

# Hypoglycémies métaboliques inhabituelles de l'adulte

## *Unusual metabolic hypoglycemias in adults*

C. Douillard<sup>1, 2</sup>, M.-C. Vantyghem<sup>1</sup>,  
F. Maillot<sup>3, 4, 5</sup>

<sup>1</sup> Service d'endocrinologie  
et maladies métaboliques,  
Hôpital Claude Huriez,  
CHRU de Lille.

<sup>2</sup> Centre de référence des erreurs innées  
du métabolisme,  
Hôpital Jeanne-de-Flandre, Lille.

<sup>3</sup> Service de médecine interne,  
Hôpital Bretonneau,  
CHRU de Tours.

<sup>4</sup> Université François-Rabelais,  
Tours.

<sup>5</sup> Inserm U921, Tours.

### Résumé

Les erreurs innées du métabolisme (EIMs) responsables d'hypoglycémies se révèlent principalement en période néonatale ou dans l'enfance, mais des cas sont décrits chez l'adulte. Une hypoglycémie organique, sans diagnostic après une investigation classique, doit faire évoquer la possibilité d'une EIM et conduire à pratiquer des tests métaboliques. Ces tests reposent principalement sur les dosages plasmatiques et urinaires au cours d'épreuves dynamiques (repas test, épreuve de jeûne). Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'un déficit enzymatique ou d'une mutation spécifique. Les EIMs sont des maladies rares et méconnues, mais sont souvent accessibles à un traitement.

**Mots-clés :** Erreurs innées du métabolisme – hypoglycémie – hyperinsulinisme.

### Summary

*Inborn errors of metabolism (IEMs) frequently induce hypoglycemia in the newborn period or in infancy, although some cases have been reported in adults. Negative investigations for hypoglycemia should lead to IEM screening through specialized metabolic investigations. Such tests are mainly based upon sequential measurements of plasma/urine metabolites following a test meal ingestion or during a fasting test. Diagnosis is confirmed by demonstrating enzyme deficiency or specific mutations. IEMs are rare and underdiagnosed but many of them are treatable.*

**Key-words:** *Inborn errors of metabolism – hypoglycemia – hyperinsulinism.*

### Correspondance :

**François Maillot**

Service de médecine interne  
Hôpital Bretonneau  
CHRU de Tours  
2, boulevard Tonnelé  
37044 Tours cedex 9  
maillot@med.univ-tours.fr

© 2011 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

### Introduction

Les erreurs innées du métabolisme (EIMs) sont généralement dues à un déficit d'origine génétique d'une enzyme impliquée dans le métabolisme humain, que ce soit dans les voies de synthèse ou de dégradation des composés organiques. Parfois, une voie métabolique peut être perturbée par un déficit en un cofacteur enzymatique ou un transporteur de composé organique. La classification

physiopathologique des EIMs comporte trois grands groupes :

- groupe 1 : les maladies par intoxication ;
- groupe 2 : les maladies par carence énergétique ;
- groupe 3 : les maladies par déficit de synthèse ou de catabolisme des molécules complexes.

Les deux premiers groupes correspondent, dans la plupart des cas, à des maladies du métabolisme intermédiaire,

## Hypoglycémies

dont le traitement repose sur des mesures nutritionnelles. Dans le groupe 2, les symptômes sont dus à un défaut de production ou d'utilisation de l'énergie. Un symptôme fréquemment révélateur des maladies de ce groupe est l'hypoglycémie, survenant à jeun ou à l'effort.

Les EIMs se révèlent principalement en période néonatale, ou dans l'enfance. Certaines EIMs restent létales, mais les progrès thérapeutiques de la médecine métabolique pédiatrique ont permis d'améliorer le pronostic des enfants atteints [1]. Ces patients sont pris en charge à l'adolescence et à l'âge adulte par des équipes spécialisées. Dans ce contexte de prise en charge post-pédiatrique, les hypoglycémies liées à des EIMs sont en général moins sévères que dans l'enfance. L'autre enjeu concerne l'identification des formes d'EIMs à révélation tardive, notamment dans le cadre de l'exploration d'hypoglycémies ou dans le cadre d'enquête familiale.

