

내분비계 이상을 동반하는 선천성대사질환

순천향대학교 부속 서울병원 소아청소년과

이 정 호

Endocrine Manifestations Related with Inborn Errors of Metabolism

Jeogho Lee, MD, PhD

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul, Korea

Inborn errors of metabolism (IEM) are very rare and genetically transmitted diseases and have many different symptoms related with multisystemic involvement. More rarely, endocrinopathies can be an early and first symptom of IEM, but presents with signs of later complications in adolescent or adulthood. The mechanisms of endocrine dysfunction in IEM are poorly understood. Hypogonadotropic hypogonadism is common in hemochromatosis, adrenoleukodystrophy, galactosemia, and glycogen storage disease. Many girls with classic galactosemia are at high risk for premature ovarian insufficiency (POI), despite an early diagnosis and good control. Mitochondrial diseases are multisystem disorders and are characterized by hypo- and hypergonadotropic hypogonadism, thyroid dysfunction and insulin dysregulation. Glycogen storage disorders (GSDs), especially type Ia, Ib, III, V are associated with frequent hypoglycemic events. IEM is a growing field and is not yet well recognized despite its consequences for growth, bone metabolism and fertility. For this reason, clinicians should be aware of these diagnoses and potential endocrine dysfunction.

Key words: Inborn errors of metabolism, Endocrine dysfunction

서 론

선천성대사질환(IEM, inborn errors of metabolism)은 주로 열성유전의 형태로 생기는 드문 유전성질환이다. 이 질환들을 크게 분류를 하면 세포의 독성화(cellular intoxication), 에너지 생성문제(energy deficiency), 복잡한 대사물질들의 분해와 합성 장애(degradation or synthesis defects of complex molecules)로 나눌 수 있고 각각의 원인에 따라 다양한 질환들이 있다¹⁾. 선천성대사질환들은 매우 드문 질환들이며 다양한 증상을 동반하게 되며 연령별로 나타나는 증상도 다양하다. 내분비계의 이상을 보이는 경우는 신생아 시기보다는 소아, 청소년시기 혹은 간

혹 성인시기에 발현하는 질환들도 있으며 선천성대사질환의 초기증상으로 나타나는 경우부터 합병증의 형태로 나타나는 경우까지 다양하다^{2,3)}. 특히 반복되는 저혈당이나 갑상선 문제가 동반되는 경우 선천성대사질환의 가능성을 염두해두어야 한다^{2,4)}. 그렇지만 신경학적 이상이나 간경화, 고암모니아혈증이 있을 경우 많은 의사들이 선천성대사질환을 생각하고 전문가에게 의뢰를 하는 것과 비교하면 내분비계 문제가 있을 경우 의뢰하는 경우는 상대적으로 많이 적다. 이미 진단되어서 치료하고 있는 선천성대사질환의 경우 신생아, 어린 소아시기에 나타나지 않아도 사춘기발현 시기, 성인시기에 보이는 내분비계의 이상이 있으므로 이에 대한 적절한 검사와 상담이 중요하다^{1,5)}.

내분비 계통적으로는 생식샘기능저하(hypogonadism), 부신기능부전(adrenal insufficiency), 당뇨, 갑상선 이상이

책임저자: 이정호, 서울시 용산구 대사관로 59
순천향대학교 부속 서울병원 소아청소년과
Tel: 02-709-9338, Fax: 02-709-9135
E-mail: ljh@schmc.ac.kr

대표적인 이상들이며 선천성대사질환에서 이들이 발생하는 기전에 대해서는 알려지지 않은 부분이 많다³⁻⁵⁾. 선천성대사질환에서 동반되는 내분비 문제들을 계통별로 정리하여 소개하고자 하며 간략한 내용을 정리하였다(Table 1).

