

Addendum dieetbehandelingsrichtlijn chronische nierschade

Cystenieren (ADPKD)

Doelgroep: volwassenen met cystenieren (ADPKD)

Dit addendum is herschreven door Inez Jans (Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede) namens de DNN werkgroep richtlijnen.

Prof. dr. R.T. (Ron) Gansevoort, nefroloog en hoogleraar interne geneeskunde Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) heeft ons van waardevolle informatie voorzien voor de totstandkoming van de eerst versie van dit addendum op de richtlijn chronische nierschade. Dr. E. (Esther) Meijer, nefroloog Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan deze versie van het addendum.

Dit addendum vervangt:

- DNN. Addendum dieetbehandelingsrichtlijn chronische nierschade – cystenieren (ADPKD), versie 3, 12-2023

De belangrijkste wijzigingen:

- Recente studies hebben aangetoond dat overgewicht een belangrijke rol speelt in het beloop van ADPKD. De rol van energiebeperking in de dieetbehandeling wordt besproken.
- Gemiddelde cafeïnegehalten van cafeïne bevattende voedingsmiddelen.

In de richtlijn zijn links geplaatst naar achtergrondinformatie.

Dit addendum bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend diëtist te beoordelen of de richtlijn voor de individuele patiënt toepasbaar is. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, van deze richtlijn moet worden afgeweken.

Inhoud

1. Ziektebeeld
2. Vocht
3. Cafeïne
4. Natrium
5. Eiwit
6. Leefstijl
7. Chronische nierschade
8. Laag koolhydraat dieet
9. Voedingstoestand
10. Dieetevaluatie
11. Literatuur

Autosomaal Dominante Polycysteuze Nierziekte (ADPKD) is de meest voorkomende erfelijke nierziekte. De cysten groeien langzaam en nemen in aantal toe waardoor op den duur het gezonde nierweefsel verdrongen wordt. Uiteindelijk kan de nierfunctie geheel verloren gaan.

In de basis gelden bij ADPKD dezelfde (dieet)adviezen als bij chronische nierschade, zoals het beperken van de hoeveelheid zout, voorkomen van een hoge eiwitinname en het nastreven van een gezonde BMI. Aanvullend wordt geadviseerd de inname van cafeïne te beperken en te zorgen voor een goede hydratietoestand.

Recente onderzoeken wijzen op een mogelijk positief effect van een laag koolhydraat of ketogeen dieet op het beloop van ADPKD. Het is echter nog te vroeg voor toepassing in de praktijk.

Door de vergrote nieren (en evt. lever) en de eventuele zeer ruime vochtinname kunnen patiënten een vol gevoel in de buik ervaren. Extra aandacht moet dan ook uitgaan naar handhaving van een goede voedingstoestand. Evaluatie van de dieetcompliance kan aan de hand van de 24-uurs urine. Naast osmolariteit moet ook volume en de uitscheiding van natrium en ureum worden beoordeeld.

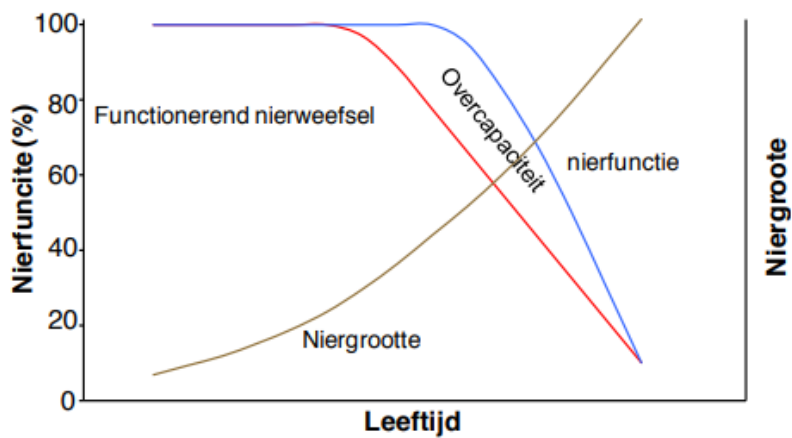
1. Ziektebeeld

Autosomaal Dominante Polycysteuze Nierziekte (ADPKD) is de meest voorkomende erfelijke nierziekte. Geschat wordt dat het bij 1 : 2500-4000 mensen voorkomt. Het betreft evenveel mannen als vrouwen. Autosomaal Recessieve Polycysteuze nierziekte (ARPKD) komt veel minder frequent voor. ^[10]

Dominant:	de ziekte ontstaat als vader òf moeder het afwijkende gen doorgeeft
Recessief:	de ziekte ontstaat als zowel vader als moeder het afwijkende gen doorgeven
Autosomaal	de ziekte is niet geslachtsgebonden

Door een aangeboren genafwijking worden cysten gevormd in een aantal organen, vooral in de nieren, maar ook in de lever. Cysten zijn holten met daarin vocht. De grootte en het aantal cysten verschilt van persoon tot persoon en kan variëren van een speldenknop tot een pingpongbal. Doordat de cysten na verloop van tijd groter worden en in aantal toenemen wordt normaal nierweefsel steeds meer verdrukt, wat leidt tot verlies van

nierfunctie. De snelheid van nierfunctie-achteruitgang kan van patiënt tot patiënt sterk verschillen. De ziekte leidt bij 70% van de aangedane patiënten tot eindstadium nierfalen op een mediane leeftijd van 58 jaar. Zie figuur 1.



Figuur 1 Beloop ADPKD: niergrootte in relatie tot nierfunctie.

