

Mitochondriële stofwisselingsziekten

Auteurs:

Dr. H.E.E. (Heidi) Zweers, diëtist Radboudumc

A.M.J. (Annemiek) van Wegberg, diëtist Radboudumc

Met dank aan dr. M.C.H. (Mirian) Janssen, internist Radboudumc, voor kritische beschouwing van dit hoofdstuk.

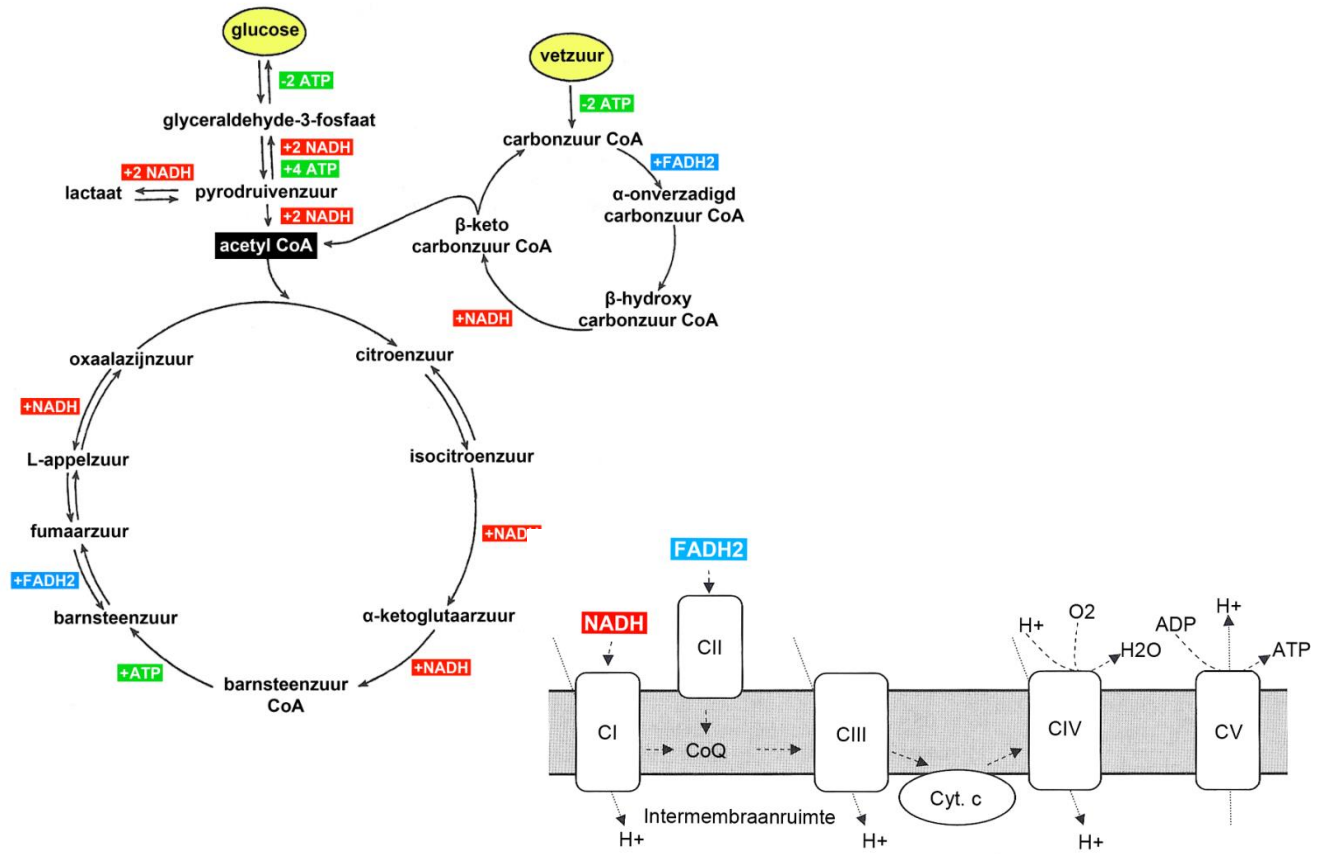
Dit hoofdstuk is gebaseerd op het hoofdstuk over mitochondriële energiestofwisselingsziekten in de eerste editie van Dieet bij metabole ziekten (2011). Dank gaat uit naar de schrijvers die de basis hebben gelegd voor dit hoofdstuk: H.E.E. (Heidi) Zweers-van Essen, R.G. (Renske) Janssen-Regelink en A.M.J. (Annemiek) van Wegberg diëtisten Radboudumc, M.C.H. (Mirian) Janssen, internist Radboudumc en E. (Eva) Morava, kinderarts Radboudumc.

Datum: december 2022.

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 veelevoudigd, 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.

Mitochondriële stofwisselingsziekten



Figuur 1. Schematische weergave van glycolyse, β-oxidatie, citroenzuurcyclus en de ademhalingsketen.

