

Realimentační syndrom – patobiochemie, iontové dysbalance a jejich korekce

Kazda A.¹, Brodská, H.¹, Novák F.², Ševela S.²

¹ Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK a VFN v Praze

² IV. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Při dlouhodobém hladovění je nedostatečný přívod energie kompenzován z vlastních zdrojů organismu. Zásoby glykogenu jsou rychle vyčerpány, produkce inzulínu klesá. Zpočátku slouží jako zdroj energie především bílkoviny, později jsou přednostně využívány tuky. V každém případě dochází však do určité míry k vyčerpání libové tělesné hmoty s vývojem deplece iontů, především uložených intracelulárně, t.j. fosfátů, kalia a magnézia. Jejich plazmatické hladiny zůstávají během malnutrice, díky uvolňování z buněk, v referenčních mezích. Deplece postihuje i významné metabolické kofaktory, kterými jsou stopové prvky a vitaminy, především thiamin.

Po zahájení realimentace a přívodu glukózy se cukry stávají opět primárním zdrojem energie a katabolismus tuků a bílkovin klesá. Uvolňuje se sekrece inzulínu a při nástupu anabolismu se tok uvedených iontů obrací zpět do buněk. Může dojít k extrémnímu poklesu jejich plazmatických hladin a k akutnímu nedostatku thiaminu. V těžších případech vzniká realimentační syndrom (RS). V souvislosti s tím může dojít k závažným dysfunkcím řady orgánů, včetně srdečního selhání. Práce uvádí postupy doporučené pro rozpoznání rizika malnutrice i rizika vývoje RS. Jsou popsány jeho možné pestré klinické příznaky. Jsou uvedeny postupy klinického i laboratorního monitorování při zahájení realimentace u nemocných, kteří jsou v riziku vývoje RS. Dále jsou uvedeny postupy při úpravě iontových deplecí při manifestaci RS, jejich agresivita je vztahována k plazmatickým hodnotám fosfátu, kalia a magnézia.

Klíčová slova: malnutrice, realimentační syndrom, hypofosfatémie, hypokalémie, hypomagnezémie.

SUMMARY

Kazda A., Brodská H., Novák F., Ševela S.: Refeeding syndrome – pathobiochemistry, electrolyte dysbalances and their correction

During long lasting starvation the insufficient supply of energy is compensated from own sources of organism. The store of glycogen is soon exhausted and the production of insulin decreases. During initial period the main source of energy used is all body protein. Later on lipids are preferred. However to some extent the lean body mass is always depleted. This depletion is accompanied by decreased intracellular pool of phosphates, potassium and magnesium. Thanks to gradual release from catabolic cells during malnutrition, their plasma levels remain in reference ranges for long time. The depletion affects also the important metabolic factors, such as the trace elements and vitamins, thiamine especially.

During realimentation sugars become the main source of energy again and catabolism of fat and protein is interrupted. The restored secretion of insulin and start of anabolism turn the shift of the afore mentioned ions back into the cells. Their plasma levels as well as the levels of thiamine may extremely fall in short time. As consequence of these changes the refeeding syndrome (RS) may develop. The severe multiorgan dysfunction may develop including the cardiac failure. The paper presents the proceedings recommended for the malnutrition risk screening and also for the detection of risk of RS. The possible diverse clinical manifestations of this syndrome are presented. The article follows the description of clinical and laboratory monitoring at the start of realimentation in severely malnourished high risk patients. When RS is already diagnosed, the described corrections of ion dysbalances are sometimes aggressive, according to their plasma levels.

Key words: malnutrition, refeeding syndrome, hypophosphatemia, hypokalemia, hypomagnesemia.

Úvod

Fatální následky obnovené intenzivní realimentace těžce podvyživených jsou známé z konce 2. světové války (osvobození vězňové). První úmrtí z nadměrné parenterální výživy (p. v.) byla uveřejněna v roce 1981[1]. Biochemické změny i klinické příznaky jsou nazvány realimentační syndrom (RS). Klíčem k patofyziologii tohoto syndromu je stimulace uvolňování inzulínu s následnou anabolickou aktivitou. Depleční elektrolytové a mikronutrientové zásoby jsou rychle zcela vyčerpány a buněčné funkce těžce narušeny.

Bohužel dodnes neexistuje výstižná definice RS, a to komplikuje interpretaci klinických dat.

Patobiochemie

Během hladovění musí organismus kompenzovat nedostatečný přívod glukózy a energie. Hladina inzulínu klesá a glukagonu roste. Po rychlém vyčerpání glykogenu dochází ke glukoneogenezi. Tu umožňuje z počátku katabolismus bílkovin devastující především svaly, který je později vystřídán využitím tuků s energetickým využitím ketolátů a volných mastných kyselin [2]. Přesto pokud stav malnutrice trvá dlouhodobě, dochází k vyčerpání libové tělesné hmoty [3]. Vyvíjí se deplece minerálů uložených převážně nitrobuňčně, tj. fosfátů, kalia a hořčíku (PO_4^{3-} , K^+ a Mg^{2+}) v těle. Jejich plazmatické hladiny zůstávají z počátku v referenčním

rozmezí, zatímco nitrobuňečné zásoby klesají [4]. Také významné metabolické kofaktory, stopové prvky a vitaminy (zejména thiamin) se stávají postupně depleční.

