

Fructose-1,6-bisfosfatasedeficiëntie (F1BPD)

Auteurs:

E.M.C. (Liesbeth) van der Ploeg, dietist Maastricht UMC+

J.A. (Jorien) Haverkamp, dietist Amsterdam UMC, locatie AMC

Met dank aan dr. M.F. (Margot) Mulder, kinderarts Amsterdam UMC, locatie AMC, Dr. Ir. G.H. Hofsteenge, C. (Carolina) Sudmeier-Broek en C. (Corrie) Timmer, allen diëtist Amsterdam UMC, locatie AMC, voor kritische beschouwing van dit hoofdstuk.

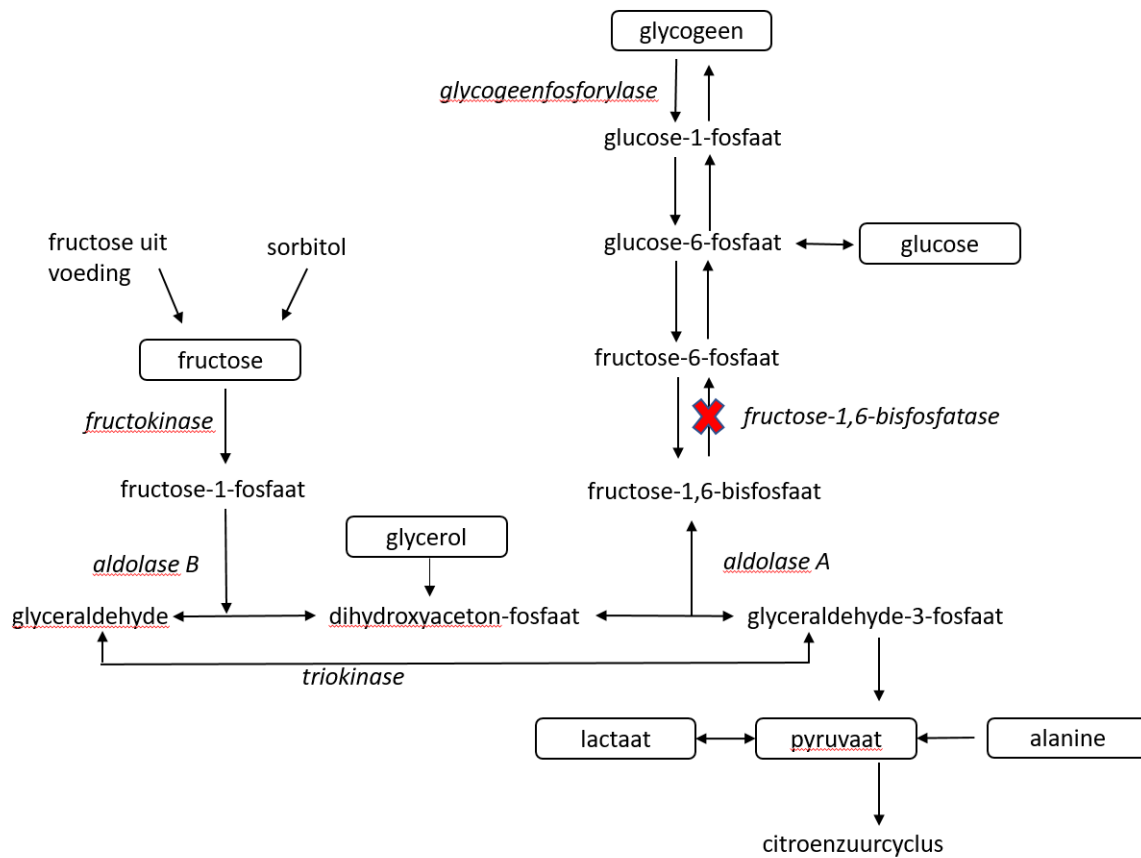
Dit hoofdstuk is gebaseerd op het hoofdstuk fructose-1,6-bisfosfatasedeficiëntie in de eerste editie van *Dieet bij metabole ziekten* (2011). Dank gaat uit naar de schrijvers die de basis hebben gelegd voor dit hoofdstuk: E.J.T.M. (Elles) van der Louw, dietist Erasmus MC – Sophia Kinderziekenhuis en J.B.C. (Hans) de Klerk, kinderarts Erasmus MC – Sophia Kinderziekenhuis.

