

# 당뇨병을 잘 동반하는 유전질환

노정현

인제대학교 일산백병원 내분비대사내과

## Genetic Diseases Associated with Diabetes Mellitus

Junghyun Noh

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

### Abstract

Whereas most people with diabetes mellitus have type 1 or type 2 diabetes, there are other inherited forms of diabetes, including single-gene forms of diabetes and rare genetic syndromes. Monogenic forms of pancreatic beta cell dysfunction include maturity-onset diabetes of the young (MODY) and neonatal diabetes, with MODY being the most common form of inherited diabetes. Mitochondrial diabetes and monogenic severe insulin resistance are also inherited forms of diabetes. In addition, more than 100 genetic diseases are known to be associated with diabetes mellitus. Diagnosis of inherited diabetes has important implications for patients, allowing personalized management and screening of their relatives. This review briefly presents genetic diseases associated with diabetes mellitus.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Genetic diseases, inborn, Single-gene diabetes disorder

### 서론

당뇨병은 대부분이 1형 혹은 2형 당뇨병으로 분류되지만, 이에 해당하지 않으면서 단일 유전자의 이상이나 매우 드문 유전질환과 동반하여 당뇨병이 나타나기도 한다. 단일 유전

자 당뇨병질환(single-gene diabetes disorder)은 베타세포 기능의 장애를 일으키는 maturity-onset diabetes of the young (MODY)이 대표적이다[1]. MODY는 전체 당뇨병의 2~5%를 차지하며, 청소년이나 소아에서 주로 발생하고, 인슐린 완전결핍은 아니지만 인슐린 분비가 감소된 것

Corresponding author: Junghyun Noh

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea, E-mail: jhnoh@paik.ac.kr

Received: Jul. 31, 2017; Accepted: Aug. 7, 2017

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2017 Korean Diabetes Association

이 특징이다. 상염색체 우성 방식으로 유전되어 MODY 환자의 자녀 50%에게 유전된다. MODY 유전자를 가지고 있는 경우 모두 당뇨병이 생기는 것은 아니지만 대부분에서 당뇨병이 발생한다. 현재까지 적어도 6개 유전형의 MODY가 있는 것으로 알려졌으며, 베타세포에서 인슐린 분비에 작용하는 glucokinase 생성관련 유전자의 돌연변이에 의한 것이 있으며(MODY2), 나머지는 HNF4-alpha, HNF1-alpha, insulin promoter factor 1, HNF1-beta, NeuroD1/beta2 등과 같은 전사인자들 관련 유전자의 돌연변이에 의한 것이다(Table 1).

당뇨병은 MODY 외에도 100개 이상의 드문 유전질환과

관련이 있다고 밝혀져 있으나 그 빈도는 매우 낮아서, 유전질환에 동반되는 당뇨병은 전체 당뇨병의 1% 미만이다. 유전질환에서 발생하는 당뇨병의 병태생리는 인슐린 분비기능장애, 비만, 대사증후군, 신경질환 등과 관련이 있다고 알려져 있다. 비록 그 빈도는 낮지만, 유전적 당뇨병을 정확히 진단하는 것은 환자의 특성과 동반 유전질환을 고려한 개별 치료와 환자의 가계 구성원에 대한 유전질환 선별검사를 위해 중요하다. 이 글에서는 비교적 잘 알려진 단일유전인자 당뇨병인 MODY 외에 유전적 원인의 당뇨병과 당뇨병을 잘 동반하는 유전질환들에 대해 정리해보고자 한다.