Při nastartování nutriční podpory a přívodu glukózy dochází k sérii výrazných biochemických změn. Uhlovodany se opět stávají primárním zdrojem energie a katabolismus tuků klesá. Přívodem glukózy se obnovuje sekrece inzulínu, sekrece glukagonu naopak klesne. Inzulín spouští kaskádu metabolických změn. Je stimulována Na⁺-K⁺ ATPáza a dochází k dramatickému přesunu K⁺ a PO₄³⁻ do buněk. Jejich hladiny v séru klesají, stejně jako hladiny Mg²⁺, které je potřebné jako kofaktor pro funkci Na⁺-K⁺ ATPázy. Kromě závažných klinických i metabolických příznaků a následků, kterými jsou nízké koncentrace uvedených iontů provázeny, má obnovení aktivity inzulínu další významné následky. Inzulín má antinatriuretický efekt, který je z osmotických důvodů provázen retencí vody, na Na⁺ vázané [5]. Snížené vylučování vody a Na⁺ může vést k oběhovému přetížení a k srdeční dekompenzaci. Srdeční funkce jsou při realimentaci ohroženy tím více a dříve, čím delší bylo období hladovění, během kterého došlo k významnému úbytku srdeční svaloviny. Tento vztah byl poprvé prokázán u mentální anorexie. Nitrobuňečné mikronutrienty a vitaminy (typicky thiamin), které byly v malnutrici depleční, jsou nyní rychle vypotřebovány, tím dochází k nedostatku kofaktorů nezbytných pro enzymové kaskády a mohou vzniknout komplikace neurologické, dysfunkce leukocytů se zvýšeným nebezpečím infekce a v případě thiaminu laktátová metabolická acidóza. Thiamin je totiž kofaktorem enzymů Krebsova cyklu, pyruvátdehydrogenázy a 2-oxoglutarátdehydrogenázy. V jeho nepřítomnosti není pyruvát metabolizován na acetyl-CoA, ale mění se na laktát (bez ohledu na dostupnost kyslíku). Thiamin je také kofaktorem transketolázy, při jeho deficitu může proto dojít k manifestaci Wernickeho encefalopatie nebo Korsakovovy psychózy. Navíc stimuluje funkce neutrofilů a lymfocytů [6-8].

Riziko malnutrice

Významný predisponující faktor rozvoje RS je přítomnost podvýživy vyvolané nedostatečným přísunem živin. Americká i Evropská společnost enterální a parenterální výživy ASPEN i ESPEN relativně nově definují malnutrici jako subakutní nebo chronický stav výživy, v němž kombinace různých stupňů nadměrné výživy nebo podvýživy a zánětlivé aktivity vedly ke změnám

v tělesném složení a k funkčním omezením [9]. Zánět je dnes považován za integrální část etiologie i prognózy malnutrice. Ta je dělena do tří kategorií, někteří nemocní mohou současně patřit do jedné i více z těchto kategorií, nebo přecházet z jedné do druhé (Tabulka 1).

Realimentačním syndromem jsou nejvíce ohroženi pacienti v kategorii podvýživy při hladovění, relativně méně u chronických onemocnění a nejméně u malnutrice spojené s vysokou zánětlivou aktivitou, která fakticky vylučuje nástup potřebného anabolismu.

Výskyt malnutrice v evropské populaci

Celkem 30 miliónů Evropanů trpí malnutricí spojenou s nějakým onemocněním. Např. v Irsku je asi 143 000 osob spojeno s rizikem malnutrice ve vztahu k základnímu onemocnění. Z nich je alespoň 50 % ve věku > 65 let. Výdaje na onemocnění spojená s malnutricí představují >10 % rozpočtu na zdravotní a sociální péči [11, 12]. V letech 2010 a 2011 proběhlo v Irsku hodnocení rizika malnutrice u nemocných přijímaných k hospitalizaci a u rezidentů ústavů dlouhodobé péče [13]:

- 1/3 nemocných přijímaných k hospitalizaci je v riziku malnutrice,
- až 1/3 rezidentů v domovech s ošetrovatelskou péčí je rovněž v tomto riziku.

Tato zjištění samozřejmě upozorňují na riziko RS při vzniku akutních stavů u chronicky podvyživených, které hrozí při snaze o rychlou realimentaci s neadekvátní substitucí elektrolytů a mikronutrientů. I z toho důvodu je nutné provést základní zhodnocení nutričního stavu, resp. nutriční screening při příjmu nemocných, včetně oddělení akutní péče a JIP [14].

Identifikace nemocných v malnutrici nebo v jejím riziku

Efektivní nutriční péče začíná prevencí. Ta spočívá v časně identifikaci nemocných v riziku malnutrice, kteří jsou ohroženi rozvojem jejích komplikací na všech úrovních zdravotní péče, tj. počínaje u praktických lékařů až po úroveň sekundární a terciální péče. To platí i pro RS, jehož prevence i ošetření jsou provázány a závislé na časně identifikaci rizikových nemocných. Identifikace nemocných v malnutrici je v současné době prováděna pomocí řady skórovacích nástrojů, např. MUST „Malnutrition Universal Screening Tool“ (Tabulka 2).

Table 1. Malnutrition aetiology-based terminology [10].

