

## 인슐린 결핍성 당뇨병으로 발현한 MELAS증후군 1예

충북대학교 의과대학 내과학교실

정희석 · 강지영 · 김 현 · 이규호 · 이달식 · 최관용 · 오태근 · 전현정

### A Case of MELAS Syndrome Manifested by Insulin-deficient Diabetes Mellitus

Hee Seog Jeong, Ji Young Kang, Hyun Kim, Kyu Ho Lee, Dal Sic Lee,  
Guan Yong Choi, Tae Geun Oh, Hyen Jeong Jeon

*Department of Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine*

#### ABSTRACT

MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) syndrome is characterized by stroke-like episodes before the age of 40, encephalopathy, seizures, dementia and lactic acidosis, and is caused by mutations in mitochondrial DNA. Diabetes mellitus and cardiac involvement are also frequently seen in MELAS syndrome. It is a classic mitochondrial disorder that shows a slow, chronic, progressive course, and presents with multiple organ involvement including the central nervous system, skeletal muscle, eye, cardiac muscle and gastrointestinal system.

Here, we report a case of 33 year-old woman with insulin-deficient diabetes mellitus and sensorineural hearing loss experiencing repeated stroke-like episodes. MELAS syndrome with an A3243G point mutation was confirmed by mitochondrial DNA sequencing analysis. (**J Korean Endocr Soc 23:444-449, 2008**)

**Key Words:** diabetes mellitus, MELAS syndrome, mitochondrial disease

#### 서 론

MELAS증후군(mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes)은 반복적인 뇌졸중양 발작, 간질, 편두통을 특징으로 하는 사립체 뇌근육병증으로 1984년 Pavlaskis 등[1]에 의해 처음 보고되었다. 뇌근육병증이 발현되는 사립체 유전자 질환으로는 MELAS 증후군 이외에도 Kearns-Sayer증후군(KS syndrome), MERRF 증후군(myoclonus and epilepsy with ragged red fibers), MNGIE증후군(mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy) 등이 보고되어 있다[2]. MELAS증후군은 대부분 모계유전을 하지만, 최근에는 산발적, 비유전적인 돌연변이에 의한 유전방식도 보고되어 있는데 약 80%에서 A3243G 사립체 DNA (mtDNA) 돌연변이에 의하며 이외에

도 T3271C, C3256T, T3250C, A3260G mt DNA 돌연변이가 알려져 있다[3,4]. 사립체 유전자 질환은 사립체 기능 이상 정도에 따라 임상 양상이 다양하게 나타나는데, 사립체를 가지고 있는 모든 세포와 장기에서 증상이 나타날 수 있으나 특히 산소와 에너지 요구량이 높은 조직인 중추신경계와 근육, 심장, 내분비 기관에서 질환의 증상이 우선적으로 발생한다. 내분비 질환은 뇌하수체, 갑상선 및 부신 등의 장기보다 내분비 체계의 기능이 고갈되어, 당뇨병이 주로 발병하는 것으로 알려져 있다. MELAS증후군으로 인한 췌장 베타세포의 에너지 대사 결함과 이로 인한 당뇨병은 전체 당뇨병의 원인 중 약 0.15%를 차지하는 것으로 알려져 있다[5].

이에 저자들은 제1형 당뇨병 또는 인슐린 결핍성 당뇨병으로 진단되어 장기간 치료 받아오던 환자에서 최근 뇌졸중 양 발작이 발생한 것을 계기로 유전학 검사를 통해 MELAS 증후군 1예를 진단하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수일자: 2008년 7월 01일

통과일자: 2008년 10월 13일

책임저자: 전현정, 충북대학교 의과대학 내과학교실

## 증 례

**환 자:** 33세 여자

**주 소:** 하지 위약감과 보행 곤란

**현병력:** 내원 7일 전부터 시력 감퇴와 어지러움이 발생하였고, 내원 5일 전부터 상기 증상과 더불어 하지 위약감으로 인한 보행 곤란과 두통을 호소하며 응급실로 내원하였다.

**과거력:** 만산질식분만 되었으며, 출생 시 체중은 알 수 없었으나, 특이한 주산기 문제는 없었으며, 유소아기 동안은 비교적 정상적으로 발육하였다. 고혈압, 결핵, 간염 등의 병력은 없었으며, 17년 전 인슐린 결핍성 당뇨병을 진단 받은 후, 인슐린으로 혈당을 조절하여 왔으며, 10년 전 감각신경성 난청을 진단 받고 현재 보청기를 착용하고 있었다. 또한 내원 4년 전에 원인불명의 뇌경색이 발생하여 현재까지 항응고제를 복용하고 있었다.