Datum: september 2023.

Disclaimer: de hoofdstukken van dit handboek zijn met grote zorgvuldigheid opgesteld. Deze zijn echter niet bedoeld om in de plaats te treden van of voor te gaan op de begeleiding, aanwijzingen of adviezen van een medisch specialist of diëtist gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten. Door de keuze van een online handboek kan de inhoud geregeld herzien en aangepast worden. We doen onze uiterste best deze dan ook te blijven vernieuwen. Toch kunnen we geen garantie geven ten aanzien van, maar niet beperkt tot, de nauwkeurigheid, volledigheid, tijdigheid en betrouwbaarheid van de inhoud.

Tenzij anders aangegeven rust op alle informatie in dit handboek, zoals tekst, afbeeldingen, en logo's auteursrecht ten behoeve van de samenstellers van de hoofdstukken. De inhoud mag niet worden verveelvoudigd, aangepast, opgeslagen, gebruikt in publicaties, verkocht of anderszins worden gebruikt zonder de uitdrukkelijke toestemming daarvoor van de samenstellers. Verwijzen of een link plaatsen naar deze hoofdstukken is wel toegestaan.

Fructose-1,6-bisfosfatasedeficiëntie (F1BPD)



Figuur 1. Schematische weergave van het fructosemetabolisme.

Uitleg figuur: Fructose-1,6-bisfosfatase katalyseert de hydrolyse van fructose-1,6-bisfosfaat naar fructose-6-fosfaat en anorganisch fosfaat. Bij fructose-1,6-bisfosfatasedeficiëntie is er geen (of verminderde) endogene productie van glucose (gluconeogenese) mogelijk uit alle gluconeogene substraten zoals lactaat, glycerol, fructose en alanine. De productie van glucose uit glycogeen is ongestoord.

Figuur aangepast overgenomen uit Tran et al. 2017 (1).

Samenvatting

Ziekte	Fructose-1,6-bisfosfatasedeficiëntie
Andere benamingen	FBPase-deficiëntie; FBP1-deficiëntie; Fructose-1,6-difosfaatdeficiëntie
Enzym	Fructose-1,6-bisfosfatase
Werking	Omzetting van fructose-1,6-bisfosfaat in fructose-6-fosfaat
Prevalentie	1:350.000 in Nederland, zeer zeldzaam (2)
Neonatale screening	Nee
Kliniek	Lactaatacidose, (ketotische) hypoglykemie, hyperventilatie, dyspnoe, tachycardie, onrust, lethargie, coma, convulsies, hypotonie en hepatomegalie
Dieet	Vermijden van vasten, frequente maaltijden, langzame koolhydraten (eventueel ongekookt maiszetmeel). Sterk fructose-, sacharose- en sorbitolbeperkt dieet op jonge leeftijd en bij metabole ontregeling.