Malnutrition terminology	Definition
Starvation related	Chronic starvation without inflammation. Includes anything that limits access to food, e.g. eating disorders.
Chronic disease related	Inflammation is chronic and of mild to moderate degree, includes organ failure, pancreatic cancer, rheumatoid arthritis, sarcopenic obesity.
Acute disease or injury-related	Inflammation is acute of severe degree. Includes major infections, burns, trauma or closed head injury.

Table 2. Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) [14].

Patients are malnourished if they have any one of the following:	Patients are at risk of malnutrition if they have any one of the following:
<ul style="list-style-type: none"> • BMI <18.5 kg/m² • Unintentional weight loss >10% within the last 3-6 months • BMI <20 kg/m² and unintentional weight loss >5 % within the last 3-6 months 	<ul style="list-style-type: none"> • Eaten little or nothing for >5 days and/or likely to eat little or nothing for the next 5 days (i.e. most critically ill patients) • Poor absorptive capacity, and/or high nutrient losses and/or increased nutritional needs from causes such as catabolism (i.e. most critically ill patients)

Riziko RS

Mnoho případů RS se manifestuje u nemocných po zahájení realimentace, buď enterálně sondou (naso-gastrická sonda, PEG) nebo parenterálně. Nicméně stejně snadno vzniká po delším hladovění i u nemocných se zachovalou možností příjmu per os, u kterých se náhle podaří obnovit plný perorální příjem, typicky po intervenci u sociálně podmíněné podvýživy.

Mezi diagnózy nemocných, kteří jsou zvýšeně ohroženi vývojem RS patří:

1. anorexia nervosa,
2. chronický alkoholismus,
3. starší osoby s vícečetnými komorbiditami nebo/a žijící v ústavech pro seniory s pečovatelskou službou,
4. špatně kontrolovaný diabetes (deplece iontů a vody),
5. chronická malnutrice (marasmus),
6. morbidně obézní s náhlým, výrazným úbytkem hmotnosti,
7. chronická malabsorpční onemocnění (M. Crohn, cystická fibróza),
8. stavy po operacích hlavy a zažívacího traktu (bariatrická chirurgie, syndrom krátkého střeva),
9. chronická onemocnění spojená s podvýživou (karcinom, těžká chronická obstrukční plicní choroba, jaterní cirhóza),
10. dlouhodobé užívání diuretik (deplece elektrolytů),
11. dlouhodobé užívání antacid (vazači fosfátu).

Příklad vztahu mezi těžkou malnutricí a rizikem RS byl nedávno publikován francouzskými autory. Referují o 41 nemocných s extrémními hodnotami BMI <11 kg/m². První den realimentace dostali infuze glukózy a od 2. dne po 25 kcal/kg/den (105 kJ) enterálně. Ionty byly hrazeny agresivně. Průměrný věk nemocných byl 28,9 let. Došlo k jednomu úmrtí, dvěma infarktům myokar-

du, dvěma pankreatidám a u pěti nemocných k zmařenosti. Všechny tyto komplikace lze dát do souvislosti se vznikem RS [20].

Skutečná frekvence RS je neznámá. Problém zjišťování frekvence RS je v jeho nepřesné definici. Jde jednak o poměrně široké spektrum příznaků a jednak o míru jejich klinické manifestace od pouhých laboratorních abnormalit až po manifestní orgánovou nedostatečnost, např. srdeční selhání nebo neurologické projevy. Obecná shoda je, že pro patogenezi RS je základní hypofosfatémie. Podle práce britských autorů se RS manifestuje u 4 % nemocných léčených parenterální výživou (p. v.). Ale pouze 50 % lékařů ordinujících p. v. v rámci Spojeného království (UK) si uvědomuje nemocné rizikové z hlediska možného vývoje RS [16, 17]. Velmi podobná situace byla zjištěna i na Novém Zélandu. Tam prospektivní studie zdravotnických zařízení, v nichž pracují nutriční týmy, zjistila frekvenci rizika RS u 1-5 % nemocných [17]. V podstatě je výskyt RS podceňován. Obecně by měli být nemocní s indikací p. v. považováni za vysoce rizikové. Je u nich doporučeno vést definované protokoly, aby se předešlo vývoji RS [17].

Kritéria pro identifikaci nemocných s rizikem vývoje RS byla uveřejněna jako součást směrnice pro výživu dospělých, které vydal National Institute for Clinical Excellence (NICE) ve Spojeném království (UK) v roce 2006 [18]. Tyto směrnice představují snadno použitelný systém. Obecně se doporučuje vycházet právě z nich na zdravotnické široké úrovni [17, 19]. Jsou hodnoceny faktory, rizikové pro vývoj RS (Tabulka 3).

Frekvence hypofosfatémie – příklady klinických studií: Mezi 10 197 nemocnými přijatými k hospitalizaci byla frekvence těžké hypofosfatémie (<0,33 mmol/l) u 44 nemocných, tj. u 0,43 %. Mortalita v této skupině byla 18,2 % proti 4,6 % u nemocných bez tohoto nálezu. (p<0,001). Významné riziko pro těžkou hypofosfatémií

Table 3. Factors risk for development of refeeding syndrome [17, 19].

