

<特集「臨床免疫学の進歩」>

1 型糖尿病の病因と病態

福 井 道 明*

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学

Pathogenesis of Type 1 Diabetes

Michiaki Fukui

*Department of Endocrinology and Metabolism,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

日本における1型糖尿病の発症率は世界の中では低いが、この20年間で年次発症率は明らかに増加している。1型糖尿病は遺伝因子と環境因子の相互作用によって発症する。現時点でヒトにおいて20以上の1型糖尿病疾患感受性遺伝子が報告されている。その中で最も関与が強いのはヒト主要組織適合遺伝子複合体のHLA (human leukocyte antigen) である。日本人の1型糖尿病に関与するHLAとしてはDRB1*0405-DQB1*0401, DRB1*0901-DQB1*0303, DRB1*0802-DQB1*0302が代表的な疾患感受性ハプロタイプで、DRB1*1501-DQB1*0602, DRB1*1502-DQB10601が代表的な疾患抵抗性ハプロタイプである。一方、非HLA感受性遺伝子にはINS, CTLA4, PTPN22, IL2RAなど多くの遺伝子が含まれ、その大半の感受性効果は弱いものと考えられている。環境因子としては、食事、ウイルス、環境有害物質などがその候補である。

1型糖尿病の病態としては、自己免疫機序により発症する自己免疫性(IA type)とその成因が明らかでない特発性(IB type)とに分類されるが、大部分は自己免疫性である。発症様式は典型的な急性型、緩徐進行型、劇症型の3つに大きく分類される。緩徐進行型は2型糖尿病の臨床的特徴を有しているが、GAD抗体などの膵島関連自己抗体が陽性であると定義されているため、1A型に属する。劇症型は原則として膵島関連自己抗体が陰性と定義されているため、1B型に分類される。劇症1型糖尿病では膵β細胞破壊が急速に進行するため、発症時にケトアシドーシスを合併していることが多く、診断が遅れると死にいたることもあるので注意が必要である。

キーワード：遺伝因子、環境因子、緩徐進行型、劇症型。

Abstract

The incidence of type 1 diabetes in Japan is lower than those in Western countries. However, it is increasing in recent twenty years. The pathogenesis of type 1 diabetes includes genetic and environmental factors. Now, more than twenty susceptible genes were identified in human. Among them, human leukocyte antigen (HLA) is the most associated with the incidence of type 1 diabetes. Susceptible haplotypes for type 1 diabetes are DRB1*0405-DQB1*0401, DRB1*0901-DQB1*0303 and DRB1*0802-DQB1*0302, and resistant haplotypes for type 1 diabetes are DRB1*1501-DQB1*0602 and DRB1*1502-

平成23年6月24日受付

*連絡先 福井道明 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地
michiaki@koto.kpu-m.ac.jp

DQB10601. Non-HLA susceptible genes include many genes such as INS, CTLA4, PTPN22, IL2RA, however, those genes affect little for the onset of type 1 diabetes. Dietary factor, viral infection and toxic agents are candidates for the onset of type 1 diabetes as environmental factors.

Type 1 diabetes is classified into IA type, which develops by autoimmune mechanism, and IB type, whose mechanism is unknown. Most of the type 1 diabetes is classified as IA type. The phenotypes of type 1 diabetes include acute, slowly progressive and fluminant onset type. We must pay close attention to diagnose fluminant type 1 diabetes because it progresses rapidly and leads to death if we would not adequately diagnose it.

Key Words: Genetic factor, Environmental factor, Slowly progressive type, Fluminant type.