**Table 1.** Single-gene diabetes disorders

Type of diabetes	Genes	Affected protein	Age at diabetes presentation
Maturity-onset diabetes of the young (MODY)			
MODY 1	<i>HNF4A</i>	Hepatocyte nuclear factor 4α	Adolescence to early adulthood
MODY 2	<i>GCK</i>	Glucokinase	Childhood
MODY 3	<i>TCF1</i>	Hepatic nuclear factor 1α	Adolescence to early adulthood
MODY 4	<i>IPF1 (PDX1)</i>	Insulin promoter factor 1	Early adulthood
MODY 5	<i>TCF2</i>	Hepatic nuclear factor 1β	Adolescence to early adulthood
MODY 6	<i>NeuroD1, or BETA2</i>	Neurogenic differentiation factor 1	4th decade of life
Permanent neonatal diabetes mellitus (PNDM)			
PNDM	<i>KCNJ11</i>	Kir6.2	3~6 months
PNDM	<i>ABCC8</i>	SUR1-sulfonylurea receptor 1	1~3 months
PNDM	<i>GCK</i>	Glucokinase	1 week
PNDM	<i>IPF1 (PDX1)</i>	Insulin promoter factor 1	1 week
PNDM	<i>PTF1A</i>	Pancreas transcription factor 1 A	At birth
PNDM (IPEX syndrome)	<i>FOXP3</i>	Forkhead box P3	At birth
PNDM (Wolcott-Rallison syndrome)	<i>EIF2AK3</i>	Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3	3 months
Transient neonatal diabetes mellitus (TNDM)			
TNDM	<i>ZAC/HYMAI</i>	<i>ZAC</i> : pleomorphic adenoma gene-like 1 or <i>PLAG1</i> <i>HYMAI</i> : hydatiform mole-associated and imprinted transcript	Birth to 3 months
TNDM	<i>ABCC8</i>	SUR1-sulfonylurea receptor 1	Birth to 6 months
TNDM	<i>KCNJ11</i>	Kir6.2	Birth to 6 months
TNDM	<i>HNF1 β</i>	Hepatocyte nuclear factor 1B	Birth to 6 months

## 본론

### 1. 신생아당뇨병(neonatal diabetes mellitus)

신생아당뇨병은 MODY와 함께 대표적인 단일 유전자결함에 의한 당뇨병이다(Table 1). 출생 6개월 이내 영아에서 발생하며 췌장에 대한 자가항체는 없고, 인슐린 분비기능이 감소하는 특징을 보인다[2,3]. 신생아당뇨병은 매우 드물어, 90,000~260,000 출생 중 1명에서 나타난다. 제1형 당뇨병으로 잘못 진단되기도 하지만 제1형 당뇨병은 보통 출생 6개월 이후에 발생한다. 일시적 신생아당뇨병과 영구적 신생아당뇨병의 두 타입이 있는데, 일시적인 경우에는 보통 12주 내에 소멸하고 수년 뒤에 재발할 수 있다. 증상은 빈뇨, 탈수로 나타나고 케톤산증이 생길 수 있다.

약 20개 유전자의 돌연변이가 신생아당뇨병과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 췌장 베타세포의  $K_{ATP}$  channel의 Kir6.2와 설펜요소수용체1 (SU receptor 1)을 각각 인코딩하는 *KCNJ11*, *ABCC8* 유전자의 활성 돌연변이가 가장 흔한 원인으로 알려져 있다[4,5]. 이러한 돌연변이는 인슐린 분비 감소나 완전한 결핍을 유발한다. 분자학적 방법으로 영구적 신생아당뇨병의 종류를 진단하는 것은 치료법 결정에 중요하다. 이 종류의 신생아당뇨병의 경우 고용량의 설펜요소제로 치료할 수 있다. 일부  $K_{ATP}$  channel의 돌연변이는 더 심한 정신운동 발달장애, 간질, 신생아당뇨병을 유발한다. 인슐린 유전자(*INS*)의 돌연변이는 영구적 신생아당뇨병 원인의 15% 정도를 차지한다[6]. 이 경우 케톤산증으로 발현되는 경우가 많고 인슐린치료가 필수적이지만 다른 신드롬 특색은 나타나지 않는다. *GCK* 유전자의 동종접합 혹은 복합 이종접합 비활성 돌연변이는 인슐린-의존 신생아당뇨병의 드문 원인이 된다[7].

일시적 신생아당뇨병의 가장 흔한 발병기전은 염색체 6q24 (*ZAC*, *HYMAI* 유전자)의 메틸화 결함이다. 신생아당뇨병은 주로 출생 첫 주에 발병하고 12주경에 소실되며 이중 절반은 소아기에 다시 재발하게 된다. 인슐린치료가 필요하나, 요구량은 점차적으로 감소한다. *KCNJ11*, *ABCC8*,

*INS*의 돌연변이도 일시적 신생아당뇨병으로 발현하기도 한다[3].