De nierfunctie blijft voor een langere periode normaal, met daarna een snelle daling naar nierfalen (blauwe lijn). De nierfunctie is hoger dan de hoeveelheid functionerend nierweefsel (rode lijn), dit komt door reservecapaciteit van de nier, terwijl de niergrootte (groene lijn) geleidelijk toeneemt. ^[19] [Overgenomen uit [19] Spithoven (2015)].

Infecties van cysten, nierstenen en cystebloedingen kunnen de achteruitgang van nierfunctie versnellen. Patiënten hebben daarnaast vaak pijn in de buik en rug. Infecties van blaas/urinewegen, lever en nieren komen vaker voor. Soms zijn er afwijkingen aan hart en bloedvaten, zoals cerebrale aneurysmata (verwijding van de hersenvaten). De chronische nierschade leidt bovendien tot cardiovasculaire problemen, zoals hypertensie. ^[10,12] Ongeveer 90% van de patiënten met ADPKD heeft in meer of mindere mate ook levercysten. Slechts een klein deel daarvan ervaart hier daadwerkelijk klinische klachten van. Problemen kunnen bijvoorbeeld ontstaan doordat de lever dusdanig groot wordt dat er mechanische klachten en ook voedingsproblemen optreden.

cAMP (cyclisch adenosinemonofosfaat) is een secundaire boodschapper die signalen in de cel doorgeeft. Het stimuleert de vorming van cysten en bevordert de secretie van NaCl in de cysten en speelt daardoor een belangrijke rol in de progressie van de ziekte. ^[1] cAMP wordt door adenylaatcyclase gesynthetiseerd uit ATP. Adenylaatcyclase bevindt zich aan de intracellulaire zijde van het celmembraan en wordt op zijn beurt geactiveerd door bepaalde hormonen en G-eiwitten. Voor de afbraak van cAMP tot AMP is het enzym fosfodiësterase nodig. ^[28]

Medicamenteuze behandeling die de achteruitgang van nierfunctie kan voorkomen of vertragen was tot enkele jaren geleden niet beschikbaar. In 2015 is door het European Medicines Agency (EMA) de vasopressine V2 receptor antagonist tolvaptan (Jinarc[®]) goedgekeurd als behandeling voor ADPKD. Tolvaptan is begin 2017 in Nederland beschikbaar komen. Het middel is opgenomen in het geneesmiddelen vergoedingsstelsel voor de groep volwassen patiënten (tussen de 18 en 55 jaar) met cADPKD en chronische nierschade stadium G1 t/m G4 met snelle progressie. Tolvaptan grijpt in op de G-eiwitten en verminderen daardoor de aanmaak van cAMP in de cel. Hierdoor kan progressie van ADPKD worden vertraagd. ^[3,6] In een grootschalig onderzoek bleek het de groei van cystenieren met ongeveer 50% te doen afnemen en de snelheid van nierfunctie achteruitgang met ongeveer 25%. ^[24] Bijwerkingen worden met name gevormd door het blokkerend effect op het hormoon vasopressine: polyurie (gemiddeld 6 liter, maar oplopend tot 8-10 liter/24 uur) en daardoor dorst, droge mond en frequent plassen, ook 's nachts waardoor er een verstoorde nachtrust ontstaat. Ongeveer een kwart van de

patiënten stopt vanwege de bijwerkingen met deze behandeling. Huidig onderzoek richt zich op het terugdringen van de bijwerkingen. Mogelijke oplossingen zijn het toevoegen van metformine of hydrochloorthiazide aan de behandeling of een beperking van de eiwit- en zoutinname.

In de DIPAK studie is onderzocht of de somatostatine-analoog Lanreotide de achteruitgang van nierfunctie bij patiënten met ADPKD kan afremmen. Hoewel het de productie van cAMP kan remmen, bleek dit niet het geval te zijn. Wel heeft het een remmend effect op de toename van het niervolume, een secundaire uitkomstmaat. Lanreotide heeft op dit moment geen plaats in de behandeling van ADPKD. ^[12]

2. Vocht

Patiënten met ADPKD zijn minder goed in staat de urine te concentreren, ook in de vroege fase van de ziekte. De structuur van het niermerg (medulla, waar de lissen van Henle en de verzamelbuizen zich bevinden) is door de vele cysten veranderd. Hierdoor is de osmotische gradiënt verstoord, wat leidt tot een verminderd concentrerend vermogen. ^[11] Het gemiddelde 24-uurs urine volume van patiënten met ADPKD is dan ook groter dan normaal. Hierdoor kunnen deze patiënten wat 'uitdrogen'. Dit leidt tot extra aanmaak van het antidiuretisch hormoon (ADH of vasopressine). Dit ADH is nodig bij de resorptie van water in de distale tubulus van de nieren en zorgt er dus voor dat er meer vocht vastgehouden kan worden. Vasopressine stimuleert echter ook de aanmaak van cAMP, wat zoals eerder aangegeven de cystegroei stimuleert. ^[28] Tenslotte heeft vasopressine een vaatvernauwende werking en daarmee een bloeddruk verhogend effect. ^[12]

Dierexperimenten en de eerder gerefereerde klinische studies hebben aangetoond dat medicamenteuze onderdrukking van vasopressine middels tolvaptan een gunstig effect heeft op het beloop van ADPKD. Achteruitgang van nierfunctie wordt vertraagd.

Naast medicamenteus kan vasopressine ook onderdrukt worden door dieetmaatregelen, namelijk door inname van water (vocht) te verhogen en daarmee de osmolariteit van de urine te verlagen.

Bij dierstudies lijkt het drinken van veel water / vocht gunstige effecten te hebben bij ADPKD doordat het er voor zorgt dat het lichaam minder uitdroogt en daardoor minder ADH wordt aangemaakt. Studies bij mensen zijn nog beperkt en hebben geen significant effect laten zien op niervolume en verandering in eGFR. ^[17] Mogelijke oorzaken zijn dat de vochtinname toch minder is dan bij het gebruik van tolvaptan en dat met name in de nacht vasopressine niet voldoende onderdrukt is.

