

Glycogeenstapelingsziekte, type Ia en Ib

Auteurs

F. (Foekje) de Boer, metabool (kinder)diëtist UMC Groningen, M.J. (Marieke) Fokkert-Wilts, metabool (kinder)diëtist UMC Groningen, Dr. T.G.J. (Terry) Derks, metabool kinderarts UMC Groningen, Dr. M.M. (Melanie) van der Klauw, metabool internist UMC Groningen

Met dank aan E. (Esther) van Dam, I.L. (Iris) Rodenburg en Y. (Yteke) Hoekstra, allen diëtist UMC Groningen, en R.G. (Renske) Janssen-Regelink, diëtist Radboudumc Nijmegen, voor kritische beschouwing van dit hoofdstuk.

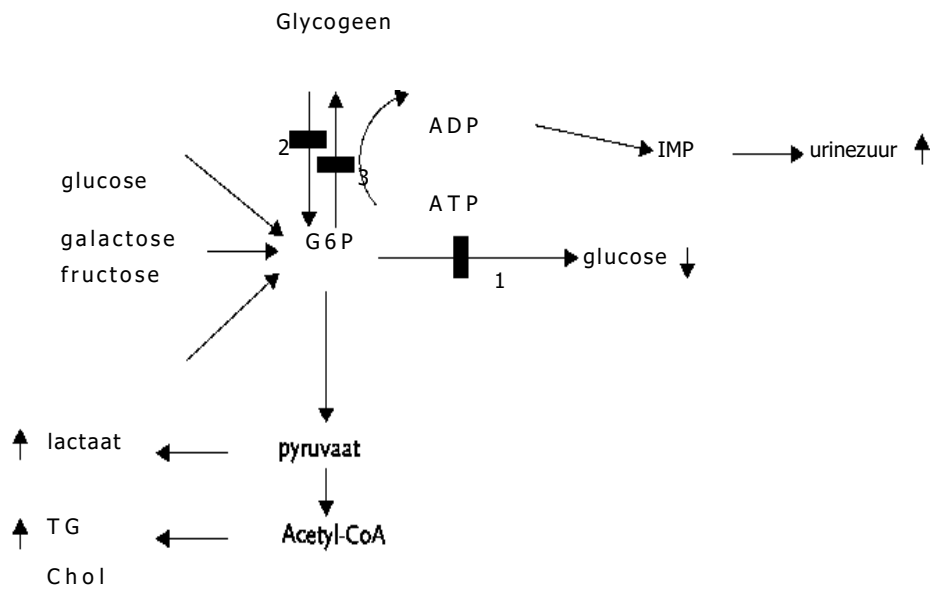
Dit hoofdstuk is gebaseerd op het hoofdstuk over Glycogeenstapelingsziekten in de eerste editie van Dieet bij Metabole Ziekten (2011). Dank gaat uit naar de schrijvers die de basis hebben gelegd voor dit hoofdstuk: Dr. M. (Greet) van Rijn, Dr. G.P.A. (Peter) Smit en Dr. G. (Gepke) Visser.

Datum: oktober 2023

Disclaimer: de hoofdstukken in 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.

Glycogeenstapelingsziekten (GSD)



- 1. type I
- 2. type III, VI, IX
- 3. type IV, 0

Figuur 1. Schematische weergave van glycogeenstapelingsziekten.

Afkortingen: ADP = Adenosinetriofosfaat, ATP = Adosinedifosfaat, IMP = Inosinemonofosfaat.

Samenvatting

Ziekte	Glycogeenstapelingsziekte Ia/b
Enzym	Ia: Glucose-6-fosfatase Ib: Glucose-6-fosfaattransporter
Werking	Omzetting van glucose-6-fosfaat naar glucose vanuit glycogenolyse en gluconeogenese
Incidentie	1 : 100.000. Type 1b is het minder voorkomende type en treft ongeveer 20% van de patiënten (Orphanet).
Neonatale screening	Nee
Kliniek	Hypoglykemie, hepatomegalie, groeiachterstand, verhoogd lactaat, triglyceriden en urinezuur Bij GSDIb komen daarnaast ook aften, recidiverende bacteriële infecties en inflammatoire darmziekte (IBD) op basis van neutropenie en neutrofiele disfunctie voor.
Dieet	Gericht op nastreven normoglykemie, zoveel als mogelijk correctie van secundaire metabole afwijkingen en preventie van langetermijncomplicaties, met behoud van kwaliteit van leven. Onderdelen van het dieet: <ul style="list-style-type: none">• complexe koolhydraten in de vorm van rauw maiszetmeel;• frequente maaltijden met een vaste (beperkte) hoeveelheid koolhydraten;• late avondvoeding (en nachtvoeding) met complexe koolhydraten of nachtelijke sondevoeding met een vaste hoeveelheid koolhydraten;• lactose-, fructose- en sacharosebeperkt.

Inleiding

Glycogeen is de vorm van glucose die in het menselijk lichaam, vooral in de lever en de spieren, wordt opgeslagen. Er zijn verschillende enzymen betrokken bij de opbouw en afbraak van glycogeen. Deficiëntie van die enzymen leidt tot glycogeenstapelingsziekten (in het Engels *glycogen storage diseases*, afgekort als GSD). De verschillende glycogeenstapelingsziekten worden aangeduid met een nummer. Dit nummer geeft de rangorde aan in de geschiedenis waarop het enzymdefect van de ziekte werd vastgesteld.

Vastenintolerantie en hypoglykemie zijn in meer of mindere mate karakteristiek voor alle levergebonden GSD's. De behandeling varieert, afhankelijk van het deficiënte eiwit en het fenotype van de individuele patiënt.

Binnen de levergebonden GSD's kan het volgende onderscheid worden gemaakt:

1. Niet-ketotische GSD's, waarbij zowel de glycogenolyse (het proces waarbij glycogeen wordt afgebroken en omgezet in glucose) als de gluconeogenese (het opnieuw vormen van glucose uit niet-koolhydraatbronnen) onvoldoende werken (type Ia en Ib – dit hoofdstuk).
2. Ketotische GSD's, waarbij de glycogenolyse onvoldoende werkt maar de gluconeogenese wel werkt (zie hoofdstuk GSD type III, VI en IX – apart hoofdstuk op DIES.nu).
3. GSD's waarbij de opslag van glycogeen afwijkt (type 0a, IV en XI).
Type 0a (defect van glycogeensynthase) en XI (Fanconi-Bickel-syndroom of GLUT 2-deficiëntie, defect in glucosetransport) zijn zo zeldzaam dat ze in dit handboek niet worden beschreven.
Type IV wordt in een apart hoofdstuk beschreven met type III, VI en IX.

Ziektebeeld

GSD I is een erfelijke metabole ziekte die hoort tot de groep stoornissen van het koolhydraatmetabolisme. Het is een autosomaal recessief overervende ziekte waarbij de afbraak van glucose-6-fosfaat verstoord is. Hierdoor ontstaat stapeling van glycogeen en vet, voornamelijk in de lever en de nieren.

GSD I wordt veroorzaakt door onvoldoende werking van het enzymcomplex glucose-6-fosfatase (G6Pase). Dit enzymcomplex speelt een centrale rol in de glucosehomeostase. Omdat G6Pase zowel de laatste stap in de glycogenolyse als in de gluconeogenese katalyseert, ontwikkelen GSDI-patiënten tijdens vasten erg snel een hypoglykemie.