본 론

1. 생식샘기능저하

1) 혈색소 침착증(Hemochromatosis)

혈색소 침착증은 국내에서는 드물지만 외국에서는 상대적으로 흔한 선천성대사질환이며 철분이 과다하게 침착되어서 발생하는 질환이다^{1,6)}. 주로 간, 심장, 피부, 췌장, 관철, 고환 등에 주로 침착이 되어 증상이 나타난다. 코카서스 인종(백인)에서는 많게는 300명당 1명으로 보고가 되지만 한국인을 포함한 동양인에서의 발병율은 매우 낮다. 저생식샘자극호르몬, 고생식샘자극호르몬 생식샘저하증(hypo- or hypergonadotropic hypogonadism)이 모두 발생할 수 있으며 hypogonadotropic hypogonadism이 남자에서 조금 더 많게 보고가 되고 있다. 특히 간경화를 가진 환자의 약 90%, 당뇨를 가진 환자의 약 30%에서 나타난다^{2,6,7)}. 뇌하수체에 혈색소가 침착되어 나타나는 증상이므로 유전자형에 따라 그 빈도가 달라지며

간경화가 진행되기 전에 진단하여 치료하는 것이 중요하다^{1,2,6)}.

2) 부신백질이영양증(Adrenoleukodystrophy; ALD)

부신백질이영양증(ALD)는 X-염색체열성으로 유전되는 질환으로 1923년 처음 발견되었고 전세계적으로 5만 명 중 1 명정도 발병한다고 알려져 있다. 주로 신경계통의 백질, 부신피질, 고환을 침범하는 질환으로 임상증상이 침범부위, 발병연령, 신경학적인 증상의 유무와 진행 속도의 차이 등으로 다양하게 나타나게 되며 소아대뇌형이라고 분류되는 형태가 가장 대표적이며 주로 10세 이전에 남아에서 나타나게 된다^{1,8,9)}. X 염색체 장원(Xq28)에 위치하고 있는 *ABCD1* 유전자의 이상으로 발생하고 긴사슬지방산(Very long chain fatty acids: VLCFA)의 대사장애로 인해 축적되어 증상이 발현하게 된다. VLCFA의 베타 산화과정(beta-oxidation)으로 발생하는 생식샘 기능저하는 약 2/3의 환자에서 발견되며 정자발생(spermatogenesis)의 장애와 급격한 무정자증(azoospermia)으로 진행이 나타날 수 있는데 사춘기 발현 전 혈중 VLCFA 농도가 정상인 경우에서도 보일 수 있어서 아마도 산화과정에서의 스트레스 작용으로 인해 증상이 나타나는 것으로 생각된다⁸⁻¹⁰⁾. 2018년 이후 국내에서도 신생아스크리닝검사가 탠덤매스를 이용한 방법으로 하면서 C:24 (tetracosanoic acid)와 C:26 (hexacosanoic acid)를 측정하여 수치가 높

Table 1. Endocrine dysfunction in IEM (Inborn errors of metabolism)

Endocrine gland	Endocrine dysfunction	Diseases	Blood test to screening
Ovaries, testicles	Hypogonadism	Galactosemia (type I), hemochromatosis Mitochondrial disease	LH (Luteinizing hormone) FSH (follicle stimulating hormone) Estradiol, Anti mullerian hormone
	PCOS (Polycystic ovary syndrome)	GSD type I	Testosterone, prolactin
Thyroid	Hypothyroidism	Mitochondrial disease, Fabry disease GSD type (Ia, Ib), CGD	TSH (Thyroid stimulating hormone) Free T4, Free T3
	Hyperthyroidism	Fabry disease (prior to ERT)	Anti TPO (thyroid peroxidase) antibody
Adrenal gland	Adrenal insufficiency	X-linked ALD (adrenoleukodystrophy) Fabry disease, Mitochondrial disease	Serum cortisol at 9 am, fasting glucose VLCFA
Pancreas	Diabetes/insulin resistance	Mitochondrial disease, Wilson disease Organic acidemia, GSD I, III, V Alstrom syndrome, CDG	Random glucose, HbA1C, lipid profile

CDG, congenital disorder of glycosylation; ERT, enzyme replacement therapy; GSD, glycogen storage disease; VLCFA, very long chain fatty acid.