**월경력:** 2~3달 간격으로 일정하지 않으며, 패드 2~3개 정도로 4~5일 정도 월경함.

**가족력:** 고모 2명이 제2형 당뇨병으로 치료 중이었으나, 경련성 질환 및 근질환의 특이한 병력을 가진 가족력은 없었다. 언니가 1명 있었으며 건강하였다.

**사회력:** 특이사항 없음

**신체검사 소견:** 환자의 신장은 149 cm, 체중은 45 kg였다. 내원 당시 혈압 110/80 mmHg, 맥박수 78회/분, 호흡수 19회/분, 체온 36.7°C이었으며, 급성병색을 보였다. 두경부, 흉부, 복부 신체검사에서 이상 소견은 없었다. 신경학적 검사에서 의식은 명료하였으며, 상지의 감각기능 및 운동능력은 정상이었다. 하지의 감각기능은 양호하였지만 운동능력은 감소되었다.

**검사실 소견:** 말초 혈액검사에서 백혈구  $6,460/\text{mm}^3$ , 혈색소 11.3 g/dL, 혈소판  $396,000/\text{mm}^3$ 이었고, 동맥혈 가스 검사에서 수치는 pH 7.201,  $\text{pCO}_2$  30 mmHg,  $\text{pO}_2$  98 mmHg,  $\text{HCO}_3^-$  17.8 mmol/L이었으며, 혈청 젖산(lactate)이 6.3

mmol/L로 상승되어 있었으나, 케톤체는 음성이었다. 또한 혈청 생화학검사에서 공복 혈당이 247 mg/dL, 식후 혈당이 312 mg/dL, 당화혈색소는 10.8%로 상승되어 있었으며, 공복 C-펩타이드는 0.18 ng/mL (1.06~3.53)로 감소되어 있었다. 혈액요소질소 5 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 알부민 3.2 g/dL, 아스파르트산아미노전이효소(AST) 25 IU/L, 알라닌아미노전이효소(ALT) 8 IU/L, 로 측정되었다. 소변검사에서 포도당 3+, 케톤체 1+이었다. 총  $\text{T}_3$  53.3 ng/dL (참고치 60~190), 유리  $\text{T}_4$  1.24 ng/dL (참고치 0.89~1.79), 갑상선자극호르몬(TSH) 2.34 uIU/mL (참고치 0.17~4.05)로 측정되었다.

**청력 검사:** 양측 감각신경성 난청 소견을 보였다.

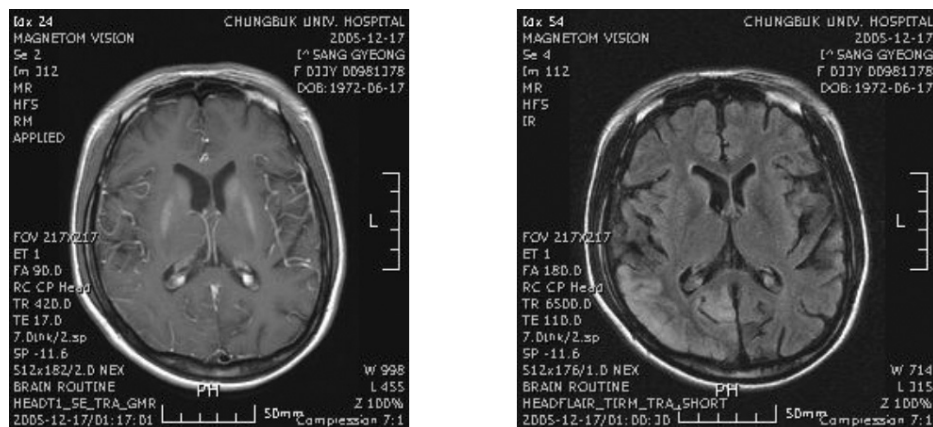
**안과 검사:** 증식성 망막병증이 관찰되었으며, 시야검사에서 좌측 동측반맹(homonymous hemianopsia) 소견이 관찰되었다.