High risk - 1 or more following major risk factors:	High risk: 2 or more following minor risk factors
BMI <16 kg/m ²	BMI <18 kg/m ²
Unintentional weight loss of >15 % in the previous 3-6 months	Unintentional weight loss of >10 % in the previous 3-6 months
Little or no nutritional intake for >10 days	Little or no nutritional intake for >5 days
Low levels of potassium, phosphate and magnesium prior to refeeding	History of alcohol abuse or drugs including insulin, diuretics, chemotherapy or antacids
Extreme risk-one of the following:	Moderate risk:1 of the top 3 factors above
<ul style="list-style-type: none"> • BMI <14 kg/m² • Very little or no nutrient intake >15 days 	

představovaly alkoholismus, sepse, diabetická ketoacidóza, ale především malnutrice [21]. Mezi 62 nemocnými intenzivně léčenými, kteří potřebovali k nutriční podpoře nadstandardní dávky P, to bylo v souvislosti s RS u 21 (34 %) z nich. U nemocných s hypofosfatémií byla významně delší nutnost umělé plicní ventilace i délka pobytu na JIP [22]. Mezi 877 dospělými, kteří dostávali p. v., byly metabolické komplikace u 39,3 %. Nejčastější elektrolytová abnormalita byla hypofosfatémie u 117 (13,3 %), následovaná hypokalémií (8 %) a hypomagnezemií (7 %) [23].

Z 66 nemocných s indikací p. v. bylo podle zpětného hodnocení experty 23 (35,4 %) v možném riziku RS. Ošetřujícími lékaři bylo devět (39 %) z nich označeno jako riziková a u dalších čtyř (17,4 %) byl RS přímo diagnostikován [16].

Autoři irských směrnic pro prevenci a léčení RS [18] zjišťovali u 102 nemocných akutně přijatých na interní a chirurgické oddělení riziko vývoje RS s použitím směrnic NICE. Nemocní byli stratifikováni podle tohoto rizika při příjmu a monitorování během pobytu. Byla hodnocena frekvence vyšetřování iontů, dávkování thiaminu, hlášení rizikových nemocných pracovníkům oddělení výživy a dietetiky a prognóza. Ze 102 nemocných bylo 22 (21,5 %) ve vysokém riziku RS při přijetí. Z těchto nemocných se u dvou vyvinuly příznaky RS. Pouze sedm (32 %) z nemocných s vysokým rizikem bylo ošetřeno vhodně z hlediska monitorování iontů, dávky thiaminu a hlášení na oddělení výživy a dietetiky. Toto zjištění vedlo autory k systematickému kontaktu s pracovníky klinických oddělení a s pracovníky z oddělení výživy a dietetiky, gastroenterologie a lékárny. Byly vytvořeny směrnice vycházející z literárního přehledu a směrnic NICE. Za 6 týdnů po tomto proškolení bylo znovu sledováno dalších 54 akutně přijatých. Z nich bylo 11 (20 %) ve vysokém riziku RS. Adekvátně podle směrnic bylo již léčeno 45,5 % těchto nemocných. Bylo to významně více proti prvnímu souboru, kde bylo takto léčeno pouze 32 % z ohrožených. K vývoji RS (deficity iontů) došlo ale také u dvou z těchto nemocných [18].

Stejní autoři analyzovali také 292 období terapie p. v. u 272 nemocných. RS jistý a RS možný zjistili celkem u 29 (9,9 %) v těchto obdobích p. v. RS se objevoval mezi 2.-4. dnem po zahájení p. v.

Klinické příznaky

Dysbalance výše uvedených iontů mohou vzhledem k jejich úlohám v metabolismu indukovat významné abnormality ve funkcích kardiálních, renálních, gastrointestinálních, muskuloskeletálních i neurologických [24]. To vše zvyšuje morbiditu i mortalitu. Klinický nástup těchto poruch je většinou časově diferencován. Příznaky kardiální (arytmie) se objevují během hodin, zatímco neurologické během dnů až týdnů. Srdeční funkce jsou při realimentaci ohroženy tím více a dříve, čím delší bylo období hladovění. Po zahájení realimentace s cukry se zvyšuje sekrece inzulínu a uplatní se jeho Na⁺ retenční efekt. Dochází k expanzi extracelulárního prostoru, oběhovému přetížení a vznikají

kardiální problémy, potencionálně úbytkem srdeční svaloviny v malnutrici. Tam, kde tvoří ale dominantní složky realimentace bílkoviny a lipidy, může naopak dojít k zvýšenému vylučování Na⁺, které je spojeno s dehydratací, prerenálním selháním a metabolickou acidózou [3].

Hypofosfatémie

PO₄³⁻ mají významnou úlohu v mnoha nitrobuňkových procesech. PO₄³⁻ má základní význam pro integritu buněčné membrány, ve formě ATP je skladována energie, významně se podílí na puřování acidobazické rovnováhy. Ve formě 2,3-difosfoglycerátu ovlivňuje průběh disociační křivky hemoglobinu, a tím uvolňování kyslíku ve tkáních. Deplece PO₄³⁻ při RS ovlivňuje prakticky všechny nitrobuňkové procesy [3, 25].

Příznaky deficitu

Kardiovaskulární – arytmie, srdeční selhání, kardiomyopatický šok až úmrtí.

Renální – akutní tubulární nekróza, metabolická acidóza.

Svalstvo – myalgie, slabost, dysfunkční bránice, rabdomyolýza.

Neurologické – křeče, tetanie (vysrážení solí s Ca²⁺), delirium, kóma.

Metabolické – inzulinorezistence, hyperglykémie, osteomalácie.

Hematologické – hemolýza, trombocytopenie, dysfunkce leukocytů.