게 나오면 ALD 의심으로 보고가 되고 있다. 물론 한 번의 이상으로 진단이 되지는 않고 재검사와 더불어 젤웨어 증후군 같은 질환에 대한 감별이 필요한데 이후 VLCFA의 측정과 ABCD1 유전자 검사를 통해 진단되는 경우가 있다. 하지만 아직 이후 발현시기까지의 진단/추적 프로토콜이 부족한 현실이고 치료에 대해서는 여러 시도가 있긴 하지만 그 효과는 높지 않다.

3) 갈락토스혈증(Galactosemia)

갈락토스혈증은 갈락토오스(유당)을 분해하는 효소의 부족으로 그 대사물질이 축적되어서 황달, 구토, 경련 등이 증상이 나타나게 되며 치료를 하지 않으면 주로 간 부전, 백내장, 발달 지연, 정신지체를 보이게 되는 질환이다^{1,11)}. 2006년 이후 국내에서도 신생아스크리닝검사 항목으로 도입이 되어서 진행되고 있고 진단이 되면 분유/모유 대신 콩분유를 먹어서 치료하고 있다. 갈락토스를 분해하는 효소는 3개가 있으며 galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT), galactose kinase (GALK), epimerase (GALE) 로 분류한다. 각각을 1, 2, 3형으로 분류하는데 1형이 가장 증상이 심한 것으로 알려져 있다. 특히 1형의 경우 조기진단하여 치료를 잘 하였음에도 조기난소부전(premature ovarian insufficiency; POI)가 많이 발생한다고 알려져 있다^{11,12)}. 이 질환을 가진 여자환자에서 가장 큰 합병증으로 생각되기도 하는데, 주 증상은 사춘기 발현의 지연, 무월경(1, 2차), 생리 불순 등이다. 이러한 조기난소부전이 어떻게 발생하고 언제부터 발생하는지는 아직 잘 알려져 있지 않는데 이미 배아단계부터의 이상이라는 가설과 당화대사과정(glycosylation), 염증반응과 관련된 렙틴 대사(leptin metabolism)의 이상 등의 가설들이 제기된다^{13,14)}. 난포자극호르몬(Follicular stimulating hormone; FSH)의 상승이 매우 어린 시기(생후 4개월부터)에 있게 되면 영향이 있다는 보고도 있지만 아주 명확한 기전은 아직 알려져 있지 않다. 남자 환자에서도 잠복고환의 별병율이 높고 지연 사춘기가 보인다는 보고들도 있다^{1,13,15)}.

갈락토스혈증의 경우 현재 국내에서 조기 진단이 가능한 선천성대사질환 중 하나이며 크게 합병증 없이 잘 치료되는 대표적인 질환이지만 1형 갈락토스혈증 환자들에게서는 조기난소부전에 대하여 미리 보호자와 환자에게 얘

기하고 검사하는 것이 필요하다.

4) 파브리병(Fabry disease)

파브리병은 리소좀 축적질환 중에 하나로 alpha-galactosidase-A의 결핍으로 인하여 globotriaosylceramide가 체내 축적되는 질환이다. 효소대체요법으로 치료를 하고 있는 질환으로 치명적인 내분비계 이상은 적지만 여성의 약 80%에서 생리불순, 불임, 자연유산(spontaneous abortion) 등이 나타나는데 생식샘기능저하는 뚜렷하지 않은 경우들도 있다고 한다¹⁶⁾. 남자의 경우 정자무력증(asthenozoospermia) 빈도가 올라간다는 보고도 있다¹⁷⁾. 또한 최근 치료제로 쓰이는 migalastat제제가 동물 실험에서는 불임의 위험성이 올라간다고 되어 있지만 아직 사람에서의 연구에서는 연관성이 보고된 바는 없다¹⁸⁾.

5) 당원병(Glycogen storage disorder)

당원병에서 다낭성난소증후군(Polycystic ovary syndrome; PCOS)은 1형과 3형 당원병에서 많이 동반되는 내분비계 이상이며 주로 고인슐린혈증과 관련되어 나타난다¹⁹⁾. 하지만 대부분의 여자환자에서 임신에 성공하였다는 보고가 있다. 혈당의 대사과정이 난소의 병태생리학적 인 발달에 영향을 주어 사춘기 지연과 성장지연, 저신장이 동반된다는 보고들이 있다²⁰⁾.