Het enzymcomplex G6Pase bestaat uit twee eiwitten die nauw samenwerken. Het glucose-6-fosfaattransportereiwit brengt glucose-6-fosfaat vanuit het cytoplasma naar de binnenzijde van het endoplasmatisch reticulum. Vervolgens kan glucose-6-fosfaat met behulp van het tweede

eiwit, het feitelijke G6Pase, worden gesplitst in glucose en fosfaat. Deficiëntie van G6Pase leidt tot GSD type Ia, deficiëntie van de glucose-6-fosfaattransporter leidt tot GSD type Ib.

De geboorte-incidentie van GSD I wordt geschat op 1 : 100.000. Ongeveer 80% van de patiënten heeft GSD Ia. Zowel de diagnose GSD Ia als GSD Ib kan worden bevestigd met DNA-diagnostiek.

Symptomen bij klinische presentatie

De meeste patiënten met GSD I presenteren zich in het 1^e levensjaar. GSD I kan zich al bij de geboorte manifesteren met hypoglykemie, lactaatacidose en hepatomegalie door glycogeen- en vetstapeling. Vaker ontstaan er bij onbehandelde baby's op de leeftijd van 3 tot 4 maanden symptomen van door vasten geïnduceerde metabole afwijkingen, zoals hypoglykemische convulsies, hepatomegalie, *failure to thrive*, lactaatacidose, hyperurikemie, hyperlipidemie en/of hypertriglyceridemie. Diarree en xanthomen kunnen voorkomen, evenals frequente epistaxis door bloedplaatjesdisfunctie. Kinderen hebben vaak een rond gezicht met bolle wangen, dunne extremiteiten en een vooruitstekende buik.

Als gevolg van neutropenie en disfunctie van neutrofielen komen bij GSD type Ib regelmatig infecties voor, in het bijzonder van de huid, de luchtwegen en het darmslijmvlies. Dit laatste kan leiden tot inflammatoire darmziekte .

Diagnosestelling op volwassen leeftijd komt steeds vaker voor, mede door betere herkenning en de opkomst van *exome sequencing* (het bekijken van alle bekende genen in één DNA-onderzoek).

Complicaties

Late complicaties zijn onder andere hepatisch (hepatocellulaire adenomen (HCA) en hepatocellulair carcinoom (HCC)) en renaal (nefromegalie, proteïnurie, nefrocalcinose en soms nierinsufficiëntie).

Verder kunnen groeiachterstand en vertraagde puberteit ontstaan, evenals osteopenie, soms osteoporose, jicht, pulmonale hypertensie, Polycysteus Ovarium Syndroom (PCOS) en acute pancreatitis.

Behandeling

De behandeling staat beschreven in de richtlijnen van de *European Study on Glycogen Storage Disease Type I* (1, 2), de *American College of Medical Genetics* (3) en zorgpaden van de patiëntenvereniging Volwassenen Kinderen en Stofwisselingsziekten. Er zijn in grote lijnen twee erkende behandelingen: 1. de dieetbehandeling en 2. een levertransplantatie. Er zijn geen gecontroleerde studies gedaan naar de dieetbehandeling bij GSD I-patiënten. De meeste adviezen zijn daarom gebaseerd op *case series* of *expert opinion*. De indicaties voor levertransplantatie zijn in

de afgelopen jaren verschoven ten opzichte van wat beschreven staat in deze richtlijnen. In het geval van levertransplantatie zal de ene aandoening (GSD I) worden ingeruild voor een andere aandoening (de transplantatielever met o.a. immuunsuppressie) met de daarbij horende voedingsadviezen.

Verder is er een aantal (toekomstige) experimentele behandelingen, waarvan enkele momenteel worden onderzocht bij GSD Ia-patiënten, zoals gentherapie en mRNA-therapie (4).

Het dieet en het zelf monitoren van de glucosehomeostase zijn op dit moment nog steeds de meest toegepaste behandelingen. De behandeling is gericht op 1. het streven naar normoglykemie, 2. het zoveel mogelijk corrigeren van secundaire metabole afwijkingen, 3. de preventie van langetermijncomplicaties en 4. het behoud van kwaliteit van leven. Op geleide van klachten, laboratoriumuitslagen, beeldvorming en het optreden van complicaties kan aanvullende medicamenteuze behandeling geïndiceerd zijn (zie zorgpad GSD Ia en Ib behandelarenversie van de VKS, [Zorgpaden \(stofwisselingsziekten.nl\) GSD 1a/ 1b](https://stofwisselingsziekten.nl)).

Glucosemonitoring

Het meten van de glucoseconcentratie is een wezenlijk onderdeel van de dieetbehandeling van GSDI-patiënten en kan op verschillende manieren worden uitgevoerd.

- Bloedglucosemeter: met behulp van een druppel capillair bloed wordt de actuele bloedglucosewaarde gemeten. Meters die in het UMCG-expertisecentrum worden gebruikt, zijn de Freestyle Freedom Lite voor GSDI en CareSens Dual Ketonen en Glucose meters voor de overige GSD's.
- Continue Glucose Monitoring (CGM): dit is een sensor onder de huid die 24 uur per dag de glucosewaarde interstitieel kan meten.
- Flash Glucose Meter (FGM): net als bij CGM wordt hiermee de glucose continu gemeten, maar een upload van de glucosewaarde vindt alleen plaats als er een reader of een mobiele telefoon langs de sensor gaat.

De CGM en FGM nemen een steeds grotere plek in bij de (zelf)monitoring van de GSD-behandeling met verschillende doelstellingen (5, 6):

- preventie van onderbehandelen en overbehandelen;
- klinische evaluatie van dieetmaatregelen, vooral bij slechte metabole instelling;
- dieetaanpassingen zoals introductie van complexe koolhydraten of aanpassingen in de nachtelijke voeding;
- instellen op nieuwe medicatie;
- veiligheid;

- monitoring tijdens het dagelijks leven bij bijvoorbeeld start school of inspanning.

Voor meer details, zie protocol [Glucosensor bij GSD patiënten](#).

Dieet

Behandeldoelen

- Glucosehomeostase:
 - te adviseren streefwaarde voor glucose > 3,9 mmol/l (70 mg/dl) en < 7,8 mmol/l (140 mg/dl);
 - voorkomen van grote schommelingen in glucoseconcentraties (normoglykemie)
- Secundaire metabole instelling:
 - preprandiaal lactaat \leq 2 mmol;
 - hoog-normaal urinezuur;
 - normaal tot licht verhoogd cholesterol < 6mmol;
 - triglyceriden \leq 5,5 mmol
- Normale lengtegroei, gewicht voor lengte streven naar maximaal + 2,0 SDS
- Preventie/uitstel van complicaties
- Optimale kwaliteit van leven.

Algemene dieetkenmerken

- Complexe koolhydraten (à 2 - 6 uur) in de vorm van rauw maiszetmeel.
- Frequentie maaltijden met een vastgestelde (beperkte) hoeveelheid koolhydraten.
- Late avondvoeding met complexe koolhydraten of nachtelijke sondevoeding met een vaste hoeveelheid koolhydraten.
- Beperking van sacharose, fructose, lactose en de zoetstof sorbitol.
- Energie, vet en eiwit volgens richtlijnen gezonde voeding, aangepast aan de groei.
- Aangepaste dieetadviezen bij ziekte, zwangerschap, reizen, sport, uitslapen en alcoholgebruik.

Zie bijlage 2 voor een voorbeeld van een uitwerking van een dieetlijst voor GSDI.

Koolhydraten

Door het niet-functioneren van de glycogenolyse en gluconeogenese zijn patiënten met GSDI voornamelijk aangewezen op de aanvoer van exogeen glucose via de voeding (koolhydraten) om hun bloedglucoseconcentratie op peil te houden. Dit houdt in dat er, afhankelijk van de leeftijd,

elke 2 - 4 uur gegeten moet worden. De glucosebehoefte kan worden weergegeven op basis van (ideaal) lichaamsgewicht of leeftijd.