Op theoretische gronden kan aan patiënten die niet in aanmerking komen voor behandeling met tolvaptan echter wel worden geadviseerd de hoeveelheid drinkvocht te verhogen zolang dat voor de patiënt acceptabel is. ^[3,4] Adviseer dan te streven naar een 24-uurs urineproductie van minimaal 3 liter. De benodigde vochtintake hiervoor bedraagt dan 3-4 liter. Om perioden met relatieve uitdroging te voorkomen is het belangrijk om ook in de avond en nacht voldoende te drinken.

Gebruik van grote hoeveelheden drinkvocht kan in een enkel geval leiden tot hyponatriëmie (serumnatrium <135 mmol/L). Dit risico is groter als er sprake is van een verminderde nierfunctie in combinatie met een streng natriumbepoort dieet, gebruik van diuretica, medicatie die productie van ADH stimuleert, zoals tricyclische antidepressiva en serotonine heropnameremmers en/of hartfalen. ^[4] Ontstaat een hyponatriëmie, dan moet worden geadviseerd het drinkvocht zodanig te minderen tot normonatriëmie wordt bereikt. ^[10] Zodra de eGFR onder 30 ml/min/1,73m² komt is een hoge vochtinname niet meer geïndiceerd omdat de kans op hyponatriëmie dan toeneemt. ^[11,22,23]

Bepaling van de urine osmolariteit geeft wellicht een indicatie van de vochtinname, maar een streefwaarde is moeilijk vast te stellen omdat zowel veel vochtinname als verminderd concentrerend vermogen van de nier leidt tot een lagere urine osmolariteit.

Het overgrote deel van drinkvocht moet gehaald worden uit dranken zonder cafeïne. Daarnaast heeft het de voorkeur te kiezen voor:

- zuivel in een hoeveelheid volgens de *Richtlijnen goede voeding* (2015), mits passend binnen de eiwitaanbeveling);
- energievrije dranken om het risico op het ontstaan van overgewicht te reduceren; HFCS (fructose-glucosestroop), een 'suikersoort' dat veelvuldig aan energie houdende frisdranken wordt toegevoegd, wordt voor een deel omgezet in urinezuur; een verhoogd serum urinezuur is een progressiefactor voor chronische nierschade en kan leiden tot jicht of nierstenen;
- dranken zonder toegevoegd fosfaat (dus geen cafeïnevrije cola) vanwege preventie van hart- en vaatziekten en hyperfosfatemie, zeker als er al sprake is van een verminderde nierfunctie;
- dranken zonder alcohol conform *Richtlijnen goede voeding* (2015);
- dranken zonder oxalaat vanwege het risico op nierstenen.

Vruchtensap is kaliumrijk en heeft daardoor een gunstig effect op de bloeddruk. Bovendien bevordert kalium de uitscheiding van citraat, waardoor het risico op niersteenvorming afneemt. Een te ruim gebruik van vruchtensap kan echter bijdragen aan het ontstaan van overgewicht en tanderosie. En met name bij patiënten met verminderde nierfunctie kan dit leiden tot hyperkaliëmie.

3. Cafeïne

Hoge concentraties cafeïne remmen de productie van het fosfodiësterase-4-enzym (PDE4). PDE4 is nodig voor de afbraak van cAMP. Afname van PDE4 leidt daardoor tot minder afbraak van cAMP. Aangezien cAMP leidt tot progressie van de cystegroei kan een beperkt gebruik van cafeïne in theorie de groei van de cysten remmen. Dit geldt voor zowel cysten in de nieren als in de lever. ^[1,3] Cafeïne is ook bekend als coffeine, theïne, matheïne/mateïne en guaranine.

Theobromine en theofylline behoren met cafeïne tot dezelfde groep methylxanthinen en hebben daarmee ook een remmend effect op PDE4. Theobromine komt voor in cacao bonen. Theofylline zit in thee en werd vroeger gebruikt als medicijn bij COPD. [Prof. dr. R. F. (Renger) Witkamp, Professor in Nutritional Biology aan de Wageningen Universiteit persoonlijke communicatie, 29 januari 2022].

In 2015 heeft de Europese Voedselveiligheidsautoriteit (EFSA) een wetenschappelijk rapport gepubliceerd over de veiligheid van cafeïne. In het rapport wordt aangegeven dat een cafeïne-inname tot 400 mg per dag (gebaseerd op een lichaamsgewicht van 70 kg overeenkomend met 5,7 mg/kg) en 200 mg in één consumptiemoment, uit alle bronnen, geen gevolgen heeft voor de gezondheid voor volwassenen van de algemene bevolking. Voor zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven wordt geadviseerd hun cafeïne-inname te beperken tot 200 mg per dag uit alle bronnen. ^[27] Dit geldt voor de algemene bevolking, en dus niet specifiek voor patiënten met ADPKD.