はじめに

日本人ではいわゆる急性発症1型糖尿病の発症頻度は欧米の10分の1以下と低い。1型糖尿病でも多様な病態がある。一見2型糖尿病の表現型を示すものの中に1割近く1型糖尿病が存在し、緩徐進行型1型糖尿病と定義される。一方2000年に日本で提唱された劇症1型糖尿病は急速な経過をたどり、診断が遅れると死に直結する。1型糖尿病の成因には遺伝因子と環境因子があり、特に新規の遺伝因子が解明されつつあり、今後の臨床に生かされていくことと思われる。

1型糖尿病の疫学

世界各国における小児1型糖尿病の発症率が調査されており¹⁾、年齢調整発症率はフィンランドなど欧米諸国では高く、ベネズエラや中国などは低い。日本では北海道で2.2/10万人、沖縄で1.4/10万人と世界の中では低い(図1)。Childhood IDDM Hokkaido Registry Groupは、北海道において1973年から1992年の20年間に発症した小児1型糖尿病を対象にした疫学データを発表している²⁾が、1973年から1978年の発症率は0.89/10万人であったが、1989年から1992年では2.28/10万人となり、この20年間で年次発症率は明らかに増加している(図2)。

1型糖尿病の成因

遺伝因子

1型糖尿病は膵β細胞の破壊により発症する糖尿病であり、自己免疫機序により発症する自己

免疫性(IA type)とその成因が明らかでない特発性(IB type)とに分類されるが、大部分は自己免疫性である。1型糖尿病は遺伝因子と環境因子の相互作用によって発症する。遺伝因子は複数の遺伝子が関与する多因子疾患である。疾患に関与する遺伝子は疾患感受性遺伝子と呼ばれている。現時点でヒトにおいて20以上の1型糖尿病疾患感受性遺伝子が報告されている。その中で最も関与が強いのはヒト主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex; MHC)のHLA(human leukocyte antigen)である。

日本人において、一般集団における1型糖尿病の有病率は0.01~0.02%であるのに対して、罹患者の同胞の有病率は1~4%と高率であり、1型糖尿病は家族内集積することを示している。さらに一卵性双生児における疾患一致率は50%であるのに対し、二卵性双生児の場合は双生児でない同胞と同程度であり、この一卵性双生児と二卵性双生児の差は、共通に有している遺伝子の差を反映しているものと考えられる。

これまでに1型糖尿病の疾患感受性遺伝子に関する多くの研究報告があり、その遺伝子座とオッズ比を示す(表1)。最もオッズ比が高いのは、第6染色体短腕上のHLA領域である。HLA分子には構造と機能が異なるクラスI分子とクラスII分子がある。クラスI分子はほとんど全ての体細胞表面に存在し、内因性抗原を細胞膜上に提示するはたらきをもつ。CD8陽性T細胞は、細胞膜上に発現したクラスI分子と抗原を認識することにより活性化され、抗原を発現している細胞を傷害する。一方、クラスII分子は