Ziektebeeld

Fructose-1,6-bisfosfatasedeficiëntie (F1BFD) is een zeldzame autosomaal recessief overervende stofwisselingsziekte met een defect in de gluconeogenese. Door een tekort aan fructose-1,6-bisfosfatase (FBP1), een sleutelenzym in de gluconeogenese, is de vorming van glucose uit lactaat, glycerol, fructose en gluconeogene aminozuren (waaronder alanine) sterk beperkt. Tijdens vasten ontstaat er stapeling van bovengenoemde substraten, wat onder andere resulteert in lactaatacidose (omzetting van pyruvaat in lactaat en acetyl-CoA), hyperalaninemie en stijging van glycerol (serum) en glycerol-3-fosfaat (urine). Hypoglykemie treedt op bij uitputting van de glycogeenvoorraden (3). Hierbij kunnen hyperketonemie en ketonurie aanwezig zijn, maar dit hoeft niet (4). Glucagon is bij fructose-1,6-bisfosfatasedeficiëntie niet geschikt voor correctie van de hypoglykemie (1). Voor het op peil houden van de bloedglucose is het lichaam volledig afhankelijk van de exogene inname van glucose (en galactose), de glycogeenvoorraad in de lever en in mindere mate van de glucoseproductie door de spier (5). Het risico op een metabole ontregeling bij F1BFD is het grootst bij pasgeborenen met een beperkte glycogeenvoorraad en wordt kenmerkend getriggerd door koorts in combinatie met voedselweigering en braken. Een ontregeling kan ook optreden na inname van een grote hoeveelheid fructose in korte tijd, in het bijzonder na een periode van vasten (6). De vastentijd neemt toe met de leeftijd en is onder normale omstandigheden, bij afwezigheid van katabole triggers, vergelijkbaar met gezonde personen. Dit wordt verklaard door een verhoogde capaciteit van glycogeenopslag in de lever en een afgenomen afhankelijkheid van de gluconeogenese voor het behoud van normoglykemie. Symptomen op volwassen leeftijd worden vrijwel alleen gezien bij een

combinatie van ziekte (koorts) en vasten (zoals bij de Ramadan), zwangerschap, alcoholconsumptie, gewichtsverlies en intensief sporten (3).

De diagnose wordt gesteld met DNA-analyse en bij twijfel door het meten van de enzymactiviteit in een leverbiopt. De resterende enzymactiviteit kan variëren tussen de 0 en 30% van normaal, wat de genetische heterogeniteit van deze ziekte aangeeft (6).

Complicaties

Bijna de helft van de patiënten met fructose-1,6-bisfosfatasedeficiëntie presenteert zich in de eerste 4 dagen van het leven met ernstige hyperventilatie als gevolg van een diepe lactaatacidose en een (ketotische) hypoglykemie. Andere symptomen kunnen zijn: apneu, convulsies, hypotonie, slaperigheid en/of coma en hepatomegalie (6). Vaak gaan er meerdere metabole ontregelingen vooraf aan het stellen van de juiste diagnose (7). Periodes tussen ontregelingen door verlopen op de kinderleeftijd vaak asymptomatisch (6). De meerderheid van de patiënten kent een normale psychomotore ontwikkeling. In enkele gevallen wordt hersenschade en/of ontwikkelingsachterstand beschreven, vermoedelijk als gevolg van vroege en langdurige hypoglykemie. In tegenstelling tot hereditaire fructose-intolerantie (HFI) leidt inname van fructose bij F1BFD niet tot maagdarmklachten of groeiachterstand en bestaat er geen aversie voor zoete voedingsmiddelen. Bij ziekte en omstandigheden met een verhoogde behoefte (zoals koorts en zwangerschap) blijft het risico op hypoglykemie en lactaatacidose bestaan. Vanwege de recente bevinding dat patiënten met F1BFD leververvetting ontwikkelen, wordt levenslange follow-up van steatose en de mogelijke gevolgen hiervan aanbevolen (8).

Behandeling

Farmacotherapie

Er bestaat geen medicamenteuze behandeling voor fructose-1,6-bisfosfatasedeficiëntie.

Dieet

Eenduidige richtlijnen voor de dieetbehandeling bij F1BFD ontbreken en internationaal bestaat variatie in de uitvoering van het dieet (3).

Behandeling is gericht op het voorkomen van hypoglykemie en lactaatacidose door het vermijden van vasten, in het bijzonder bij koorts en ziekte. Het omvat het gebruik van frequente, koolhydraatrijke, maaltijden en zo nodig inzet van rauwe maiszetmeel en (nachtelijke) sondevoeding. Voor kleine kinderen geldt daarbij een fructose-, sacharose- en sorbitolbeperking; de indicatie voor

deze restrictie bij oudere kinderen en volwassenen is onduidelijk (3). Dit geldt ook voor het gebruik van rauw maiszetmeel; het effect en de juiste dosering zijn niet goed vastgesteld (6).