Samenvatting

Ziekte	Mitochondriële stofwisselingsziekte Andere benamingen: Mito Defecten in de oxidatieve fosforylering, mitochondriële ademhalingsketen defecten, OXFOS-defect, mitochondriële myopathie, mitochondriële ademhalingsketenziekte, energiestofwisselingsziekte, mitochondriële disfunctie, mitochondriopathie, mitochondriocytopathie
Enzym	Complex 1, 2, 3, 4 en 5
Werking	Mitochondriële disfunctie als gevolg van een defect leidend tot een stoornis in de Oxidatieve Fosforylering (OXFOS)
Incidentie	1 : 5.000
Neonatale screening	nee
Kliniek	Myopathie, Encefalomyopathie, progressieve heterogene multisysteemaandoening Symptomen: O.a. vermoeidheid, hypotonie, cognitieve beperking, epilepsie, spasticiteit, dystonie, (cardio-)myopathie, inspanningsintolerantie, voedingsproblemen, darmmotiliteitsproblemen, groeiachterstand, ondervoeding, visus- en gehoorverlies, neurologische regressie, migraine, ptosis, balansproblemen, diabetes en slikklachten. Levensverwachting is wisselend, over het algemeen zijn mitochondriële ziekten langzaam progressief
Dieet	Adequate voeding, geïndividualiseerde dieetinterventie voor optimalisatie van het energiegenererende systeem
Medicatie	Niet van toepassing (bij uitzondering behandeling met co-enzym, zoals Q10)

Ziektebeeld

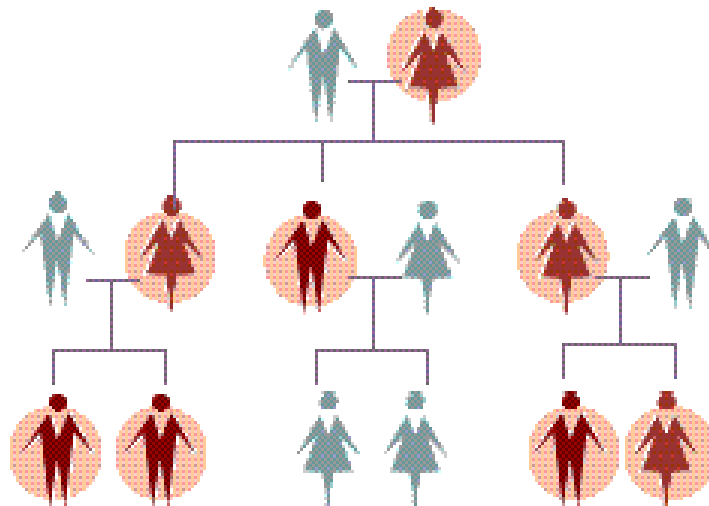
Mitochondriële disfunctie als gevolg van een genetisch defect, leidend tot een Oxidatieve Fosforylering Stoornis (OXFOS), veroorzaakt/zorgt voor afwijkingen die zich kunnen presenteren in elke levensfase. Primaire mitochondriële ziekten behoren tot de vaakst voorkomende stofwisselingsziekten. De meeste symptomen passen bij een energietekort. Ze kunnen zich voordoen in één weefseltype, zoals de spier, of in één orgaan, zoals de hersenen, maar meestal zijn meerdere organen aangedaan. Mitochondriële ziekten zijn heterogeen en presenteren zich bij iedereen anders. Mitochondriële disfunctie kan ook secundair voorkomen bij andere ziektebeelden, inactiviteit en/of ondervoeding.

Mitochondriën: fysiologie en pathofysiologie

Mitochondriën zijn celorganellen die zorgen voor de productie van energie door oxidatie (verbranding) van voedingsstoffen. De belangrijkste brandstof voor mitochondriën is glucose. Glucose wordt in de glycolyse via het pyruvaatdehydrogenasecomplex (PDHC) omgezet in acetyl-CoA. Vetzuren worden in de mitochondriën omgezet in acetyl-CoA (β -oxidatie). Acetyl-CoA wordt via de citroenzuurcyclus en de ademhalingsketen (oxidatieve fosforylering) omgezet in het energierijke Adenosinetriposfaat (ATP) (zie figuur 1). Bij stofwisselingsziekten van de oxidatieve fosforylering kunnen glucose en vetzuren door een defect niet volledig en/of niet effectief genoeg worden omgezet in ATP en wordt er lactaat gevormd. Hierdoor ontstaat er een energietekort in alle lichaamscellen, maar met name in de organen en weefsels die de meeste energie vereisen: hersenen, hart en spierweefsel. Door een overmaat aan lactaat kunnen bloed en weefsels verzuren en orgaanfuncties verstoord raken. Daarnaast kunnen de elektronen die door de ademhalingsketen stromen als het ware 'weglekken' en zich direct aan zuurstof binden waardoor er zuurstofradicalen gevormd worden. Deze zuurstofradicalen zijn schadelijk doordat zij zich overal aan kunnen binden en zo diverse stofwisselingsprocessen in de cel kunnen verstoren.

Erfelijkheid

Mitochondriële ziekten zijn erfelijk. Ze kunnen op verschillende manieren worden overgeërfd. Via kern-DNA op alle bekende manieren: autosomaal recessief, dominant of X-gebonden. Maar ook via maternale overerving, wat bij mitochondriële ziekten het meest voorkomt (zie figuur 2). Bij 'fouten' in het mitochondrieel DNA (mtDNA) is er altijd sprake van erfelijkheid in de maternale lijn (= moederlijke lijn). Het zaad van de man bevat bij bevruchting geen mtDNA.



Figuur 2. Maternale overerving. De rode kleur geeft aan wie de ziekte heeft.