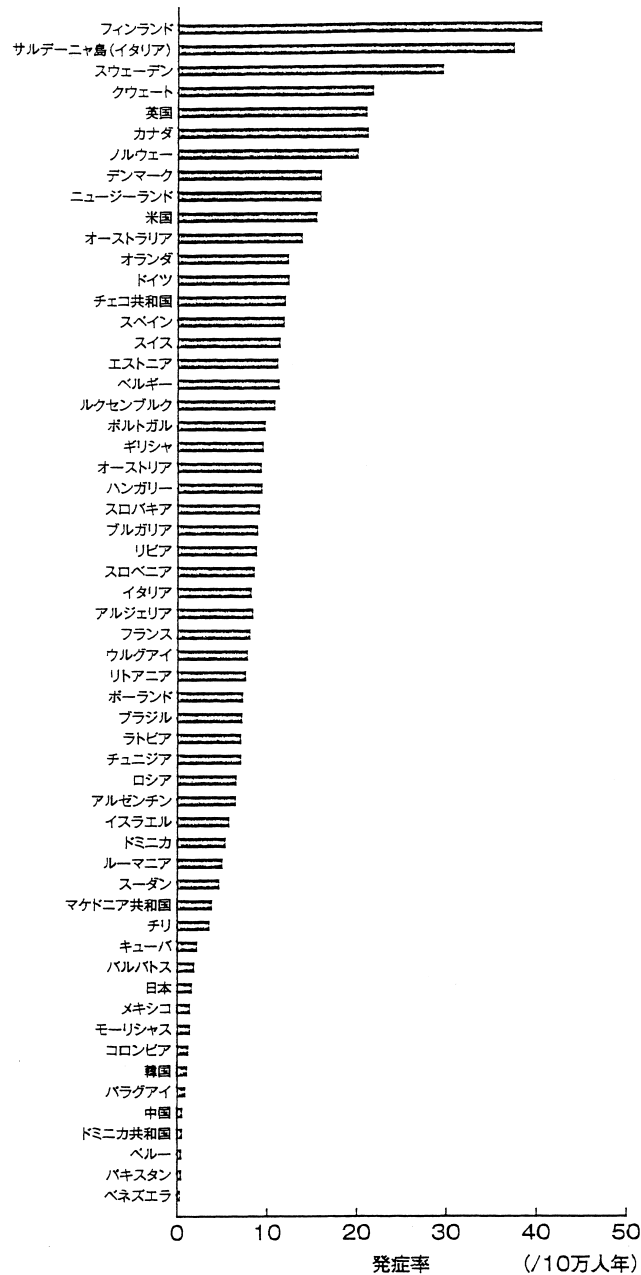


図1 1型糖尿病の年齢調整発症率 (0~14歳)
(文献1より引用改変)

抗原提示細胞であるマクロファージ、樹状細胞、活性化T細胞、B細胞などの限られた細胞にのみ発現しており、処理した外来性抗原を細胞膜上に提示する。CD4陽性T細胞はこの抗原提示

により活性化され、細胞傷害性T細胞やB細胞などを活性化して異物を攻撃させる。このようにHLA分子は外来抗原に対する特異的免疫応答に必須の拘束分子であるが、自己抗原が誤っ

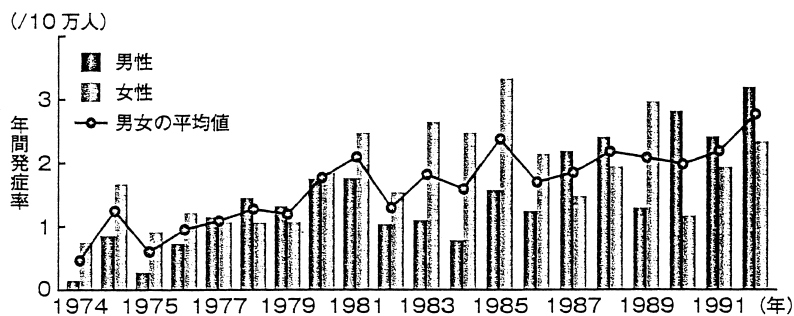


図2 北海道における小児1型糖尿病の年間発症率
(文献2より引用改変)

表1 1型糖尿病疾患感受性遺伝子 (オッズ比 1.3 以上)

遺伝子	多型	オッズ比
MHC	rs3129934	6.9
INS	rs689	2.4
PTPN22	rs2476601	2.1
IL2RA	rs12722495	1.6
COBL	rs4948088	1.3
C10orf59	rs10509540	1.3
ERBB	rs2292239	1.3
SH2B3	rs31844504	1.3
PTPN2	rs45450798	1.3
CHST6	rs7202877	1.3

表2 日本人1型糖尿病疾患感受性・抵抗性 HLA (DNA タイピング)

	疾患感受性	疾患抵抗性
DRB1	0405, 0901	1501, 1502
DQB1	0303, 0401	0601, 0602
ハプロタイプ	DRB1*0405-DQB1*0401 DRB1*0901-DQB1*0303 DRB1*0802-DQB1*0302	DRB1*1501-DQB1*0602 DRB1*1502-DQB10601