Er is in de patiëntengroep met ADPKD tot nu toe onvoldoende onderzoek verricht naar klinische effecten van een cafeïne beperking. Bij in vitro studies is aangetoond dat cafeïne cystegroei stimuleert. In grote cohort studies met ADPKD patiënten is dit echter niet gezien. Op theoretische gronden kan een cafeïnebeperking worden geadviseerd, maar een toegestane hoeveelheid cafeïne kan momenteel niet met zekerheid worden vastgesteld. Op dit moment lijkt het redelijk patiënten met ADPKD te adviseren hoge cafeïne inname te vermijden ^[4] en een cafeïnebeperking na streven van 200 mg per dag (of 2,8 mg/kg),

overeenkomend met het advies voor zwangeren, tot maximaal 400 mg, overeenkomend het advies van de EFSA. Zie tabel 1 voor cafeïnegehalten van dranken. ^[27]

Cafeïne zit van nature in koffiebonen, theeblaadjes en cacao bonen. Zie tabel 1 voor cafeïnegehalten van dranken en chocola. Daarnaast wordt cafeïne toegevoegd aan diverse producten zoals snoep, kauwgom en aan diverse energiedrankjes, energiesthots en voedingssupplementen om sportprestaties te verbeteren of gewichtsverlies te stimuleren. Cafeïne wordt vanwege de vaatverwijdende werking soms ook toegevoegd aan medicijnen, zoals paracetamol. ^[2,27] Ook guaranabessen, yerba maté blaadjes (in Zuid Amerika gebruikt als thee) en colanoten/kolanoten (gebruikt om moeheid en honger gevoel te verdrijven of om de spijsvertering te bevorderen) bevatten cafeïne. Deze producten zijn in Nederland te koop als 'superfood' en worden verwerkt in voedingssupplementen en dranken.

Product	Cafeïne (mg) per 100 ml of 100 g (range)	Standaard eenheid	Cafeïne (mg) per eenheid (range)
Koffie (filter)	45 (3-178)	kopje 125 ml	56 (4-223)
Koffie (instant, oplos)	45 (8-86)	kopje 125 ml	56 (10-108)
Koffie, espresso	134 (25-318)	kopje 50 ml	40 (8-95)
Koffie, decafé	2 (1-12)	kopje 125 ml	3 (1-15)
Thee, zwart (gewoon)	22 (11-49)	theeglas 150 ml	33 (17-74)
Thee, groen	15 (9-50)	theeglas 150 ml	23 (14-75)
Thee, wit	15	theeglas 150 ml	23
Thee, rooibos of kruiden	0	theeglas 150 ml	0
Cola	11 (4-16)	glas 200 ml	22 (8-32)
IJsthee	9	glas 180 ml	16
Energiedrank	32 (12-67)	blikje 250 ml	80 (30-168)
Energieshot	135	blikje 60 ml	80
Chocolademelk	4 (2-15)	beker 200 ml	8 (4-30)
Chocolademelk o.b.v. cacao poeder	17 (2-17)	beker 200 ml	34 (4-34)
Chocolade, puur	53 (34-65)	2 blokjes (14 gram)	7 (5-9)
Chocolade, melk	17 (15-18)	2 blokjes (14 gram)	2 (2-3)

Tabel 1 Gemiddeld cafeïnegehalten.

Het cafeïnegehalte van yerba maté ligt tussen dat van koffie en thee in. Colanoot bevat 2-3,5% cafeïne; guarana 5-10%.

De hierboven genoemde hoeveelheden cafeïne zijn gemiddelden. Het cafeïnegehalte van koffie en thee hangt af van de soort, hoe sterk het is gezet en de grootte van de kop. Arabica koffiebonen bevatten minder cafeïne dan Robusta koffiebonen. Een kopje cafeïnevrije koffie is niet geheel cafeïnevrij. Het bevat nog 2-4 milligram cafeïne. In koffievervangers, zoals Bambu, zit geen cafeïne. ^[27]

Het cafeïnegehalte van op 4 manieren gezette zwarte thee is onderzocht, waaruit bleek dat slap gezette thee inderdaad aanzienlijk minder cafeïne bevat. Zie tabel 2. ^[25]

Thee op verschillende manieren gezet	Cafeïne (mg/150 ml)
1 theezakje 2 minuten trekken in 1 liter	5
1 theezakje 3x dippen in 1 liter	2
1 theezakje 2 minuten trekken in 150 ml	30
1 theezakje 3x dippen in 150 ml	8

Tabel 2 Cafeïnegehalten thee. ^[25]

Volgens de Europese verordening 'Voedselinformatie aan consumenten' moet de volgende informatie verplicht op het etiket staan:

- Op het etiket van dranken met meer dan 150 mg cafeïne per liter, moet het cafeïnegehalte in mg/100 ml staan. Net als de melding 'Hoog cafeïnegehalte. Niet aanbevolen voor kinderen en vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven'.
- Op het etiket van andere producten waaraan cafeïne is toegevoegd, moet het cafeïnegehalte in mg/100 ml vermeld staan. Deze producten krijgen de melding 'Bevat cafeïne. Niet aanbevolen voor kinderen en zwangere vrouwen'.
- Voor voedingssupplementen wordt het cafeïnegehalte uitgedrukt per dagelijkse aanbevolen portie.

Deze regels gelden niet voor dranken op basis van koffie of thee. ^[27]

4. Natrium

Een hoge zoutinname vergroot het [cardiovasculaire risico](#). Een laag zoutgebruik leidt tot een lagere systolische bloeddruk en daarmee een lager cardiovasculair risico, vermindert het eiwitlek en vertraagt achteruitgang nierfunctie. Bij ADPKD komt hypertensie vaak voor. In observatiestudies is gezien dat patiënten met ADPKD neigen naar natriumretentie. Tevens wordt vaker een zoutgevoelige hypertensie gerapporteerd.

In een onderzoek bleek de cystegroei af te nemen na verlaging van de bloeddruk. Een zoutbeperking versterkt de RAAS-blokkade en kan daarmee de vasopressinespiegel verlagen. Mogelijk is dit effect van zout op vasopressine belangrijker dan het effect van de lagere bloeddruk door de zoutbeperking. ^[11] Er zijn echter geen RCT's die het effect van de zoutbeperking op de progressie van ADPKD hebben onderzocht. In enkele post-hoc studies zijn wel associaties gevonden tussen zoutbeperking en cystegroei resp. het bereiken van renale eindpunten (50% daling eGFR, bereiken eindstadium nierfalen of overlijden). Een zoutbeperking heeft dus een positief effect op zowel niervolume en beloop in eGFR. Het vroegtijdig starten met een natriumbeperring is dan ook aan te bevelen. ^[4,11] Het advies bij ADPKD is hetzelfde als bij CNS. Zie [DNN AR Natrium en vocht CNS](#).