### Diagnostic des hypoglycémies révélatrices d'EIMs

Le médecin d'adultes qui explore une hypoglycémie a l'habitude de distinguer l'hypoglycémie post-prandiale dite « fonctionnelle » de l'hypoglycémie factice (prise cachée de médicaments hypoglycémifiants) ou organique, révélatrice d'un insulinome, par exemple. Parfois, l'hypoglycémie reste inexpiquée malgré des investigations bien conduites. C'est principalement dans ce contexte que l'hypothèse d'une EIM doit être évoquée [2], mais cette démarche n'est pas dans les habitudes des services d'endocrinologie ou de nutrition qui explorent habituellement les hypoglycémies [3]. Une EIM peut également être suspectée lorsque l'hypoglycémie s'associe à d'autres signes cliniques :

- petite taille ;
- hépatomégalie ;
- syndrome dysmorphique ;
- signes musculaires ;
- épilepsie ;
- retard mental...

Dans certains cas, c'est l'association à d'autres anomalies biochimiques qui fait

évoquer une EIM (acidose, hyperammoniémie, hyperuricémie...). Comme pour la démarche diagnostique classique d'une hypoglycémie, les caractéristiques cliniques (symptômes de neuroglucopénie, orientant vers son caractère organique), l'horaire de survenue par rapport au repas, le type de repas ingéré, la notion d'une activité physique, d'une infection concomitante ou d'une situation de catabolisme, peuvent orienter le diagnostic (*figure 1*). Enfin, le médecin d'adultes doit s'intéresser aux antécédents pédiatriques car, parfois, les symptômes hypoglycémiques sont apparus dans l'enfance et sont restés inexpiqués.

La stratégie diagnostique proposée est résumée sur la *figure 2*. Les tests spécifiques de laboratoire utilisés pour conduire au diagnostic sont décrits dans le *tableau 1*. Ils doivent être réalisés dans des services spécialisés travaillant en coordination avec un laboratoire de biochimie métabolique. La performance diagnostique de ces tests est d'autant plus importante qu'ils sont réalisés dans le sang et les urines, au cours d'un épisode hypoglycémique. Il est parfois utile d'avoir recours à

**Tableau 1 : Dosages à réaliser en cas d'hypoglycémie** (en gras : ceux qui orientent vers une erreur innée du métabolisme). Certains dosages peuvent être réalisés au cours de cycle de repas ou lors d'une épreuve de jeûne métabolique.

Lactate sanguin
Acides gras libres plasmatiques
3- $\beta$ OH butyrate plasmatique
Profil des acylcarnitines (à jeun, dépôt de sang sur buvard de Guthrie)
Acides aminés plasmatiques
Ammoniémie
Carnitine totale et libre (plasma)
Corps cétoniques (plasma)
Acides organiques urinaires
Glycémie, insulinémie, peptide C
Créatinine, bilan hépatique, NFS, CRP, CPK, acide urique, triglycérides
Cortisol, hormone de croissance (GH), <i>insulin-like growth factor 1</i> (IGF-1)
Agents hypoglycémifiants oraux (toxicologie)

une épreuve de jeûne métabolique, ne dépassant pas 24 heures en général, et réalisée sous surveillance cardiaque, notamment en cas de suspicion de trouble de la  $\beta$ -oxydation des acides gras.

### Hypoglycémie post-prandiale

Le caractère post-prandial d'une hypoglycémie d'allure organique orientera vers un hyperinsulinisme endogène (hypoglycémie non insulinomateuse d'origine pancréatique, anciennement appelée nésidoblastose) ou, beaucoup plus rarement, vers une intolérance héréditaire au fructose.

### Hyperinsulinisme

#### Non-insulinoma pancreatogenic hypoglycaemia syndrome (NIPHS)

Ces hyperinsulinismes se présentent essentiellement en période post-prandiale, du fait de l'activation de la cellule  $\beta$ -pancréatique, mais elles peuvent parfois apparaître en période de jeûne. À l'âge adulte, 3 à 5 % de l'ensemble des étiologies d'hyperinsulinisme révélées par une hypoglycémie sont rapportées à un NIPHS [4-6].

Chez l'enfant, l'hyperinsulinisme peut être lié à une canalopathie, essentiellement par :

- les mutations inactivatrices SUR1 [7] ou KIR6.2 [8] ;
- une mutation activatrice de la glucokinase ;
- une mutation activatrice de la glutamate déshydrogénase ;
- une mutation inactivatrice de la *short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase* (SCHAD).