て提示された場合、自己の細胞が破壊され、自己免疫疾患を発症する。膵β細胞が破壊されると1型糖尿病を発症する。

日本人の1型糖尿病に関与する HLA を表2に示す³⁾。日本人では DRB1*0405-DQB1*0401, DRB1*0901-DQB1*0303, DRB1*0802-DQB1*0302 が代表的な疾患感受性ハプロタイプで、DRB1*1501-DQB1*0602, DRB1*1502-DQB10601

が代表的な疾患抵抗性ハプロタイプである。疾患感受性ハプロタイプは一般集団にもかなりの頻度で存在する。したがって高リスクハプロタイプを有するからといっても、それだけで1型糖尿病を発症するわけではないことに留意しなければいけない。1型糖尿病の疾患感受性は、父母から受け継いだ2つのアレルのそれぞれの感受性によって影響される。2つのうち1つが

感受性であって、もう1つが抵抗性である場合は発症リスクは著しく低下する。すなわち、1型糖尿病発症に関して、抵抗性アレルは感受性アレルに対して優性であると考えられている。また日本人感受性ハプロタイプのなかでも DR4 ハプロタイプは DR4 を1つだけ有するものも、2つ有するものも同程度の発症リスクがある。一方、DR9 ハプロタイプは DR9 を1つ有するものに対して、2つ有するものが明らかに高い発症リスクがある。つまり DR4 ハプロタイプは優性遺伝様式で、DR9 は劣性遺伝様式で疾患感受性に関与している。また欧米人と日本人では1型糖尿病と関連を示すハプロタイプが異なる。

HLA 領域遺伝子は遺伝因子全体の50%程度を説明する強い感受性効果を有している。一方、非 HLA 感受性遺伝子には多くの遺伝子が含まれ、その大半の感受性効果は弱いものと考えられている。非 HLA 遺伝子に関しては、まず候補遺伝子解析により INS, CTLA4, PTPN22, IL2RA の各遺伝子が同定された。その後、1塩基多型 (SNP) を解析する技術の進歩により、2006 年以降には数多くの感受性遺伝子 (遺伝子領域) が同定された (表1)。2007 年に英国の共同研究グループである WTCCC (welcome trust case control consortium) から、1型糖尿病や2型糖尿病などの7疾患について、50万個の SNP を用いたゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study; GWAS) を施行した結果が報告された⁴⁾。1型糖尿病については、4つの新規感受性領域 (染色体 12q13, 12q24, 16p13, 18p11) が確認された⁵⁾。実際インスリン投与による1型糖尿病発症予防トライアル (DPT-1) の対象者において、HLA DQB1*0302 と DQB1*0301 は発症に有意な影響を及ぼしたが、INS, PTPN22, CTLA4, IL2RA などは発症者と非発症者間に有意差を認めなかった⁶⁾。

環境因子

多くの1型糖尿病は、HLA をはじめとする宿主の遺伝要因により自己免疫応答が誘発されることで発症するとされているが、環境因子も重要であると考えられている。環境因子による β 細胞傷害のメカニズムとしては、

- ① β 細胞を直接破壊する
- ② 標的細胞傷害に伴い自己抗原を表出させ、 β 細胞に対する自己免疫を誘導する
- ③ 環境因子と β 細胞抗原との分子相同性により自己免疫を惹起する
- ④ 免疫系を攪乱して β 細胞に対する自己免疫を誘導する

などが考えられる。

具体的には食事、ウイルス、環境有害物質などがその候補である。

ヒトでは、母乳保育が1型糖尿病の発症を予防するとの報告もあるが、患児と健常児との間に母乳保育の頻度に差がなかったとする報告もある。一方で、牛乳摂取と1型糖尿病の発症リスクに関してはウシアルブミンが、膵島自己抗原との分子相同性を根拠に膵島に対する自己免疫を誘導する環境因子として提唱されたが、必ずしも意見の一致をみていない。