5. Eiwit

Er wordt verondersteld dat een hoge eiwitinname kan leiden tot hyperfiltratie en daarmee nierfunctieachteruitgang kan versnellen. Bij ADPKD kan een hoge eiwitinname via stijging van de osmolariteit van het plasma mogelijk ook leiden tot een hogere vasopressinespiegel. Een strenge eiwitbeperking was effectief in dierstudies, maar dit werd niet gevonden in studies bij ADPKD patiënten. Er is dus geen bewijs dat een eiwitbeperkt dieet bij patiënten met ADPKD de snelheid van achteruitgang van nierfunctie vertraagt. ^[11] Ter voorkoming van uremische klachten en complicaties wordt echter bij patiënten met een nierfunctie van ≤ 30 ml/min/1,73 m² een eiwitbeperking geadviseerd van 1,0 g/kg (e)VVM of 0,8 g/kg, overeenkomstig het algemeen advies bij chronische nierschade. Bij een eGFR > 30 ml/min/1,73 m² moet een eiwitinname $> 1,3$ g/kg worden voorkomen, maar kunnen ook de *Voedingsnormen voor eiwitten* van de Gezondheidsraad (2021) worden aangehouden, te weten 0.83 g/kg. Zie [DNN PP Eiwit – CNS](#) ^[4,8,11]

6. Leefstijl

Naast de eventuele medicamenteuze behandeling van patiënten met ADPKD, is de behandeling net als voor patiënten met chronische nierschade gericht op het beperken van complicaties. Een belangrijke onderdeel hierin is aanpassing van de leefstijl aan de hand van de BRAVO aandachtspunten, te weten:

- stimuleer Bewegen (voldoen aan de Nederlandse Norm Gezond Bewegen);
- niet Roken (roken verhoogt mogelijk de vasopressinespiegel);
- matigen met Alcohol (positieve invloed op de bloeddruk);
- gebruik goede Voeding (en streef naar een gezond gewicht);
- aandacht voor Ontspanning (en slaap.)

7. Chronische nierschade

Zodra de nierfunctie is verminderd gelden tevens de dieetkenmerken van het [Dieet bij Chronische Nierschade](#). Streef naar normale fosfaatwaarden. Naast de bekende complicaties van hyperfosfatemie wordt verondersteld dat bij ADPKD hogere fosfaat-inname leidt tot beschadiging van de tubulus door dilatatie van de cysten. Daarnaast wordt progressie van ADPKD gezien bij renale acidose. Gebruik van extra groente en fruit kan een bijdrage leveren aan het voorkomen van renale acidose. ^[11]

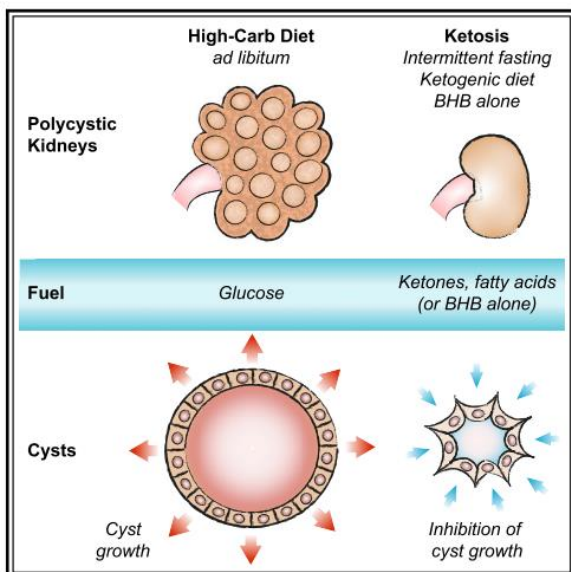
Voorkomen moet worden dat er meer wordt gedronken dan kan worden uitgescheiden. Vanaf een eGFR <30 ml/min/1,73m² is een hoge vochtinname niet meer geïndiceerd. De cysten komen niet terug in een transplantaatnier. Cysten in de lever blijven wel groeien zodat het is te overwegen de hoeveelheid cafeïne blijvend te beperken. Vasopressine heeft geen invloed op de groei van levercysten zodat er na niertransplantatie geen nieuwe indicatie ontstaat voor een vochtverrijking.

8. Laag koolhydraat voeding

In zowel de HALT als de TEMPO studie bleek overgewicht en met name obesitas in een vroeg stadium van ADPKD sterk geassocieerd te zijn met groei van het niervolume. De associatie met daling van de eGFR is niet conclusief (wel aangetoond in de HALT studie, niet in de TEMPO studie). ^[14] In het TEMPO-cohort bleek de effectiviteit van tolvaptan wel onafhankelijk van de BMI te zijn. ^[13]

Vanwege deze relatie tussen overgewicht en toename van het niervolume, is onderzocht of een energiebeperkt dieet een positieve bijdrage levert aan het beloop van ADPKD. In dieronderzoek is inderdaad gebleken dat een energiebeperkt dieet cystegroei remt en de nierfunctie stabiliseert. ^[16]

Recent onderzoek heeft aangetoond dat cystecellen een afwijkend metabolisme hebben. Dit effect is ook beschreven bij tumorcellen en wordt het Warburg effect of aerobe glycolyse genoemd. Deze specifieke cellen hebben een sterke voorkeur voor glucose en nemen veel meer glucose op dan gezonde cellen. De cellen produceren melkzuur lactaat) onafhankelijk van de aanwezigheid van zuurstof. Dit resulteert in de productie van extra energie (ATP) en bouwstenen voor deling en proliferatie van deze cellen. Vetzuren kunnen alleen energie leveren in aanwezigheid van zuurstof. ^[18,21,26]



Figuur 2 Warburg effect. [Overgenomen uit [21] Torres et al. (2019)].