Chez l'adulte, les analyses moléculaires des NIPHS sont très souvent négatives. Christesen *et al.* ont cependant décrit, chez l'adulte, certaines mutations activatrices de la glucokinase, dont le mode de transmission est autosomique dominant [9]. De même, des mutations activatrices de la glutamate déshydrogénase peuvent être identifiées chez des patients adultes qui présentent l'association hyperinsulinisme-hyperammoniémie [10].

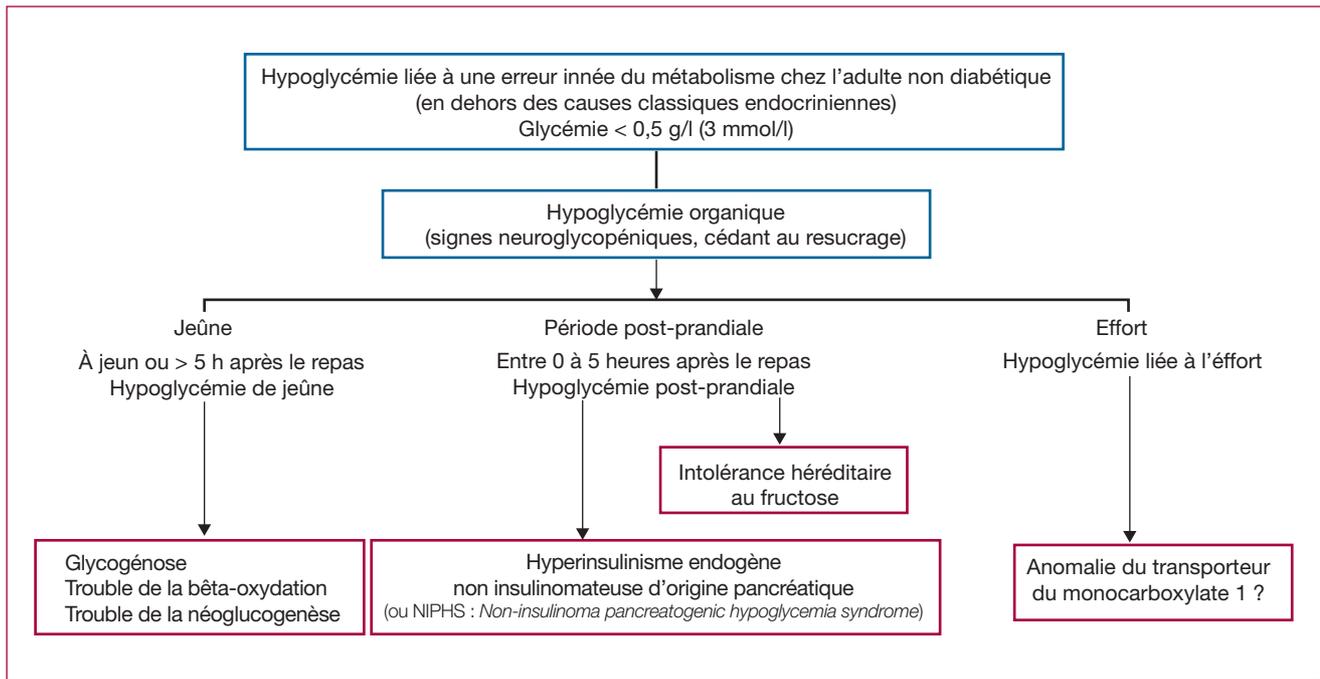


Figure 1 : Démarche diagnostique basée sur les caractéristiques cliniques.