Glucosebehoefte (mg/kg/minuut)

Bij gezonde kinderen kan de behoefte aan glucose op jonge leeftijd wel 4 maal groter zijn dan op volwassen leeftijd omdat de glucosegebruikende organen, vooral de hersenen, relatief groot zijn.

De voornaamste opslagcapaciteit (de lever) is relatief klein ten opzichte van de rest van het lichaam. In deze ontwikkelingsfase kosten opbouw en groei van weefsels extra energie.

Met de volgende formule kan er een eerste schatting worden gemaakt van de endogene glucoseproductie (EGP) op basis van het lichaamsgewicht:

$$\text{EGP (mg/kg/min)} = 0,0014X^3 - 0,214X^2 + 10,411X - 9,084$$

Hierbij is X het lichaamsgewicht in kg.

In de klinische praktijk komen het werkelijke lichaamsgewicht en het ideale gewicht van GSD I-patiënten vaak niet overeen. Hierdoor, en door de aard van de aandoeningen en de leeftijdsafhankelijke fysiologische veranderingen, ligt overbehandeling van GSD I-patiënten op de loer. De uitwerking van een individueel dieetvoorschrift voor GSD I-patiënten is maatwerk waarbij op basis van biomedische en psychosociale uitkomsten een balans gevonden dient te worden om zowel overbehandeling als onderbehandeling te voorkomen. Welk gewicht als uitgangspunt wordt gekozen bij de formule blijft individueel bepaald. Het is reëel om in ieder geval een streefgewicht tot maximaal SD +2 bij kinderen aan te houden en een maximale BMI van 25 bij volwassenen. Om deze reden is het nuttig voor een behandelde GSD-patiënt om, in aanvulling op de schattingen op basis van lichaamsgewicht, een schatting te maken op basis van leeftijd met de volgende formule Huidekoper et al. (7):

$$\text{EGP (mg/kg/min)} = 6,50 \times 2,72 (- 0,145 \times \text{leeftijd (jaren)}) + 1,93$$

Doordat op jonge leeftijd de behoefte aan glucose steeds verandert, zal het dieet regelmatig moeten worden aangepast, onder controle van thuismetingen (capillaire glucosemetingen, continue glucosemonitoring), lichamelijk onderzoek (lengte, gewicht, levergrootte) en aanvullend laboratorium- en beeldvormend onderzoek (8).

Vanaf ongeveer een lichaamsgewicht van 30 kg zijn de aanpassingen minder regelmatig nodig en zijn ze ook over het algemeen minder uitgebreid. De formule lijkt tijdens de puberteit een lichte onderschatting te geven (9). Volwassen GSD I-patiënten laten een afname zien van de koolhydraatbehoefte waarbij de formule een lichte overschatting lijkt te geven. Het is belangrijk om voor volwassen GSDI-patiënten jaarlijks te beoordelen of de hoeveelheden maïzena of nachtelijke sondevoeding aangepast moeten worden.

Zie bijlage 1 voor glucosebehoefte op basis van gewicht (gebaseerd op bovenstaande formule). In deze tabel staat ook de berekening van het aantal koolhydraten dat per uur nodig is om deze EGP te halen. Let wel, het gaat hier om een schatting; individueel bijstellen zal altijd nodig zijn.

Complexe (langzame) koolhydraten

Complexe (langzame koolhydraten) zijn onbereide en daardoor niet volledig ontsloten koolhydraten, ook wel resistent zetmeel genoemd. Deze zijn moeilijk toegankelijk voor de spijsverteringsenzymen waardoor er een geleidelijke en langduriger afgifte van glucose aan het bloed optreedt. Voorbeelden van complexe koolhydraten zijn ongekookt maiszetmeel (maïzena) en Glycosade (hydrothermisch behandeld maiszetmeel met hoog amylopectinegehalte). Ze zorgen voor een constante toevoer van glucose waardoor er bij een minder hoge insuline-afgifte minder kans is op hypoglykemie maar waarbij ook minder glycogeen wordt opgeslagen.

Onder de leeftijd van 6 maanden worden in principe geen complexe koolhydraten gebruikt. Er is dan nog onvoldoende darmrijping met onvoldoende amylase-activiteit, zodat ze niet voldoende kunnen worden afgebroken. Vanaf de leeftijd van 6 maanden kan het gebruik langzaam worden opgebouwd. Voor details zie het document ['Primen' met complexe koolhydraten](#).

Complexe koolhydraten worden overdag gebruikt naast de gewone hoofd- en/of tussenmaaltijden. Na introductie van complexe koolhydraten moet het effect met behulp van regelmatige controle van de bloedglucose overdag en 's nachts worden geëvalueerd.

Ook in de avond/nacht worden complexe koolhydraten gebruikt. Hierbij wordt er voor het slapen gaan een portie genomen en indien nodig een tweede portie in de nacht. Met complexe koolhydraten is bij patiënten met GSDI gedurende de nacht een vastenperiode van 2 - 8 uren mogelijk, afhankelijk van de leeftijd en de genomen hoeveelheid. De individuele tolerantie en de maximaal te bereiken vastenperiode kan per patiënt erg verschillen. Eventueel kan na koolhydraatbelasting met complexe koolhydraten een vastentest worden verricht om meer duidelijkheid te geven over de vastentolerantie. Bijvoorbeeld wanneer een patiënt overgaat van continue sondevoeding in de nacht naar complexe koolhydraten in de avond, of wanneer er Glycosade in plaats van maïzena wordt gegeven. Zie de uitwerking in het document [Nachtelijke belastingtest met ongekookte maïzena of Glycosade bij GSD-patiënten](#).

Van Glycosade wordt aangegeven dat het langzamer wordt geabsorbeerd en daardoor een nog langere vastenperiode kan creëren. Uit studies is gebleken dat dit met name in rust het geval is; Glycosade wordt dan ook vooral in de nacht gebruikt.

Complexe koolhydraten kunnen worden opgelost in koude dranken zoals water, suikervrije limonade, licht frisdranken, of met een lactose-arm zuivelproduct zoals sojamelk (zonder toegevoegd suiker). Bij voorkeur worden complexe koolhydraten niet ingenomen met snelle suikers om een te grote insulinerespons, waardoor het langdurige effect op de bloedglucoseconcentratie wordt verminderd, te voorkomen. Raad aan om de complexe koolhydraten ongeveer een half uur na de maaltijd te nemen, indien mogelijk. De complexe koolhydraten moeten afgewogen te worden en vlak voor inname opgelost worden in de betreffende vloeistof. Dosering in eetlepels of maatschepjes is niet nauwkeurig en wordt afgeraden.

Er zijn patiënten die complexe koolhydraten onvoldoende afbreken en resorberen of die grote hoeveelheden in 1 keer ingenomen niet verdragen. Dit uit zich door klachten als opgeblazen gevoel, diarree en flatulentie. Meestal is ook het effect op de bloedglucose daarbij verminderd.

Bij een intercurrente gastro-enteritis moet het gebruik van complexe koolhydraten worden onderbroken. Het kan worden vervangen door frequentere maaltijden of, in geval van niet kunnen eten en drinken, door sondevoeding, continu of in porties. Als enterale voeding niet wordt verdragen, moet snel worden overgeschakeld op intraveneuze glucosebehandeling.