6) 윌슨병(Wilson disease)

윌슨병에서는 만성적인 간질환으로 인한 저생식샘자극호르몬 생식샘저하증(hypogonadotropic hypogonadism)이 많이 생기며 더불어 과도한 sex hormone binding globulin의 생성과 프로락틴의 증가가 Leydig cell의 기능을 억제하여 생식샘 기능저하가 나타난다고 알려져 있다^{21,22)}.

2. 갑상선이상

1) 미토콘드리아 질환(Mitochondrial disorder)

미토콘드리아 질환들은 신체의 모든 부분에 영향을 주고 다양한 증상이 나타나는 것으로 알려져 있다. 그 중에서도 당뇨와 함께 갑상선이상이가 많이 동반되는 것으로 보고된다. 하지만 아직까지 명확한 병태 생리 기전은 알려

져 있지 않고 adenosine triphosphate 생성이 줄어들고 oxidative stress가 여러 호르몬의 생성에 영향을 주어서 증상이 나타난다고 의심하고 있으며 최근 TANGO2와 PTRFH2 유전자 이상을 가진 미토콘드리아 질환에 대한 연구가 많이 진행되면서 갑상선이상과의 관련성이 대두되고 있다. 전체 미토콘드리아 질환의 약 7-10%에서 갑상선 이상이 나타나는 것으로 알려져 있고 주로 thyroperoxidase 과정의 문제로 발생하여 갑상선기능이 감소하고 갑상선 종대가 나타난다고 한다^{1,23,24}.

2) 당원병(Glycogen storage disorder)

많은 당원병을 가진 환자들에게서 만성 간질환이 발생하고 이와 관련하여 갑상선 질환이 생기게 된다. 특히 Ib형 당원병은 중성구감소증(neutropenia)이 자주 발생하고 이로 인해 감염, 자가면역 반응이 많이 생기면서 갑상선 자가항체가 생길 확률이 올라간다고 알려져 있다^{25,26}. 당원병에서는 특징적으로 티로글로불린 수치가 올라가고 anti-thyroperoxidase 항체 양성의 비율이 높다. 또한 free T3 수치를 직접 빌리루빈 수치가 negative correlation을 보이게 되는데 이는 만성적인 간 질환과의 연관성이 대두된다. 무증상 갑상선기능저하증(subclinical hypothyroidism)은 자주 발생하므로 당원병 환자들에게 정기적인 갑상선기능 검사는 필수적이다^{25,26}.

3) 파브리병(Fabry disease)

무증상 갑상선기능저하증은 파브리병을 가진 환자에서 매우 자주 관찰되며 효소대체요법 이후 좋아진다는 보고들이 있다. 치료를 하지 않은 파브리병 환자들의 약 30%에서 갑상선 이상을 가지는 것으로 보이는데 대부분이 자가면역항체와 관련성이 적다고 한다^{1,27}. 어떤 경우 효소대체요법을 하는 과정에서 갑상선기능항진증이 보이는 예들도 있는데 아직까지 그 기전은 알려져 있지 않지만 ERT전에 확인이 필요하다¹⁶.

3. 인슐린 조절 장애

많은 선천성대사질환들에서 당뇨가 동반되는데 이는 인슐린의 분비 부족, 인슐린 저항성 증가가 관련되는데 주로 대사물질이 간이나 근육에 영향을 미치고 에스트로

겐의 부족이 관련된다^{1,28}. 직접적으로 인슐린을 분비하는 췌장의 베타 세포의 기능 저하를 동반하거나 유기산 대사 장애처럼 케톤성 산혈증이 유발하는 췌장염으로 인하여 발생하게 된다^{29,30}.

1) 당원병(Glycogen storage disorder)

선천성대사질환들 중에서 대표적인 에너지 대사의 문제가 있는 질환이 당원병이며 관련하여 많은 내분비계통의 증상이 나타난다. 글리코겐이 많이 축적되는 것이 이 질환의 특징으로, 췌장이나 난소에 많이 축적이 되고 나서 2차적으로 당을 이용하는 과정에 문제가 발생한다. 또한 당원병의 아형마다 차이가 있지만 근육이나 간에서 글리코겐을 합성, 분해, 이용에 문제가 생기게 되면서 짧은 금식 시기에도 쉽게 저혈당에 빠지게 된다^{1,31,32}.