Mutaties in het mtDNA zijn vaak heteroplasmatisch aanwezig in individuele cellen. Dat wil zeggen dat ze verschillende percentages van de betreffende mutatie bevatten. Dit kan resulteren in een verscheidenheid aan gemuteerde mitochondriën, verspreid over verschillende weefsels en organen. Het kan bijvoorbeeld voorkomen dat van een bepaalde mutatie een heteroplasmie van 10% in bloed aanwezig is en van 50% in spier. Bijna elk orgaan en weefsel kan aangetast worden. Ook is het mogelijk dat familieleden verschillende percentages gemuteerd mtDNA hebben geërfd. Deze verschillende hoeveelheden gemuteerd mtDNA verklaren waarschijnlijk voor een groot deel de heterogeniteit van mitochondriële ziekten, zelfs binnen een gezin.

Soorten mitochondriële ziekten

Mitochondriële ziekten worden met verschillende termen aangeduid: OXFOS-defect, mitochondriële myopathie, mitochondriële ademhalingsketenziekte, energiestofwisselingsziekte, mitochondriële disfunctie, mitochondriopathie, mitochondriocytopathie. Onder al deze termen wordt hetzelfde verstaan. Voor het gemak wordt in dit hoofdstuk hoofdzakelijk gesproken over mitochondriële ziekten.

Mitochondriële stofwisselingsziekten kunnen op verschillende manieren ingedeeld worden:

1. Indeling op aangedane organen:

- mitochondriële myopathie: spierziekte
- mitochondriële encefalopathie: ziekte van het centrale zenuwstelsel
- mitochondriële encefalomyopathie: spierziekte en ziekte van het centrale zenuwstelsel

- mitochondriële multisysteemziekte: ziekte in meerdere organen. Meestal zijn dit de organen die veel energie nodig hebben, zoals de spieren, het centraal zenuwstelsel, het maagdarmkanaal, het hart, de nieren, de ogen, het gehoor en het endocriene systeem.

2. Indeling op enzymdefect:

- complex 1-deficiëntie
- complex 2-deficiëntie
- complex 3-deficiëntie
- complex 4-deficiëntie
- complex 5-deficiëntie
- PDHC-deficiëntie.

Complex 1- en complex 4-deficiënties komen het vaakst voor. Iemand kan ook een gecombineerde complexdeficiëntie hebben. Patiënten met hetzelfde enzymdefect kunnen verschillende klachten hebben.

Er is ook een groep patiënten met een mitochondriële ziekte waarbij vooralsnog alleen een verlaagde ATP-productie is vastgesteld zonder aantoonbare complexdeficiëntie(s). Deze patiënten vallen in de categorie mitochondriële disfunctie of worden ingedeeld in op aangedane organen, bijvoorbeeld mitochondriële myopathie (zie hierboven).

3. Indeling op syndromen:

In onderstaande tabel staan enkele voorbeelden van vaak voorkomende syndromen en mutaties bij mitochondriële ziekten. Tabel 1 is niet volledig: nieuwe mutaties worden ontdekt en zeer zeldzame syndromen zijn weggelaten.

Tabel 1. Indeling in syndromen

Naam syndroom (afkorting)	Volledige naam; symptomen
Leigh	Syndroom van Leigh; psychomotore retardatie, regressie, hypotonie, ataxie, lactaatacidose
CPEO	Chronisch progressieve externe (uitwendige) oftalmoplegie (= verlamming van de uitwendige spieren betrokken bij de oogbewegingen); proximale spierzwakte, dysfagie, polyneuropathie, cerebellaire ataxie

KSS	Kearns-Sayre Syndroom; CPEO + retinopathie, ptosis (hangende oogleden), doofheid, hartproblemen, ataxie, multisysteemziekte
MtDNA-depletiesyndroom (o.a. POLG)	Depletie van polymerase gamma; dystrofie, <i>failure to thrive</i> , gastro-oesofageale reflux, hypoglykemie, leverfalen, myoclonische epilepsie, ataxie, encefalopathie, infectie-geassocieerde achteruitgang, progressieve myopathie
MELAS	Mitochondriële Encefalopathie, Lactaat Acidose, <i>Stroke-like episodes</i> ; ontwikkelingsachterstand, dementie met of zonder epilepsie, spierzwakte, motorische problemen, problemen met zien of horen, braken, hoofdpijn. MELAS wordt meestal veroorzaakt door de m.3243-mutatie, vaak ook MELAS-mutatie genoemd.
MIDD	<i>Maternally Inherited Diabetes and Deafness</i> (MIDD; maternaal overgeërfde diabetes-dooftheid) komt vaak als onderdeel van multisysteemziekte voor. Dit is het meest voorkomende fenotype van de meest voorkomende mitochondriële DNA-mutatie, de m.3243A>G-mutatie.
MNGIE	Myo-neuro-gastro-intestinale encefalopathie; pseudo-obstructie, neuropathie, myopathie en CPEO
MERRF	Myoclonische epilepsie met <i>ragged red fibres</i> (RRF); encefalopathie, neuropathie, progressieve dementie, diabetes
NARP	Neuropathie, Ataxie, Retinitis Pigmentosa; nachtblindheid en kokervisie
LHON	Leber's hereditary (erfelijk) optische neuropathie; blindheid dystonie, cardiale geleidingsstoornissen

Complicaties

De klinische presentatie van mitochondriële ziekten is uiterst heterogeen en kan zich in verschillende combinaties uiten. Beschreven klachten zijn: hypotonie, motorische ontwikkelingsachterstand, cardiomyopathie, encefalopathie, epilepsie, cognitieve beperking, spasticiteit, extrapiramidale en piramidale verschijnselen, leverfunctiestoornissen, renaal tubulaire disfunctie, gehoorverlies, cataract, retinitis pigmentosa, anemie, hypothyreoïdie en gedragsproblemen. Verder komen er veel voedingsgerelateerde symptomen voor zoals: inspanningsintolerantie, migraine, groeiachterstand, ondervoeding, darmmotiliteitsproblemen, diabetes en slikklachten.