Hypokalémie

K⁺ se významně podílí na elektrickém potenciálu buněčné membrány. Hypokalémie vede k její hyperpolarizaci s poklesem vzrušivosti buněk. Je provázena snížením sekrece inzulínu, aldosteronu, STH a zvýšeným uvolňováním neaktivního proinzulínu. Je zhoršená syntéza a skladování glykogenu. Při svalové námaze nedochází k dostatečnému zvýšení průtoku krve svalem [26].

Příznaky deficitu

Kardiovaskulární – předčasné síňové i komorové kontrakce, supraventrikulární tachykardie, řídké jsou komorové tachykardie, fibrilace síní, hypotenze, srdeční zástava.

Respirační – hypoventilace, dechové selhání.

Svalstvo – bolesti, únava, slabost, křeče, v krajním případě rabdomyolýza.

Gastrointestinální – nechutenství, nevolnost, zvracení, zácpa, paralytický ileus.

Metabolické – metabolická alkalóza.

Hypomagnezémie

Význam Mg²⁺ spočívá v udržování buněčné homeostázy s umožněním mnoha enzymatických reakcí. Indukuje aktivitu transportních pump včetně ATPázy. Limituje vstup Ca²⁺ do buněk. Je klíčovou složkou struktury nukleových kyselin a ribozomů. Je rovněž zapojeno do udržování membránového napětí a do přenosu nervosvalového vzruchu. Při depleci Mg²⁺ vážně doplňování PO₄³⁻ a K⁺ do tkání [27].

Příznaky deficitu

Kardiovaskulární – paraxysmy síňových a/nebo komorových arytmií, při současné hypokalémii nebezpečí toxicity digitalisu.

Respirační – hypoventilace, respirační selhání.

Svalové – bolesti, únava, slabost, křeče.

Neurologické - ataxie, závratě, parestézie, halucinace, deprese.

Gastrointestinální – bolesti břicha, průjmy, zvracení, ztráta chuti, zácpa.

Renální – porucha tubulárních funkcí s hyperkalciurií, hyperfosfáturií a aminoacidurií.

Metabolické – hypokalcémie (zhoršení sekrece a působení PTH).

Poznámka: mnohé hypomagnezémie se klinicky manifestují pozdě.

Deficit thiaminu

Hrozí zvláště u alkoholiků. Metabolický význam byl zmíněn výše v souvislosti s patobiochemií RS.

Příznaky deficitu

Kardiovaskulární – akutní manifestací je kardiální forma beri-beri: vazodilatace, teplé končetiny, edémy, dilatace srdce, poruchy rytmu, srdeční selhávání až zástava.

Neurologické – chronická forma beri-beri: postižení periferních nervů, hybnosti, cití, bolesti končetin, svaly slabost a úbytek. Wernickeho encefalopatie se projevuje zmateností, oftalmoplegií, sníženým vědomím až kómatem (riziko hlavně u alkoholiků). Korsakovova psychóza je charakterizována poruchami paměti.

Metabolické – laktátová acidóza, někdy extrémní (laktát mezi 20 až 40 mmol/l).

Všechny komplikace, postihující orgánové systémy, se mohou při RS vyskytovat v různých kombinacích [2].

Monitorování a léčebná strategie u nemocných s rizikem a diagnózou RS

Je málo publikovaných návodů, jak postupovat při realimentaci u dospělých nemocných v riziku vývoje RS. Klinické směrnice NICE: „Nutriční podpora dospělých“ (Nutrition Support for Adults, Clinical Guidelines CG 32) z r. 2006 jsou považovány za nejspecifičtější [28, 29]. Autoři, kteří z nich vycházejí, doporučují následující postup [18]: po zjištění rizika RS kontrolovat ionty Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , PO_4^{3-} , Mg^{2+} . Tyto ionty vyšetřovat denně 5 dní za sebou a potom ob den do stabilizace jejich hladin. Vzhledem k možným kardiálním komplikacím jejich deficitů, především arytmiím, se doporučuje při těžších iontových dysbalancích monitorovat EKG. Příjem energie zpočátku jen 10 kcal/kg/d (42 kJ), postupně zvyšování na plnou dávku rozdělit minimálně na 4 dny. U vysoce rizikových nemocných (BMI < 14 kg/m² nebo se zanedbatelným příjmem potravy v posledních dvou týdnech a déle) zahájit realimentaci s jen 5 kcal/kg/d. Již před jejím začátkem podat multivitaminové přípravky a suplementovat navíc thiamin i přípravky s obsahem stopových prvků. Návod k úhradě jednotlivých základních složek výživy a doporučené dávky iontů u nemocných s rizikem RS, ale ještě bez průkazu jeho přítomnosti, jsou uvedeny v Tabulce 4.

Pouze při vysokém riziku RS uvážit nadstandardní dávkování K^+ , PO_4^{3-} , Mg^{2+} [18]. Jakmile jsou ovšem zjištěny deficity hladin těchto iontů v séru, i když jde o deficity mírné, pak bez ohledu, zda je nemocný jen v riziku RS nebo je RS již manifestní, musí být přívod těchto iontů agresivní, jak je uvedeno na Tabulkách 5, 6 a 7. Uváděné dávkování předpokládá zachované renální funkce a to, že nemocný není na dialyzačním léčení. Současně je nutno monitorovat vodní bilanci a natrémii!