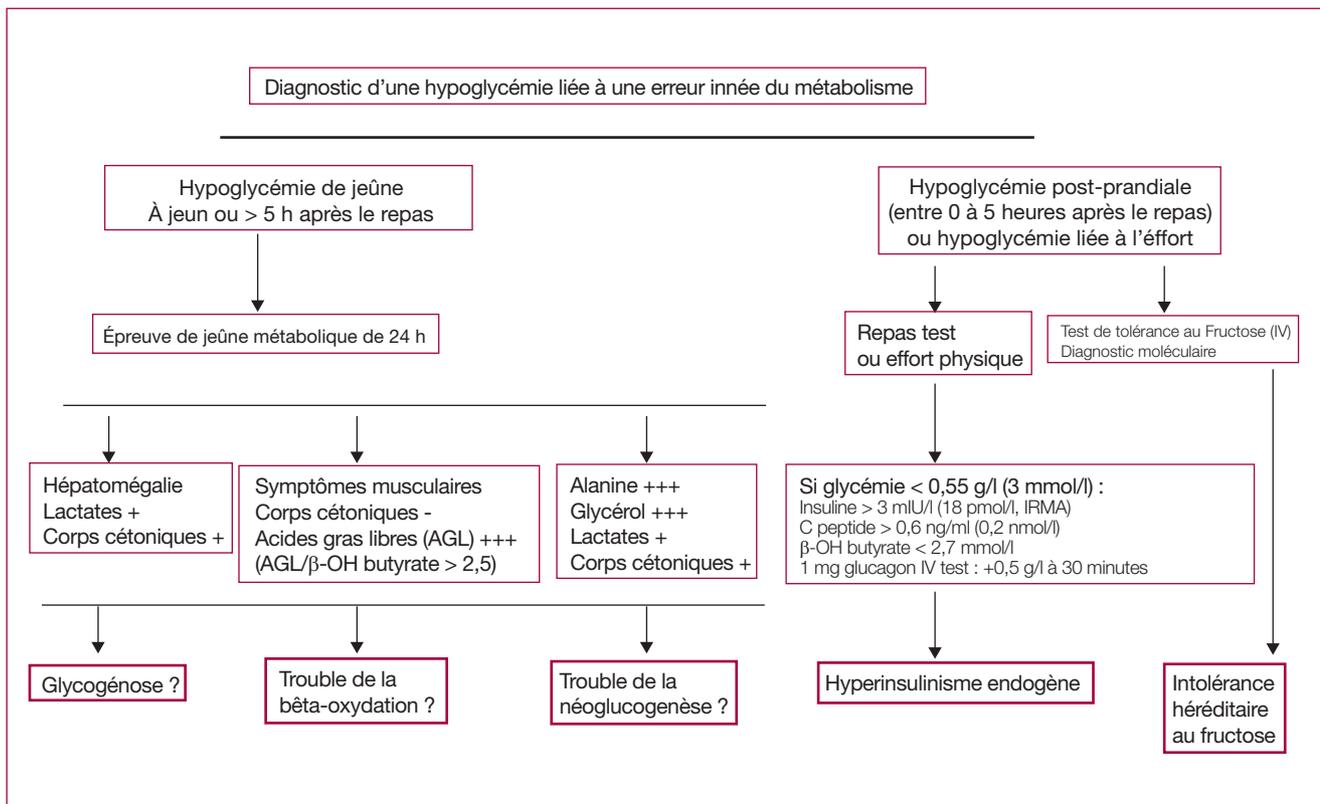


Figure 2 : Proposition de stratégie diagnostique.

## Hypoglycémies

## Anomalies congénitales de la glycosylation (CDG)

Les syndromes CDG (dysmorphie, mamelons ombiliqués, répartition anormale des graisses, hypogonadisme), et en particulier les formes de type Ia, Ib et Id peuvent s'accompagner d'hyperinsulinisme [11-13], et plusieurs cas d'hypoglycémies ont été rapportés à l'âge adulte avec chez l'un des patients, la mise en évidence, à l'autopsie, d'une hyperplasie des cellules  $\beta$ -pancréatiques [10]. Cependant, jusqu'à maintenant, il n'y a pas de cas rapporté d'hypoglycémie révélatrice à l'âge adulte de cette pathologie.

## Intolérance héréditaire au fructose

L'intolérance héréditaire au fructose (IHF) est liée à un déficit en *fructose-1-phosphate aldolase B*, se transmettant sur un mode autosomique récessif. Toute ingestion de fructose sous forme de fruits, ou de saccharose présent dans tous mets sucrés, engendre des manifestations gastro-intestinales avec hypoglycémie post-prandiale [15].

Le diagnostic est porté dans l'enfance, sauf dans de rares cas révélés à l'âge adulte, en général par une stéatose hépatique majeure et/ou une tubulopathie proximale, ou simplement par une hypoglycémie [16]. Certains dentistes sont parfois amenés à évoquer le diagnostic devant l'absence de carie, particularité présente chez environ la moitié des patients adultes avec IHF. Le diagnostic moléculaire peut être réalisé sur leucocytes circulants.

Le traitement repose sur l'éviction du fructose, associée à une supplémentation en vitamine C.