식사 이후 고혈당으로 보이는 경우는 주로 성인 당원병 환자에서 나타나는데 이러한 모습은 반복되는 췌장의 염증과 중성지방의 증가와 관련이 있고 이러한 경우 인슐린을 분비하는 과정에 영향을 주게 되는데 주로 GLUT2 수용체에 영향을 주어서 인슐린 분비를 줄이게 된다. 또한 근육과 간에서의 인슐린 저항성을 올리게 되면서 당뇨가 발생한다³².

당원병 1, 3형에서 당뇨의 발생이 흔하고 5형(McArdle syndrome)에서도 약 30%에서 혈당 상승이 보인다고 한다^{31,32}.

2) 미토콘드리아 질환(Mitochondrial disorder)

미토콘드리아질환의 약 2-5%에서 2형 당뇨를 가진다는 보고가 있고 주로는 사춘기, 혹은 그 전 나이부터 발생하는 데 췌장의 베타 세포의 손상으로 인해 나타난다. 미토콘드리아 질환에 동반되는 당뇨는 특징적인 발생기전이 있는데 ATP 결핍으로 인해 췌장 손상으로 생기는데 당 조절 과정에서의 ATP 부족은 정상 세포의 기능을 하지 못하게 하고 세포의 죽음을 가져오고 이러한 과정이 포타슘 채널을 닫게 되고 이로 인해 인슐린 분비를 줄이게 된다^{1,33-36}. 또한 인슐린 과민도가 근육과 간에서 줄어들고 결론적으로 인슐린 요구량이 늘게 되면서 케톤성산혈증이 동반된다. 평균적인 당뇨환자들에 비하여 단백질과 신장기능 이상이 더 많이 생긴다고 보고된다^{33,36}.

3) 선천성 당화이상질환(Congenital disorders of glycosylation; CDG)

CDG의 경우 아직 국내의 보고는 많지는 않지만 혈당 이상과 성장 이상을 보이는 대표적인 선천성유전대사질환이다. 최근 연구에서는 고인슐린혈증을 동반하여 발생하는 저혈당이 자주 일어난다고 알려져 있다³⁷⁾. 자주 식사를 하게 되면서 저혈당을 줄이게 되지만 인슐린 수치가 올라가고 counter regulator hormonal response (cortisol low)가 생기고 글리코젠을 이용하는 능력의 부족으로 자주 혈당이 떨어지게 된다. 대부분 보존적 치료로 유지가 되지만 가끔 diaxozide 같은 약을 사용하기도 한다³⁸⁾.

4) 알스트롬 병(Alstrom disease)

알스트롬병은 ALMS1 유전자의 돌연변이로 발생하는 드문 질환으로 시력, 청력의 문제, 청소년기의 비만, 당뇨 그리고 이후 연령에서 서서히 진행되는 신장기능 장애를 특징으로 한다. 심근의 이상, 피부 이상이 나타나기도 하는데 전세계적으로 현재 150여 케이스만이 보고되고 있다. ALMS1 단백질은 ciliated cell의 centrosome과 basal body를 구성하고 있는 요소로 이 부분의 이상으로 이해 키가 작고 청력이상, 시력 이상 등이 동반되며 주로 인슐린 저항성으로 인한 당뇨가 주로 16세 이전에 발병하고 다낭성 난소증후군과 다모증이 여자환자에서 보인다³⁹⁾.