**뇌파 검사:** 저전압부터 중간 크기 전압까지 다양한 크기를 보이는 단독 예파 혹은 서파가 우측 대뇌 후반부에서 반복적으로 관찰되었고, 이와 함께 모든 전위에서 많은 양의 서파가 관찰되었는데, 저전압이거나 중간 크기 전압들이 불규칙하게 섞여 나타났다.

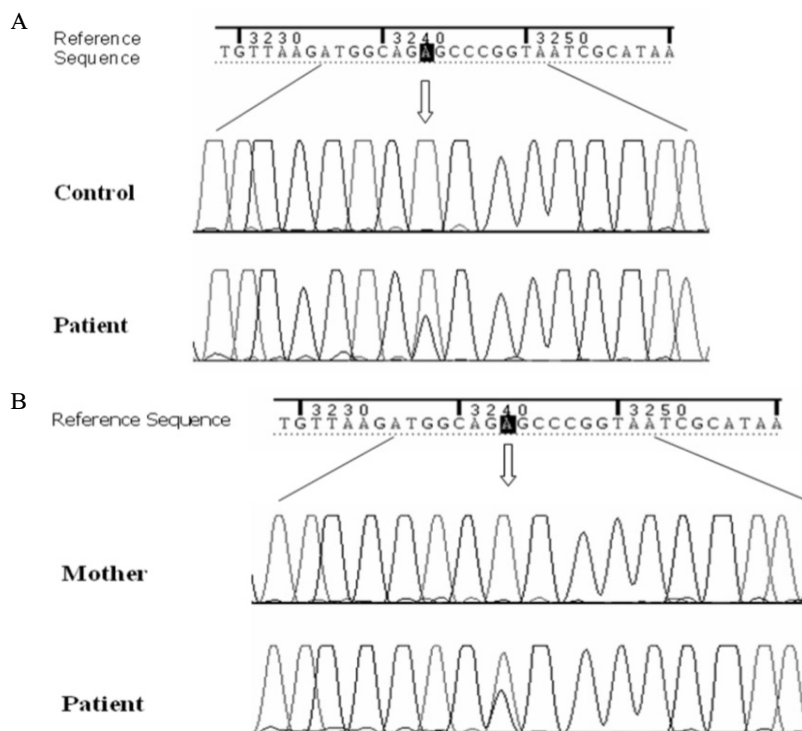
**방사선 검사:** 뇌 자기공명영상 촬영에서 양측 미상핵, 피각, 좌측 담창구, 좌측 시상하부에 석회화 소견을 보였으며, 전반적으로 경증의 미만성 뇌위축이 관찰되었다(Fig. 1).

**유전자 검사:** 말초 혈액 백혈구의 DNA를 추출한 후 자동염기분석기(ABI prism, Perkin Elmer, Foster city, CA)를 이용하여 염기 순서를 분석하였다. MELAS 증후군의 주요 돌연변이인 M 3243 A > G가 관찰되었으며, 정상 대립유전자(allele)인 3243G가 함께 관찰되는 heteroplasmy 양상을 보였다(Fig. 2A). 유전 양상을 살펴보기 위해 어머니의 DNA 염기 순서를 함께 분석하였으며, 돌연변이는 관찰되지 않았다(Fig. 2B).

**치료 및 경과:** 임상 양상과 유전학적 검사로 MELAS증후



**Fig. 1.** Brain MRI shows diffuse cerebral atrophy and non-enhancing high signal intensity in both caudate nucleus, putamen, globus pallidus and hypothalamus.



**Fig. 2.** A. Direct sequencing of mitochondrial DNA demonstrates a heteroplasmic A to G transition at nucleotide 3243 in the mitochondrial gene MTTL1 encoding tRNA<sup>Leu(UUR)</sup>. B. Direct sequencing of the mitochondrial gene MTTL1 encoding tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> demonstrates a heteroplasmic A to G transition at nucleotide 3243 in the patient. Her mother has wild type sequence suggesting a somatic mosaicism.

군으로 진단하였으며, 인슐린과 항응고제 용량 조절 후 외래에서 통원 치료를 하였다. 외래에서 시행한 추적 검사에서 대사성 산증은 호전되었다. 퇴원 6개월 후, 환자는 다시 우측 상지 위약감을 주소로 내원하여 시행한 뇌 자기공명영상 촬영에서 뇌경색 재발이 확인되었다. 환자는 다시 입원하여 항응고제 용량을 재조정 한 후 외래 통원 치료 중이다. 환자의 자매에 대해서는 검사를 시행하지 않은 상태로 환자 및 가족에게 MELAS증후군에 대한 유전학적 검사를 권유하였다.