Behandeling

Farmacotherapie

Niet van toepassing. Er is tot op heden geen curatieve therapie, enkele uitzonderingen daargelaten (bijvoorbeeld behandeling van een co-enzym Q-deficiëntie).

Dieet

De behandeling bij mitochondriële ziekten is uitsluitend ondersteunend, waarbij adequate voeding een van de belangrijkste pijlers is. Naast voeding is beweging een bewezen ondersteunende behandeling. Een geïndividualiseerde dieetinterventie bij patiënten met een mitochondriële ziekte kan tot verbetering van het energiegenererende systeem, de lichaamssamenstelling, het functioneren en de kwaliteit van leven leiden (1).

Behandeldoelen

- Verbeteren van kwaliteit van leven
- Optimaliseren van voedingstoestand
- Optimaliseren van groei bij kinderen/verbeteren van lichaamssamenstelling bij volwassenen
- Verminderen van voedingsgerelateerde klachten
- Verminderen van vermoeidheid.

Energiebalans

De symptomen die voorkomen bij een mitochondriële ziekte zijn mede afhankelijk van de energievoorziening en het energieverbruik. Deze symptomen hoeven niet constant te zijn, ze kunnen fluctueren. Vaak worden de verschijnselen van een energietekort alleen tijdens perioden van extreme stress of bij intercurrente infecties gezien. Het evenwicht tussen belasting en belastbaarheid speelt ook een rol. Als patiënten over hun grenzen gaan en in verhouding te veel energie besteden (lege batterij), zullen de klachten door het ontstane energietekort toenemen. Energietekort door een verlaagde ATP-productie als gevolg van een mitochondriële ziekte kan op twee manieren worden aangepakt: stimuleren van de ATP-productie of verminderen van het energieverbruik. Op beide manieren ontstaat een betere energiebalans.

1: Stimuleren van de ATP-productie (energievoorziening) door:

- bewegingsinterventies
- verbeteren voedingstoestand.

2: Verminderen van het energieverbruik door het voorkomen van stresssituaties zoals:

- vasten, *crash*-diëten (deze diëten zetten de mitochondriën onder druk en kunnen een energietekort verergeren)
- extreme inspanning, chronische overbelasting
- ziekte (bijvoorbeeld koortsperiodes).

Ondervoeding en nutritional assessment

Ondervoeding komt vaak voor bij patiënten met een mitochondriële ziekte. In een studie bij 37 volwassen patiënten werd ondervoeding aangetoond bij 73%, van wie 14-27% werd geïdentificeerd als sarcopenie (2). Ondervoeding kwam ook voor bij patiënten met een normale of zelfs hoge BMI. Een groot aantal patiënten met een mitochondriële ziekte lijdt aan een chronische vorm van ondervoeding. De gebruikelijke instrumenten die gericht zijn op het meten van acute ondervoeding zijn daardoor minder geschikt. Om mogelijke ondervoeding tijdig op te sporen en om een voedingsadvies op maat te kunnen geven, wordt daarom een nutritional assessment aanbevolen, inclusief lichaamssamenstellingsmeting (3).

Bij patiënten met een mitochondriële ziekte kan ondervoeding leiden tot een secundaire verslechtering van de mitochondriële functie en zo tot een verdere achteruitgang van de conditie. Het optimaliseren van de voedingsinname voorkomt deze secundaire achteruitgang en stimuleert de werking van het mitochondriële energiegenererende systeem (4). In een prospectieve studie werd een positieve correlatie gevonden tussen de mitochondriële energieproductie en de BMI bij kinderen (5).

Algemene dieetkenmerken

Energie

Het schatten van de energiebehoefte voor patiënten met een mitochondriële ziekte is lastig.

Factoren die een verlaagde behoefte kunnen veroorzaken, zijn:

- laag lichaamsgewicht
- lage vetvrije massa
- weinig beweging
- beperkte lengtegroei.

Factoren die een verhoogde behoefte kunnen veroorzaken, zijn:

- inefficiënte substraatoxidatie (onvolledige verbranding)

- grote verliezen van nutriënten bij gastro-intestinale problemen, zoals diarree of braken
- spasticiteit, epilepsie en frequente infecties
- inhaalgroei.

(6) adviseren indirecte calorimetrie bij alle kinderen met een mitochondriële ziekte. Zij vonden geen afwijkend rustmetabolisme ($P = 0,085$) bij 20 kinderen waarbij de OXFOS-stoornis niet genetisch aangetoond was vergeleken met een gezonde controlegroep van 27 kinderen. De individuele verschillen waren echter groot. Bij kinderen is het belangrijk een eigen groeilijn op te zoeken en te proberen deze te volgen. Bij aangedane kinderen wordt kwaliteit van leven soms geprioriteerd boven groei. Overvoeden dient voorkomen te worden. Aanbevolen wordt om zo mogelijk volledig (100%) aan de voedingsbehoefte te voldoen. Als dit niet verdragen wordt dan zal de inname verlaagd en afwijkende groei geaccepteerd moeten worden.