### 2. 미토콘드리아 당뇨병(mitochondrial diabetes)

미토콘드리아 유전체의 돌연변이는 당뇨병을 유발할 수 있다. 가장 대표적인 임상양상은 당뇨병과 청각장애를 함께 보이는 maternally inherited diabetes and deafness (MIDD)이며, 근육병증, 다른 신경증상, 심장질환, 신질환 등의 임상양상도 함께 동반할 수 있다. MIDD는 제2형 당뇨병과 감별이 어려울 수 있으며, 초기에는 경구약제에 반응하지만 점차 인슐린 분비장애가 심해지면 인슐린치료가 필요하다. 환자는 대부분 마르고 인슐린감수성은 떨어져 있지 않다. 당뇨병은 주로 35~40세에 발현하고, 청각장애는 대부분 그 전에 미리 발생한다. 청각장애가 심하지 않아서 특수검사에서만 발견되는 경우도 있다. 가장 흔한 돌연변이는 m3243A > G 점치환(point substitution)으로, 이 돌연변이는 MELAS 신드롬 (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes)을 유발하기도 한다[8]. 이 돌연변이의 진단은 미토콘드리아 유전자검사로 가능하며, 유전자 돌연변이를 가진 여성의 경우 자녀에게 돌연변이가 유전되므로 이에 대해 전문가와 상담이 필요하다.

### 3. 유전적 중증 인슐린저항성(inherited severe insulin resistance)

#### 1) 지방이상증(lipodystrophy)

지방이상증은 지방조직이 부분적 혹은 전신적으로 없는 것이 특징이다[9]. 잉여 칼로리를 지방조직에 축적할 수 없으므로 지방, 췌장, 심장막 등에 이소 지방(ectopic fat)이 증가한다. 지방이상증은 심한 인슐린저항성을 보이며, 당뇨병, 가시세포증(acanthosis), 다낭난소증후군, 지방간, 고중성지방혈증 등을 동반한다. 머리와 목에는 지방이 남아있는 경우가 많으므로 환자가 옷을 벗은 상태에서 전신의 지방조직 분포를 관찰하는 것이 진단에 매우 중요하다. 근육이 발

달한 사람과 감별이 어려울 수 있으므로 마르고 근육이 발달한 사람에서 고혈당, 심한 고중성지방혈증이나 지방간이 동반되어 있는 경우 지방이상증을 의심해 보아야 한다.

부분 지방이상증을 일으키는 가장 흔한 유전자 변이는 *LMNA*나 *PPARG* 유전자의 돌연변이이다. 사지와 엉덩이의 피하지방의 소실이 10대부터 시작된다. *LMNA* 돌연변이의 경우 머리와 목에 지방이 남아 있어 쿠싱증후군으로 오인하고 검사하는 경우가 흔하다. *PPARG* 돌연변이의 경우 초기에 심한 고혈압을 동반하는 경우가 많다. 전신 지방이상증의 경우 출생 시부터 지방조직이 소실된 것이 특징이다. 매우 드물고 대부분이 *AGPAT2*나 *BSCL2* 유전자의 열성 돌연변이에 의한 경우이다.

2) 인슐린 신호전달의 이상[disorders of insulin signaling]

인슐린 신호전달의 유전질환은 19번 염색체의 인슐린수용체 유전자(*INSR*)의 돌연변이에 의해 발생한다[10]. 여성의 경우 보통 사춘기에 다낭난소증후군, 흑색가시세포증(acanthosis nigricans), 당뇨병 등이 나타나며, 남성의 경우 성인에서 제2형 당뇨병으로 발현한다. 매우 드물게 소아에서 발생하기도 하는데(Rabson-Mendenhall syndrome), 지방간이나 고중성지방혈증 등은 없이 심한 인슐린저항성을 보이며, 성장지연, 피하지방 소실, 근육위축, 다모증 등이 함께 나타난다.