## 고 찰

사립체 DNA는 16,569개의 뉴클레오티드를 가지는 원형 분자로 2개의 rRNA와 22개의 tRNA, 그리고 산화적 인산화 과정에 관여하는 13개의 효소를 부호화하는 37개의 유전자로 구성되어 있다[6]. 사립체 DNA는 반감기가 매우 짧으며, 히스톤 단백질에 의해 보호받지 못하고, 세포 내 산소의 약 90%를 소비하는 과정에서 과산화물에 대한 노출이 많기 때문에 핵 DNA에 비해 유리 라디칼 등의 환경 인자에 의한 변이율이 높다고 알려져 있다[7]. 사립체는 세포 내 호흡과 에너지 대사에 중요한 세포기관으로 대부분의 세포와 장기

에 분포되어 있어, 사립체 질환의 임상적 질병의 발현은 초기 배아 형성기부터 성인기에 이르기까지 다양한 시기에 나타날 수 있고, 한 개 또는 여러 기관을 침범하는 임상 양상의 이질성 등이 중요한 특징이다. 이러한 임상 양상의 다양성은 heteroplasmy의 정도와 돌연변이가 각각의 조직에서 나타나는 생화학적 발현에 대한 역치의 차이, 그리고 핵 유전자와 사립체 유전자 사이의 조절 효과 때문인 것으로 생각되고 있다[8,9].

MELAS증후군의 유전방식은 대부분 모계 유전방식을 취하고 있으나, 일부에서는 모계 유전방식에 의하지 않고 산발적으로 나타나기도 한다. 본 증례에서는 MELAS증후군에서 가장 많이 관찰되는 M 3243 A > G이 관찰되었으며, 정상 allele인 3243G가 함께 관찰되는 heteroplasmy 양상을 보였다. MELAS증후군의 모계 유전 여부를 확인하기 위해, 어머니의 DNA 염기서열 분석을 함께 하였는데(Fig. 2B) 어머니는 돌연변이가 관찰되지 않았다. 따라서 본 증례의 경우는 점 돌연변이가 모계로부터 유전된 것이 아니고 환자에게서 새로이 발생한 것으로 생각된다. 국내에서 발표된 보고에서, 정 등[13]은 환자의 어머니와 언니에게서 A3243G 점돌연변이를 관찰하였고, 최 등[15]은 환자의 어머니와 4 남매에게서 동일한 A3243G 점돌연변이를 관찰하여, 모계유전의 의한 방식이 2예에서 확인되었다.

사립체 질환 특징 중의 하나는 다양한 임상 양상의 발현으로, 어느 장기에서나 증상이 유발될 수 있으며, 특히 ATP 의존도가 높은 즉, 산소요구량과 에너지 요구량이 높은 조직에서 우선적으로 증상이 발현된다. 중추신경계와 근육, 심장, 내분비 기관이 대표적으로, 대부분의 사립체 질환이 중추신경계 증상 발현이 다른 장기와 조직의 임상 양상에 비해 우세하다. 본 증례에서는 인슐린 결핍성 당뇨병과 감각신경성 난청, 반복적인 뇌졸중양 발작 등 전형적인 MELAS증후군의 임상 양상이 나타났는데, 각각의 증상이 시간 간격을 두고 발현되었다. MELAS증후군에서 가장 흔히 나타나는 중추신경계 증상은 두통과 복통을 호소하며, 의식소실도 흔히 관찰된다. 85%에서는 경련이 나타나며, 일부에서는 치매증상으로 나타나기도 한다. 시력 손상 및 반신마비 등이 동반되기도 하며, 25%에서는 청력소실 및 감퇴가 있다. 뇌졸중양 발작은 15세 이전에 나타나기도 하며, 대부분 40세 이전에 나타나지만, 일부에서는 60세 전후에서도 나타날 수 있어, 고령 환자에서 만약 뇌졸중과 상술한 여러 가지 증상이 같이 동반된다면 MELAS증후군을 의심하여 볼 수도 있다. 이러한 뇌졸중양 발작은 증상과 병변의 혈관 경계가 정확히 맞지 않는 것이 특징이다. 본 증례에서도 4년 전 뇌졸중 발생 시, 우측 상지, 하지 마비로 왔으나 경색 부위는 임상 양상과는 전혀 다른 위치에 발생하였으며, 퇴원 이후 발생한 우측 상지 위약감과 뇌경색 부위 역시 일치하지 않았다. 뇌졸중양 발작은 혈관 내피세포의 대사이상에 의해 작은 혈관 폐색에 의한 이차적 신경손상과 사립체 기능이상에 따른 무산소대사가 일어나 이로 인한 대사성 산증에 의한 신경손상이 복합적으로 작용하여 나타나는 것으로 추정된다[10].