## Hypoglycémie liée à l'effort

L'hyperinsulinisme d'effort est une entité très particulière. Il s'exprime par une hypoglycémie organique, survenant à l'effort, due à une mutation activatrice du transporteur du *monocarboxylate 1* (MCT1) sur la cellule  $\beta$ -pancréatique. Cette mutation engendre un hyperinsulinisme secondaire à la stimulation anormalement importante de la cellule  $\beta$  par le pyruvate au cours de l'effort physique. Le diagnostic peut être porté à l'âge pédiatrique, mais également à l'âge adulte [17].

## Hypoglycémie de jeûne

En période de jeûne, les hypoglycémies liées à une EIM relèvent, très majoritairement, d'étiologies diagnostiquées dans l'enfance et qui persistent à l'âge adulte :

- glycogénose de type 1, de type 3 et de type 0 ;
- déficit du transport du glucose (GLUT2) ;
- trouble de la  $\beta$ -oxydation des acides gras ;
- désordres de la cétogenèse ;
- troubles de la néoglucogénèse.

Dans de rares cas, ces hypoglycémies de jeûne peuvent également révéler une EIM à l'âge adulte :

- glycogénoses de type 1 et de type 3 ;
- déficits de la  $\beta$ -oxydation, et en particulier le déficit en *medium-chain acyl-CoA dehydrogenase* (MCAD) ;
- troubles de la cétogenèse (déficit en *3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-CoA* (HMG-CoA lyase) ;

- troubles de la néogluconéogenèse (déficit en fructose-1,6-biphosphatase). Le *tableau II* résume les situations d'hypoglycémie de jeûne pour lesquelles une étiologie métabolique peut être envisagée.

Glycogénoses (*Glycogen storage disease, GSD*)

Chez le jeune enfant, les GSDs hépatiques et mixtes, hépato-musculaires, sont des causes classiques d'hypoglycémie de jeûne court. Certaines d'entre elles peuvent être pourvoyeuses d'hypoglycémies persistantes à l'âge adulte, en particulier les GSDs de type 1 (GSD-1), de type 3 (GSD-3) et de type 0 [18], ainsi que les GSD de type Fanconi-Bickel (déficit en transporteur du glucose GLUT2) [19].

Des cas de GSD-1 diagnostiqués à l'âge adulte et révélés par des hypoglycémies ont été rapportés [20].

Le profil biologique typique de la GSD-1 associe une hypoglycémie non cétonique et une hyperlactacidémie de jeûne, une hypertriglycéridémie et une hyperuricémie. Cliniquement, il existe une hépatomégalie associée à une petite taille.

Le cas d'une GSD-3, révélée par une hypoglycémie à l'âge adulte, a également été rapporté : il s'agissait d'une femme de 47 ans, qui relatait des épisodes évoluant depuis l'enfance et compatibles avec des hypoglycémies de jeûne, associés à des manifestations de faiblesse musculaire [21].

Le traitement des glycogénoses hépatiques, notamment de type 1, repose sur des repas fréquents avec des glucides

**Tableau II : Arguments en faveur d'une erreur innée du métabolisme (EIM) dans le cadre des hypoglycémies de jeûne.**

En faveur d'une glycogénose (GSD-1)	En faveur d'un trouble de l'oxydation des acides gras	En faveur d'un trouble de la néoglucogénèse
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoglycémie de jeûne court</li> <li>• Présence de corps cétoniques (sauf pour la GSD-1)</li> <li>• Élévation du lactate sanguin</li> <li>• Hyperuricémie</li> <li>• Hypertriglycéridémie</li> <li>• Hépatomégalie</li> <li>• Signes musculaires (GSD-3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoglycémie de jeûne</li> <li>• Absence de corps cétoniques</li> <li>• Élévation des enzymes CPK</li> <li>• Élévation de la carnitine libre (CPT1)</li> <li>• Accumulation d'acylcarnitines (par exemple, MCAD : élévation du ratio C8/C10)</li> <li>• Accumulation d'acides organiques urinaires (par exemple, HMG-CoA lyase : <i>acide 3-hydroxy-3-méthylglutarique</i>)</li> <li>• Antécédent familial de mort subite inexplicquée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoglycémie de jeûne long</li> <li>• Présence de corps cétoniques</li> <li>• Acidose lactique</li> <li>• Élévation de l'alanine</li> <li>• Élévation du glycérol et du glycérol-3-phosphate urinaire</li> </ul>

d'absorption lente et la prise régulière d'amidon de maïs (chez l'enfant, la nutrition entérale nocturne est indispensable).