3) 치료

심한 인슐린저항성을 보이는 유전질환의 치료는 매우 어렵다. 지방이상증에서는 칼로리 및 지방섭취를 제한하는 것

**Table 2.** Genetic syndromes associated with diabetes mellitus

Name of syndromes	Genes	Inheritance	Age at diabetes presentation
<b>Obesity-related syndromes</b>			
Prader-Willi syndrome	Chromosome 15q partial deletion	Paternally inherited	Childhood to early adulthood
Laurence-Moon syndrome	<i>PNPLA6</i>	AR	Childhood to early adulthood
Bardet-Biedl syndrome	<i>BBS</i>	AR	Childhood to early adulthood
Alstrom syndrome	<i>ALMS1</i>	AR	Childhood to early adulthood
<b>Chromosomal disorders</b>			
Down syndrome	Trisomy of chromosome 21	Sporadic	Childhood to early adulthood
Klinefelter syndrome	XXY males	Sporadic	Middle age
Turner syndrome	XO females	Sporadic, maternal germ cells XO mosaicism	Adulthood
<b>Neurodegenerative disorders</b>			
Friedreich ataxia	<i>FXN</i>	AR	Early adulthood
Huntington's disease	<i>HTT</i> gene trinucleotide repeat	AD	Middle age
Myotonic dystrophy	Type 1: <i>DMPK</i> gene trinucleotide repeat Type 2: <i>ZNF9</i> gene trinucleotide repeat	AD	Adulthood
<b>Exocrine pancreas disorders</b>			
Cystic fibrosis	<i>CFTR</i>	AR	Infancy to early adulthood
Hemochromatosis	<i>HFE</i>	AR	Adulthood

AR, autosomal recessive; AD, autosomal dominant.

이 중요하다. 인슐린 감작제인 메트포르민을 사용할 수 있으며 인슐린 요구량이 높으므로 농축 인슐린을 사용하는 것이 주입량을 줄여줄 수 있어서 좋다. 랩틴 주사제가 실험적으로 사용되고 있다. 심혈관질환의 위험요인에 대해 적극적으로 치료하는 것이 중요하다.

#### 4. 당뇨병을 잘 동반하는 다른 유전질환들

유전 증후군들에서 당뇨병의 발생은 대부분 비만/인슐린 저항성과 관련이 있지만, Turner 증후군과 같은 일부 증후군에서는 췌장에 대한 자가항체가 존재하는 등의 면역기전을 통해 당뇨병이 발생한다(Table 2). 유전 증후군들의 빈도가 매우 낮기 때문에 동반되는 다른 임상양상을 주의 깊게 발견하여 종합적으로 고려해야만 진단이 늦어지지 않겠다.

##### 1) 비만과 관련된 유전질환들

비만, 인슐린저항성과 관련한 유전질환으로는 Prader-Willi 증후군, Laurence-Moon 증후군, Bardet-Biedl 증후군, Alstrom 증후군 등이 있다.

Prader-Willi 증후군은 15번 염색체의 부분 결손에 의해 발생하며 부계유전을 한다. 근육긴장저하, 저신장, 학습장애, 과식증, 고도비만, 신경정신질환 등의 임상양상을 보인다. 제2형 당뇨병은 약 25%에서 동반된다고 알려져 있으며, 소아나 성인기 초기에 주로 나타난다. Prader-Willi 증후군 환자에서 인슐린저항성을 보이지만 심한 비만에서 전형적으로 나타나는 인슐린저항성 정도보다는 덜하게 나타나고, 인슐린 분비장애도 함께 나타난다.