1型糖尿病の約20%、そのサブタイプである劇症1型糖尿病では約70%の症例に上記道炎などの前駆症状を伴うことから、ウイルス感染が1型糖尿病の発症原因と考えられている。関連が示唆されているウイルスとしては RNA ウイルスとして、コクサッキー B 群、ムンプス、風疹、ロタ、レトロ、A 型肝炎があり、DNA ウイルスとして、サイトメガロ、水痘・帯状疱疹、EB、ヒトヘルペスがある。

1 型糖尿病の病態

1型糖尿病は膵 β 細胞の破壊により発症する糖尿病であり、自己免疫機序により発症する自己免疫性 (IA type) とその成因が明らかでない特発性 (IB type) とに分類されるが、大部分は自己免疫性である。実際の臨床の現場では、 β 細胞の破壊を組織学的に証明するのは困難であることから、抗 GAD (glutamic acid decarboxylase) 抗体や IA-2 (insulinoma-associated protein-2) 抗体などの膵島関連自己抗体が検出された場合に、自己免疫機序による β 細胞の破壊が (膵島炎) があると推測し、1A 型と診断している。したがって、既知の膵島関連自己抗体が検出されない 1B 型の症例においても、自己免疫の関与

する症例が存在する可能性がある。1型糖尿病といっても発症様式や発症年齢、遺伝素因、自己抗体の出現パターンなど臨床像が多様な疾患群である。発症様式は典型的な急性型、緩徐進行型、劇症型の3つに大きく分類され、急性型の多くは膵島関連自己抗体が陽性のことが多く、1A型と診断される。緩徐進行型は2型糖尿病の臨床的特徴を有しているが、GAD抗体などの膵島関連自己抗体が陽性であると定義されているため、1A型に属する。劇症型は原則として膵島関連自己抗体が陰性と定義されているため、1B型に分類される。

緩徐進行型1型糖尿病 (SPIDDM) の臨床的特徴は以下の通りである。

- ①発症時は食事療法、経口血糖降下剤で血糖コントロールが可能なインスリン非依存状態であるが、年余の経過でインスリン分泌能が低下し、インスリン依存状態に移行する。
- ②膵島関連自己抗体 (ICA, GAD抗体, インスリン自己抗体 (IAA), IA-2抗体など) が単独もしくは重複して、経過中持続的に陽性を示す (急性型1型糖尿病では発症時の膵島関連自己抗体の陽性率は高いが、数年で陰性化する

ることが多い)。

- ③ SPIDDMの頻度は、抗GAD抗体陽性例に限ると日本人で2型糖尿病の表現型を有する症例の7~10%である⁷⁸⁾
- ④ 膵病理所見上、 β 細胞は残存している場合が多いが、膵外分泌組織の委縮とリンパ球の浸潤を認める。

β 細胞が残存しているSPIDDM症例では、血糖コントロールが安定し、合併症の進展も抑制されることが知られている。したがって、SPIDDM症例における膵 β 細胞傷害の進行阻止は、血糖値の安定化と合併症抑制につながる。我が国で行われたTokyo Studyでは、2型糖尿病の病態を示す抗GAD抗体陽性SPIDDM症例において、少量インスリン治療によりインスリン分泌能を保持できたと報じている⁹⁾。