Table 4. Refeeding regime for patients at risk of refeeding syndrome [28,29].

Day	Caloric intake (All feeding routes)	Supplements and remarks
1	10 kcal/kg/day (42 kJ) For extreme cases (BMI <14 kg/m ² or no food >15 days) 5 kcal/kg/day (21 kJ) Carbohydrate: 50-60 % Fat: 30-40 % Protein: 15-20 %	Prophylactic supplement PO_4^{3-} : 0.5-0.8 mmol/kg/day K^+ : 1-3 mmol/kg/day Mg^{2+} : 0.3-0.4 mmol/kg/day Na^+ : <1.0 mmol/kg/day (restricted) i.v. fluids restricted, maintain „zero“ balance Thiamine i. v.+ B komplex orally or i. v. 30 minutes prior to feeding
2-4	Increase by 5 kcal/kg/day (21 kJ) If low or no tolerance stop or keep minimal feeding regime	Check all biochemistry and correct any abnormality Thiamine + vitamin B komplex orally or i. v. till day 3 Monitoring as required (see appendix below)
5-7	20-30 kcal/kg/day (84-126 kJ)	Check electrolytes, renal and liver functions, maintain zero fluid balance Consider iron supplement from day 7
8-10	30 kcal/kg/day (126 kJ) or increase to full requirement	Monitoring as required (see appendix below)

Appendix to Table 4:

Clinical monitoring: Identification of risk patients, blood pressure, heart rate, feeding rate, fluid balance, change in body weight, neurologic signs, patient's education. Biochemical and metabolic monitoring: electrolyte levels, blood glucose, other indicated biochemistry (organ functions), ECG in severe cases, other sources of energy (dextrose, propofol, medications).

Table 5. Guidelines for phosphate replacement [19, 25].

Serum phosphate level	Guideline for repletion
Severe hypophosphataemia with refeeding syndrome	Intravenous therapy 50 mmol PO ₄ ³⁻ over 6 – 12 hours.
Severe deficit PO ₄ ³⁻ <0.4 mmol/l	Replacement i. v. via peripheral line: 1. Calculate PO ₄ ³⁻ requirement 0,16 mmol /kg and administer over 6 hours. Give this amount in form of potassium phosphate or sodium phosphate diluted in 500 ml Sodium chloride 0.9% or Glucose 5%. 2. In critically unwell patients increase to 0.24 mmol/kg over 6 hours diluted in above mentioned solutions. 3. Recheck serum phosphate after 6 – 12 hours following infusion and repeat if necessary. Maximum of 50 mmol PO ₄ ³⁻ /24 hours. 4. Check PO ₄ ³⁻ levels daily for 48 hours following last infusion. 5. Stop infusions when serum phosphate level >0.8 mmol/l. HPO ₄
Moderate deficit PO ₄ ³⁻ 0.41 – 0.6 mmol/l	Replacement i. v. via peripheral line: 1. calculate PO ₄ ³⁻ requirement of 0.08 mmol /kg over 6 hours. Give this amount in form of potassium phosphate or sodium phosphate diluted in 500 ml Sodium chloride 0,9% or Glucose 5%. 2. Recheck serum phosphate after 6 – 12 hours following infusion and repeat if necessary. Maximum of 50 mmol PO ₄ ³⁻ /24 hours. 3. Check PO ₄ ³⁻ levels daily for 48 hours following last infusion. 4. Stop infusions when serum phosphate level >0.8 mmol/l.
Mild deficit PO ₄ ³⁻ 0.61 – 0.79 mmol/l	Oral replacement therapy 1000 mg PO ₄ ³⁻ /24 hours (32.2 mmol/day)

Table 6. Guidelines for Potassium Replacement [18,31].

Serum potassium level	Guideline for repletion
Critical deficit K ⁺ <2 mmol/l or K ⁺ <2.5 mmol/l with ECG changes characteristic of hypokalaemia	Likely to require replacement in intensive care setting, seek specialist's advice
Severe deficit K ⁺ 2-2.5 mmol/l without critical conditions or ECG changes	Replacement i. v. via peripheral line: 1. 40 mmol K ⁺ /l premixed in infusion, given at 125 ml/hour (respect fluid status) 2. Check serum potassium after 8 hours of commencement of infusion. 3. If not yet corrected to normal level, repeat step 1. Reach normal level. Total amount of 80 mmol K ⁺ is often required in severe deficit.
Moderate deficit K ⁺ 2.5-3.0 mmol/l	Replacement i. v. via peripheral line: 1. 40 mmol K ⁺ /l premixed in infusion, given at 125 ml/hour (respect fluid status) 2. Check serum potassium after 8 hours of commencement of infusion. 3. If not yet corrected to normal level, give further 20 mmol K ⁺ in 500 ml fluid. 4. Check serum potassium 4 hours after last dose. 5. Repeat infusion at step 3 if necessary to correct potassium level to normal value.
Mild deficit K ⁺ 3.1-3.5 mmol/l	orally K ⁺ 8-12 mmol If i. v. infusion necessary K ⁺ 20 mmol/500 ml

Table 7. Guidelines for Magnesium replacement [19,31].