Eenvoudige (snelle) koolhydraten

Eenvoudige koolhydraten zijn door bereiding (verhitting, bakken of koken) volledig ontsloten. Hierdoor zijn ze toegankelijker voor de spijsverteringsenzymen waardoor ze makkelijk worden afgebroken tot glucose. Met de eenvoudige koolhydraten is bij patiënten met GSDI een maximale vastenperiode van 1 - 4 uur mogelijk. Voorbeelden van deze koolhydraten zijn brood, graanproducten, aardappelen, rijst en macaroni. Door de kortere bereidingstijd van pasta, rijst, couscous of andere granen zijn deze minder makkelijk toegankelijk voor de spijsverteringsenzymen en kunnen daardoor een wat langere vastenperiode geven. Ook kan het tegelijk innemen van eiwit en vetten de maagontlediging vertragen waardoor de koolhydraten geleidelijker worden opgenomen.

Als de koolhydraten uit de voeding en de complexe koolhydraten samen meer zijn dan het lichaam op dat moment nodig heeft, wordt het teveel opgeslagen als glycogeen en vet. Dit kan leiden tot hepatomegalie. Een hoge koolhydraatinname tijdens de maaltijd geeft ook een grotere insuline-afgifte waardoor er reactiever-hypoglykemie op kan treden.

Werd er voorheen ruim koolhydraten aangeraden, nu worden – naast de basisinname van complexe koolhydraten – frequente maaltijden aangeraden met een beperkte, vaste hoeveelheid koolhydraten per maaltijd.

Snelle koolhydraten in de vorm van mono- en disachariden worden zoveel mogelijk afgeraden om snelle stijgingen en daarna snelle dalingen in bloedglucose door een overmatige insulinerespons te voorkomen. Hierbij worden fructose, lactose en sacharose (wat voor de helft uit fructose bestaat) beperkt. Fructose en galactose leiden tot lactaatproductie. De hoeveelheid lactose en fructose voor volwassenen wordt beperkt tot de hoeveelheid van 1 kleine beker melk(product) en 1 kleine portie fruit (100 ml of 100 gram). Voor jonge kinderen wordt hiervan de helft aangehouden. Er kan ook gekozen worden voor het inruilen van een portie fruit tegen een tweede beker melk(product) of andersom.

Sorbitol wordt, net als fructose en galactose, omgezet in lactaat en moet daarom vermeden worden. Ook de zoetstof maltitol wordt omgezet in lactaat, maar de opname van maltitol in de darm is laag zodat deze zoetstof wel met mate kan worden gebruikt. Als vervanging voor glucose kunnen daarnaast de volgende zoetstoffen gebruikt worden: acesulfaam-K, aspartaam, sucralose, stevia, cyclamaat, sacharine, xylitol, erythritol en lactitol.

Eiwit

Het advies is een normale eiwitinname zonder overmaat. Eiwit is nodig voor groei en spieropbouw. Een hoog-eiwit voeding wordt afgeraden omdat er slechts zeer beperkte capaciteit is om aminozuren om te zetten in glucose bij een verstoorde gluconeogenese. Bij achterblijvende lengtegroei kan de eiwitinname worden uitgebreid. Matigen van eiwitinname kan worden overwogen bij nierproblemen.

Purinerijke voedingsmiddelen moeten worden beperkt bij GSD I-patiënten met een hoge urinezuurconcentratie. Het gaat om (orgaan)vlees, gevogelte, vis en peulvruchten.

Vet

Er is sprake van een relatieve vetbeperking in het dieet bij GSD I. Voeding moet een bepaalde hoeveelheid eiwit bevatten voor groei en spieropbouw en een ruime hoeveelheid koolhydraten (inclusief de complexe koolhydraten) voor een stabiel bloedglucose. Hierbij moet het vet worden beperkt om te voorkomen dat het lichaam meer energie (kcal) binnenkrijgt dan het verbruikt, met ongewenste gewichtstoename als gevolg. Wanneer het vetpercentage van de voeding erg laag is, is er risico op een te geringe inname van essentiële vetzuren. In dat geval wordt aangeraden om oliesoorten te gebruiken die hier rijk aan zijn (lijnzaadolie, walnotenolie) of hier een preparaat voor te gebruiken.

Energie

Conform de aanbevolen hoeveelheden, zo nodig aangepast op gewichtsverloop.

Vitamines, mineralen en spoorelementen

Door de beperkingen van het dieet kunnen deficiënties ontstaan. De inname van vitamines en mineralen wordt berekend door de diëtist. Bij tekorten in de voeding of bij afwijkende waarden in het bloed, moet er gestart worden met een vitamine- of mineralenpreparaat.

- Calcium: de botmineralisatie verloopt niet optimaal bij GSDI. Adviseer daarom een hoog-normale inname van calcium. Door de lactosebeperking is slechts een zeer beperkte hoeveelheid melk en melkproducten in het dieet toegestaan. Calciumpreparaten zijn dan ook noodzakelijk. Tegenwoordig wordt er vaak een gecombineerd preparaat voorgeschreven met daarin calcium en vitamine D.
- Vitamine D: aanbevelingen zoals gelden voor de algemene bevolking. Adviseer suppletie bij aangetoonde deficiënties.
- Vitamine B: b-vitamines zijn betrokken bij de verbranding van koolhydraten. Door de grote hoeveelheid koolhydraten in het GSDI-dieet moet een tekort aan B-vitamines, vooral vitamine B1, vermeden worden. Suppletie met een multivitaminepreparaat wordt standaard geadviseerd.
- IJzer: de dieetadviezen kunnen leiden tot een lage inname van ijzer met de voeding. In dat geval wordt er ook een multivitaminepreparaat geadviseerd. In geval van anemie kunnen patiënten met GSDI baat hebben bij een ijzerpreparaat als tablet of drank, voorgeschreven door de arts.

Bij gebruik van zuigelingenvoeding, sondevoeding en/of drinkvoeding is suppletie niet altijd nodig. Er zijn tegenwoordig multivitaminepreparaten verkrijgbaar met daarin ook extra calcium. Deze zijn verkrijgbaar via een facilitair bedrijf en worden door de meeste zorgverzekeraars vergoed.

Specifieke aandachtspunten

Hypoglykemie

Er zijn meerdere definities voor 'hypoglykemie'. De volgende niveaus ('levels'), gebaseerd op o.a. uitkomstensets voor diabetespatiënten, kunnen daarbij worden gehanteerd (5):

Level	Glucoseconcentratie	Symptomen	Vereiste actie
1	$\geq 3,0$ mmol/l en $< 3,9$ mmol/l	Geen	1. Voeding/maïzena vervroegen 2. Patroonanalyse en zo nodig dieetaanpassingen
2	$< 3,0$ mmol/l	Soms	Onmiddellijke actie (volgens dieetlijst)
3	$< 3,0$ mmol/l	Ja	Hulp van zorgverleners is nodig (volgens noodprotocol)

In tegenstelling tot andere patiënten met vastenintolerantie of recidiverende hypoglykemie hebben GSDI-patiënten soms meer moeite om de symptomen van hypoglykemie te herkennen. Een terugkerend patroon van level 1 hypoglykemie is aanleiding om het dieetvoorschrift aan te passen. Bij een (symptomatische) hypoglykemie (dus soms bij level 2 en zeker bij level 3) wordt er idealiter een kleine hoeveelheid snelle koolhydraten genomen in de vorm van glucose of maltodextrine. Vaak is 5 tot 10 gram genoeg om de bloedglucose te laten stijgen. Advies is om 15 minuten na inname te checken of de bloedglucose al is gestegen. Indien nodig kan nogmaals 5 - 10 gram snelle koolhydraten worden genomen. Om te zorgen dat de bloedglucoseconcentratie langere tijd stabiel blijft, is het aan te raden om na de snelle koolhydraten iets als een snee brood te adviseren. Bij regelmatig lage bloedglucoseconcentraties op hetzelfde tijdstip is er waarschijnlijk een dieetaanpassing nodig en wordt aangeraden om contact te zoeken met het behandelcentrum.