Voor elke patiënt met F1BFD dient een (dieet)noodplan opgesteld te worden met hierin onder andere een advies over het gebruik van glucosepolymeren.

Behandeldoelen

- Voorkomen van hypoglykemie door middel van:
 - fructose-, sacharose- en sorbitolbeperking;
 - vermijden van vasten;
 - frequente maaltijden;
 - op indicatie gebruik van langzaam verteerbare koolhydraten (rauw maiszetmeel)
- Behoud van een goede voedingstoestand, volgens de norm voor leeftijd en geslacht
- Aandacht voor het voorkomen van overvoeding.

In geval van een milde presentatie en op volwassen leeftijd is (met uitzondering van ziekte) meestal geen sterke beperking van fructose, sacharose en sorbitol noodzakelijk.

Algemene dieetkenmerken

Verdeling van voeding

Op de kinderleeftijd moet een voedingsregime met voeding à 4 uur een regelmatig aanbod van koolhydraten garanderen. Met het stijgen van de leeftijd kan de nachtelijke vastenperiode uitgebreid worden. Desondanks zal een late avondvoeding met langzaam verteerbare koolhydraten (rauw maiszetmeel) bij een aantal patiënten tot na de puberteitsgroeispuurt nodig zijn om het metabole evenwicht te handhaven. Na de puberteit kunnen de meeste patiënten zonder late avondvoeding of rauw maiszetmeel.

Energie

De aanbeveling voor energie is conform de algemene voedingsnormen, aangepast aan het gewichtsverloop en het activiteitsniveau. Door het wegvallen van fructose en sacharose kunnen aanvullende koolhydraatbronnen nodig zijn om in de energiebehoefte te voorzien.

Echter, als gevolg van overvoeding door bezorgde ouders en het voortzetten van deze eetgewoonte in het latere leven komen overgewicht en obesitas regelmatig voor. Onder strikte begeleiding is het

verantwoord om met behulp van een hypocalorisch dieet gewichtsverlies te realiseren, zonder hypoglykemie en lactaatacidose (6).

Koolhydraten

In het geval van een fructose-, sacharose- en sorbitolbeperkt dieet is de koolhydraatkeuze en -verdeling vergelijkbaar met de adviezen bij glycogeenstapelingsziekten. Mits goed verspreid, kunnen kinderen onder normale omstandigheden hoeveelheden fructose tot 2 gram/kg/dag over het algemeen goed verdragen. Een hele strikte beperking is dus niet noodzakelijk (3, 6). Inname van een grote hoeveelheid fructose in één portie (> 1g/kg) kan een metabole ontregeling uitlokken, in het bijzonder na een periode van vasten (6).

Bij patiënten met nachtelijke hypoglykemie kan vanaf de leeftijd van 1 jaar het gebruik van rauwe maiszetmeel worden geïntroduceerd (1 – 2 gram/kg lichaamsgewicht).

Vet en eiwit

De aanbeveling voor vet en eiwit is conform de algemene voedingsnormen.

Ter overweging:

Bij kleine kinderen kan, in het geval van een metabole ontregeling, een vetbeperking (tot 20 – 25 energie%) en een eiwitbeperking (tot 10 energie%) worden overwogen (6). De gluconeogene substraten alanine en glycerol uit voeding zouden in theorie de metabole disbalans kunnen versterken. Tijdens vasten komt glycerol vrij als gevolg van lipolyse en wordt alanine gevormd uit vertakteketenaminozuren; deze endogene processen zijn niet beïnvloedbaar met een eiwit- en vetbeperking. In de praktijk wordt dit door kinderartsen in Nederland niet toegepast; goede bewijsvoering ontbreekt.