劇症1型糖尿病は急激に膵 β 細胞が傷害されて発症する糖尿病である。劇症1型糖尿病の臨床的特徴は以下の通りである。

- ①日本人急性発症1型糖尿病の約20%をしめる
- ②糖尿病関連自己抗体が陰性である
- ③ケトアシドーシスを伴って急激に発症する

表3 劇症1型糖尿病診断基準

	下記1-3のすべての項目を満たすもの
1	糖尿病症状発現後1週間以内でケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る (初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体のいずれかを認める)
2	初診時の (随時) 血糖が288 mg/dl (16.0 mmol/l) 以上であり、かつHbA1c 値 < 8.5 % (JDS) である
3	発症時の尿中Cペプチド < 10 μ g/日、または、空腹時血清Cペプチド < 0.3 ng/ml かつ、グルカゴン負荷後 (または食後2時間) 血清Cペプチド < 0.5 ng/ml である
	参考所見
A	原則としてGAD抗体などの膵島関連自己抗体は陰性である
B	ケトosisと診断されるまで原則として1週間以内であるが、1-2週間の症例も存在する
C	約98%の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素 (アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1など) が上昇している
D	約70%の症例で前駆症状として上記道炎症状 (発熱、咽頭痛など)、消化器症状 (上腹部痛、悪心、嘔吐など) を認める
E	妊娠に関連して発症することがある

- ④発症時に著明な高血糖を認めるにもかかわらず、HbA1c は正常または軽度上昇にとどまる
- ⑤尿中 C ペプチドは 10 $\mu\text{g/day}$ 以下と、発症時にインスリン分泌は枯渇している
- ⑥発症時に血中膵外分泌酵素の上昇を認める
- 劇症 1 型糖尿病の診断基準を表 3 にしめす。成因には遺伝素因が関与し、ウイルス感染を契機に抗ウイルス免疫応答が惹起され、 β 細胞が破壊されるという仮説がたてられている。劇症 1 型糖尿病では膵 β 細胞破壊が急速に進行するため、発症時にケトアシドーシスを合併していることが多く、診断が遅れると死にいたることもあるので注意が必要である。初診時には高血糖症状として口渇、多飲、多尿などの症状を伴うが、患者さんは全身倦怠感、嘔気、嘔吐など

ケトアシドーシスによる症状を訴えることが多く、不定愁訴として見逃さないことが重要である。感冒症状、ケトアシドーシスによる症状をみたら、尿検査で尿糖、尿ケトンをチェックすることが大切である。

ま と め

1 型糖尿病の成因、病態に関する多くの知見があるが、未だ不明な点は多い。

今後も発症メカニズムの解析がなされ、1 型糖尿病の発症予防、予後改善につながることを期待する。現在日本糖尿病学会 1 型糖尿病調査研究委員会では日本人 1 型糖尿病を対象とした GWAS が進行中であり、欧米人と異なる新規の遺伝子が明らかになる可能性があり、期待したい。

文 献

- 1) DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006; 23: 857-866.
- 2) Matsuura N, Fukuda K, Okuno A, Harada S, Fukushima N, Koike A, Ito Y, Hotsubo T. Descriptive epidemiology of IDDM in Hokkaido, Japan: the Childhood IDDM Hokkaido Registry. *Diabetes Care* 1998; 21: 1632-1636.
- 3) Kawabata Y, Ikegami H, Kawaguchi Y, Fujisawa T, Shintani M, Ono M, Nishino M, Uchigata Y, Lee I, Ogiwara T. Asian-specific HLA haplotypes reveal heterogeneity of the contribution of HLA-DR and -DQ haplotypes to susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 545-551.
- 4) Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661-678.
- 5) Todd JA, Walker NM, Cooper JD, Smyth DJ, Downes K, Plagnol V, Bailey R, Nejentsev S, Field SF, Payne F, Lowe CE, Szeszkó JS, Hafler JP, Zeitels L, Yang JH, Vella A, Nutland S, Stevens HE, Schuilenburg H, Coleman G, Maisuria M, Meadows W, Smink LJ, Healy B, Burren OS, Lam AA, Ovington NR, Allen J, Adlem E, Leung HT, Wallace C, Howson JM, Guja C, Ionescu-Tîrgoviste C. Genetics of Type 1 Diabetes in Finland, Simmonds MJ, Heward JM, Gough SC; Wellcome Trust Case Control Consortium, Dunger DB, Wicker LS, Clayton DG. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2007; 39: 857-864.
- 6) Butty V, Campbell C, Mathis D, Benoist C. DPT-1 Study Group. Impact of diabetes susceptibility loci on progression from pre-diabetes to diabetes in at-risk individuals of the diabetes prevention trial-type 1 (DPT-1). *Diabetes* 2008; 57: 2348-2359.
- 7) Fukui M, Nakano K, Shigeta H, Yoshimori K, Fujii M, Kitagawa Y, Mori H, Kajiyama S, Nakamura N, Abe N, Obayashi H, Fukui I, Ohta K, Ohta M, Kondo M. Antibodies to glutamic acid decarboxylase in Japanese diabetic patients with secondary failure of oral hypoglycaemic therapy. *Diabet Med* 1997; 14: 148-152.
- 8) Fukui M, Nakamura N, Nakano K, Sawada M, Aoji O, Obayashi H, Shigeta H, Kondo M. Antibodies to GAD in elderly patients with previously diagnosed NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 675-676.
- 9) Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, Kosaka K. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 622-626.

