

Refeeding syndrom – skrytá klinická hrozba

MUDr. Jiří Plášek, MUDr. Vladimír Hrabovský, doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.

Interní klinika FN Ostrava a Fakulta zdravotnických studií Ostravské univerzity

Cílem práce je upozornit na kliniky stále poněkud opomíjený „refeeding syndrom“. Jedná se o soubor metabolických abnormalit, které vznikají jako důsledek obnovení příjmu živin u podvyživených nebo hladovějících pacientů. Jsou to změny, které se týkají zejména metabolismu tuků a glukózy, projevují se rozvojem hypofosfatémie, hypomagnezémie, hypokalémie a retence vody i sodíku. Klinicky závažný je především rozvoj hypofosfatémie při rychlém poklesu plazmatické hladiny fosforu pod 0,5 mmol/l, nebo během pomalého poklesu pod 0,3 mmol/l. Typickými příznaky jsou: dezorientace, agresivita, kardiorepirační insuficience, hemolýza a leukocytární dysfunkce. Klinická závažnost těchto příznaků u primárně oslabeného jedince může mít pro jeho další osud fatální následky. Obzvláště rizikové skupiny pro rozvoj refeeding syndromu jsou pacienti závislí na alkoholu s podvýživou, onkologičtí nemocní, pacienti s malabsorbním syndromem a všichni ti, u kterých je narušen normální příjem stravy (mentální anorexie), včetně geriatrických pacientů.

Klíčová slova: hypofosfatémie, refeeding syndrom, malnutrice.

Refeeding syndrome – a latent clinic threat

The aim of this article is mention of refeeding syndrome (RFS), as an important component of clinical practice. RFS is metabolic disturbance, resulted from feeding restoration in malnourished and/or starved patients. Hypophosphatemia, hypomagnesaemia, hypokalemia, alteration of carbohydrate and fat metabolism, sodium and fluid retention are typical signs of this syndrome. Rapid decrease of phosphate plasma level under 0,5 mmol/l (or slow decrease under 0,3 mmol/l) is the most important symptom. Hypophosphatemia is connected with consciousness deterioration, cardiac and pulmonary failure, haemolysis and leukocyte dysfunction. Thus, these symptoms could be fatal, especially for weakened patients. Patients with long-term malnutrition (e.g. hard-drinkers, cancer, geriatric or malabsorption patients) are most life-threatening.

Key words: hypophosphatemia, refeeding syndrome, malnutrition.

Interní Med. 2010; 12(9): 439–441

Úvod

První předběžné informace o metabolických a klinických změnách při obnovení nutrice po dlouhodobém hladovění podává Crawford (1) v roce 1950 u válečných repatriantů vězněných v Japonsku v průběhu druhé světové války. Následně tyto informace na typově podobné skupině pacientů doplňuje v roce 1951 Schnitker (2). Obě tyto zásadní práce na nějakou dobu upadly v zapomnění. Etiologicky totiž nebylo jasné, proč podvyživení umírají teprve až po zahájení realimentace. Teprve o 30 let později Weinsier, et al. (3) popisuje 2 stabilizované kachetické pacienty, u nichž po agresivní parenterální nutriční podpoře dochází k rozvoji zmatenosti, neuromuskulárním projevům a kardio-pulmonární dekompenzací. V tuto dobu je již důkladněji monitorováno vnitřní prostředí, zdůrazňuje se vliv hypofosfatémie na rozvoj klinických příznaků a syndrom dostává příznačné jméno: refeeding syndrome (RFS). Jedná se tedy o syndrom z metabolických abnormalit, vznikajících v důsledku příliš agresivní enterální či parenterální realimentace u podvyživených nemocných.

Incidence refeeding syndromu

Přesná incidence RFS není známa. Hlavním důvodem je nejasná definice i diagnostická

kritéria tohoto syndromu. To je pochopitelné s ohledem na komplexnost a složitost metabolické odezvy na realimentaci. Jednou z možností, jak charakterizovat metabolické změny během výše uvedeného procesu, je volba laboratorního kritéria, které odráží stupeň podvýživy a současně metabolické změny během refeedingu.

V současné době je jako nejčastější marker RFS uznávána plazmatická koncentrace fosforu. V jedné z prvních studií, která se věnovala této problematice, Camp, et al. dokumentuje výskyt těžké hypofosfatémie (sérová koncentrace pod 0,33 mmol/l) na souboru více jak deseti tisíc hospitalizovaných pacientů. Současně si všímá, že přibližně třetina případů byla detekována při přijetí, polovina během následujících dvou dnů a zbytek až v pozdější době. Mortalita těchto nemocných byla čtyřikrát vyšší než úmrtnost v celém souboru (4).

