

Sindrom ponovnega hranjenja

Refeeding syndrome

Tajda Košir Božič*¹, Nada Rotovnik Kozjek², Borut Štabuc¹

¹Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

²Oddelek za klinično prehrano, Onkološki inštitut Ljubljana

Gastroenterolog 2019; 1: 10–13

Ključne besede: *stradanje, podhranjenost, elektrolitske motnje, hipofosfatemija, sindrom ponovnega hranjenja*

Key words: *starvation, malnutrition, electrolyte abnormalities, hypophosphatemia, refeeding syndrome*

IZVLEČEK

Sindrom ponovnega hranjenja označuje potencialno smrten zaplet ponovnega hranjenja pri prej stradajočih bolnikih. Sindrom se kaže kot spekter simptomov in znakov, ki nastanejo zaradi premika elektrolitov in vode kot posledica hormonskih in presnovnih sprememb. Ključna je prepoznava ogroženih pacientov, ki potrebujejo nadzor ob upočasnjenem hranjenju z nadomeščanjem elektrolitov ter hkratnem dodajanju vitaminov, predvsem vitamina B1.

ABSTRACT

Refeeding syndrome is a potentially fatal shift in fluids and electrolytes that may occur in malnourished patients after refeeding. These shifts present as a specter of clinical symptoms and signs from hormonal and metabolic changes and may cause serious complications. The identification of high-risk patients is crucial. Patients at high risk for developing refeeding syndrome should have nutritional repletion of energy started slowly, accompanied by electrolyte correction, supplementation with vitamin B1 and strict hemodynamic monitoring.

*Tajda Košir Božič, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva cesta 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: bozic.tayda@gmail.com

UVOD

Sindrom ponovnega hranjenja (angl. *refeeding syndrome*) označujejo potencialno usodna elektrolitska, tekočinska in acidobazna neravnovesja, ki se pojavijo po ponovni uvedbi oralnega, enteralnega ali parenteralnega hranjenja pri prej stradajočih posameznikih (1). Prvič je bil opisan pri podhranjenih japonskih vojakih po drugi svetovni vojni. Pri vojakih so ob ponovnem hranjenju opažali različne klinične znake, ki jih niso znali razložiti. Zbolevali so za driskami, srčnim popuščanjem, konvulzijami, motnjami zavesti, ki so vodile do kome, nekateri med njimi so tudi umrli (2). Patofiziološko ozadje sindroma je bilo razjasnjeno pred nekaj desetletji, vendar še vedno pogosto ostane neprepoznan in nediagnosticiran (1). Najpogosteje se z njim srečamo pri bolnikih, ki jih dohranjujemo enteralno (3). Ponavadi se pojavi 2. do 5. dan po pričetku uvajanja hranjenja (1). Njegova incidenca med umetno hranjenimi pacienti je odvisna od presnovne prizadetosti zaradi podhranjenosti, osnovnega bolezenskega stanja in od agresivnosti ponovnega hranjenja, ter se giblje med 5 do 50 % (4, 5).

PATOFIZIOLOŠKO OZADJE SINDROMA PONOVNEGA HRANJENJA

Za razumevanje nastanka sindroma ponovnega hranjenja, je ključno poznati patofiziologijo stradanja. Med stradanjem se v organizmu zgodijo hormonske spremembe, ki so odgovorne za prevladanje katabolnih procesov nad anabolnimi. Poveča se koncentracija glukagona, ki aktivira glikogenolizo, glukoneogenezo ter proteolizo (1, 6). Pospeši se poraba trigliceridnih zalog, kar vodi do povečanih plazemskih koncentracij glicerola, ki vstopa v proces glukoneogeneze. Poraba trigliceridov v jetrih gre predvsem v smer razgradnje v ciklusu trikarboksilnih kislin, kar pomeni pridobivanje molekul ATP ter v smer tvorbe ketonskih teles, ki namesto glukoze v času stradanja skupaj z maščobnimi kislinami predstavljajo glaven vir energije. Opisane prilagoditve metabolizma in zmanjšan vnos hranil privedejo do pomanjkanja vitaminov in elektrolitov. Katabolizem maščobnega in mišičnega tkiva vodita do zmanjšanja puste mišične mase. Med pre-

prostim stradanjem se tako razgradi do 150 g skeletne mišičnine na dan, v primeru stresnega stradanja pa so izgube še večje (6, 7).

Ko v sestradan organizem ponovno vnesemo hranila, se zgodi nenaden metabolni premik. Dvig koncentracije glukoze stimulira izločanje inzulina, ki spodbuja anabolne procese kot so sinteza glikogena, maščob in beljakovin (1). V teh procesih se porabljajo različni minerali (fosfat, magnezij) ter vitamini (tiamin). Kot že opisano, so zaradi katabolnih procesov in pomanjkanja vnosa zaloge teh spojin znižane. Izpraznjene zaloge tiamina, ki je kofaktor encimskega kompleksa piruvatne dehidrogenaze, privedejo do motenj vstopa glukoze v Krebsov cikel (1). Glukoza, ki se ne more presnoviti preko Krebsovega cikla, se presnovi do laktata, kar vodi do laktacidoze. Insulin stimulira celični privzem kalija in glukoze, prav tako v celice ob anabolnih procesih pospešeno vstopata fosfat in magnezij. Voda sledi elektrolitom s procesom osmoze, kar vodi do zadrževanja vode in natrija (1). Opisani procesi privedejo do hipofosfatemije, hipokaliemije, hipomagneziemije, pomanjkanja tiamina in drugih vitaminov (1, 6).