著者プロフィール



福井 道明 Michiaki Fukui

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学・講師

略 歴：1990年3月 京都府立医科大学医学部卒業

1990年5月 京都府立医科大学第一内科

1992年4月 明治鍼灸大学附属病院内科助手

1994年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程入学

1998年4月 綾部市立病院内科医長

2000年4月 大阪鉄道病院血液内分泌内科医長

2004年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌機能制御学助手

2009年4月 現職

京都府立医科大学附属病院栄養管理部副部長（兼任）

2010年6月～8月 米国マサチューセッツ医科大学医学部客員教授（兼任）

専門分野：糖尿病学，内分泌学，代謝学，抗加齢医学

- 主な業績：1. Fukui M, Tanaka M, Okada H, Iwase H, Mineoka Y, Senmaru T, Ohnishi M, Mogami S, Kitagawa Y, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Five item version of the International Index of Erectile Function is correlated with albuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb* In press.
2. Ushigome E, Fukui M, Hamaguchi M, Senmaru T, Sakabe K, Tanaka M, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. The coefficient variation of home blood pressure is a novel factor associated with macroalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Hypertens Res* In press.
3. Mineoka Y, Fukui M, Tanaka M, Tomiyasu KI, Akabame S, Nakano K, Yamazaki M, Hasegawa G, Oda Y, Nakamura N. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and coronary artery calcification (CAC) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart Vessels* In press.
4. Ushigome E, Fukui M, Sakabe K, Tanaka M, Inada S, Omoto A, Tanaka T, Fukuda W, Atsuta H, Ohnishi M, Mogami SI, Kitagawa Y, Oda Y, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Uncontrolled home blood pressure in the morning is associated with nephropathy in Japanese type 2 diabetes. *Heart Vessels* In press.
5. Fukui M, Tanaka M, Yamazaki M, Hasegawa G, Nishimura M, Iwamoto N, Ono T, Imai S, Nakamura N. Low serum bilirubin concentration in haemodialysis patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28: 96-99.
6. Okada H, Fukui M, Tanaka M, Akabame S, Tomiyasu K, Nakano K, Yamazaki M, Hasegawa G, Oda Y, Nakamura N. Low insulin level is associated with aortic stiffness. *Hypertens Res* 2011; 34: 336-340.
7. Tanaka M, Fukui M, Tomiyasu K, Akabame S, Nakano K, Hasegawa G, Oda Y, Nakamura N. U-shaped relationship between insulin level and coronary artery calcification (CAC). *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 1033-1040.
8. Fukui M, Tanaka M, Hamaguchi M, Senmaru T, Sakabe K, Shiraishi E, Harusato I, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Eosinophil count is positively correlated with albumin excretion rate in men with type 2 diabetes. *Clin. J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1761-1765.
9. Fukui M, Tanaka M, Kadono M, Imai S, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N. Serum prostate-specific antigen levels in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 930-931
10. Fukui M, Tanaka M, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N. Association between serum bioavailable testosterone concentration and the ratio of glycated albumin to glycated hemoglobin in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 397-401.