Om deze reden kan een laag-koolhydraat voeding mogelijk een rol spelen in het beloop van ADPKD. Koolhydraten zijn de belangrijkste bron van energie, ze worden omgezet in glucose en dit glucose kan daarna als glycogeen worden opgeslagen in de lever. Als de voeding langere tijd weinig koolhydraten bevat raakt de glycogeenvoorraad op en wordt deze ook niet meer aangevuld. Het lichaam schakelt dan over op vetzuurverbranding waardoor er ketose ontstaat. Tijdens vasten is de concentratie van ketonen hoog en die van vetzuren, aminozuren, glucose en insuline juist laag. Deze metabole aanpassingen leiden tot remming van anabole processen (synthese, groei en reproductie, ook van cystecellen) en een stimulatie van beschermende processen voor de cellen. [2]

Er zijn verschillende manieren om een laag-koolhydraat voeding te gebruiken:

- Energiebeperkt dieet (continue calorische restrictie, CCR);
- Ketogeen dieet (KD, max. 50 g koolhydraten aangevuld met een hogere hoeveelheid vet en in de praktijk vaak ook meer eiwit);
- Water-vasten gedurende 3 dagen per maand (WF);
- Intermitterend vasten (IF) of periodic fasting (PF) / eten gedurende een beperkt aantal uren van de dag (time restricted feeding, TRF), zoals:
 - 16:8 patroon (8 uur 'vrij' eten gevolgd door 16 uur vasten; vasten tot de middag (ontbijt overslaan) lijkt geen of ongunstig effect te hebben; vasten na de middag (diner overslaan) heeft wel effect op gewichtsverlies) [2]
 - 5:2 patroon (periodiek vasten: 5 dagen 'alles' eten en 2 dagen vasten)
 - 4:3 patroon (periodiek vasten: 4 dagen 'alles' eten en 3 dagen vasten)
 - om de dag vasten (alternate day fasting (ADF), afwisselend een dag 'gewoon' eten en een dag 25% van de energiebehoefte)Tijdens vasten zijn energievrije dranken toegestaan.

Strubl et al. (2021) hebben retrospectief observationeel onderzoek gedaan onder 131 patiënten met ADPKD die op eigen initiatief een ketogeen dieet, time-restricted dieet of energiebeperkt dieet hebben gevolgd. De gemiddelde dieetduur was 6 maanden; de gemiddelde eGFR was 57 ml/min/1,73m². De zelf gerapporteerde resultaten waren positief (90% had gewichtsverlies, 67% had minder klachten, 64% had een lagere bloeddruk). Van 70 patiënten kon de nierfunctie worden beoordeeld. Deze was gemiddeld met 3,6 ml/min/1.73m² verbeterd, mogelijk door hyperfiltratie. De effecten van een ketogeen dieet waren groter dan die van time-restricted eten. Belangrijke kanttekening is dat 66% van de patiënten nieuwe gezondheidsklachten kregen, zoals vermoeidheid, honger en keto-griep (misselijkheid en hoofdpijn). Totaal cholesterol en LDL stegen gemiddeld met 0,34 mmol/L resp. 0,22 mmol/L. [20]

Inmiddels zijn ook een aantal interventie studies uitgevoerd of nog in uitvoering.

Hopp et al. (2022) hebben een haalbaarheidsstudie van 1 jaar uitgevoerd onder 28 ADPKD patiënten met overgewicht of obesitas (BMI 34,7 ±5 kg/m²) en een normaal tot licht verlaagde nierfunctie (eGFR 69 ±22 ml/min/1,73m²). Het doel was gewichtsverlies, waarbij groep 1 een energiebeperkt dieet volgde en groep 2 intermitterend vasten (om en om 4 dagen 'gewoon' en 3 dagen sterk energiebeperkt eten) volgde. Het percentage gewichtsverlies in groep 1 was aanzienlijk groter (-9,1% ±6% resp. -4,9% ±56%). Deelnemers uit groep 2 hebben meer klachten ervaren. De verandering in niervolume was sterk gecorreleerd met de mate van gewichtsverlies, afname van abdominaal vet en verandering in BMI. [9] In korte interventiestudies (RESET-PKD en KETO-ADPKD) had een ketogeen dieet meer effect op levervolume dan op niervolume. [5,15]

Hoewel deze diëten uitvoerbaar en effectief lijken, is het te vroeg om deze diëten daadwerkelijk te gaan adviseren. Het ontbreekt aan voldoende betrouwbaar onderzoek met kennis over de lange termijn effecten en veiligheid. [17]

Er moeten eerst nog vele vragen worden beantwoord, zoals:

- Is er verschil in effectiviteit tussen energiebeperkt, KD, IF en TRD (diverse vormen)?
- Wordt het effect bereikt door een specifieke dieetaanpassing of door gewichtsverlies?
- Hoe staat het met de veiligheid (zoals risico op nierstenen, hyperlipidemie)?
- Is een laag koolhydraat dieet haalbaar voor patiënt?
- Op welk moment in het ziektebeloop moet worden begonnen met het dieet?
- Speelt de BMI bij aanvang een rol in de effectiviteit?
- Hoe lang moet het laag koolhydraat dieet worden volgehouden?