Nachtelijke sondevoeding

Wanneer er geen complexe koolhydraten in de nacht kunnen worden gegeven om te zorgen voor voldoende toevoer van glucose, kan het nodig zijn om continue nachtelijke sondevoeding te starten met een vaste hoeveelheid koolhydraten per uur (10).

Soort sonde en tijdsduur: Toediening van voeding gebeurt via een neus-maagsonde of een percutane gastrostomiesonde (PEG-sonde). De tijdsduur van de sondevoeding wordt individueel bepaald en is bijvoorbeeld afhankelijk van het slaapritme van de patiënt.

Naast continue sondevoeding kan de neus-maagsonde of de PEG-sonde ook worden gebruikt om complexe koolhydraten te geven in de avond/nacht als orale inname (op dat tijdstip) niet lukt.

Mensen met GSD Ib mogen pas een PEG-sonde (door de buikwand) krijgen als de functie van witte bloedcellen door de behandeling is geoptimaliseerd (met empagliflozine, eventueel aangevuld met G-CSF). Er is anders een verhoogd risico op ernstige infecties/ontstekingen.

Soort sondevoeding: Bij jonge kinderen gaat de voorkeur uit naar een continue nachtelijke sondevoeding op basis van een lactosearme zuigelingenvoeding of een lactosearme sondevoeding (veel van de standaard sondevoedingen zijn lactosearm), indien nodig aangevuld met extra dextrine-maltose. Op latere leeftijd kan ook alleen een dextrine-maltose-oplossing worden gebruikt als het gewicht teveel toeneemt. Vanwege de hoge osmolariteit van glucose-oplossingen heeft dextrine-maltose de voorkeur.

Bij het starten van de sondevoeding wordt eerst een kleine hoeveelheid (een 'stootje' of 'bolus') gegeven als de voorgaande maaltijd langer dan 1 uur geleden is. Is de maaltijd minder dan een uur geleden dan is een bolus sondevoeding vaak niet nodig. Na het stoppen van de sondevoeding moet er binnen 15 minuten een maaltijd worden genomen. Wanneer het moeilijk is om direct na het stoppen van de sondevoeding een maaltijd (het ontbijt) te gebruiken, wordt bij het afkoppelen ook een bolus sondevoeding gegeven, zodat de maaltijd wat later kan plaatsvinden.

Bij continue sondevoeding 'druppelt' de voeding in de maag. De maag druppelt de voeding niet direct door naar de darm maar verzamelt deze eerst. Bij voldoende vulling trekt de maag samen en wordt de voeding naar de darm getransporteerd. Dit betekent dat de voeding eigenlijk in kleine bolussen binnenkomt. Hierdoor zie je niet een heel constant bloedglucosepatroon maar een schommelend patroon.

Voor een adequate voedingstoediening moet het hele systeem van sondevoeding, pomp, pompset en neus-maagsonde/PEG-sonde goed functioneren. Dit houdt bijvoorbeeld in dat de voeding gedurende de nacht van dezelfde samenstelling moet blijven en niet mag klonteren, omdat anders het systeem verstopt kan raken. De pomp moet steeds dezelfde hoeveelheid voeding toedienen en moet dit ook bij stroomuitval, met behulp van een accufunctie, blijven doen. De neus-maagsonde moet goed in de maag blijven zitten en alle systemen moeten op een veilige wijze met elkaar zijn verbonden. Wanneer er iedere nacht sondevoeding wordt gebruikt, moet er altijd een tweede sondevoedingspomp in huis zijn voor het geval de eerste pomp een storing geeft.

Bij veel darmproblemen heeft continue nachtelijke sondevoeding de voorkeur boven het gebruik van maïzena. Wanneer, tijdens ziekte, eten en drinken moeizaam gaat en er sprake is van misselijkheid en/of braken, kan ook (tijdelijk) overdag sondevoeding gegeven worden (continu of in porties). Door een grotere energiebehoefte overdag is er meer sondevoeding (meer koolhydraten) nodig dan 's nachts. Bij koorts ligt deze behoefte nog hoger.

Ziekte

Bij ziekte is er een verhoogd risico op metabole ontsporing en symptomen en klachten ten gevolge van hypoglykemie en lactaatacidose. Metabole ontsporing ontstaat wanneer er een disbalans bestaat tussen verbruik en aanbod van glucose. Dit kan worden veroorzaakt door een verminderde opnamemogelijkheid van koolhydraten (niet eten, braken, diarree) en door een verhoogde behoefte aan koolhydraten (koorts). Met name infecties, vaccinaties en operaties zijn risicomomenten voor zo'n disbalans. Tijdens zulke risicomomenten is het belangrijk dat de frequente aanvoer van koolhydraten kan worden gecontinueerd. Niet kunnen eten, braken en diarree maken dit moeilijk. Maaltijden en tussendoortjes kunnen dan vervangen worden door dranken verrijkt met maltodextrine of door sondevoeding volgens een ziekteplan. Hierbij wordt onderscheid gemaakt in ziekte zonder en met koorts. De bloedglucosewaarden moeten regelmatig gecontroleerd worden.

In de tabel in bijlage 1 wordt een schatting gegeven hoeveel mg glucose/min/kg lichaamsgewicht nodig kan zijn bij koorts. Dit wordt tevens aangegeven in koolhydraten per uur.

Patiënten hebben een noodprotocol met daarin een behandeladvies bij ziekte, als enterale voeding niet goed wordt verdragen. Patiënten kunnen zelf via www.emergencyprotocol.net hun noodprotocol genereren en updaten naar het meest recente gewicht (11). In dit protocol wordt gebruikgemaakt van een noodoplossing op basis van *Oral Rehydration Salt* verrijkt met maltodextrine. Deze noodoplossing kan worden gedronken of kan via een sonde worden gegeven (in porties of continu).

Als het niet mogelijk is de (sonde)voeding of de noodoplossing binnen te krijgen c.q. binnen te houden, is er een groot risico op een ernstige hypoglykemie en moet de patiënt zo snel mogelijk intraveneuze glucose toegediend krijgen. Afbouw van infuus moet in stappen gebeuren. Dit wordt beschreven in het protocol [Herintroductie enterale voeding bij GSD patiënten](#).

Bij het geven van sondevoeding of een noodoplossing via de sonde is het belangrijk om te starten en te eindigen met een bolus zoals eerder beschreven onder nachtelijke sondevoeding.

Bij een geplande operatieve ingreep bij een GSD I-patiënt moet soms overwogen worden de patiënt 1 - 2 dagen eerder op te nemen voor het optimaliseren van de metabole controle. Tijdens de periode van nuchter zijn moet een adequate koolhydraatname te worden gewaarborgd door middel van een glucose-infuus onder controle van glucose, lactaat en bloedgas. Aanvullende adviezen hierbij zijn te vinden in het protocol [Perioperatieve metabole adviezen bij GSD-patiënten](#). Er gelden extra afwegingen voor het gebruik van empagliflozine onder deze omstandigheden.