Bij volwassen patiënten is het totale energieverbruik lager vanwege hun verminderde fysieke activiteit (7). Zes voorspellingsvergelijkingen voor energieverbruik in rust vormden een betrouwbaar alternatief voor indirecte calorimetrie met een nauwkeurigheid van 71% – 76% (7). Actometrie wordt aanbevolen als onderdeel van het *nutritional assessment* omdat schattingen van de patiënten zelf over hun fysieke activiteitsniveau onbetrouwbaar bleken. Door inzetten van actometrie wordt de kans dat de energiebehoefte juist wordt geschat aanzienlijk verhoogd (7). Indirecte calorimetrie is alleen geïndiceerd als het gewichtsbepaal op basis van de voedingsinname en de met een REE formule + actometrie berekende energiebehoefte niet verklaard kan worden.

Eiwit

Behandeling van ondervoeding is een van de belangrijkste pijlers van de dieetbehandeling. Met name de eiwitinname lijkt hierbij een rol te spelen. Zweers et al. vonden een betere handknijpkracht, een betere zit-sta-score en een lagere vetmassa bij een hogere eiwitinname in een volwassen populatie. (2).

Patiënten met risico op ondervoeding (idealiter vastgesteld met behulp van een nutritional assessment) hebben een verhoogde eiwitbehoefte. Hierbij kunnen de aanbevelingen van algemene ondervoedingsprotocollen aangehouden worden. Bij volwassenen wordt de eiwitbehoefte bij voorkeur berekend op basis van de gemeten vetvrije massa (1,5 – 1,9 gram eiwit/kg vetvrije massa). Aanwezigheid van proteïnurie geldt als een contra-indicatie voor een hoge eiwitinname (zie figuur 3).

Vet

Patiënten met een mitochondriële ziekte hebben een normale vetbehoefte.

In sommige patiënten kan het zeer vetrijke ketogeen dieet overwogen worden.

Verschillende dier- en celmodellen suggereren dat ketonen oxidatieve stress verminderen en antioxidanten verhogen (die de vrije radicalen opvangen). Hierdoor zijn ketogene diëten op de lijst van managementopties voor mitochondriële ziekten komen te staan. Bovendien is het ketogeen dieet een bekende, veilige en effectieve behandeling voor epilepsie, een veelvoorkomend symptoom bij mitochondriële ziekten.

Voor complex 1-deficiëntie is een ketogeen dieet volgens de huidige richtlijn geïndiceerd. Deze indicatie is gebaseerd op de FADH₂-vorming bij de verbranding van vetzuren. FADH₂ stroomt direct complex 2 binnen en omzeilt dus complex 1. Echter, zoals beschreven in de inleiding en getoond in figuur 1, wordt er wel nog steeds NADH gevormd uit alle substraten en wordt complex 1 nooit volledig omzeild.

Een recent systematic review concludeert dat er onvoldoende gegevens zijn over de werkzaamheid en veiligheid en daarmee de algemene inzetbaarheid van ketogene diëten bij mitochondriële ziekten (inclusief complex 1-deficiëntie). Een uitzondering hierop is therapieresistente epilepsie. Bij patiënten met therapieresistente epilepsie kan een ketogeen dieet wel worden overwogen, terwijl het gecontra-indiceerd lijkt bij mitochondriële DNA-deletie(s)-gerelateerde myopathie (8). Bij het overwegen van een ketogeen dieet moeten de mogelijke bijwerkingen, maar ook de spectaculaire verbeteringen in individuele gevallen worden meegenomen. Het ketogeen dieet is een zeer individuele behandelingsoptie in deze kwetsbare patiëntengroep en vereist een ervaren team.

Koolhydraten

In principe hebben patiënten met een mitochondriële ziekte een normale koolhydraatbehoefte.

Wanneer er sprake is van hoog lactaat (lactatacidose) in het bloed, heeft het gebruik van kortwerkende koolhydraten (snelle suikers) in voeding of dieetpreparaten (zoals maltodextrine) niet de voorkeur in verband met de kans op stijging van het lactaat bij een te hoge glucose-inname.