Uit de onderzoeksresultaten kan al wel worden geconcludeerd dat het streven naar het behouden dan wel bereiken van een gezonde BMI, rekening houdend met het extra gewicht van nieren en lever, belangrijk is.

9. Voedingstoestand

ADKPD is een risicofactor voor ondervoeding. De nieren (en lever) kunnen soms sterk vergroot zijn en drukken dan tegen de maag en darmen waardoor patiënten een vol gevoel kunnen ervaren en/of last hebben van obstipatie. Daarnaast kan de eetlust ook negatief worden beïnvloed door pijn in de buik/rug het gebruik van grote hoeveelheden drinkvocht (zeker bij gebruik van tolvaptan). Aandacht voor de voedingstoestand is dan ook van groot belang. Zie [DNN PP Nutritional Assessment](#).

Het objectief beoordelen van de voedingstoestand is lastig bij patiënten met ADPKD. Naarmate de cystevorming toeneemt, geven het gewichtsverloop, de BMI en buikomvang een vertekend beeld. Het gewicht van organen is afhankelijk van geslacht en BMI. Gemiddeld is een nier 10-12 cm groot (ongeveer een vuist) en weegt ±115 gram (vrouwen) resp. ±135 gram (mannen). Een cystenier kan wel 25 cm groot zijn en zo'n 5 kg wegen. Het gemiddelde gewicht van een gezonde lever is ±1,3 kg (vrouwen) resp. 1,6 kg (mannen).^[7] Om een gezonde BMI te berekenen, is het verstandig het gewicht van de lever en nieren in ogenschouw te nemen. De behandelend nefroloog kan mogelijk aangeven wat dit ongeveer is. Er wordt verondersteld dat 1 ml nier- of levervolume overeenkomt met 1 gram gewicht.

Bij Bio-elektrische Impedantie Analyse (BIA) wordt bij ADPKD de vetmassa overschat. De lever en nieren bevinden zich nl. in de 'derde ruimte'. De elektrische stroompjes kunnen hier niet passeren, waardoor dit gedeelte niet wordt gemeten en dus niet wordt herkend als water c.q. vetvrije massa. Aangezien de vetmassa het gewicht is verminderd met de vetvrije massa wordt bij ADPKD de vetmassa overschat.

Pas op voor ondervoeding met name bij een groot levervolume. Door compressie op maag en darmen treedt eerder verzadiging op zodat vaker kleine maaltijden en eventueel aanvullende medische voeding nodig zijn.

10. Dieetevaluatie

Een juiste toepassing van de cafeïne beperking is alleen met een voedingsanamnese te beoordelen. Voor een adequaat vochtgebruik is bepaling van de osmolareit in plasma en urine mogelijk. De voedingsintake kan worden geëvalueerd via bepaling van natrium en ureum in 24-uurs urine. Zie [DNN AR Referentie- en streefwaarden en formules](#).

11. Literatuur

1. Belibi, F. A., Wallace, D. P., Yamaguchi, T., Christensen, M., Reif, G. & Grantham, J. J. (2002). The effect of Caffeine on Renal Epithelial Cells from Patient with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(11), 2723-2729.
<https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000025282.48298.7B>

2. Berk, A. C., Van der Voorn, B. & Van Rossum, E. F. C. (2021), Intermitterend vasten in wetenschap en praktijk. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 165:D5284.
3. Chapman, A. B., Devuyst, O., Eckhardt, K.-U., Gansevoort, R. T., Harris, T., Hirie, S., ... Wheeler, D. C. (2015). Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, 88(1), 17-27.
<https://doi.org/10.1038/ki.2015.59>
4. Chapman, A. B., Devuyst, O., Eckhardt, K.-U., Gansevoort, R. T., Harris, T., Horie, S., Kasiske, B. L., Odland, D., Pei, Y., Perrone, R. D., Pirson, Y., Schrier, R. W., Torra, R., Torres, V. E., Watnick, T., & Wheeler, D. C. (2015). *Supplemental appendix. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): Report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference*. Geraadpleegd op 09 september 2023, van <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-ADPKD-Supplemental-Full-Report-FINAL.pdf>
5. Cukoski, S., Lindemann, C. H., Arjune, S., Todorova, P., Brecht, T., Kühn, A., Oehm, S., Strubl, S., Becker, I., Kämmerer, U., Torres, J. S., Meyer, F., Schömig, T., Große Hokamp, N., Siedek, F., Gottschalk, I., Benzing, T., Schmidt, J., Antczak, P., ... Mueller, R.-U. (2023). Feasibility and impact of ketogenic dietary interventions in polycystic kidney disease: KETO-ADPKD – a randomized controlled trial. *Cell Reports Medicine*, 4(11): 101283. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101283>
6. Dooper, M. (2015) Nog veel te onderzoeken aan ADPKD. *Nederlands Tijdschrift voor Nefrologie*, 5(2), 1-3.
7. Duke University. (z.d.) Typical organ weights. Geraadpleegd op 22 oktober 2023, van [Typical Organ Weights.pdf \(duke.edu\)](#)
8. Gezondheidsraad (2021). Voedingsnormen voor eiwitten. Geraadpleegd op 09 september 2023, van <https://www.gezondheidsraad.nl/binaries/gezondheidsraad/documenten/adviezen/2021/03/02/voedingsnormen-voor-eiwitten/Advies-Voedingsnormen-voor-eiwitten-referentiewaarden-voor-de-inname-van-eiwitten.pdf>
9. Hopp, K., Catenacci, V. A., Dwivedi, N., Kline, T. L., Wang, W., You, Z., Nguyen, D. T., Bing, K., Poudyal, B., Johnson, G. C., Jackman, M. R., Miller, M., Steele, C. N., Serkova, N. J., MacLean, P. S., Nemenoff, R. A., Gitomer, B., Chonchol, M., & Nowak, K. L. (2022). Weight loss and cystic disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *iScience: Cell Press*, 25(1), 1-23.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103697>
10. Kramers, B. J., Storm, M. & Gansevoort, R. T. (2017). Familiaire cystenieren: jongvolwassen familieleden screenen of niet? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 161: D1942
11. Meijer, E. & Gansevoort, R. T. (2021). Emerging non-pharmacological interventions in ADPKD: an update on dietary advices for clinical practice. *Current Opinion in Nephrology and hypertension*, 30(5), 482-492.
<https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000734>
12. Meijer, E., Visser, F. W., Van Aerts, R. M. M., Blijdorp, C. J., Casteleijn, N. F., D'Agnolo, H. M. A., Dekker, S. E. I., Drenth, J. P. H., De Fijter, J. W., Van Gastel, M. D. A., Gevers, T. J., Lantinga, M. A., Losekoot, M., Messchendorp, A. L., Neijenhuis, M.K., Pena, M. J., Peters, D. J. M., Salih, M., Soonawala, D. ... Gansevoort, R. T. (2018). Effect of Lanreotide on kidney function in patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. The DIPAK 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 320(19), 2010-2019. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.15870>
13. Nowak, K. L., Steele, C. Gitomer, B., Wang, W., Ouyang, J. & Chonchol, M. B. (2021). *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(6), 908-915.
<https://doi.org/10.2215/CJN.16871020>