Serum magnesium level	Guideline for repletion
Acute or severe hypomagnesaemia Mg < 0.7 mmol/l + symptoms or Mg < 0.4 mmol/l	10 ml MgSO ₄ 50% (5g in 10 ml) diluted in 500 ml of NaCl 0.9%. Infuse over a minimum of 5 hours for 3 to 5 days, depending on serum levels. Often requires oral magnesium to maintain normal serum levels.
Mild hypomagnesaemia Mg 0.5 – 0.7 mmol/l, no symptoms	Orally 20 - 24 mmol Mg ²⁺ /day in divided doses for 5 days.

U nemocných v riziku RS je nutné kromě laboratorního monitorování iontů pátrat po vzniku periferních otoků, přesunů tekutin a orgánových dysfunkcích. Kalorický příjem nutno zredukovat, v krajním případě zastavit. Iontové abnormality léčit agresivně, pokračovat v mimořádných dávkách thiaminu. Specifická podpůrná léčba orgánových funkcí.

Bohužel u nemocných v riziku RS nemusí ani nízkokalorické zahájení realimentace včetně úvodní vysoké dávky thiaminu vždy zabránit manifestaci RS. Nejčastějším problémem je adekvátní substituce iontů. To dokládá recentní publikace tří kazuistik. U těchto nemocných došlo k vývoji RS s těžkými iontovými dysbalancemi druhý den po iniciální infúzi 100 g glukózy. Dva z nich byli alkoholici [30].

Úhrada fosfátů (Tabulka 5)

V začátcích léčení těžké hypofosfatémie s projevy RS jsou nutné opakované bolusy. Zatím nejsou k dispozici studie, které by srovnávaly bolusové podávání s kontinuálním příivodem v infuzích. Nemocní s těžkou hypofosfatémií při RS mají vysoké potřeby k dosažení normálních sérových hladin [25]. V menší studii 30 hypofosfatemických nemocných 93% z nich dosáhlo hladin PO₄³⁻ >0,5 mmol/l až po agresivní terapii s příivodem 50 mmol PO₄³⁻. Review s podáváním PO₄³⁻ u nemocných JLP uzavírá, že přísun 45 mmol PO₄³⁻ rychlostí do 20 mmol/h je bezpečný. Podávání těchto dávek na běžných odděleních nemocnic s omezenou možností laboratorního monitorování hladin PO₄³⁻ je ale považováno za nevhodné [19].

Poznámky k podáváním PO₄³⁻ solí:

- Nadměrný příivod PO₄³⁻ může vést k hypokalcemii a metastatickým kalcifikacím.
- Nepodávat i. v. PO₄³⁻ při hyperkalcemii (nebezpečí intravaskulárního vysrážení).
- Příivod i. v. PO₄³⁻ může vést k arytmiím a hypotenzii; rychlejší podání vyžaduje EKG.
- Nemísit injekce s obsahem PO₄³⁻ s infuzemi obsahujícími Ca (riziko vysrážení).
- Nepřekročit dávku PO₄³⁻ 50 mmol/den.
- U nás nejčastěji užívané a komerčně dostupné roztoky solí PO₄³⁻ jsou: KH₂PO₄ 13,6% s obsahem K⁺ 1 mmol/ml a PO₄³⁻ 1 mmol/ml. Další je roztok pufru Na₂HPO₄·12H₂O + NaH₂PO₄·10 H₂O 8,7% s obsahem PO₄³⁻ 0,3 mmol/ml.

Úhrada kalia (Tabulka 6)

Kardiologické monitorování, když je příivod >10 mmol K⁺/h nebo koncentrace >40 mmol K⁺/l v infuzi. Taková infuze je nutná do centrální žíly. Při kalémii <3,3 mmol/l vyšetřit magnezémii [19].

Úhrada magnézia při realimentačním syndromu (Tabulka 7)

Poznámky k i. v. podáváním Mg²⁺ solí:

- Symptomatická hypomagnezémie je obvykle spojena s deficitem 0,5 – 1 mmol/kg. 50% i. v. podané dávky je vyloučeno močí i při těžkém deficitu. Proto může být nutné podat až 160 mmol během 5 dní.
- Kontroly magnezémie denně, 6 – 8 hod po ukončení infúze.
- Maximální koncentrace MgSO₄ v infúzi je 20%.
- U nás nejčastěji užívaný a komerčně dostupný roztok Mg²⁺ soli je MgSO₄·7H₂O 10% (nebo 20%), s obsahem Mg²⁺ 0,4 mmol/ml (nebo 0,8 mmol/ml).
- Maximální rychlost infúze je 150 mg/min (0,6 mmol/min). Rychlejší i. v. přísun může způsobit depresi respirace.

Thiamin má být podán před zahájením realimentace a v jejich prvních 10 dnech v dávkách 200-300 mg p. o. Pokud to není možné, tedy parenterálně v dávkách 100 mg/d po tři dny, u alkoholiků déle [17, 19].