김 등[12]은 심근을 침범한 MELAS증후군 1예를 보고하였는데, 본 증례에서는 흉부 단순 촬영에서 심비대는 보이지 않았고, 심장초음파 검사에서도 특이 사항이 관찰되지 않아, 심근 침범은 없는 것으로 생각하였다. 그러나, MELAS증후군의 임상 양상이 동시에 발현되는 것이 아니며, 본 증례에서도 인슐린 결핍 당뇨병을 17년 전에 진단 받고, 청력 소실이 10년 전 발생, 뇌졸중양 발작이 4년 전에 발생되었기 때문에, 심근 침범 여부에 대해서는 향후 지속적인 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다. MELAS증후군의 혈액 검사 시 특징적으로 대사성 산증이 관찰되며, 혈청 크레아틴 키나제가 2배 이상 상승하기도 한다. 특히 당뇨병이나 신경계 증상이 동반된 경우에서 비교적 흔히 관찰되는데, 본 증례에서는 대사성 산증은 관찰되었으나 혈청 크레아틴 키나제 상승은 관찰되지 않았는데 이는 심근 침범이 없었기 때문에 혈중 크레아틴 키나제 상승이 관찰되지 않은 것으로 생각된다.

정 등[13]은 당뇨병성 케톤산증으로 발현된 MELAS증후군 1예를 보고하였는데, 기저 C-펩타이드 농도가 0.26 nmol/L인 것으로 미루어 인슐린 결핍성 또는 인슐린의존형 당뇨병의 임상 양상인 것으로 생각된다. 본 증례는 인슐린

결핍성 당뇨병을 진단 후 인슐린 치료 중으로 케톤산증 발생 병력은 없었다. 저자들의 생각으로는 케톤산증으로 발현한 당뇨병 환자에서 당뇨병 환자에서 당뇨병의 원인이 사립체 유전자 돌연변이일 가능성은 매우 희박하지만 다양하고 매우 많은 당뇨병 환자를 접하는 임상 의사들은 이의 가능성을 염두에 두어야 할 것이다.

이 등[14]은 MELAS증후군 환자에서 발견된 시신경병증 1예를 보고하였는데 MELAS증후군에서 시신경 손상을 동반하는 경우는 매우 드물다. 본 증례에서는 호소하는 안증상에 대하여 안과적 검진을 하였는데 증식성 망막병증이 관찰되었으며, 시야 검사에서 좌측 동측반맹 소견이 관찰되었다. 증식성 망막병증은 당뇨병성 망막병증에 해당하는 소견이지만 좌측 동측반맹이 MELAS증후군과 직접 관계된 시신경병증인지는 불분명하다.

췌장의 베타세포는 산소의존도가 높은 세포로서 특히 산화적 인산화는 세포의 인슐린 합성과 분비에 중요한 역할을 수행하는 점을 감안할 때 사립체 기능에 이상이 있는 MELAS 증후군에서 당뇨병이 자주 동반되는 병인적 인과 관계를 추측하여 볼 수 있다[5]. 본 증례의 당뇨병 병형은 최근까지 비자가면역성 제1형 당뇨병으로 간주되어 인슐린 치료를 하여 왔었다. 국내에 보고된 당뇨병이 발현된 MELAS증후군 임상 증례들을 고찰하여 보면 제2형 당뇨병으로 표시한 예가 1예[11], 인슐린 비의존형으로 추정되는 예가 1예[16], 인슐린 의존형 또는 결핍성인 경우가 3예[13,15,17]였다(Table 1). MELAS증후군에서 발생하는 당뇨병은 특정한 형태의 당뇨병이 발생하기 보다는, 췌장 베타세포에서 정상 유전자를 가진 사립체와 돌연변이를 가진 사립체의 비율 분포와 이러한 돌연변이 사립체가 어느 정도 이상의 임계질량(critical mass)에 도달하는 시기와 정도에 따라 당뇨병의 임상적 양상이 여러 가지로 나타나게 되어 원인 질환을 알기 전까지 당뇨병의 병형이 제1형, 2형 또는 1.5형의 당뇨병으로 간주되게 된다. 그러나 엄밀히 분류하자면 MELAS증후군의 당뇨병은 유전자 이상에 의한 기타형태의 당뇨병에 속하게 된다.