결 론

선천성 유전대사질환들은 매우 드물지만 최근 발전된 스크리닝 검사, 유전자 검사로 조기 진단되는 환자들이 많아졌다. 초기 증상으로 내분비계통의 문제가 보여서 진단되는 경우도 있긴 하지만 대부분은 신생아, 어린 청소년기 보다 사춘기 시기, 성인시기에 발생하는 경우가 더 많다. 발달지연, 경련, 신경학적인 이상들에 비해 생명에 영향을 줄 정도로 심각하진 않아도 당뇨, 비만, 갑상선 질환, 불임, 호르몬 이상으로 인한 뼈의 문제 등은 삶의 질 측면에서 중요한 이슈가 될 수 있어서 지속적인 관심과 검사를 하는 것이 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Vantyghem MC, Dobbelaere D, Mention K, Wemeau JL, Saudubray JM, Douillard C. Endocrine manifestations related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:11.
- 2) Buretić-Tomljanović A, Vlastelić I, Radojčić Badovinac A, Starcević-Cizmarević N, Nadalin S, Ristić S. The impact of hemochromatosis mutations and transferrin genotype on gonadotropin serum levels in infertile men. *Fertil Steril* 2009;91:1793-800.
- 3) Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child* 2006;91:896-9.
- 4) Polgreen LE, Chahla S, Miller W, Rothman S, Tolar J, Kivisto T, et al. Early diagnosis of cerebral X-linked adrenoleukodystrophy in boys with Addison's disease improves survival and neurological outcomes. *Eur J Pediatr* 2011;170:1049-54.
- 5) Stępień KM, Hendriksz CJ. The principles of the transition process from paediatric to adult services in inborn errors of metabolism—own experience. *Dev Period Med* 2015;19:523-7.
- 6) Baschant U, Altamura S, Steele-Perkins P, Muckenthaler MU, Spasić MV, Hofbauer LC, et al. Iron effects versus metabolic alterations in hereditary hemochromatosis driven bone loss. *Trends Endocrinol Metab* 2022;33:652-63.
- 7) McDermott JH, Walsh CH. Hypogonadism in hereditary hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2451-5.
- 8) López-Erauskin J, Fourcade S, Galino J, Ruiz M, Schlüter A, Naudi A, et al. Antioxidants halt axonal degeneration in a mouse model of X-adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 2011;70:84-92.
- 9) Wang Y, Busin R, Reeves C, Bezman L, Raymond G, Toomer CJ, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: ABCD1 de novo mutations and mosaicism. *Mol Genet Metab* 2011;104:160-6.
- 10) Rattay TW, Rautenberg M, Söhn AS, Hengel H, Träschütz A, Röben B, et al. Defining diagnostic cutoffs in neurological patients for serum very long chain fatty acids (VLCFA) in genetically confirmed X-Adrenoleukodystrophy. *Sci Rep* 2020;10:15093.
- 11) Colhoun HO, Rubio Gozalbo EM, Bosch AM, Knerr I, Dawson C, Brady J, et al. Fertility in classical galactosaemia, a study of N-glycan, hormonal and inflammatory gene interactions. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:164.
- 12) Demirbas D, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Berry GT. Hereditary galactosemia. *Metabolism* 2018;83:188-96.