Voedingsvezel

Door het wegvallen van fruit, vruchtensappen en bepaalde groentesoorten bevat een fructosebeperkt dieet weinig voedingsvezel. Hierbij bestaat de kans op obstipatie. Dit kan worden voorkomen door te kiezen voor vezelrijke voedingsmiddelen zoals volkoren-/bruinbrood, knäckebröd, rauwkost van geschikte groentesoorten, havermout, zilvervliesrijst, volkoren pasta, boekweitgrutten, parelgort en granenpap. Wees hierbij alert op de aanwezigheid van verborgen bronnen van sacharose en fructose en controleer bij twijfel de ingrediëntendeclaratie op het etiket. Benadruk ook de noodzaak van de combinatie van voedingsvezel met een adequate hoeveelheid vocht om obstipatie te voorkomen.

Vitamines, mineralen en spoorelementen

Bij een sterk fructosebeperkt dieet bestaat kans op vitamine C- en foliumzuurdeficiëntie. Suppleer deze micronutriënten zo nodig met een fructose-, sacharose- en sorbitolvrij (multi)vitaminepreparaat.

Alcohol

Voorzichtigheid bij alcoholconsumptie is geboden. Wanneer (overdadige) inname leidt tot een langere vastenperiode of verminderde mogelijkheden om te eten als gevolg van hoofdpijn of braken, ontstaat risico op het optreden van een metabole ontregeling.

Het gebruik van suikerbevattende alcoholische dranken, zoals likeur en mixjes, wordt afgeraden. Sommige dranken, zoals wijn, kunnen restsuikers bevatten. De hoeveelheid verschilt per soort en staat niet vermeld op het etiket.

Specifieke dieetpreparaten

Dextrose

Dextrose is een monosacharide bestaande uit glucose, ook wel bekend als druivensuiker. Het is vrij verkrijgbaar in poedervorm met neutrale smaak en kan gebruikt worden als zoetstof. In tabletvorm (vaak met smaak) kan dextrose worden ingenomen wanneer er snelle opname van suiker wenselijk is bij (neiging tot) een lage bloedsuiker.

Rauw maiszetmeel

Dit product is vrij verkrijgbaar in de supermarkt of kan in de vorm van gemodificeerd maiszetmeel worden voorgeschreven door een diëtist/arts. Inname met water of een koude (suikervrije) toegestane drank wordt geadviseerd, maar eventueel kan het ook door (toegestane) dik vloeibare voeding worden gemengd.

ORS

De meeste merken ORS bevatten glucose en maltodextrine en zijn vrij van fructose. Controleer voor de zekerheid de ingrediënten op de verpakking.

Sondevoeding en parenterale voeding

Toediening van fructose uit enterale voeding of infuusvloeistof kan tijdens een metabole ontregeling fataal zijn. Parenterale voedingen bevatten als koolhydraatbron enkel glucose en zijn veilig inzetbaar, maar het gebruik van een fructose-infusie moet te allen tijde worden vermeden. Daarnaast bestaat er een contra-indicatie voor het gebruik van ringerlactaat in het geval van lactatacidose.

De meeste standaard sondevoedingen bevatten dextrine maltose (glucosepolymeer) als koolhydraatbron en zijn vrij van fructose. Er zijn enkele uitzonderingen, dus beoordeling van de

ingrediëntendeclaratie op aanwezigheid van fructose (sacharose, sorbitol en isomaltulose) is noodzakelijk. Neem bij onduidelijkheid contact op met de fabrikant.

Praktische uitwerking dieet

De dieetinformatie voor patiënten met hereditaire fructose-intolerantie (HFI) is tevens bruikbaar voor patiënten met F1BFD bij wie de inname van fructose, sacharose en sorbitol sterk beperkt moet worden, zoals tijdens periodes van ziekte, en kan als basis dienen voor het dieet bij jonge kinderen.

Toepassing van het dieet is onder normale omstandigheden minder strikt dan bij HFI.

De informatie is te vinden op de website van Diëtisten Erfelijke Stofwisselingsziekten (DIES). Op het besloten deel is voor leden een verantwoording voor deze dieetinformatie opgenomen.