Eetproblemen

Dieetbeheer is de sleutel voor veel GSD I-patiënten waarbij continue nachtelijke maagdruppelvoeding of het gebruik van complexe koolhydraten, gericht op het voorkomen van hypoglykemie en glycogenolysegerelateerde metabole decompensatie, op de voorgrond staat. De prognose is voor veel patiënten met GSD I is de afgelopen decennia aanzienlijk verbeterd door dieet en andere medisch-technische interventies. Toch kunnen zowel de GSD I als de voedingsmanagementinterventies potentieel predisponerende factoren zijn voor de ontwikkeling van eet- en psychosociale problemen, en dus van invloed zijn op de kwaliteit van leven (12). Vanaf het moment van diagnose moet er aandacht zijn voor dit aspect, waarbij in veel gevallen medebehandeling door een psycholoog tot steun kan zijn. Bij vergevorderde eetproblematiek kan een patiënt ook worden verwezen naar een centrum zoals SeysCentra, gespecialiseerd in de behandeling van voedselweigering, waar de eetproblematiek met verschillende methodes wordt behandeld.

Laat naar bed en uitslapen

Als voor de nacht gebruik wordt gemaakt van een late avondvoeding met complexe koolhydraten kan de nachtelijke voedingspauze niet zomaar verlengd worden. De afgesproken maximale voedingspauze kan niet worden overschreden. Bij later naar bed gaan moet er een extra maaltijd of een extra portie complexe koolhydraten worden genomen. De grote portie complexe koolhydraten wordt pas genomen vlak voor het slapen gaan. Bij uitslapen moet de wekker worden gezet na de maximale nachtpauze om een extra portie complexe koolhydraten te nemen. Daarna kan er verder worden geslapen voor een bepaald aantal uren.

Bij nachtelijke sondevoeding kan de voedingspauze worden verlengd door met dezelfde pompsnelheid meer uren in te laten lopen. Eventuele 'bolus'-voeding moet net als anders vooraf en bij het afkoppelen van de sondevoeding gegeven worden.

Sport

Patiënten met GSD I kunnen in principe alle sporten beoefenen. Voorzichtigheid is geboden bij contactsporten en competitieve sporten vanwege risico op leverbeschadiging. Inspanning verhoogt het energieverbruik, leidt tot een toename van de spiermassa en een afname van de hoeveelheid lichaamsvet en heeft een positieve invloed op de botopbouw. Adviezen zijn erop gericht om ook tijdens het sporten een goede bloedglucoseconcentratie te behouden. Afhankelijk van de intensiteit van de sport gaat de glucosebehoefte in meer of mindere mate omhoog en

moeten rondom de lichamelijke inspanning extra koolhydraten worden gebruikt. Regelmatig meten van bloedglucosewaarden wordt aangeraden.

Qua timing is sporten 20 - 30 minuten na een maaltijd of na een portie complexe koolhydraten het meest ideaal. Is dit niet het geval dan is het verstandig om 20 - 30 minuten voor de activiteit 10 - 20 gram complexe koolhydraten te nemen. Duurt de activiteit langer dan een half uur of is het een activiteit met hoge intensiteit dan geldt het advies om elk half uur 15 gram koolhydraten te nemen. Dit mogen snelle koolhydraten zijn omdat de koolhydraten op dat moment moeten worden gebruikt. Door het meten van bloedglucosewaarden kan dit plan geoptimaliseerd en geïndividualiseerd worden.

Er kan ook een eigen sportdrank worden bereid door maltodextrine toe te voegen aan een suikervrije drank. Houdt hierbij een oplossing van 10 gram maltodextrine op 100 ml aan. Voor een half uur is er dan 150 ml nodig om 15 gram koolhydraten binnen te krijgen.

Eerste levensjaar

Een zuigeling met GSDI kan worden gevoed met borstvoeding, afgekolfdde moedermelk, of een lactosevrije flesvoeding, zo nodig aangevuld met extra koolhydraten. De koolhydraatbron in borstvoeding bestaat uit lactose. Omdat galactose niet omgezet kan worden in glucose (maar in lactaat) kan een zuigeling met GSD I maar 50% van de koolhydraten uit borstvoeding benutten. Dit betekent dat bij borstvoeding vaak extra koolhydraten nodig zijn. Op geleide van bloedglucosewaarden kunnen de voedingsfrequentie en de hoeveelheid koolhydraten worden aangepast.

Borstvoeding kan worden aangevuld met een lactosevrije flesvoeding. Zo nodig kan dit op geleide van bloedglucosewaarden verrijkt worden met extra koolhydraten in de vorm van maltodextrine. Vanwege de vele voordelen (psycho-emotioneel, samenstelling, praktisch) is moedermelk, ondanks het hoge lactosegehalte, niet direct gecontra-indiceerd. Bij een matige metabole instelling (slechte groei, grote lever, te lage bloedglucoseconcentraties, te hoge bloed- of urinelactaatconcentraties) kan het toch soms nodig zijn (deels) op een lactosevrije flesvoeding over te gaan.

Na de leeftijd van 4 maanden kan de voeding gebonden worden met rijstbloem, na de leeftijd van 7 maanden kunnen ook tarweproducten gebruikt worden. Bijvoeding kan, net als normaal, op de leeftijd van 4 - 6 maanden worden gestart, rekening houdend met de beperking van lactose en fructose.

Gebit

Vanwege de frequente eetmomenten en de avond-/nachtvoeding is extra aandacht voor cariëspreventie nodig. Poets vanaf de leeftijd van 1 jaar tweemaal per dag en adviseer na de avond-/nachtvoeding een slokje water. Overleg met de tandarts is zinvol om na te gaan welke maatregelen voor cariëspreventie gewenst zijn.

Zwangerschap

Bij een zwangerschapswens wordt gestreefd naar een optimale metabole controle. Tijdens de periode van preconceptie en tijdens de zwangerschap wordt er frequenter contact ingepland (zo vroeg mogelijk in de zwangerschap en ten minste 1 x per trimester) met regelmatig bloedglucosemetingen (glucosedagcurves of een CGM of FGM).

Vooraf in het eerste trimester van de zwangerschap neemt de basale endogene glucoseproductie met 16 - 30% toe om aan de verhoogde behoefte van de placenta en de foetus te voldoen.

Sommige patiënten geven tijdelijk de voorkeur aan continue nachtelijke sondevoeding, in plaats van complexe koolhydraten als avond-/nachtvoeding.

Tijdens de zwangerschap en bij de partus is er standaard begeleiding door een gynaecoloog. Er is een indicatie voor een partus in het ziekenhuis. GSD I is niet een absolute indicatie voor een primaire sectio caesarea.

Continue sondevoeding kan ook (thuis) worden gestart als de weeën beginnen. De patiënt wordt geadviseerd zelf voeding mee te nemen naar het ziekenhuis. Als enterale inname of sondevoeding niet meer gaat, of tijdens een (spoed)sectio, moet er bescherming zijn met een glucose-infuus onder controle van glucose en lactaat. Zie ook de uitgebreide adviezen in het protocol [Peripartum metabole adviezen bij GSD](#).

Reizen

Ook tijdens reizen moeten dieet en medicatie gecontinueerd worden, omdat anders een levensbedreigende metabole ontregeling kan ontstaan. Hiervoor zijn de gebruikelijke voedingsmiddelen en medicijnen nodig. Wanneer voedingsmiddelen, dieetpreparaten en medicijnen in de bagage meegenomen worden, heeft de patiënt een medische verklaring nodig voor de douane. Een brief van de behandelend arts of diëtist is meestal voldoende.

