이 잘 되는 환자에서 당뇨병 초기에 당뇨병성 망막병증이 발생하고, 혈당 조절이 불량한 환자에서 비교적 오랜 기간 망막병증의 발생이 되지 않는 경우를 관찰할 수 있다. Glutamic acid decarboxylase antibody (GADA)와 허혈성 망막병증의 발생 사이에 연관성이 있다는 보고들이 있어 저자 등은 GADA 양성인 제1형 당뇨병 및 LADA 환자와 음성인 제1형 당뇨병 환자에서 당뇨병성 망막병증의 유병률을 조사하여 GADA와 당뇨병성 망막병증의 연관성에 대해 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방법: 1988년부터 2005년까지 영남대학교병원을 방문한 GAD 자가 항체 양성인 제1형 당뇨병 및 LADA 환자군 52명(남자 23, 여자 29)과 GAD 자가 항체 음성인 제1형 당뇨병환자 34명(남자 19, 여자 15)을 대상으로 문진 및 신체 계수, 혈압, HbA1c, 지질농도, 간기능 검사 등을 측정하였으며 당뇨병성 망막병증을 비롯한 당뇨병성 미세혈관 합병증 및 고혈압의 유병률을 조사하였다. GAD 자가항체는 영국 RSR사의 ¹²⁵I-labelled human GAD kit를 사용하여 측정하였으며 1.45 U/L 초과인 경우를 양성으로 정의하였다.

결과: GAD 자가항체 양성 환자군과 음성 환자군의 평균 나이는 각각 44.40 ± 2.59 세와 26.81 ± 1.57 세였으며 두 군 사이의 당뇨병 유병기간은 유의한 차이가 없었으며, 공복혈당은 GAD 자가항체 양성 환자군이 음성 환자군보다 유의하게 낮았고(288.25 ± 21.17 vs. 221.69 ± 15.29 mg/dL, $P < 0.05$), 공복 C-Peptide는 GAD 자가항체 양성 환자군이 음성 환자군에 비해 유의하게 높았다(1.15 ± 0.23 vs. 0.29 ± 0.05 ng/mL, $P < 0.05$). 당뇨병성 망막병증의 유병률은 GAD 자가항체 양성 환자군이 음성 환자군보다 유의하게 낮았으며(9.6% vs. 25.8%, $P < 0.05$), 당뇨병성 신경병증 및 신병증의 유병률은 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다.

그 외 지질농도와 간 기능 검사, HbA1c는 두 군 사이에서 유의한 차이가 없었다.

결론: 이상의 결과에서 GAD 자가 항체가 당뇨병성 망막병증 발생에 예방적인 역할을 할 수도 있을 것으로 생각되며 이에 기전에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Alaim M, Tim G, Desmond K, Michael O: Cause of blindness in the adult population of the republic of Ireland. *Br J Ophthalmol* 82:630-3, 1998
2. Kuiper EJ, de Smet MD, Van Meurs JS, Tan HS, Tanck MW, Oliver N, Van Nieuwenhoven FA, Goldschmeding R, Schlingemann RO: Association of connective tissue growth factor with fibrosis in vitreoretinal disorders in the human eye. *Arch Ophthalmol* 10:1457-62, 2006
3. Sato T, Iwaki M, Shimogaito N, Wu X, Yamagishi S, Takeuchi M: TAGE(toxic AGEs) theory in diabetic complications. *Curr Mol Med* 6(3):351-8, 2006
4. Mimura T, Funatsu H, Uchigata Y, Kitano S: Development and progression of diabetic retinopathy in patients with Type 1 diabetes who are positive for GAD autoantibody. *Diabet Med* 21:559-62, 2004
5. Wasserfall CH, Atkinson MA: Autoantibody markers for the diagnosis and prediction of type 1 diabetes. *Autoimmun Rev* 5:424-8, 2006
6. Lizasoain I, Cardenas A, Hurtado O, Romera C, Mallolas J, Lorenzo P, Castillo J, Moro MA: Targets of Cytoprotection in Acute Ischemic Stroke: Present and Future. *Cerebrovascular Disease* 21:1-8, 2006
7. Ishikawa A, Ishiguro S, Tamai M: Changes in GABA metabolism in streptozotocin-induced diabetic rat retinas. *Curr Eye Res* 15:63-71, 1996
8. Connaughton VP, Behar TN, Massey SC: Immunocytochemical localization of excitatory and inhibitory neurotransmitters in the Zebrafish retina. *Visual Neuroscience* 16:483-90, 1999
9. Mimura T, Funatsu H, Uchigata Y, Kitano S: Relationship between human leukocyte antigen status and proliferative diabetic retinopathy in patients with younger-onset type 1 diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 135:844-8, 2003
10. Mimura T, Funatsu H, Uchigata Y, Kitano S: Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibody Prevalence