MELAS증후군 환자에서 원인 질환이 MELAS에 동반된 당뇨병으로 밝혀지더라도 교정이 불가능한 유전적 질환이므로 당뇨병의 치료에 있어 크게 달라질 점은 없다. 그러나 베타세포의 기능결함을 보전하는 것을 중시한다면 인슐린 치료가 권장될 것으로 생각된다.

MELAS증후군의 치료 원칙은 에너지 요구를 줄여 사립체 기능 이상에 따른 증상을 최소화 시키는 것이다. 에너지 요구가 증가되는 감염, 경련이나 대사성 산증 등에 대한 철저한 예방과 조기 치료가 필수적이다. 사립체의 인산화를 방해하는 항경련제인 phenytoin과 사립체의 단백 생성을 억제시키는 chloramphenicol, tetracycline의 사용을 금해야 한다. 따라서 환자가 경련이 발생한 경우에는 phenytoin은 금물이

**Table 1.** Korean cases of MELAS syndrome; associated symptoms, signs and diabetes mellitus

	Sex/age	Involved organ and sign	Symptom	Genetic abnormality	Diabetes mellitus	Clinical course
Yu et al. [11]	Female/41	Brain	Delusion, aggressive behavior	A3243G mtDNA mutation (+)	Type 2	Improved
Kim et al. [12]	Female/42	Left ventricular hypertrophy, pulmonary congestion, brain	Dyspnea	A3243G mtDNA mutation (-)	No	Improved
Jung et al. [13]	Female/21	upper and lower extremity proximal myopathy, brain	Mental change	A3243G mtDNA mutation (+)	Yes	Improved
Lee et al. [14]	Male/10	Optic nerve	Left homonymous hemianopsia, afferent pupillary defects	A3243G mtDNA mutation (+)	No	
Choi et al. [15]	Female/38	Left ventricular hypertrophy, pulmonary congestion, renal failure	Dyspnea	A3243G mtDNA mutation (+)	Type 2	Improved
Lee et al. [16]	Male/34	Brain	Visual hallucination, persecutory delusion	A3243G mtDNA mutation (+)	Yes	

며, dichloroacetate가 권장된다. 이외에도 L-arginine을 보충하기도 한다. 현재까지는 원인을 제거할 수 있는 치료 방법은 없는 실정이기 때문에 증상 발현 시에는 각각의 증상에 따른 대증적인 치료가 우선적이다[18,19]

MELAS 증후군 환자의 주된 사인은 주로 심 호흡부전 또는 지속적 경련에 의한다.

당뇨병은 비교적 흔한 질환이며, 또한 당뇨병에서는 청력 장애가 동반되는 경우가 많고 특히 고령의 제2형 당뇨병 환자에서 청력 장애가 동반한 경우에는 사립체 질환을 의심하기는 상당히 어렵다. 사립체 질환은 모계 유전을 하는 경우가 많고, 중추신경계 증상이 주로 나타날 수 있기 때문에 철저한 병력과 가족력을 조사하여 MELAS 증후군을 초기에 진단하는 것이 환자의 치료와 예후에 중요할 것으로 생각된다.

## 요 약

MELAS증후군(mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes)은 반복적인 뇌졸중양 발작, 간질, 편두통을 특징으로 하는 사립체 뇌근육병증 등 다양한 임상 양상으로 나타날 수 있는 대표적인 사립체 질환 중의 하나이다. MELAS증후군은 다른 사립체 돌연변이와 마찬가지로, 개체의 모든 기관을 침범할 수 있으며, 임상 양상도 다양하고, 당뇨병의 발생빈도가 높으며, 치명적인 뇌졸중양 발작, 심근병증이 병발할 수 있어, 이 질환에 대한 임

상적 의심과 조기 진단이 중요하다.