Sacks, et al. se ve své práci věnuje nemocným na totální parenterální výživě, včetně metabolických změn během její aplikace. Pokles sérových koncentrací fosforu zaznamenal u všech nemocných, kteří byli živeni bez jeho suplementace (5). Naopak tam, kde byly podávány preparáty s obsahem fosforu, se hypofosfatémie objevila jen v 30–38 %.

V jedné z novějších prací Davies, et al. studoval možnost predikce výskytu RFS na souboru 134 pacientů, kterým byla výživa podávána intravenózně (6). Navzdory vstupní stratifikaci podle rizika jeho vzniku i sledování nemocných nutričním týmem byl refeeding syndrom detekován u 7 pacientů. Incidence v tomto souboru tedy byla 5,2 %.

Patofyziologické aspekty refeeding syndromu

V průběhu dlouhodobého hladovění dochází k četným metabolickým změnám, přičemž záleží pochopitelně na délce hladovění a množství a kvalitě předchozího nutričního příjmu. Okamžité adaptační změny jsou velmi podobné postabsorptivní fázi mezi jídly, tedy většina tkání po vyčerpání zásob cukru velmi časně přechází k utilizaci mastných kyselin (MK). Výjimku tvoří erytrocyty, mozek, kůže a oční čočka, které jsou plně závislé na dodávce glukózy. Proto musí být hladina glukózy udržována v konstantním a přísně regulovaném rozmezí, v úvodu hlavně glykogenolýzou. Po odbourání veškerého jaterního i svalového glykogenu, což trvá zhruba 14–24 hodin, musí být potřeba glukózy hrazena glukoneogenezí. Jednak z glukoplastických aminokyselin alaninu a glutaminu, jednak z glycerol-

lu, vzniklého štěpením triacylglycerolů (oxidace MK), a laktátu či pyruvátu (7). Z dlouhodobého hlediska a ve vztahu k proteokatabolizmu rozlišujeme časnou fázi, kdy dochází k rychlé mobilizaci zásob proteinů, po jejichž vyčerpání nastává fáze jejich pomalého uvolňování. Současně dochází ke snížení glukoneogeneze v játrech na 1/3 až 1/5. K pokrytí nutričních potřeb (zejména mozku) jsou pak využívány ketolátky, především beta-hydroxybutyrát (8). S klesající úrovní metabolismu dochází na buněčné úrovni k vyčerpávání energetických zásob v makroergních fosfátových vazbách. Ty jsou nezbytné pro normální funkce intermediárního metabolismu, pro intracelulární signalizaci, integritu buněčných membrán, udržování acidobazické rovnováhy, ale také elektrolytovou rovnováhu. Pohyby hlavních iontů (natrium, kalium) jsou totiž závislé na ATP jako substrátu adenylátcyklázové reakce, přičemž magnézium současně působí jako ko-faktor této reakce (9).

Při proteino-energetické malnutrici tedy dochází k vyčerpání sacharidových rezerv, depleci iontů, proteinů i tukových zásob a rozvoji metabolické acidózy. Z hormonálního hlediska dochází ke snížené produkci inzulínu, hlavního anabolického hormonu v lidském těle. Klíčové je uvědomit si, že iniciální plazmatické hladiny daných iontů a v podstatě i sérových proteinů, nejedná-li se o stresové hladovění, mohou být blízké normálu, či dokonce normální. Intracelulárně ale může být současně detekován významný deficit zejména kalia, magnézia a fosforu. Navíc metabolismus iontů/solí dále ovlivňuje stav hydratace a přesun bezsolutové vody do extracelulárního prostoru. Pokud tedy v tomto terénu začneme v rámci re-alimentace agresivně doplňovat glukózu, dojde k obnovení primárně glukózového metabolismu, pro který je dostatečný přísun makroergních fosfátů zcela zásadní. Ty se ale následně v rámci indukce anabolických procesů přesouvají společně s kaliem, magnéziem a glukózou intracelulárně vlivem působení inzulínu. Tím dojde k významnému poklesu plazmatických hladin výše uvedených iontů, což rezultuje v rozvoj klinických příznaků RFS (10).

Klinické příznaky refeeding syndromu

RFS je soubor metabolických abnormalit, a tedy soubor mnoha příznaků, které odrážejí tyto poruchy. Je těžké odlišit, který symptom se pojí s deplecí toho kterého iontu, vitamínu či stopového prvku. Zdá se, že největší podíl na klinických projevech má snížená plazmatická koncentrace fosforu, hypofosfatémie (11).