### Trouble de l'oxydation des acides gras

Ce groupe de maladies autosomiques récessives se répartit en quatre sous-groupes différents, en fonction de l'étape de défaillance métabolique :

- anomalie du cycle de la carnitine ;
- déficit de la  $\beta$ -oxydation des acides gras ;
- anomalie du transfert des électrons ;
- anomalies de la cétogenèse.

Les symptômes sont assez similaires pour ces quatre entités. Ces maladies surviennent, soit en période néonatale, soit dans l'enfance, l'adolescence et même chez l'adulte, souvent à l'occasion d'une maladie intercurrente, notamment infectieuse [22]. La période asymptomatique peut être longue, et les signes cliniques varient en fonction de l'âge au moment du diagnostic. La faiblesse musculaire est la principale manifestation chez l'adulte, mais l'hypoglycémie peut persister, voire dans de rares cas être révélatrice de la maladie.

#### Déficits du cycle de la carnitine

L'hypoglycémie survient dans le déficit en *carnitine palmitoyltransferase-1* (CPT1) et dans le déficit en *carnitine palmitoyltransferase-2* (CPT2), et peut persister à l'âge adulte, surtout dans le déficit en CPT1, bien que ces épisodes soient moins fréquents et moins sévères que dans l'enfance [23]. En revanche, il n'a pas été décrit d'hypoglycémie révélatrice à l'âge adulte de cette pathologie.

#### Troubles de la $\beta$ -oxydation

L'hypoglycémie peut, dans l'enfance, révéler un déficit en *very long-chain acyl-coA dehydrogenase* (VLCAD), en *medium-chain acyl-coA dehydrogenase* (MCAD), en *long-chain 3-hydroxyacyl-coA dehydrogenase* (LCHAD) ou en *short-chain 3-hydroxyacyl-coA dehydrogenase* (SCHAD). Ces hypoglycémies peuvent persister à l'âge adulte.

Le déficit en SCHAD induit potentiellement un hyperinsulinisme, avec un mécanisme désormais identifié [24]. Parmi ces déficits, le seul trouble de la  $\beta$ -oxydation

diagnostiqué par le biais d'une hypoglycémie à l'âge adulte est un déficit en MCAD, rapporté dans trois observations concernant des hommes, âgés de 29 à 33 ans [25-27]. Dans l'une de ces observations, l'hypoglycémie n'est pas isolée et s'intègre dans un tableau plus global de défaillance métabolique [25] :

- vomissements ;
- léthargie ;
- coma ;
- hyperlactatémie ;
- hyperammoniémie ;
- tachycardie ventriculaire.

Il faut noter que certains autres troubles de la  $\beta$ -oxydation, tels que le déficit en VLCAD ou en SCHAD, peuvent se révéler à l'âge adulte, mais par le biais des signes musculaires [28-30]. Enfin, chez une femme enceinte présentant un retard de croissance intra-utérin, une pré-éclampsie et un tableau de HELLP syndrome (*Hemolysis, elevated liver enzyme and low platelet count*), il faudra suspecter un déficit en LCHAD chez le fœtus.

Le diagnostic de ces troubles de  $\beta$ -oxydation est orienté par l'absence de corps cétoniques de manière contemporaine à l'hypoglycémie. Le diagnostic est confirmé par le profil plasmatique des acylcarnitines (métabolites spécifiques reflétant les étapes de la  $\beta$ -oxydation), et par les acides organiques urinaires à la recherche d'acides dicarboxyliques spécifiques, dérivant de la  $\beta$ -oxydation et de la cétogenèse.

Le traitement repose principalement sur l'éviction du jeûne, avec des repas fréquents pauvres en graisses et riches en glucides.

### Dysfonctionnement de l'étape du transfert d'électrons

Il n'est pas rapporté de cas d'hypoglycémie révélatrice, à l'âge adulte, d'anomalies métaboliques relevant de ce type de dysfonctionnement (l'acidurie glutarique de type II se révèle, en général, par des manifestations sévères en période néonatale avec hypoglycémie, acidose, cardiomyopathie, malformations rénales et cérébrales).