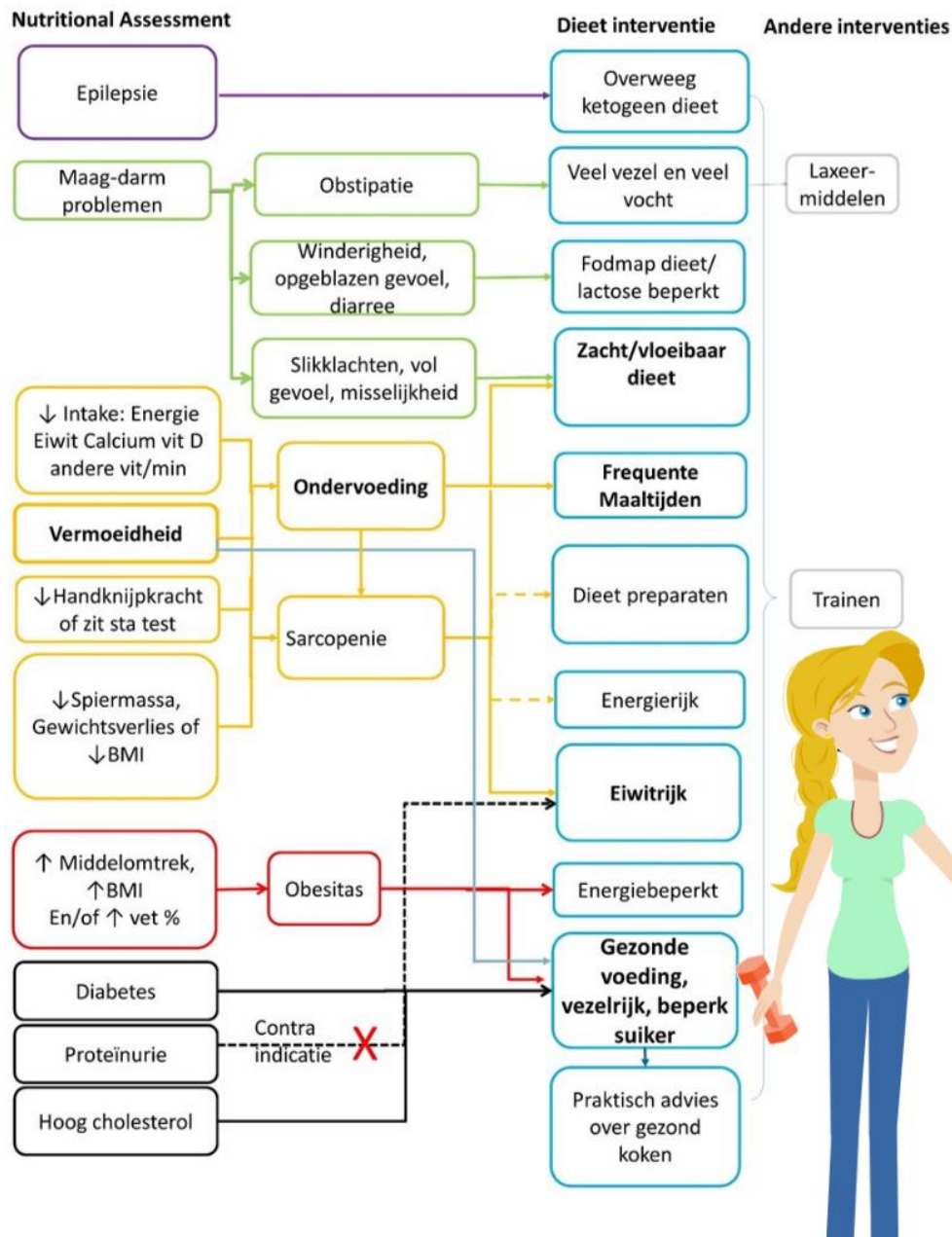
Patiënten met een mitochondriële ziekte hebben soms het gevoel alsof ze suiker (energie) nodig hebben en lopen risico op hypoglykemie. In enkele gevallen is er daadwerkelijk sprake van een verkorte vastentolerantie (zie hoofdstuk vasten voorkomen), maar veelal gaat dit gevoel niet gepaard met te lage bloedsuikers. Meestal is dit op te lossen met frequente maaltijden, het gebruik van langwerkende koolhydraten en het beperken van kortwerkende koolhydraten (snelle suikers).

Het beperken van geraffineerde koolhydraten kan ook bijdragen aan het verminderen van vermoeidheid en past binnen de Richtlijnen Goede Voeding (zie figuur 3).

Diabetes komt veel voor bij volwassenen met een mitochondriële ziekte (\pm 50%). De gebruikelijke diabetes type 2-adviezen die vaak worden gegeven in de eerste lijn, zijn ongeschikt voor deze patiënten. Deze adviezen zijn namelijk gericht op insulineresistentie door overgewicht en dat is niet de oorzaak van diabetes bij mitochondriële ziekte. Het energietekort in de eilandjes van Langerhans leidt tot een lagere insulineproductie en veroorzaakt hier de diabetes. Patiënten met mitochondriële diabetes zijn meestal ook niet te zwaar maar hebben juist risico op ondervoeding. Het gebruik van metformine wordt afgeraden bij mitochondriële diabetes omdat dit lactaatacidose kan verergeren. Het advies is dranken met kortwerkende koolhydraten (snelle suikers) te vermijden en medicatie af te stemmen op de voeding in plaats van andersom.

Specifieke aandachtspunten

Dieetbehandeling bij voedingsgerelateerde symptomen (slikproblemen, spugen (reflux), diarree, obstipatie, vol gevoel, winderigheid, opgeblazen gevoel, misselijkheid, hypoglykemie) is meestal identiek aan de dieetbehandeling bij andere patiënten zonder mitochondriële ziekte met vergelijkbare symptomen. De advisering is sterk afhankelijk van de oorzaak van de symptomen en de individuele omstandigheden. In figuur 3 is een overzicht van persoonlijke adviezen weergegeven. Dit schema is gebaseerd op onderzoek bij volwassenen maar het basisprincipe is ook op kinderen toepasbaar.