Typickými příznaky RFS z důvodu hypofosfatémie jsou:

1. V důsledku posunu disociační křivky pro kyslík v erytrocytu (snížení hladiny 2,3-difosfoglycerátu) dochází k pevnější vazbě hemoglobinu ke kyslíku a tím k tkáňové hypoxii. Poruchy fosforylačních procesů v erytrocytu mohou navíc vést k hemolýze.
2. Hypofosfatémie indukuje tubulární dysfunkci ledvin se ztrátou bikarbonátu, natria, kalcia, magnézia a poruchou resorpce fosfátů.
3. Porucha acidobazické rovnováhy.
4. Porucha fosforylačních procesů v myokardu může vést k hypokontraktilitě a tím k srdečnímu „low output“ selhání. Typický je výskyt arytmií.
5. Změny chování, dezorientace, agresivita.

Další metabolické abnormality způsobují následující symptomy (12).

1. Hypokalémie a s tím spojená hypomagnézemie způsobuje poruchu membránového elektrochemického gradientu s důsledky kardiálními (poruchy rytmu až srdeční zástava) a svalovými (myopatie, rhabdomyolýza).
2. Hladina glukózy může být velmi variabilní. Podle dodávaného množství tohoto nutričního substrátu se mohou vyvinout vegetativní a neuroglykopenické příznaky z hypoglykemie. Při nadměrné náloži sacharidů se rozvíjí hyperglykemie se všemi metabolickými konsekvencemi (osmotická diuréza, dehydratace, metabolická acidóza, lipogeneze); v důsledku nadměrné produkce CO₂ pak hyperkapnie a respirační insuficience až selhání. Toto riziko je navíc umocněno rozvojem Kussmaulova dýchání v rámci acidózy a existencí malnutrice, která u těchto nemocných způsobuje zásadní pokles metabolických a energetických rezerv.
3. Renální důsledky nadměrné nálože sacharidů mohou vést ke snížení exkrece sodíku a vody s následnou hyperhydratací. Nicméně, jak bylo deklarováno výše, dehydratace je příznakem typičtějším.
4. Deficit thiaminu může vést k rozvoji Korsakoffova syndromu či Wernickeho encefalopatie. Tento vitamin totiž zastává důležitou roli v sacharidovém metabolismu a jako strukturální komponenta nervové membrány v její vodivosti.
5. Kombinovaná iontová dysbalance a nedostatek užitelných nutričních substrátů může vést k rozvoji obstrukce až paralytického ileu. Častá je také nespecifická gastroin-

testinální symptomatologie: bolesti břicha, nechutenství, nauzea event. zvracení.

Rizikové pacienti pro rozvoj RFS

Jak vyplývá z podstaty RFS, nejrizikovější jsou pacienti se známkami dlouhodobé podvýživy, kteří již mají vyvinuty adaptační mechanismy na chronicky nedostatečný přísun potravy.

Pacienti se zvýšeným rizikem RFS jsou především:

1. Chroničtí alkoholici, zejména z nižších sociálních skupin, kteří nahrazují přísun biologicky kvalitní potravy alkoholem.
2. Senioři s nízkou úrovní soběstačnosti.
3. Senioři s těžkým depresivním syndromem.
4. Pacienti s poruchami příjmu potravy, jako je mentální anorexie nebo choroby oro-faciální oblasti a horních partií zažívacího traktu.
5. Pacienti s malabsorbním syndromem různé etiologie, tedy alterovaným procesem digesce a absorpce živin.
6. Onkologičtí pacienti, u kterých je podvýživa způsobena hlavně anorexií.
7. Drogově závislí.
8. Špatně kontrolovaní diabetici.
9. Kriticky nemocní, u kterých se však kombinuje více faktorů a látková výměna má charakter častěji stresového metabolismu.

Existují různé možnosti stratifikace rizikovosti pacientů s předpokládaným RFS. Nejracionalnější se zdá orientace podle aktuálního BMI, délky minimálního příjmu potravy, komorbidit a úbytku hmotnosti nad 10–15 % v posledních 3–6 měsících.

Nejjednodušší je pak odebrat vstupně, za 12 a 24 hodin, plazmatické koncentrace kalcia, magnézia a fosforu. Dále je vhodné provést základní biochemický screening, včetně nutričních ukazatelů (albumin a prealbumin). Stav acidobazické rovnováhy se hodnotí adekvátním vyšetřením. Současně je třeba si uvědomit, že podrobnější informaci o aktuálním stavu iontového metabolismu nám poskytne 24hodinový odpad iontů do moči. V tomto kontextu opravdu není ořepanou frází, že stěžejní je aktuální klinická a laboratorní situace pacienta. Sledované parametry iontogramu a glykemie je třeba vyhodnocovat minimálně obden, přičemž očekáváme nejpravděpodobnější rozvoj RFS 4.–6. den po zahájení nutriční podpory.