- 13) Thakur M, Feldman G, Puscheck EE. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:3-16.
- 14) Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, Burnyte B, Coelho AI, Cassiman D, et al. The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:86.
- 15) Gubbels CS, Welt CK, Dumoulin JC, Robben SG, Gordon CM, Dunselman GA, et al. The male reproductive system in classic galactosemia: cryptorchidism and low semen volume. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:779-86.
- 16) Faggiano A, Pisani A, Milone F, Gaccione M, Filippella M, Santoro A, et al. Endocrine dysfunction in patients with Fabry disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4319-25.
- 17) Lacombe D, Germain DP, Papaxanthos-Roche A. [Azoospermia as a new feature of Fabry disease]. *Rev Med Interne* 2010;31 Suppl 2:S214-6.
- 18) Amicus Therapeutics. Galafold™ (migalastat) capsules, for oral use: US prescribing information; 2018 [Internet]. 2019 [cited Accessed 29 Nov 2019].
- 19) Lee PJ, Patel A, Hindmarsh PC, Mowat AP, Leonard JV. The prevalence of polycystic ovaries in the hepatic glycogen storage diseases: its association with hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:601-6.
- 20) Sechi A, Deroma L, Lapolla A, Paci S, Melis D, Burlina A, et al. Fertility and pregnancy in women affected by glycogen storage disease type I, results of a multi-center Italian study. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:83-9.
- 21) Kaushansky A, Frydman M, Kaufman H, Homburg R. Endocrine studies of the ovulatory disturbances in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Fertil Steril* 1987;47:270-3.
- 22) Kapoor N, Shetty S, Thomas N, Paul TV. Wilson's disease: An endocrine revelation. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18:855-7.
- 23) Chow J, Rahman J, Achermann JC, Dattani MT, Rahman S. Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:92-104.
- 24) Al-Gadi IS, Haas RH, Falk MJ, Goldstein A, McCormack SE. Endocrine Disorders in Primary Mitochondrial Disease. *J Endocr Soc* 2018;2:361-73.
- 25) Ön Ş, Acar S, Demir K, Abacı A, Öztürk Y, Kahveci Çelik S, et al. Evaluation of Thyroid Function Tests in Children with Chronic Liver Diseases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020;12:143-9.
- 26) Rossi A, Simeoli C, Salerno M, Ferrigno R, Della Casa R, Colao A, et al. Imbalanced cortisol concentrations in glycogen storage disease type I: evidence for a possible link between endocrine regulation and metabolic derangement. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:99.
- 27) Dutra-Clarke M, Tapia D, Curtin E, Rüniger D, Lee GK, Lakatos A, et al. Variable clinical features of patients with Fabry disease and outcome of enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab Rep* 2021;26:100700.
- 28) Saudubray JM, Sedel F. [Inborn errors of metabolism in adults]. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009;70:14-24.
- 29) Erdem E, Cayonu N, Uysalol E, Yildirmak ZY. Chronic intermittent form of isovaleric acidemia mimicking diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:503-5.
- 30) Marquard J, El Scheich T, Klee D, Schmitt M, Meissner T, Mayatepek E, et al. Chronic pancreatitis in branched-chain organic acidurias—a case of methylmalonic aciduria and an overview of the literature. *Eur J Pediatr* 2011;170:241-5.
- 31) Oki Y, Okubo M, Tanaka S, Nakanishi K, Kobayashi T, Murase T. Diabetes mellitus secondary to glycogen storage disease type III. *Diabet Med* 2000;17:810-2.
- 32) Ismail H. Glycogen storage disease type III presenting with secondary diabetes and managed with insulin: a case report. *Cases J* 2009;2:6891.
- 33) Karicheva OZ, Kolesnikova OA, Schirtz T, Vysokikh MY, Mager-Heckel AM, Lombès A, et al. Correction of the consequences of mitochondrial 3243A>G mutation in the MT-TL1 gene causing the MELAS syndrome by tRNA import into mitochondria. *Nucleic Acids Res* 2011;39:8173-86.
- 34) Laloi-Michelin M, Meas T, Ambonville C, Bellanné-Chantelot C, Beaufile S, Massin P, et al. The clinical variability of maternally inherited diabetes and deafness is associated with the degree of heteroplasmy in blood leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3025-30.
- 35) Lightfoot YL, Chen J, Mathews CE. Role of the mitochondria in immune-mediated apoptotic death of the human pancreatic β cell line β Lox5. *PLoS One* 2011;6:e20617.
- 36) Lindroos MM, Majamaa K, Tura A, Mari A, Kallioikoski KK, Taittonen MT, et al. m.3243A>G mutation in mitochondrial DNA leads to decreased insulin sensitivity in skeletal muscle and to progressive beta-cell dysfunction. *Diabetes* 2009;58:543-9.
- 37) Moravej H, Altassan R, Jaeken J, Enns GM, Ellaway C, Balasubramanian S, et al. Hypoglycemia in CDG patients due to PMM2 mutations: Follow up on hyperinsulinemic patients. *JIMD Rep* 2020;51:76-81.
- 38) Zeevaert R, Scalais E, Muino Mosquera L, De Meirleir L, De Beaufort C, Witsch M, et al. PGM1 deficiency

diagnosed during an endocrine work-up of low IGF-1 mediated growth failure. *Acta Clin Belg* 2016;71:435-7.

39) Marshall JD, Bronson RT, Collin GB, Nordstrom AD, Maffei P, Paisey RB, et al. New Alström syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. *Arch Intern Med* 2005;165:675-83.