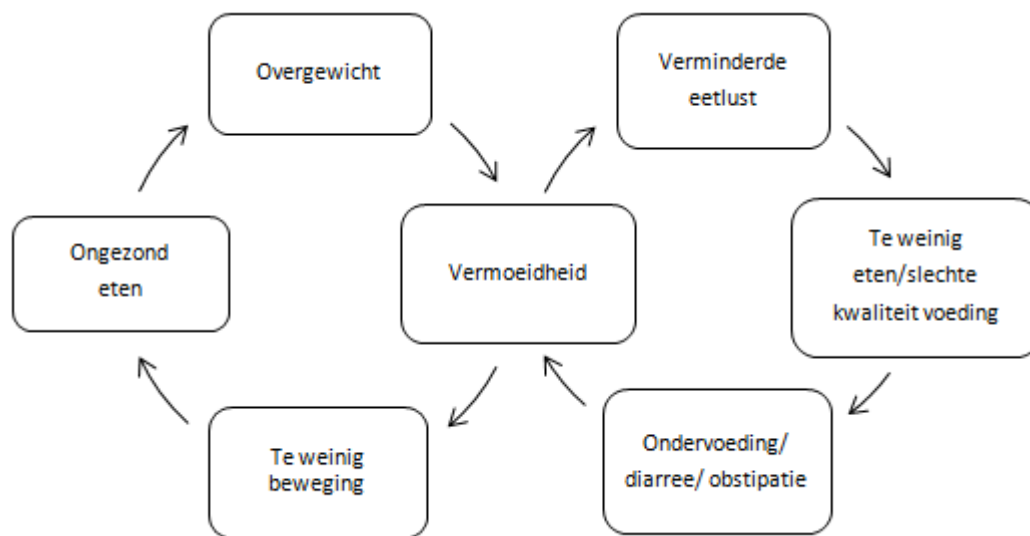
Figuur 3. Stroomschema nutritional assessment en gepersonaliseerd dieetadvies

Vermoeidheid

Vermoeidheid is een veelvoorkomende klacht die in verschillende mate invloed kan hebben op het dagelijks functioneren van een patiënt. Zo kan vermoeidheid van invloed zijn op de eetlust en de voedingsinname. In de loop van de dag kunnen patiënten letterlijk te moe zijn om een maaltijd te bereiden, te kauwen of te nuttigen. Frequentie kleine maaltijden, gemakkelijk kauwbaar/vloeibaar voedsel en eventueel gebruik van dieetpreparaten/sondevoeding kunnen een uitkomst zijn om een goede de voedingsinname te waarborgen. Een slechte de voedingsinname kan daarnaast

stress/zorgen meebrengen bij de patiënt en de omgeving, waardoor er meer 'druk' op het eten komt te liggen. Vaak heeft dat ook een negatieve invloed op de voedingsinname.

De verminderde voedselinname kan vervolgens weer leiden tot gewichtsverlies en ondervoeding met een toename van de vermoeidheid tot gevolg. Hiermee lopen patiënten het risico in een vicieuze cirkel terecht te komen (figuur 4). De dieetbehandeling is erop gericht deze vicieuze cirkel te doorbreken. Andersom kan vermoeidheid ook leiden tot verminderde activiteit, ongezond eten en overgewicht.



Figuur 4. Vicieuze cirkel vermoeidheid

Kauw- en slikproblemen

Patiënten met kauw- en/of slikproblemen hebben met name moeite met voedsel met een vaste consistentie. Het kauwen van bijvoorbeeld broodkorsten en vlees kan overmatig veel energie kosten en daardoor lang duren. Klachten kunnen in de loop van de dag verergeren door toename van de vermoeidheid. Gemakkelijk kauwbaar voedsel of vloeibare voeding gaat vaak beter. Indikken van dunne vloeistoffen is meestal niet nodig en zelfs ongewenst, omdat dikkere vloeistoffen meer energie vragen om te drinken dan dunnere dranken. Bij een globusgevoel kan het drinken van slokjes water tussen het vaste eten door helpen.

Maag- en darmklachten

Maag- en darmklachten komen regelmatig voor en kunnen verschillende oorzaken hebben, zoals gastro-oesofageale reflux of een vertraagde of afwijkende darmmotiliteit.

Afhankelijk van de leeftijd, de aard van de klacht en de voeding die gebruikt wordt, kan er worden gekeken naar de volgende aspecten van de voeding:

- het volume (portiegrootte, pompstand)
- de concentratie (energiedichtheid, osmolariteit)
- de samenstelling (polymeer, oligomeer, elementair)
- de hoeveelheid vocht
- de aanwezigheid van vezels.

Specifiek bij kinderen die grotendeels of volledig sondevoeding krijgen via een PEG maar klachten blijven houden, kan het [blended diet](#) worden overwogen. Vaak is geen volledig blended diet nodig om de klachten te verbeteren, maar helaas leidt het ook niet bij alle patiënten tot een verbetering. Bij spugende zuigelingen heeft een voeding die dun blijft in de fles en indikt in de maag de voorkeur boven indikken van de voeding. Flesvoeding ingedikt met bijvoorbeeld johannesbroodpitmeel vraagt meer energie om te drinken.

Obstipatie komt veel voor bij volwassenen en de klassieke behandeling met vezel en vocht is niet altijd de beste optie. Deze vezels bevatten FODMAPs (Fermenteerbare Oligosachariden (fructanen en galacto-oligosachariden), Disachariden (lactose), Monosachariden (fructose) en Polyolen (sorbitol, mannitol, maltitol, xylitol en isomalt). FODMAPs worden vaak slecht verdragen en geven een vol gevoel. Ernstige passageproblemen van het maagdkanaal gaan daarnaast vaak gepaard met misselijkheid en braken. Een vloeibare voeding heeft de voorkeur boven een vezelrijke voeding. Het op gang houden van de ontlasting is essentieel, waarbij in veel gevallen laxantia ingezet moeten worden. Laxantia met osmotisch effect op basis van mineralen hebben hierbij de voorkeur boven bulkvormers. Obstipatie bij mitochondriële ziekten kan zich ook presenteren als overloopdiarree. Dit kan eveneens worden behandeld met laxantia. Chronische diarree komt voor in combinatie met ondervoeding en kan ook veroorzaakt worden door bacteriële overgroei. Voor uitgebreidere informatie over de behandeling van gastro-intestinale problematiek bij mitochondriële ziekten, zie de [richtlijnen op de website van expertisecentrum Newcastle](#).