KLINIČNA SLIKA

Heterogena klinična slika (tabela 1) je posledica elektrolitskih, tekočinskih in acidobaznih neravnovesij (1, 8), ki lahko vodijo do življenje ogrožajočih aritmij in krčev (1). Motnje zaradi pomanjkanja fosfata so predvsem posledica zmanjšane produkcije ATP, kar vodi do mišične šibkosti, rabdomiolize, kardiomiopatije, zmanjšane hematopoeze s simptomi in znaki anemije. Hipofosfatemija je povezana s slabšo krčljivostjo diafragmalne mišice, kar lahko pojasni težje odvajanje bolnikov s hipofosfatemijo z ventilatorja (9, 10, 11). Kalij je pomemben predvsem za vzdrževanje akcijskega potenciala celic. Huda hipokaliemija lahko pripelje do aritmij, hipotenzije in srčnega zastoja. Posledice hipokaliemije so tudi mišična šibkost, paraliza, parestezije, zmedenost, delirij, paralični ileus ter zastoj seča (12, 13). Anemija, motnje gastrointestinalnega trakta, aritmije, tremor in hipokalcemija se lahko razvijejo kot posledica hipo-

magneziemije (1, 14, 15). Presnovne spremembe pri sindromu ponovnega hranjenja imajo učinek tudi na bilanco telesnih tekočin. Zadrževanje vode lahko vodi v kongestivno srčno popuščanje in pljučni edem (1, 9). Pomanjkanje tiamina vodi do laktacidoze, lahko pa se kaže kot Wernickova encefalopatija ali Korsakoffov sindrom (16). Za prvo stanje so značilni zmedenost, ataksija, nistagmus in nepravilnosti bulbomotorike, medtem ko predstavlja Korsakoffov sindrom psihotično manifestacijo encefalopatije in se kaže predvsem kot kratkotrajna izguba spomina s konfabulacijami (16, 17).

Tabela 1. Manifestacije sindroma ponovnega hranjenja po organskih sistemih

Organski sistem	Znak/simptom
Srce	Aritmije, kongestivno srčno popuščanje, nenadna srčna smrt
Pljuča	Šibkost dihalne miškulature, respiratorna insuficienca
Živčevje	Wernickova encefalopatija, Korsakoff sindrom, šibkost, parestezije, tremor, ataksija, delirij, koma, centralna pontina mielinoza, akutna encefalopatija
Skeletna mišičnina	Šibkost, mialgije, rabdomioliza, osteomalacija
Prebavila	Anoreksija, zaprtje, bruhanje, abdominalna bolečina, jetrna odpoved

OGROŽENE SKUPINE

Ogrožene skupine za razvoj sindroma ponovnega hranjenja so onkološki bolniki, odvisniki od alkohola, starejši ljudje, bolniki z anoreksijo nervozo, bolniki po operacijah, ljudje s sladkorno boleznijo, podhranjeni, debeli v obdobjih hujšanja, bolniki z malabsorbcijo zaradi različnih vzrokov (kronična vnetna črevesna bolezen, kronični pankreatitis, cistična fibroza, sindrom kratkega črevesja) ter bolniki ki se zdravijo z antacidi ali diuretiki (1, 18).

Poznamo številne kriterije, ki nam pomagajo prepoznati ogrožene posameznike. Napogosteje uporabljena so merila Nacionalnega inštituta za zdravje in klinično

odličnost (angl. *National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE*), ki so bila objavljena leta 2006 (tabela 2, 19).

Tabela 2. NICE kriteriji za prepoznavo ogroženih bolnikov

<p>Bolnik ustreza vsaj enemu od spodaj naštetih meril:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ITM manj od 16 kg/m² • Nenamerna izguba telesne teže, ki je večja od 15 % v zadnjih 3–6 mesecih. • Zelo malo ali nič vnosa hrane v zadnjih 10 dneh. • Nizke vrednosti fosfata, kalija ali magnezija pred ponovnim hranjenjem.
<p>ALI Bolnik ustreza dveh ali večim spodaj naštetim merilom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ITM manj kot 18.5 kg/m² • Nenamerna izguba telesne teže, ki je večja od 10 % v zadnjih 3–6 mesecih. • Zelo malo ali nič vnosa hrane v zadnjih 5 dneh. • Zloraba alkohola ali drog, zdravljenje z inzulinom, kemoterapijo, antacidi ali diuretiki.