Laurence-Moon 증후군과 Bardet-Biedl 증후군은 이전에는 Laurence-Moon-Biedl 증후군, 혹은 Laurence-Moon-Bardet-Biedl 증후군이라고 알려졌으나 최근에는 유전장애가 같은 범위에 있지 않는 경우가 있으므로 각각 분리된 증후군으로 분류된다. 두 증후군 모두 전신의 여러 기관을 침범하는 유전질환이며, 당뇨병과 관련이 있다. Laurence-Moon 증후군은 드문 보통염색체 열성유전을 하

며, 단신, 망막색소변성, 학습 및 언어장애, 조화운동불능(ataxia), 경직하반신마비, 생식선저하증, 신장질환 및 당뇨병의 임상양상을 나타낸다. Bardet-Biedl 증후군은 비만, 시야장애, 다지증, 생식선저하증, 신장 이상, 학습장애 등의 임상양상을 보이지만 정신지체나 경직하반신마비 소견은 보이지 않는다. 두 증후군 모두 비만에 의해 당뇨병이 발생할 수 있으며 이때 당뇨병치료는 일반적인 제2형 당뇨병치료와 같다[11].

Alstrom 증후군은 매우 드물며 전 세계적으로 약 500예가 보고되었다. Bardet-Biedl 증후군과 임상양상이 유사하지만 증상이 더 일찍 발현하고, 다지증이나 생식선저하증이 나타나지 않는다. *ALMS1* 유전자의 돌연변이로 발생하며, 보통염색체 열성소질로 유전된다. 소아비만, 선천적 망막위축, 감각신경난청이 특징이며, 고중성지방혈증, 고인슐린혈증, 제2형 당뇨병 등 대사증후군의 임상양상을 보인다[12].

##### 2) 염색체질환과 당뇨병

Down 증후군, Klinefelter 증후군, Turner 증후군 등이 당뇨병을 잘 동반하는 염색체 유전질환으로 알려져 있다.

Down 증후군은 가장 흔한 선천적 유전질환이며, 산발성 21번 염색체의 세염색체(trisomy)가 원인이다. 다양한 발달장애를 보이게 되는데, 단신, 특징적인 얼굴형태(작고 둥그런 얼굴, 넓은 목, 낮은 코, 비스듬한 눈), 학습장애, 선천성 심장질환(주로 심방 혹은 심실 중벽결손), 자가면역 갑상선질환, 제1형 당뇨병, 셀리아병(celiac disease) 등의 임상양상을 보인다. 한 연구에 따르면 20대의 Down 증후군 환자에서 일반 인구에 비해 당뇨병 발생이 6배 더 높았고[13], 다른 연구에서는 일반인구에서 Down 증후군 환자는 0.09%인 반면, 제1형 당뇨병 환자에서 Down 증후군은 0.38%로 약 4.2배 높은 것으로 나타났다[14]. Down 증후군에서 발생하는 당뇨병은 주로 제1형 당뇨병이지만 노년에서는 비만과 인슐린저항성에 의한 제2형 당뇨병도 발생할 수 있다. 제1형 당뇨병이 잘 발생하는 원인은 명확히 알려지지 않았으나, 제1형 당뇨병 발생이 21번 염색체 내 유전자와 관련이 있을 가능성과[15] Down 증후군에서 나타

나는 면역세포기능 이상이 제1형 당뇨병 발생에 관여할 가능성 등으로 추측된다[16].

Klinefelter 증후군은 산발성 XXY 성염색체 유전자 이상이 원인이다. 근육이 적은 장신, 여성형유방, 생식선저하증, 인슐린저항성, 대사증후군, 제2형 당뇨병이 특징이다. Klinefelter 증후군에서 제2형 당뇨병 발생률은 명확하지 않지만, 당대사 이상(impaired glucose tolerance)은 40%에서 나타나는 것으로 보고되었다[17].

Turner 증후군은 X염색체가 1개인 XO 성염색체 유전자 이상이 원인이다. 단신, 두껍고 짧은 목, 방패형 가슴, 낮은 위치한 귀, 생식선저하증, 선천성 심장질환, 갑상선저하증, 당뇨병, 인지장애 등이 특징이다. 한 관찰연구에 따르면, 성인 Turner 증후군 환자를 15.6개월을 추적 관찰했을 때, 113명 중 7명에서 당뇨병이 발생함을 보고하여, Turner 증후군에서 당뇨병 발생이 빈번함을 증명하였다[18].

### 3) 신경질환과 당뇨병

Friedreich 운동실조증(Friedreich's ataxia), 헌팅턴병(Huntington's disease), 근육긴장퇴행위축(myotonic dystrophy) 등이 신경질환 중 당뇨병이 잘 발생하는 것으로 알려져 있다.