Literatura

1. **Weinsier, R. L., Krumdieck, C. L.** Death resulting from overzealous total parenteral nutrition: the refeeding syndrome revisited. *Am J Clin Nutr*, 1984;34:393-399.
2. **Gaasbeek, A., Meinders, A. E.** Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med*, 2005;118:1091-1101.
3. **Crook, M. A., Hally, V., Panteli, J. V.** The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition*, 2001;17:632-637.
4. **Boateng, A. A., Sriram, K., Meguid, M. M., Crook, M. A.** Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrit*, 2010;26:156-167.
5. **DeFronzo, R. A., Cooke, C. R., Andres, R., Faloona, G. R., Dans, P. J. et al.** The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest*, 1975;april,vol.55:845-855.
6. **Manzanares, W., Hardy, G.** Thiamine supplementation in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr +Metab Care*, 2011;14:610-617.
7. **Mehana, H. M., Moledina, J., Travis, J.** Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *Brit Med J*, 2008; 336:1495-1498.
8. **Viana, L. A., Burgos, M. G. P. A., Silva, R. A.** Refeeding syndrome: clinical and nutritional relevance. *ABCD Arq Bras Cir Dig*, 2012;25(1)56-59.
9. **Sobotka, L.** Refeeding syndrome. In Sobotka L (Editor.) *Basics in Clinical Nutrition*. ESPEN. IV. edit. Galen Praha 2011, 21-22.

10. **Jensen, G. L., Mirtallo, J., Compher, C.** Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *Clin Nutr*, 2010;29:151-153
11. **Rice, N., Normand, C.** The cost associated with disease related malnutrition in Ireland. *JPHN*, 2012;15(10):1966-1972.
12. **Ljungqvist, O., de Man, F.** Under-nutrition - a major health problem in Europe. *Nutr Hosp*, 2009; 24(3):368-370.
13. BAPEN Nutrition screening week 2010 and 2011. Dostupný z: <http://www.bapen.org.uk/screening-formalnutrition/nutrition-screening-week/nsw-reports/nsw11>. Accessed August 22nd 2013
14. **NICE.** Quality standard for nutrition support in adults. QS24 issued Nov 2012. Dostupný z: <http://www.nice.org.uk/guidance/QS24>. Accessed 22nd Aug 2013
15. **McDougal, M.** Nutritional support in the critically ill. *Anaesth Intens Care Med*, 2012;13(4):158-160.
16. **Lobo, D. N., Dube, M. G., Neal, K. R. Allison, S. P., Rowlands, B. J.** Peri-operative fluid and electrolyte management: a survey of consultant surgeons in the UK. *Ann R Coll Surg Engl*, 2002;84:156-160.
17. **Walmsley, R. S.** Refeeding syndrome: screening, incidence, and treatment during parenteral nutrition. *Nov* 2013; DOI: 10.1111/jgh. 12345.
18. **NICE (2006).** Guideline for the management of refeeding syndrome (adults). 2nd edition. Excellence, N.I.f.H.a.C. ed., NHS Foundation Trust.
19. **Boland, K., Solanki, D., O'Hanlon, C.** Prevention and treatment of refeeding syndrome in the acute care setting. IrSPEN Guideline document No.1, 2013; Dostupný z: <http://www.irspen.ie>
20. **Rigaud, D., Tallonneau, I., Brindisi, M.C., Verges, B.** Prognosis in 41 severely malnourished anorexia nervosa patients. *Clin Nutr*, 2012;31:693-698.
21. **Camp, M. A., Allon, M.** Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Miner Electrolyte Metab*, 1990;16:365-368.
22. **Marik, P. E., Bedigian, M. K.** Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit: a prospective study. *Arch Surg*, 1996;131:1043-1047.
23. **Stewart, J. A. D., Mason, D. G., Smith, N., Protopoulos, K., Mason, M. A.** Mixed Bag. An enquiry into the care of hospital patients receiving parenteral nutrition. 2010, cit. 2012, www.ncepod.org.uk
24. **Mehler, P. S., Windelman, A. B., Andersen, D. M., Gaudiani, J. L.** Nutritional rehabilitation: practical guidelines for refeeding the anorectic patient. *J Nutr Metab*, 2010;vol.2010, article ID 625782.
25. **Amazadeh, J., Reilly, R. F.** Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Neph*, 2006; 2:136-148.
26. **Greenlee, M., Wingo, C. S., McDonough, A. A., Young, J. H., Kone, B. C.** Narrative review: evolving concepts in potassium homeostasis and hypokalemia. *Ann Intern Med*, 2009;150:619-625.
27. **Whang, R., Hampton, E., Whang, D.** Magnesium homeostasis and clinical disorders of magnesium deficiency. *Ann Pharmacother*, 1994; 28:220-226.
28. **National Institute for Clinical Excellence.** Nutrition Support for Adults. Clinical Guideline CG32, 2006; 1-176, cit. 2012. Dostupný z: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10978/29981/29981.pdf>
29. **Khan, L. U. R., Ahmed, J., Khan, S., MacFie, J.** Refeeding syndrome: a literature review. *Gastroenterol Res Pract*, 2011; article ID 410971, DOI 10.1155/410971.
30. **Rio, A., Whelan, K., Gof, L., Reidlinger, D. P., Smeeton, N.** Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. *BMJ Open*, 2013;3:e002173.
31. **Dickerson, R. N.** Guidelines for the intravenous management of hypophosphataemia, hypomagnesaemia, hypokalaemia, and hypocalcaemia. *Hospital Pharmacy*, 2011;36(11):1201-1208.
32. **Gennari, F. J.** Hypokalaemia. *NEJM*, 1998; 339(7):1201-1208.

Do redakce došlo 26. 9. 2014

Adresa pro korespondenci:
 prof. MUDr. Antonín Kazda, DrSc.
 ÚLBLD 1. LF UK a VFN
 Kateřinská 32
 121 08 Praha 2
 e-mail: kazda@vfn.cz