### Troubles de la cétogenèse

Parmi les troubles de la cétogenèse (déficit en *3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA* [HMG-CoA] synthase et en HMG-CoA lyase) – diagnostiqués classiquement en période néonatale par le biais d'une hypoglycémie –, le diagnostic peut être retardé jusqu'à l'âge adulte, tel le cas rapporté d'une patiente de 36 ans qui présentait des antécédents d'hypoglycémies à répétition, dans un contexte d'épilepsie. Après un nouvel épisode d'hypoglycémie sans apparition de corps cétoniques, et dans un contexte neurologique de maladie épileptique et de leucodystrophie, le diagnostic de déficit en HMG-CoA lyase a été établi [17].

### Trouble de la néoglucogénèse

Le jeûne prolongé – ou toute situation catabolique – peut conduire au diagnostic de trouble de la néoglucogénèse, avec un tableau associant hypoglycémie et acidose lactique.

À l'âge adulte, un déficit en fructose-1,6-biphosphatase a été diagnostiqué chez une jeune femme enceinte présentant, au cours du second trimestre de gros-

### Les points essentiels

- L'hypoglycémie est l'un des principaux symptômes révélateurs des erreurs innées du métabolisme (EIMs) par carence énergétique.
- Les EIMs responsables d'hypoglycémie sont, majoritairement, diagnostiquées chez l'enfant, mais peuvent être évoquées à tout âge.
- En cas d'hypoglycémie, le contexte clinique global peut être évocateur d'une EIM : antécédents familiaux, signes neurologiques ou musculaire, épilepsie, hépatomégalie, etc.
- Des examens biologiques simples (acide lactique, corps cétoniques, acylcarnitines, acides organiques...) peuvent orienter le diagnostic métabolique.
- Tout hyperinsulinisme non expliqué par les causes classiques endocriniennes devra être exploré sur le plan métabolique, voire moléculaire.

## Hypoglycémies

## Conclusion

Les EIMs à l'origine d'hypoglycémies sont diagnostiquées, en grande majorité, pendant l'enfance, mais doivent également être recherchées à l'âge adulte, notamment en cas d'hypoglycémies organiques inexpliquées par les explorations endocriniennes et métaboliques classiques.

L'orientation diagnostique repose sur des dosages plasmatiques ou urinaires, habituels (glucose, insuline...) ou non (acide lactique, carnitine, acides organiques...). Idéalement, les prélèvements doivent être faits au moment d'une hypoglycémie spontanée, ou provoquée dans le cadre d'un repas test ou d'une épreuve de jeûne métabolique. Le diagnostic est confirmé par la mesure d'une activité enzymatique déficitaire ou par analyse moléculaire.

De nombreuses EIMs sont accessibles à un traitement, souvent par de simples mesures diététiques.

sesse, des épisodes d'hypoglycémie à répétitions avec acidose [31].

Chez les patients dont le diagnostic remonte à l'enfance, toute situation de grossesse devra être anticipée (diététique stricte, notamment avec usage d'amidon cru, nutrition entérale nocturne).

## Déclaration d'intérêt

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

## Références

- [1] Saudubray JM, Sedel F. Les maladies héréditaires du métabolisme à l'âge adulte. *Ann Endocrinol (Paris)* 2009;70:14-24.
- [2] Vantuyghem MC, Mention C, Dobbelaere D, Douillard C. Hypoglycémies et manifestations endocriniennes des maladies héréditaires du métabolisme chez l'adulte. *Ann Endocrinol (Paris)* 2009;70:25-42.
- [3] Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al.; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709-28.
- [4] Klöppel G, Anlauf M, Raffel A, et al. Adult diffuse nesidioblastosis: genetically or environmentally induced? *Hum Pathol* 2008;39:3-8.
- [5] Raffel A, Krausch MM, Anlauf M, et al. Diffuse nesidioblastosis as a cause of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: a diagnostic and therapeutic challenge. *Surgery* 2007;141:179-84; discussion 185-6.
- [6] Anlauf M, Bauersfeld J, Raffel A, et al. Insulinomatosis: a multicentric insulinoma disease that frequently causes early recurrent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Surg Pathol* 2009;33:339-46.
- [7] Thomas PM, Cote GJ, Wohlk N, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in

familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science* 1995;268:426-9.