De patiënt moet tijdens de reis zorgen voor afgewogen complexe koolhydraten, drinken om het mee in te nemen en maaltijden die direct bij de hand zijn. Zo kan er, in geval van vertraging of kwijtraken van bagage, gedurende langere tijd voor adequate koolhydraattoediening gezorgd worden. Adviseer patiënten tijdens vakantie altijd een noodbrief bij zich te dragen (*letter of*

emergency). Mocht spoedopname in een ziekenhuis nodig zijn, dan kan de patiënt met de noodbrief het medisch personeel ter plaatse informeren over zijn behandeling. In de noodbrief staan de bereikbaarheidsgegevens van de 'eigen' metabole specialist.

Situaties en omstandigheden waar de patiënt rekening mee moet houden zijn:

- het tijdsverschil bij (verre) reizen;
- slechtere hygiëne (groter infectiegevaar) in warme landen;
- (on)mogelijkheden van medische hulp als dat noodzakelijk is;
- de afstand tot het dichtstbijzijnde ziekenhuis;
- elektrische voorzieningen (zoals voltage, stekkeraansluiting) en betrouwbaarheid daarvan wanneer de pomp voor de sondevoeding aangesloten moet worden;
- reisgenoten waarop gerekend kan worden en die bekend zijn met GSDI;
- verkrijgbaarheid van dieetproducten en medicatie in het vakantieland.

Alcohol

Alcohol heeft een bloedglucoseverlagend effect door remming van de gluconeogenese en stimulering van de afgifte van insuline. Dit effect is bij patiënten met GSDI minder groot omdat bij hen de gluconeogenese niet mogelijk is. De 'verbranding' van alcohol 'kost' echter wel glucose en levert geen positieve bijdrage aan de koolhydraatname. Een groot risico van alcoholgebruik is dat het kan leiden tot slechtere inschatting van de bloedglucose en vergeten om op tijd te eten, met hypoglykemie en lactaatacidose als mogelijke gevolgen. Advies is dan ook om geen alcohol te gebruiken. Neemt de patiënt wel alcohol, adviseer dan om daar voldoende koolhydraten bij te eten. Raad aan een noodbrief op zak te hebben en minimaal 1 persoon in de buurt te hebben die in geval van noodsituaties weet dat de patiënt GSDI heeft.

GSD Ib

De basisprincipes van de dieetbehandeling van GSD Ib zijn identiek aan de dieetbehandeling van GSD Ia. Door de neutrofielendisfunctie en neutropenie bij mensen met GSD Ib kunnen er meer voedingsproblemen zijn. Aften in de mond en IBD-klachten (buikpijn, diarree) leiden tot pijn, verminderde eetlust en verminderde resorptie. Hierdoor kunnen bij een normale voedingsinname de bloedconcentraties sterk en onvoorspelbaar gaan wisselen.

Bij GSDIb is voorzichtigheid geboden bij gebruik van complexe koolhydraten in verband met het risico op IBD. Het kan leiden tot klachten van diarree, buikpijn en een opgezette buik door gasvorming. Gebruik van Glycosade lijkt het risico op deze klachten te vergroten bij GSD Ib.

Op basis van zeer recente *case studies* (13) en een internationale *survey*-studie (14) is er inmiddels een belangrijke rol weggelegd voor SGLT2-remmers (zoals empagliflozine) en stap 1 van de behandeling van symptomen en klachten veroorzaakt door de neutrofielendisfunctie en neutropenie. SGLT2-remmers kunnen, vooral bij jonge GSD Ib-patiënten, een bloedglucoseverlagende werking hebben, waardoor dieetaanpassingen nodig kunnen zijn rondom starten van deze medicatie. Bij een verbetering van de intestinale resorptie worden complexe koolhydraten beter verdragen, en kan de koolhydraatinname mogelijk verlaagd worden.

Dieetrichtlijnen en informatiebronnen

- [Patiëntenvereniging Nederland \(VKS\)](#)
- [Patiëntenvereniging België \(BOKS\)](#)
- [VKS Zorgpaden GSD type I voor patiënten en behandelaren](#)
- OMIM: [232200](#) (GSD Ia)
- OMIM: [232220](#) (GSD Ib)
- Website www.emergencyprotocol.net

Referenties

1. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP, et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I - European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 1:S112-9.
2. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 1:S20-34.
3. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2014;16(11):e1.
4. Derks TGJ, Rodriguez-Buritica DF, Ahmad A, de Boer F, Couce ML, Grunert SC, et al. Glycogen Storage Disease Type Ia: Current Management Options, Burden and Unmet Needs. *Nutrients.* 2021;13(11).
5. Peeks F, Hoogeveen IJ, Feldbrugge RL, Burghard R, de Boer F, Fokkert-Wilts MJ, et al. A retrospective in-depth analysis of continuous glucose monitoring datasets for patients with hepatic glycogen storage disease: Recommended outcome parameters for glucose management. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44(5):1136-50.
6. Rossi A, Venema A, Haarsma P, Feldbrugge L, Burghard R, Rodriguez-Buritica D, et al. A Prospective Study on Continuous Glucose Monitoring in Glycogen Storage Disease Type Ia: Toward Glycemic Targets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(9):e3612-e23.
7. Huidekoper HH, Ackermans MT, Ruiter AF, Sauerwein HP, Wijburg FA. Endogenous glucose production from infancy to adulthood: a non-linear regression model. *Arch Dis Child.* 2014;99(12):1098-102.
8. Rossi A, Oosterveer MH, van Dijk TH, Bleeker A, Koehorst M, Weinstein DA, et al. Endogenous glucose production in patients with glycogen storage disease type Ia estimated by oral d-[6,6-²H₂]-glucose. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023.
9. Ross KM, Ferrecchia IA, Dahlberg KR, Dambaska M, Ryan PT, Weinstein DA. Dietary Management of the Glycogen Storage Diseases: Evolution of Treatment and Ongoing Controversies. *Adv Nutr.* 2020;11(2):439-46.
10. Derks TG, Martens DH, Sentner CP, van Rijn M, de Boer F, Smit GP, et al. Dietary treatment of glycogen storage disease type Ia: uncooked cornstarch and/or continuous nocturnal gastric drip-feeding? *Mol Genet Metab.* 2013;109(1):1-2.
11. Rossi A, Hoogeveen IJ, Lubout CMA, de Boer F, Fokkert-Wilts MJ, Rodenburg IL, et al. A generic emergency protocol for patients with inborn errors of metabolism causing fasting

intolerance: A retrospective, single-center study and the generation of www.emergencyprotocol.net. *J Inher Metab Dis.* 2021;44(5):1124-35.

12. Venema A, Peeks F, de Bruijn-van der Veen M, de Boer F, Fokkert-Wilts MJ, Lubout CMA, et al. A retrospective study of eating and psychosocial problems in patients with hepatic glycogen storage diseases and idiopathic ketotic hypoglycemia: Towards a standard set of patient-reported outcome measures. *JIMD Rep.* 2022;63(1):29-40.

13. Wortmann SB, Van Hove JLK, Derks TGJ, Chevalier N, Knight V, Koller A, et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib with an SGLT2 inhibitor. *Blood.* 2020;136(9):1033-43.

14. Grunert SC, Derks TGJ, Adrian K, Al-Thihli K, Ballhausen D, Bidiuk J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in glycogen storage disease type Ib: Data from an international questionnaire. *Genet Med.* 2022;24(8):1781-8.

Bijlage 1: Endogene glucoseproductie op basis van het lichaamsgewicht

Glucosebehoefte en koolhydraatbehoefte op basis van gewicht onder normale omstandigheden en bij koorts.