Specifieke aandachtspunten

Ziekte

Tijdens ziekte is het risico op hypoglykemie aanwezig als gevolg van een verhoogde energiebehoefte en/of een verminderde voedselinname. De kans op dieetfouten is groter (vruchtensap, limonade bij vloeibaar dieet) en bovendien loopt de patiënt het risico via medicijnen sacharose en/of fructose binnen te krijgen. Duidelijke instructies aan de omgeving zijn erg belangrijk. Ook bij volwassenen is bij ziekte en/of dreigende metabole ontregeling tijdelijk een strikte fructose-, sacharose- en sorbitolbeperking nodig.

Het is aan te raden om voor elke patiënt, maar in het bijzonder voor kinderen, een schriftelijk noodprotocol op te stellen met hierin de benodigde hoeveelheid vocht, glucosepolymeer, frequentie van inname en maximale voedingspauze. Een voorbeeld voor adviezen bij (dreigende) ontregeling in de thuissituatie is te vinden op de website van Internisten Volwassenen Erfelijke Stofwisselingsziekten (INVEST) en de *British Inherited Metabolic Disease Group* (BIMDG). Deze adviezen kunnen als basis dienen voor een individueel advies. Let op: in sommige standaard noodprotocollen wordt limonadesiroop gebruikt voor de correctie van hypoglykemie. Dit is in het geval van F1BFD niet geschikt: het bevat veel fructose afkomstig uit vruchtensapconcentraat en sacharose.

Als richtlijn voor het gebruik van orale glucosepolymeren bij ziekte of verminderde voedingsinname kan worden aangehouden:

- Kinderen tot 2 jaar: elke 3 uur een beker toegestane drank met daarin 15 gram glucosepolymeer (3 maatschepjes) of glucosepoeder/dextrose (2 afgestreken eetlepels)

- Oudere kinderen en volwassenen: elke 3 uur een beker toegestane drank met daarin 20 gram glucosepolymeer (4 maatschepjes) of glucosepoeder/dextrose (3 afgestreken eetlepels).

Bij braken, koorts en diarree is het raadzaam hetzelfde patroon te volgen met eventueel kleinere hoeveelheden in een grotere frequentie en kan ORS worden ingezet.

Bij (acute) metabole ontregeling

In het geval van een acute metabole ontregeling is directe orale of intraveneuze toediening van een ruime hoeveelheid glucose essentieel, al dan niet gecombineerd met natriumbicarbonaat voor correctie van de hypoglykemie en lactaatacidose (6).

Medicijnen

Aan medicijnen (ook hoestdrank) kan fructose, sacharose of sorbitol zijn toegevoegd. Overleg altijd met de apotheker of arts of bepaalde medicijnen veilig zijn.

Sport

Bij intensieve en langdurige sportbeoefening bestaat er een verhoogde kans op het ontstaan van hypoglykemie (wanneer de glycogeenvoorraad is uitgeput). Individueel advies over voldoende inname van koolhydraten is noodzakelijk.

Eerste levensjaar

Fruit is bij een streng fructosebeperkt dieet niet toegestaan. Als alternatief kan in het eerste levensjaar toegestane groente en/of een extra portie zuivel worden gegeven. Borstvoeding en de meeste standaard kunstvoedingen voor zuigelingen bevatten geen fructose, sacharose of sorbitol. Controleer voor de zekerheid altijd de ingrediëntendeclaratie.

Ontlasting

In geval van een lage vezelinname bestaat er een kans op obstipatie. Als adviezen ten aanzien van voedingsvezel- en vochtinname onvoldoende effect hebben, kan een fructose-, sacharose- en sorbitolvrij laxerend middel worden geadviseerd.