Vasten voorkomen

Het voorkomen van vasten is zinvol bij patiënten met:

- aangetoonde hypoglykemieën (verkorte vastentolerantie)
- ondervoeding (dus weinig lichaamsvoorraden)
- infecties (verhoogde energiebehoefte).

Invulling van het advies is, zoals bij alle adviezen bij mitochondriële ziekten, sterk afhankelijk van het individu. Bij (geplande) chirurgische ingrepen is aanpassing van het nuchterprotocol noodzakelijk.

Het kan noodzakelijk zijn om preventief een perifere toegangsweg voor het toedienen van glucose aan te brengen tot de patiënt normale voeding verdraagt. Hierbij is bij kinderen 6 mg/kg/min de maximale glucoseconcentratie die gegeven kan worden om overbelasting van de OXFOS-capaciteit en toename van lactaatacidemie te voorkomen.

Voedingssupplementen

Over het algemeen is er onvoldoende bewijs voor het gebruik van specifieke voedingssupplementen bij mitochondriële ziekten. Gebrek aan goed onderzoek betekent niet dat supplementen geen positieve bijdrage zouden kunnen leveren aan het welbevinden van patiënten. In de praktijk gebruikt 70% van de patiënten een of meer supplementen (9). Daarnaast blijkt dat de voedingsinname van patiënten met een mitochondriële ziekte vaak onvolwaardig is en is gerichte suppletie soms aan te bevelen (9). Voedingssupplementen worden vanwege gebrek aan bewijs niet vergoed in Nederland waardoor men in vergelijking met sommige andere landen terughoudender is met voorschrijven. In de Verenigde Staten is het gebruikelijk om patiënten met een mitochondriële ziekte een zogeheten mito-cocktail (soort multivitaminen preparaat) voor te schrijven (10).

Dieetrichtlijnen en informatiebronnen

- [Patiëntenvereniging Nederland \(VKS\)](#)
- [Patiëntenvereniging België \(BOKS\)](#)
- [VKS Zorgpad Mitochondriële aandoeningen voor behandelaren](#)
- [Kenniskaart mitochondriële aandoeningen](#)
- [Website Radboudumc Expertisecentrum voor Mitochondriële ziekten \(RCMM\)](#)
- [Newcastle Mitochondrial Disease Guidelines](#)
- [Radboudumc patiëntenbrochure voeding bij mitochondriële ziekte](#)
- [Radboudumc patiëntenbrochure *blended diet*](#)

Referenties

1. Tragni V, Primiano G, Tummolo A, Cafferati Beltrame L, La Piana G, Sgobba MN, et al. Personalized Medicine in Mitochondrial Health and Disease: Molecular Basis of Therapeutic Approaches Based on Nutritional Supplements and Their Analogs. *Molecules*. 2022;27(11).
2. Zweers HEE, Bordier V, In 't Hulst J, Janssen MCH, Wanten GJA, Leij-Halfwerk S. Association of Body Composition, Physical Functioning, and Protein Intake in Adult Patients With Mitochondrial Diseases. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021;45(1):165-74.
3. Zweers H, Smit D, Leij S, Wanten G, Janssen MCH. Individual dietary intervention in adult patients with mitochondrial disease due to the m.3243 A>G mutation. *Nutrition*. 2020;69:110544.
4. Morava E, Dinopoulos A, Kroes HY, Rodenburg RJ, van Bokhoven H, van den Heuvel LP, et al. Mitochondrial dysfunction in a patient with Joubert syndrome. *Neuropediatrics*. 2005;36(3):214-7.
5. Morava E, Rodenburg R, van Essen HZ, De Vries M, Smeitink J. Dietary intervention and oxidative phosphorylation capacity. *J Inher Metab Dis*. 2006;29(4):589.
6. Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Garcia-Silva MT, Martin-Hernandez E, Quijada-Fraile P, Marin-Peiro M, et al. Assessment of resting energy expenditure in pediatric mitochondrial diseases with indirect calorimetry. *Clin Nutr*. 2016;35(6):1484-9.
7. Zweers HEE, Janssen MCH, Wanten GJA. Optimal Estimate for Energy Requirements in Adult Patients With the m.3243A>G Mutation in Mitochondrial DNA. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021;45(1):158-64.
8. Zweers H, van Wegberg AMJ, Janssen MCH, Wortmann SB. Ketogenic diet for mitochondrial disease: a systematic review on efficacy and safety. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):295.
9. Zweers H, Janssen MCH, Leij S, Wanten G. Patients With Mitochondrial Disease Have an Inadequate Nutritional Intake. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018;42(3):581-6.
10. Rinninella E, Pizzoferrato M, Cintoni M, Servidei S, Mele MC. Nutritional support in mitochondrial diseases: the state of the art. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(13):4288-98.