본 저자는 청력소실을 동반한 인슐린 결핍 당뇨병 환자에 게서, 반복적인 뇌졸중양 발작이 동반되어 유전학 검사를 통해 MELAS 증후군 1예를 진단하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Pavlakis SG, Philips PC, Dimauro S, De vivo DC, Rowland LP: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 16:481-488, 1984
2. Shoffner JM: Maternal inheritance and the evaluation of oxidative phosphorylation diseases. *Lancet* 348: 1283-1288, 1996
3. Goto Y, Nonaka I, Horai S: A mutation in the tRNA Leu(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 348:651-653, 1990
4. Kim DS, Jung DS, Park KH, Kim IJ, Kim CM, Lee WH, Rho SK: Histochemical and molecular genetic study of MELAS and MERRF in Korean patients. *J Korean Med Sci* 17:103-112, 2002
5. Liow CW, Huang CC, Wei YH: Molecular analysis of diabetes mellitus-associated A3243G mitochondrial

- DNA mutation in Taiwanese cases. *Diabetes Res Clin Pract* 54(suppl 2):S39-S43, 2001
6. Anderson S, Bankier AT, Barrel BG, de Bruijn MHL, Coulson AR, Drouin J, Eperon IC, Nierlich DP, Roe BA, Sanger F, Schreier PH, Smith AJH, Staden R, Young IG: Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 290:457-465, 1981
  7. Gerbitz KD: Does the mitochondrial DNA play a role in the pathogenesis of diabetes? *Diabetologia* 35:1181-1186, 1992
  8. Rotig A, Bessis JL, Romero N, Cormier V, Saudubray JM, Narcy P, Lenoir G, Rustin P, Munnich A: Maternally inherited duplication of the mitochondrial genome in a syndrome of proximal tubulopathy, diabetes mellitus, and cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 50:364-370, 1992
  9. Wallace DC: Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases? *Science* 256:628-632, 1992
  10. Wang Z, Liu S, Yang Y, Yuan Y, Wu L, Qi Y, Chen Q: Detection of A3243G point mutation in mitochondrial DNA from 10 cases of MELAS. *Chin Med J* 115:995-997, 2002
  11. Yu HJ, Roh SY, Lee KE, Koh SH: A case of MELAS with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *J Korean Neurol Assoc* 25:416-418, 2007
  12. Kim WH, Lee SC, Hong GR, Rim SJ, Chung NS, Hu JH, Cho SH: A case of myocardial involvement in patient with MELAS syndrome. *Korean J Med* 67 (Suppl):S727-S731, 2004
  13. Jung SH, Kim EJ, Im SH, Choi KJ, Ko SH, Ahn YB, Song KH, Son HY, Park SK, Jun JS: A case of MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes) syndrome manifested by diabetic ketoacidosis. *J Korean Diabetes Assoc* 28:231-237, 2004
  14. Lee MW, Ahn JH, Kyung SE, Lee DC: A case of optic neuropathy associated with MELAS Syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc* 48:1297-1302, 2007
  15. Choi MH, Rhim HM, Oh KW, Kang MI, Cha BY, Lee KW, Son HY, Kang SK, Lee HC, Huh KB: A case of insulin dependent diabetes mellitus with MELAS syndrome associated with a mutation of mitochondrial DNA. *J Korean Diabetes Assoc* 23:207-214, 1999
  16. Lee JY, Jo YS, Na SJ, Ki CS, Lee KE, Kim YD: A case of MELAS with schizophrenia-like psychiatric symptoms. *J Korean Neurol Assoc* 23:830-832, 2005
  17. Lee HC, Song YD, Li HR, Park JO, Suh HC, Lee E, Lim S, Kim K, Huh K: Mitochondrial gene transfer ribonucleic acid (tRNA) Leu(UUR) 3243 and tRNA Lys 8344 mutation and diabetes mellitus in Korea. *J Clin Endocrinol Metab* 82:372-374, 1997
  18. Peterson PL: The treatment of mitochondrial myopathies and encephalopathies. *Biochem Biophys Acta* 1271:275-280, 1995
  19. Kuroda Y, Ito M, Naito E, Yokota I, Matsuda J, Saijo T, Kondo S, Yoneda Y, Miyazaki M, Mori K, Iwamoto H: Concomitant administration of sodium dichloroacetate and vitamin B1 for lactic-acidemia in children with MELAS syndrome. *J Pediatr* 131:450-452, 1997