Friedreich 운동실조증은 염색체 9q13에 위치하는 *FXN* 유전자의 돌연변이로 발생하며, 보통염색체 열성소질로 유전된다. 근력저하, 조정능력상실, 갈지자걸음, 척추만곡증, 심장, 청력 및 시력 이상 등의 임상양상을 보인다. Friedreich 운동실조증은 체지방 증가와 인슐린저항성이 잘 동반되며, 미토콘드리아 내 frataxin 기능저하가 베타세포 기능부전을 유발한다고 알려져 있다. Friedreich 운동실조증 환자의 20%에서 내당능장애가, 10%에서 당뇨병이 발생하는 것으로 알려져 있으며, 당뇨병은 젊은 성인 시기에 발생한다[19].

헌팅턴병은 염색체 4p16에 위치하는 *HTT* 유전자의 3염기반복질환(trinucleotide repeat disorder)이며, 보통염색체 우성소질로 유전된다. 무도무정위형(Choreo-athetoid) 운동과 신경정신 이상 등의 임상증상이 나타나며, 당뇨병의

빈도가 증가하는 것으로 알려져 있으나 그 기전은 명확하지 않다[20,21].

근육긴장퇴행위축은 *DMPK* 유전자나 *ZNF9* 유전자의 3염기반복질환이며, 보통염색체 우성소질로 유전된다. 부정맥, 근육긴장증 등이 특징적인 임상양상이며 일반 인구에 비해 인슐린저항성 증가와 제2형 당뇨병 발병이 증가한다[22].

### 4) 체장에 영향을 미치는 유전질환

낭성 섬유증(cystic fibrosis)은 *CFTR* 유전자의 돌연변이로 발생하며, 보통염색체 열성소질로 유전된다. 반복적인 호흡기감염, 기관지확장증, 성장장애, 흡수장애, 남성 불임 등이 특징이며, 당뇨병이 잘 발생한다. 낭성 섬유증 관련 당뇨병(cystic fibrosis-related diabetes)은 소아의 2%, 청소년기 19%, 성인에서 40~50%의 유병률을 보인다[23,24]. 제1형과 제2형 당뇨병이 모두 나타날 수 있으며 인슐린 분비기능장애가 주 발생기전이다.

혈색소증(hemochromatosis)은 *HFE* 유전자의 돌연변이로 발생하며 보통염색체 열성소질로 유전된다. 철이 과다 흡수되고 몸에 침착하는 질환으로, 철 침착에 의해 피부 착색, 간경화, 생식선저하증, 당뇨병, 부정맥, 심부전, 부신 기능부전 등의 임상양상이 나타난다. 당뇨병은 철이 체장에 침착되어 인슐린 분비기능 저하를 유발하여 발생하며, 피부에 구릿빛 색소침착과 함께 나타나기 때문에 청동 당뇨병(bronze diabetes)이라고 불리기도 한다[25].

## 결론

단일 유전자결함에 의한 당뇨병은 비교적 잘 알려진 MODY 외에 신생아당뇨병이 있으며, 미토콘드리아 당뇨병, 지방이상증도 단일 유전자의 결함에 의해 다른 임상양상과 함께 당뇨병을 흔히 동반하게 된다. 그 외에 발생률은 매우 드문 유전질환이지만 당뇨병을 잘 동반하는 유전질환들이 있어, 이 질환들의 특성을 잘 이해하여 정확히 진단하는 것이 필요하다. 유전질환에 동반하는 당뇨병을 정확히

진단하는 것은 동반 유전질환을 고려한 개별치료와 환자의 가계 구성원에 대한 유전질환 선별검사를 위해 중요하다.