Gewicht in kg	Endogene glucose-productie (EGP) in mg gluc/kg/min	Koolhydraten per uur om aan EGP te voldoen	EGP bij koorts in mg gluc/kg/min	Koolhydraten per uur om aan EGP bij koorts te voldoen
5	7,6	2,3	10,1	3,0
6	7,7	2,8	10,2	3,7
7	7,7	3,2	10,2	4,3
8	7,7	3,7	10,2	4,9
9	7,6	4,1	10,1	5,5
10	7,5	4,5	10,0	6,0
11	7,4	4,9	9,9	6,5
12	7,3	5,2	9,7	7,0
13	7,2	5,6	9,5	7,4
14	7,0	5,9	9,4	7,9
15	6,9	6,2	9,2	8,3
16	6,8	6,5	9,0	8,7
17	6,6	6,8	8,8	9,0
18	6,5	7,0	8,7	9,4
19	6,4	7,3	8,5	9,7
20	6,2	7,5	8,3	10,0
21	6,1	7,7	8,1	10,2
22	6,0	7,9	7,9	10,5
23	5,8	8,1	7,8	10,7
24	5,7	8,2	7,6	10,9
25	5,6	8,4	7,4	11,1
26	5,4	8,5	7,2	11,3
27	5,3	8,6	7,1	11,5
28	5,2	8,7	6,9	11,6
29	5,1	8,8	6,7	11,7
30	4,9	8,9	6,6	11,9
31	4,8	9,0	6,4	12,0

32	4,7	9,0	6,3	12,0
33	4,6	9,1	6,1	12,1
34	4,5	9,2	6,0	12,2
35	4,4	9,2	5,8	12,2
36	4,3	9,2	5,7	12,3
37	4,2	9,2	5,5	12,3
38	4,1	9,3	5,4	12,3
39	4,0	9,3	5,3	12,3
40	3,9	9,3	5,1	12,3
41	3,8	9,3	5,0	12,3
42	3,7	9,3	4,9	12,3
43	3,6	9,3	4,8	12,3
44	3,5	9,2	4,7	12,3
45	3,4	9,2	4,5	12,3
46	3,3	9,2	4,4	12,2
47	3,3	9,2	4,3	12,2
48	3,2	9,1	4,2	12,2
49	3,1	9,1	4,1	12,1
50	3,0	9,1	4,0	12,1
51	3,0	9,1	3,9	12,1
52	2,9	9,0	3,9	12,0
53	2,8	9,0	3,8	12,0
54	2,8	9,0	3,7	11,9
55	2,7	8,9	3,6	11,9
56	2,7	8,9	3,5	11,9
57	2,6	8,9	3,5	11,8
58	2,6	8,9	3,4	11,8
59	2,5	8,9	3,3	11,8
60	2,5	8,9	3,3	11,8
61	2,4	8,8	3,2	11,8
62	2,4	8,8	3,2	11,8

En zo verder op basis van de formule.

Bijlage 2: Voorbeeld uitwerking dieetlijst

Datum :
Diëtist :
Dieetvoorschrift : Frequente maaltijden, complexe koolhydraten overdag en in de avond,
lactose-, fructose- en sacharosebeperkt
Naam patiënt :
Geboortedatum :

Dagmenu:

Optioneel uitgewerkt dagmenu per maaltijd met hoeveelheid koolhydraten.

Principes maïzenagebruik (waar maïzena staat kan ook Glycosade worden gebruikt):

- Per 2-4 uren ... gram maïzena.
- Maïzena waar mogelijk ½ - 1 uur na de maaltijd.
- Oplossen in een koude vloeistof zonder suikers (water/suikervrije ranja/koolzuurhoudende light drank).
- Oplossen in vloeistof op het moment dat de maïzena wordt ingenomen.

Late avondvoeding op basis van maïzena:

- ... gram maïzena is voldoende voor ... uren slapen.
- Late avondvoeding pas innemen wanneer je gaat slapen.
- Zorgen dat de bloedglucose voor inname van late avondvoeding > 4,5 is.

Maaltijden en tussenmaaltijden:

- Maximaal 15 - 30 gram koolhydraten per maaltijd, waarvan max. 5 gram uit suikers.
- Maximaal 5 - 10 gram koolhydraten per tussenmaaltijd, waarvan max. 2,5 gram uit suikers.
- Mager, hartig beleg.
- Vlees/vis/kip/vegetarisch bij de warme maaltijd.
- Fructose-, lactose- en sacharosebeperkt:
 - max. (50) 100 gram fruit per dag;
 - max. (50) 100 ml melkproduct per dag;
 - mag ook (100) 200 gram fruit en dan geen melkproduct of (100) 200 ml melkproduct en dan geen fruit.

Suppleties:

- Calcium/vitamine D-preparaat.
- Multivitamine-preparaat.

Sport:

- Prikken 20 minuten voor aanvang (bloedglucose onder de 5, dan 10 - 15 gram koolhydraten nemen in de vorm van een snee brood en/of 10 gram maïzena).
- Liefst vlak na een maaltijd of na een portie maïzena sporten dan hoeft je niet extra te nemen.
- Activiteit langer dan 30 minuten dan om het ½ uur 15 gram koolhydraten uit eten of eigen-gemaakte sportdrink nemen (1 maatschepje maltodextrine in 50 ml water/suikervrije ranja, per ½ uur dan 150 ml van deze sportdrink nodig).

Uitslapen/laat op bed:

- Uitslapen: wanneer in de ochtend ontbijt of volgende portie maïzena nodig is, wekker zetten. Portie maïzena nemen en weer gaan slapen. ... gram maïzena is voldoende voor ... uren uitslapen.
- Laat op bed: doorgaan met ... gram maïzena voor ... uren tot je gaat slapen, dan late avondvoeding nemen waar je dan ... uren op kunt slapen.

Laag bloedglucose:

- Bij een bloedglucose onder de 3 mmol/l → dextrose tabletten (2 stuks) of 1 maatschepje maltodextrine opgelost in water nemen en daarna een boterham eten.
- Bij vaak een laag bloedglucose op hetzelfde moment → hoeveelheid maïzena of hoeveelheid koolhydraten in de maaltijd aanpassen in overleg met diëtist.

Nachtelijke druppelondevoeding:

Voeding op basis van:	
Samenstelling per 100 ml:	
Bereiden: totaal ... ml	
Pompstand:	... ml per uur
Bij een bloedglucose onder de 5 bij aanvang, eerst een bolussondevoeding van ... ml. Bij afkoppelen in de ochtend altijd een bolus van ... ml (¼ - ½ van de uurshoeveelheid)	

Ziekteplan:

Bij ziekte zonder koorts en/of niet willen/kunnen eten of maïzena kunnen nemen → voeding via de sonde:

Voeding op basis van:	
Samenstelling per 100 ml:	
Bereiden: totaal ... ml	
Pompstand:	... ml per uur (of elke 3 uur een portie van ... ml)

Bij ziekte met koorts en niet willen/kunnen eten of maïzena nemen: (→ maltodextrine toevoegen)

Voeding op basis van:	
Samenstelling per 100 ml:	+ (2 - 3 gram maltodextrine per 100 ml voeding)
Bereiden: totaal ... ml	
Pompstand:	... ml per uur (of elke 3 uur een portie van ... ml)

Wanneer sondevoeding gedruppeld niet wordt verdragen, over op het NOODPROTOCOL.

Van noodprotocol over op sondevoeding of zelf eten/drinken:

- Bij overgaan van noodprotocol op druppelsondevoeding, eerst een kleine bolus sondevoeding geven van ... ml, daarna druppelen volgens afspraken.
- Bij overgaan van noodprotocol op gewoon eten en drinken, bij stoppen ORS + maltodextrine een bolus geven van ... ml en dan de pomp uitzetten. Hierna starten met maaltijd en verder op dagschema.