PREVENTIVA IN ZDRAVLJENJE

Pri obravnavi sindroma ponovnega hranjenja so ključni štiri koraki: prepoznavo bolnikov z visokim tveganjem za razvoj sindroma, poprava elektrolitskih motenj, pozorno spremljanje elektrolitov med hranjenjem ter primeren režim hranjenja (20, 21). Potrebno je preprečevanje previsokega energijskega vnosa. Prve tri dni je priporočen vnos okoli 10–15 kkal/kgTT/dan, ki ga nato postopno dvignemo na 20–25 kkal/kgTT/dan. Dnevni vnos glukoze naj sprva ne presega 150–200 gramov. Koncentracije elektrolitov v krvi je priporočljivo meriti dnevno vsaj prvih 3–7 dni zdravljenja. Pri razvoju hude klinične slike jih merimo na 6 ur. Elektrolite nadomeščamo glede na koncentracijo v krvi. Ob nadomeščanju fosfata je potrebna pazljivost pri ledvični okvari ali hiperkalcemiji zaradi možnosti nastanka metastatskih kalcinacij. Pomembno je tudi nadomeščanje tiamina, ki ga apliciramo peroralno ali intravenozno v dnevnem odmerku 200–400 mg vsaj pol ure pred hranjenjem vsaj tri dni. Nadomeščanje ostalih vitaminov (B₆, B₁₂, folna kislina) se priporoča odmerkih, ki so 200 % dnevnih priporočenih količin, elemente v sledovih pa v 100 % dnevnih priporočenih količi-

nah (20, 21). Previdnost velja pri nadomeščanju železa, saj so ob pospešeni hematopoezi povečane potrebe po kaliju, dodajanje železa pa lahko tudi vodi v hipofosfatemijo (22). Vnos tekočin in natrija prilagajamo glede na patofiziološki vzrok. Praviloma je sprva potrebna omejitev tekočin na 800–1000 ml/dan, v primeru šokovnega stanja pa je potrebna ustrezna rehidracija. Poleg nadzora elektrolitov je pomembno beležiti dnevne diureze, nadzorovati hemodinamske parametre, ledvične retente, acidobazno ravnovesje in jetrne teste (21).

Literatura

- Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ*. 2008; 336 (7659): 1495–8.
- Schnitker MA, Mattman PE, Bliss TL. A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. *Annals of Internal Medicine*. 1951; 35 (1): 69–96.
- Zeki S, Culkun A, Gabe SM, Nightingale JM. Refeeding hypophosphataemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult in patients. *Clin Nutr*. 2011;30(3): 365–368.
- Hernandez JC, Gallo B, Luna ML, et al. Malnutrition and total parenteral nutrition: a cohort study to determine the incidence of refeeding syndrome. *Rev Gastroenterol*. 1997; 62: 260–5.
- Skipper A. Refeeding Syndrome or Refeeding Hypophosphatemia: A Systematic Review of Cases. *Nutr Clin Pract*. 2012;27:34–40.
- Soeters PB, Allison SP, Sobotka L. Simple and stress starvation. *Basics in Clinical Nutrition*. Fourth Edition. Publishing House Galen;2011,p170–178.
- Nandi J, Meguid MM, Inui A, Xu Y, Makarenko IG, Tada T, et al. Central mechanisms involved with catabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 407.
- Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, et al. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition*. 2010; 26 (2): 156–67.
- Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphataemia. *Arch Intern Med* 1977; 137:203.
- Peppers MP, Geheb M, Desai T. Hypophosphataemia and hyperphosphataemia. *Crit Care Clin* 1991;7:201.
- Kurikawa K, Levine BS, Lee DBN, Massry SG. In: Arieff A, DeFronzo RA, eds. *Fluid, electrolyte and acid-base disorders*. New York: Churchill-Livingstone, 1985:625.
- Rowe JW, TobTobin JD, Rosa RM, Andres R. Effect of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. *Metabolism* 1980;29:498.
- Brown RS. Potassium homeostasis and clinical implications. *Am J Med* 1984; 78:3.
- Ryan MF. The role of magnesium in clinical biochemistry: an overview. *Ann Clin Biochem* 1991;28:59.
- Wacker WEC, Parisi AF. Magnesium metabolism. *N Engl JMed* 1968;278:658–63.
- Reuler JB, Girard DE, Cooney TG. Wernicke's encephalopathy. *N Engl J Med* 1985; 312:1035.
- Drenick EJ, Joven CB, Swendseid ME: Occurrence of acute Wernicke's encephalopathy during prolonged starvation for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 274:937–939,1966.
- Crook MA, Hally V, Panteli JV, The Importance of the Refeeding Syndrome, *Nutrition* 2001;17:632–637.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. Clinical Guideline. Report No. 32. London: National Health Service; 2006. Dostopno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg32/resources/nutrition-support-for-adults-oral-nutrition-support-enteral-tube-feeding-and-parenteral-nutrition-pdf-975383198917>.
- Mehanna H, Nankivell PC, Moledina J, et al. Refeeding syndrome – awareness, prevention and management. *Head & Neck Oncology*. 2009; 1: 4.
- Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, et al. Nutrition in clinical practice – the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur J Clin Nutr*. 2008; 62 (6): 687–94.
- Fierz YC, Kenmeni R, Gonthier A, Lier F, Pralong F, Coti Bertrand P. Severe and prolonged hypophosphatemia after intravenous iron administration in a malnourished patient. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(4):531–533.