Zwangerschap

Zwangerschappen kunnen succesvol verlopen bij patiënten met F1BFD (9, 10), maar goede voorzorgsmaatregelen zijn van belang (1). (Ochtend)braken en een verhoogde energiebehoefte, vooral in het derde trimester, verhogen de kans op hypoglykemie. Verstrek individueel advies over

voldoende inname van koolhydraten en het beperken van de voedingspauzes en overweeg het gebruik van rauwe maiszetmeel. Thuismonitoring van de bloedglucose wordt aangeraden om hypoglykemieën tijdig te detecteren (11). Tijdens de bevalling is een continu glucose-infuus nodig voor het behouden van normoglykemie (11).

Lactatie

Het geven van borstvoeding vraagt veel energie. Net als tijdens de zwangerschap is individueel advies nodig, zo nodig met rauwe maiszetmeel voor de nacht en adequate thuismonitoring van de bloedglucosewaarden.

Overige

Andere situaties met lange voedingspauzes of verminderde voedingsinname kunnen leiden tot hypoglykemie, zoals de Ramadan of (on)bewust gewichtsverlies. Individueel advies over voldoende inname van koolhydraten en beperken van de voedingspauzes is nodig.

Dieetrichtlijnen en informatiebronnen

- [Dieetadvies bij HFI patiëntenbrochure. 2022](#)
- [Patiëntenvereniging Nederland \(VKS\)](#)
- [Patiëntenvereniging België \(BOKS\)](#)
- [INVEST Noodprotocol fructose-1,6-bisfosfatasedeficiëntie \(volwassenen\)](#)
- [INVEST Adviezen ter voorkoming van een ontregeling in de thuissituatie \(volwassenen\)](#)
- [BIMDG Protocol Fructose-1,6-bisfosfatase deficiency \(children\)](#)
- [BIMDG Adult emergency management oral emergency regimen](#)
- OMIM: [611570](#)

Referenties

1. Tran C. Inborn Errors of Fructose Metabolism. What Can We Learn from Them? *Nutrients*. 2017;9(4).
2. Visser G, Bakker HD, de Klerk JBC, Smeitink JAM, Smit GPA, Wijburg FA. Natural history and treatment of fructose-1,6-bisphosphatase deficiency in the Netherlands [conference abstract SSIEM]. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(207).
3. Pinto A, Alfadhel M, Akroyd R, Atik Altinok Y, Bernabei SM, Bernstein L, et al. International practices in the dietary management of fructose 1-6 biphosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):21.
4. Morris AA, Deshpande S, Ward-Platt MP, Whitfield AE, Aynsley-Green A, Leonard JV, et al. Impaired ketogenesis in fructose-1,6-bisphosphatase deficiency: a pitfall in the investigation of hypoglycaemia. *J Inherit Metab Dis*. 1995;18(1):28-32.
5. Huidekoper HH, Visser G, Ackermans MT, Sauerwein HP, Wijburg FA. A potential role for muscle in glucose homeostasis: in vivo kinetic studies in glycogen storage disease type 1a and fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(1):25-31.
6. Steinmann B, Santer R. Disorders of Fructose Metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla Á, Walter J, editors. *Inborn Metabolic Diseases*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2022.
7. Lebigot E, Brassier A, Zater M, Imanci D, Feillet F, Therond P, et al. Fructose 1,6-bisphosphatase deficiency: clinical, biochemical and genetic features in French patients. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(5):881-7.
8. Gorce M, Lebigot E, Arion A, Brassier A, Cano A, De Lonlay P, et al. Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency causes fatty liver disease and requires long-term hepatic follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 2022;45(2):215-22.
9. Sugita G, Tsuyoshi H, Nishijima K, Yoshida Y. Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency: a case of a successful pregnancy by closely monitoring metabolic control. *JIMD Rep*. 2014;14:115-8.
10. Asberg C, Hjalmarson O, Alm J, Martinsson T, Waldenstrom J, Hellerud C. Fructose 1,6-bisphosphatase deficiency: enzyme and mutation analysis performed on calcitriol-stimulated monocytes with a note on long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33 Suppl 3:S113-21.
11. Bijarnia-Mahay S, Bhatia S, Arora V. Fructose-1,6-Bisphosphatase Deficiency. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)2019.