## REFERENCES

1. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345:971-80.
2. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatr Diabetes* 2006;7:352-60.
3. Naylor RN, Greeley SA, Bell GI, Philipson LH. Genetics and pathophysiology of neonatal diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2011;2:158-69.
4. Colombo C, Delvecchio M, Zecchino C, Faienza MF, Cavallo L, Barbetti F; Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. Transient neonatal diabetes mellitus is associated with a recurrent (R201H) KCNJ11 (KIR6.2) mutation. *Diabetologia* 2005;48:2439-41.
5. Babenko AP, Polak M, Cavé H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R, Bryan J, Aguilar-Bryan L, Vaxillaire M, Froguel P. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006;355:456-66.
6. Støy J, Edghill EL, Flanagan SE, Ye H, Paz VP, Pluzhnikov A, Below JE, Hayes MG, Cox NJ, Lipkind GM, Lipton RB, Greeley SA, Patch AM, Ellard S, Steiner DF, Hattersley AT, Philipson LH, Bell GI; Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:15040-4.
7. Njolstad PR, Søvik O, Cuesta-Muñoz A, Bjørkhaug L, Massa O, Barbetti F, Undlien DE, Shiota C, Magnuson MA, Molven A, Matschinsky FM, Bell GI. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001;344:1588-92.
8. Murphy R, Turnbull DM, Walker M, Hattersley AT. Clinical features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A>G mitochondrial point mutation. *Diabet Med* 2008;25:383-99.
9. Agarwal AK, Garg A. Genetic disorders of adipose tissue development, differentiation, and death. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006;7:175-99.
10. Tritos NA, Mantzoros CS. Clinical review 97: syndromes of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3025-30.
11. Iannello S, Bosco P, Cavaleri A, Camuto M, Milazzo P, Belfiore F. A review of the literature of Bardet-Biedl disease and report of three cases associated with metabolic syndrome and diagnosed after the age of fifty. *Obes Rev* 2002;3:123-35.
12. Antosik K, Borowiec M. Genetic factors of diabetes. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2016;64(Suppl 1):157-60.
13. Milunsky A, Neurath PW. Diabetes mellitus in Down's syndrome. *Arch Environ Health* 1968;17:372-6.
14. Bergholdt R, Eising S, Nerup J, Pociot F. Increased prevalence of Down's syndrome in individuals with type 1 diabetes in Denmark: a nationwide population-based study. *Diabetologia* 2006;49:1179-82.
15. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, Smyth DJ, Downes K, Plagnol V, Bailey R, Nejentsev S, Field SF, Payne F, Lowe CE, Szeszeko 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-Tîrgoviște 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;39:857-64.
16. Lima FA, Moreira-Filho CA, Ramos PL, Brentani H, Lima Lde A, Arrais M, Bento-de-Souza LC, Bento-de-Souza L, Duarte MI, Coutinho A, Carneiro-Sampaio M. Decreased AIRE expression and global thymic hypofunction in Down syndrome. *J Immunol* 2011;187:3422-30.
  17. Bojesen A, Høst C, Gravholt CH. Klinefelter's syndrome, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: the impact of body composition. *Mol Hum Reprod* 2010;16:396-401.
  18. Ibarra-Gasparini D, Altieri P, Scarano E, Perri A, Morselli-Labate AM, Pagotto U, Mazzanti L, Pasquali R, Gambineri A. New insights on diabetes in Turner syndrome: results from an observational study in adulthood. *Endocrine* 2017. doi: 10.1007/s12020-017-1336-z. [Epub ahead of print]
  19. Cnop M, Mulder H, Igoillo-Esteve M. Diabetes in Friedreich ataxia. *J Neurochem* 2013;126 Suppl 1:94-102.
  20. Podolsky S, Leopold NA, Sax DS. Increased frequency of diabetes mellitus in patients with Huntington's chorea. *Lancet* 1972;1:1356-8.
  21. Farrer LA. Diabetes mellitus in Huntington disease. *Clin Genet* 1985;27:62-7.
  22. Ørngreen MC, Arlien-Søborg P, Duno M, Hertz JM, Vissing J. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. *J Neurol* 2012;259:912-20.
  23. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1992;151:684-7.
  24. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, Robinson KA, Sabadosa KA, Stecenko A, Slovis B; CFRD Guidelines Committee. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010;33:2697-708.
  25. Pelusi C, Gasparini DI, Bianchi N, Pasquali R. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis. *J Endocrinol Invest* 2016;39:837-47.