- and Association with HLA Genotype in Patients The younger-Onset Type 1 Diabetes and Proliferative Diabetic Retinopathy. Ophthalmology 112:1904-9, 2005*
11. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, Folli F, Richer-Olsen H, De Camilli P: *Identification of the 64k autoantigen in insulin dependent diabetes as the GABA synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. Nature 347: 151-6, 1990*
12. Pietropaolo M, Huttone JC, Eisenbarth GS: *Protein tyrosine phosphatase-like proteins. Diabetes Care 20: 208-14, 1997*
13. Jerry P, Christiane S, Harvey Chiu, Amit G, Barbara M: *Is Latent Autoimmune Diabetes in Adult Distinct From Type 1 Diabetes or Just Type 1 Diabetes at an Older Age? Diabetes 54:S62-7, 2005*
14. Cifkova R, Erdine S, Fagard R, Farsang C, heagerty AM, Kiowski W, Kjeldsen S, Luscher T, Mallion JM, Manica G, Poulter N, Rahn KH, Rodicio JL, Ruilope LM: *Practice Guidelines For Primary Care Physicians:2003 ESH/ESC Hypertension Guidelines 21:1011-53, 2003*
15. Sarah W, Gojka R, Anders G, Richard S, Hilary K: *Global prevalence of diabetes. Diabetes Care 27: 1047-53, 2004*
16. David A Antonetti, Alistair J Barber, Sarah K Bronson. *Diabetic Retinopathy: Seeing beyond Glucose-induced Microvascular Disease. Diabetes 55:2401-11, 2006*
17. Agardh D, agardh E, Landin-Olssen M, Gaur LK, Lernmark A: *Inverse relation-ship between GAD65 antibody levels and severe retinopathy in younger type 1 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract 40: 9-14, 1998*
18. Kobayashi N, Ishiguro S, Tomita H, Nishikawa S, Tamai M: *Changes of GABA metabolic enzymes in acute retinal ischemia. Exp Eye Res 69:91-6, 1999*
19. Frayser R, buse MG: *branched chain amino acid metabolism in the retina of diabetic rats. Diabetologia 14:171-6, 1978*
20. Perry TL, Hansen S, Gandham SS: *Post-mortem changes of amino compounds in human and rat brain. J Neurochem 36:406-12, 1981*
21. Hall ZW, Kravitz EA: *The metabolism of γ -aminobutyric acid(GABA) in the lobster nervous system-I. J Neurochem 14:45-54, 1967*
22. Hermitte L, Atlan-Gepner C, Mattei C, Dufayet D, Jannot MF, Christofilis MA, Nervi S, Vialettes B: *Diverging evolustion of anti-GAD and anti-IA-2 antibodies in long-standing diabetes mellitus as a function of age at onset:no association with complications. Diabet Med 15:586-91, 1998*
23. Viktoira G, Niels E, Mark P: *Autoantibodies to Autonomic Nerves Associated with Cardiac and Peripheral Autonomic Neuropathy. Diabetes Care 28: 1959-64, 2005*
24. Serjeantson SW, Kohonen-Corish MRJ, Rowley MJ: *Antibodies to glutamic acid decarboxylase are associated with HLA-DR genotypes in both Australian and Asian with type 1 diabetes mellitus. Diabetologia 35:996-1001, 1992*
25. Eberhardt MS, Wagener DK, Orchard TJ: *HLA heterogeneity of insulin dependent diabetes mellitus at diagnosis. Diabetes 34:1247-52, 1985*
26. Ludvigsson J, Samuelsson U, Beauforts C: *HLA-DR3 is associated with more slowly progressive form of type 1 diabetes. Diabetologia 29:207-10, 1986*
27. Genovese S, Sakamaki T, Konda S: *Association of IA-2 autoantibodies with HLADR4 phenotypes in IDDM. Diabetologia 39:1223-6, 1996*
28. Kahn HA, Bradley RF: *Prevalence of diabetic retinopathy. Age, sex, and duration of diabetes. Br J Ophthalmol 59:345-49, 1975*
29. Matsuda M, Ohguro N, Ishimoto I, Fukuda M: *Relationship of corneal endothelial morphology to diabetic retinopathy, duration of diabetes and glycemic control. Jpn J Ophthalmol 34:53-6, 1990*
30. Gillow JT, Gibson JM, Dodson PM: *Hypertension and diabetic retinopathy-what's the story? Br J Ophthalmol 83:1083-7, 1999*
31. Klein R, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XII. Relationship of C-peptide and diabetic retinopathy. Diabetes 39:1445-50, 1990*
32. Biesenbach G, Auinger M, Clodi M, Prischl F, Kramar R: *Prevalence of LADA and frequency of GAD antibodies in diagetie patients with end-stage renal disease and dialysis treatment in Austria. Neprol Dial Transplant 20:559-65, 2005*