- [8] Thomas P, Ye Y, Lightner E. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum Mol Genet* 1996;5:1809-12.
- [9] Christesen HB, Brusgaard K, Beck Nielsen H, Brock Jacobsen B. Non-insulinoma persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia caused by an activating glucokinase mutation: hypoglycaemia unawareness and attacks. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:747-55 [Erratum in: *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:1011].
- [10] de las Heras J, Garin I, Perez de Nancrales GP, et al. Familial hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome in a family with seizures: case report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:827-30.
- [11] Krasnewich D, O'Brien K, Sparks S. Clinical features in adults with congenital disorders of glycosylation type Ia (CDG-Ia). *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007;15:145C:302-6.
- [12] Penel-Capelle D, Dobbelaere D, Jaeken J, et al. Congenital disorder of glycosylation Ib (CDG-Ib) without gastrointestinal symptoms. *J Inher Metab Dis* 2003;26:83-5.
- [13] Kranz C, Sun L, Eklund EA, et al. CDG-Ia in two siblings with partially different phenotypes. *Am J Med Genet A* 2007;143A:1414-20.
- [14] González-Barroso MM, Giurgea I, Bouillaud F, et al. Mutations in UCP2 in congenital hyperinsulinism reveal a role for regulation of insulin secretion. *PLoS One* 2008;3:e3850.
- [15] Mock DM, Perman JA, Thaler M, Morris RC Jr. Chronic fructose intoxication after infancy in children with hereditary fructose intolerance. A cause of growth retardation. *N Engl J Med* 1983;309:764-70.
- [16] Yasawy MI, Folsch UR, Schmidt WE, Schwend M. Adult hereditary fructose intolerance. *World J Gastroenterol* 2009;15:2412-3.
- [17] Otonkoski T, Jiao H, Kaminen-Ahola N, et al. Physical exercise-induced hypoglycemia caused failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic beta cells. *Am J Hum Genet* 2007;81:467-74.
- [18] Weinstein DA, Correia CE, Saunders AC, Wolfsdorf JI. Hepatic glycogen synthase deficiency: an infrequently recognized cause of ketotic hypoglycemia. *Mol Genet Metab* 2006;87:284-8.
- [19] Santer R, Schneppenheim R, Suter D, et al. Fanconi-Bickel syndrome – the original patient and his natural history, historical steps leading to the primary defect, and a review of the literature. *Eur J Pediatr* 1998;157:783-97.
- [20] Pears JS, Jung RT, Hopwood D, et al. Glycogen storage disease diagnosed in adults. *Q J Med* 1992;82:207-22.
- [21] Schoser B, Gläser D, Müller-Höcker J. Clinicopathological analysis of the homozygous p.W1327X AGL mutation in glycogen storage disease type 3. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2911-5.
- [22] Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inher Metab Dis* 1999;22:488-502.
- [23] Bonnefont JP, Demaugre F, Prip-Buus C, et al. Carnitine palmitoyltransferase deficiencies. *Mol Genet Metab* 1999;68:424-40.
- [24] Li C, Chen P, Palladino A, et al. Mechanism of hyperinsulinism in short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency involves activation of glutamate dehydrogenase. *J Biol Chem* 2010;285:31806-18.
- [25] Feillet F, Steinmann G, Vianey-Saban C, et al. Adult presentation of MCAD deficiency revealed by coma and severe arrhythmias. *Intensive Care Med* 2003;29:1594-7.
- [26] Bodman M, Smith D, Nyhan WL, Naviaux RK. Medium-chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency: occurrence in an infant and his father. *Arch Neurol* 2001;58:811-4.
- [27] Heptinstall LE, Till J, Wraith JE, Besley GT. Common MCAD mutation in a healthy parent of two affected siblings. *J Inher Metab Dis* 1995;18:638-9.
- [28] Tong MK, Lam CS, Mak TW, et al. Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency presenting as acute hypercapnic respiratory failure. *Eur Respir J* 2006;28:447-50.
- [29] Engbers HM, Dorland L, de Sain MG, et al. Rhabdomyolysis in early-onset very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency despite normal glucose after fasting. *J Inher Metab Dis* 2005;28:1151-2.
- [30] Shchelochkov O, Wong LJ, Shaibani A, Shinawi M. Atypical presentation of VLCAD deficiency associated with a novel ACADVL splicing mutation. *Muscle Nerve* 2009;39:374-82.
- [31] Krishnamurthy V, Eschrich K, Boney A, et al. Three successful pregnancies through dietary management of fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2007;30:819.
- [32] Bischof F, Nägele T, Wanders RJ, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency in an adult with leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2004;56:727-30.