14. Nowak, K. L., You, Z., Gitomer, B., Brosnahan, G., Torres, V. E., Chapman, A. B., Perrone, R. D., Steinman, T. I., Abebe, K. Z., Rahbari-Oskoui, F. F., Yu, A. S. L., Harris, P. C., Bae, K. T., Hogan, M., Miskulin, D., & Chonchol, M. (2018). Overweight and obesity are predictors of progression in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(2), 571-578. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017070819>
15. Oehm, S., Steinke, K., Schmidt, J., Arjune, S., Todorova, P., Lindemann, C. H., Wöstmann, F., Meyer, F., Siedek, F., Weimbs, T., Müller, R.-U., & Grundmann, F. (2022). RESET-PKD: a pilot trial on short-term ketogenic interventions in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 38(7), 1623-1635. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac311>
16. Ong, A. C. M. & Torra, R. (2022). Can ketogenic dietary interventions slow disease progression in ADPKD: what we know and what we don't. *Clinical Kidney Journal*, 15(6), 1034-1036. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac103>
17. Rangan, G. K., Wong, A.T. Y., Munt, A., Zhang, J. Q. J., Saravanabavan, S., Louw, S., Allman-Farinelli, M., & Harris, D. C. H. (2021). Prescribed water intake in autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine Evidence*, 2022(1), 1. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100021>
18. Rowe, I., Chiatavalli, M., Mannella, V., Ulisse, V., Quilici, G., Pema, M., Song, X. W., Xu, H., Mari, S., Qian, F., Pei, Y., Musco, G., & Boletta, A. (2013). Defective glucose metabolism in polycystic kidney disease identifies a new therapeutic strategy. *Nature Medicine*, 19, 488-493. <https://doi.org/10.1038/nm.3092>
19. Spithoven, E. (2015). *Autosomal dominant polycystic kidney disease: Studies on epidemiology and methodology development for clinical trials*. [Proefschrift, University of Groningen]. Geraadpleegd op 9 september, van [BOOK edited January.indd \(rug.nl\)](#)
20. Strubl, S., Oehm, S., Torres, J. A., Grundmann, F., Haratani, J., Decker, M., Vuong, S., Bhandal, A. K., Methot, N., Haynie-Cion, R., Meyer, F., Siedek, F., Korst, U., Müller, R.-U., & Weimbs, T. (2021). *Clinical Kidney Journal*, 15(6), 1079-1092. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab162>
21. Torres, J. A., Kruger, S. L., Broderick, C., Amaral Khagva, T., Agrawal, S., Dodam, J. R., Mrug, M., Lyons, L. A., & Weimbs, T. (2019). Ketosis ameliorates renal cyst growth in polycystic kidney disease. *Cell Metabolism*, 30(6), 1007-1023. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.09.012>
22. Torres, V. E. (2006). Water for ADPKD? Probably, Yes. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(8), 2089-2091. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006060603>
23. Torres, V. E., Bankir, L. & Grantham, J. J. (2009). A Case for Water in the treatment of Polycystic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(6), 1140-1150. <https://doi.org/10.2215/CJN.00790209>
24. Torres, V. E., Chapman, A. B., Devuyst, O., Gansevoort, R. T., Grantham, J. J., Higashihara, E., Perrone, R. D., Krasa, H. B., Ouyang, J., & Czerwiec, F. S. (2012). Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine*, 367(25), 2407-2418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205511>
25. Van Berkel, R. (2019). *Waarom minder cafeïne tijdens de zwangerschap?* Geraadpleegd op 9 september 2020, van [Waarom minder cafeïne tijdens de zwangerschap? - I'm a Foodie \(iamafodie.nl\)](#)
26. Van Harsen, R., Freire Jorge, P., Van Dam, G. & Nijsten, M. W. (2016). Het Warburg-effect en zijn rol in tumormetabolisme. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 160:A9489.
27. Voedingscentrum. (juni 2022). *Cafeïne. Factsheet*. Geraadpleegd op 23 oktober 2023, van <https://www.voedingscentrum.nl/nl/pers/factsheets.aspx>

28. Wallace, D. P. (2011). Cyclic AMP-mediated cyst expansion. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 1812(10), 1291-1300.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.11.005>