Léčba pacienta s RFS

Zatím vzhledem k nedostatku rozsáhlejších studií nejsou vypracovány jasné guidelines pro péči o pacienty s RFS. V pracích z posledních let se ale objevuje doporučení pro zahájení nutriční

podpory u dlouhodobě podvyživených pacientů (10, 12, 13): iniciálně je vhodné zvolit energetický příjem v rozsahu 15–20 kcal/kg/den. Pouze u pacientů s BMI pod 14 a/nebo v případech, kdy je přísun stravy prakticky nulový a trvá déle než 14 dní, se doporučuje snížit přísun energie v počátku realimentace až na 5–10 kcal/kg/den.

Suplementace tekutin

Na tomto místě je třeba říci, že zde absolutně rozhoduje aktuální stav hydratace, příjem a výdej tekutin a hemodynamický stav pacienta. U stabilizovaného pacienta je po dlouhodobějším hladovění vhodná restrikce příjmu tekutin na 800–1000 ml/den (10). Naše zkušenosti ale ukazují, že bývají dobře tolerována i množství přes 2000 ml/den.

Volíme nejčastěji roztoky krystaloidů s vyšším obsahem kalia. V případě těžší hypo/hypernatremie by změna plazmatických koncentrací sodíku neměla být vyšší než 8 mmol/l/24 hod.

Sacharidy, proteiny

Realimentační léčba se pochopitelně bez roztoku sacharidů (jako nejrychlejšího metabolického substrátu) neobejde. Je ale třeba monitorovat sérové hodnoty glykemií a nedoporučuje se podávat více než 150–200 g/den. Zejména při současné aplikaci exogenního inzulínu je nutné adekvátně doplňovat i kalium, magnézium a fosfor. Stran proteinů je možno sledovat klasické doporučení (1,5 g/kg/den).

Elektrolyty

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines (14) udávají do-

poručené dávkování fosforu 0,3–0,6 mmol/kg/den, magnézia 0,2–0,4 mmol/kg/den a kalia 2–4 mmol/kg/den. Stran suplementace fosforu máme k dispozici jak anorganické (K_2HPO_4), tak organické sloučeniny (glukóza-1-fosfát), které umožňují lepší utilizaci v intermediárním metabolismu. Poslední z možností jsou pak fosfolipidy tukových emulzí.

Thiamin

Před začátkem nutriční podpory má být podán v dávce 200–300 mg a následně rozdělen do 3 denních dávek. Thiamin je vhodné podávat po celou dobu realimentace (14).

Závěr

Článek si neklade za cíl podat univerzální postup u tak závažného onemocnění, jakým RFS bezpochyby je, ale spíše shrnout dosavadní informace a poukázat na možnost rozvoje tohoto syndromu u vybraných skupin pacientů.

RFS je soubor laboratorních a klinických projevů následujících po převedení dlouhodobě hladovějícího pacienta na dominantně glycidovou stravu. Jedním z nejzávažnějších projevů a zároveň nejlépe korelujícím markerem klinické závažnosti se zdá být hypofosfatémie. Z pohledu praktické medicíny vyzdvihujeme schopnost lékaře na toto onemocnění pomyslet, zejména u rizikových skupin pacientů, a interpretovat správně projevy RFS, které jsou často považovány za projevy poškození jiných systémů a orgánů. RFS není výjimkou z pravidla, že každá diagnóza je lehká, pomyslí-li se na ni. Riziko rozvoje tohoto patologického stavu se totiž významně snižuje adekvátním laboratorním monitorováním ab-

normalit, které se u podvyživených nemocných vyvíjejí během obnovení přísunu potravy.

Literatura

1. Crawford JN. A preliminary report on a follow-up study of repatriates from Japanese prisoner of war camps. *Treat Serv Bull* 1950; 5: 158–168.
2. Schnitker MA, Mattman PE, Bliss TL. A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. *Ann Intern Med* 1951; 35: 69–96.
3. Weinsier RL, Krumdieck CL. Death resulting from overzealous total parenteral nutrition: the refeeding syndrome revisited. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 393–399.
4. Camp MA, Allon M. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Miner Electrolyte Metab* 1990; 16: 365–368.
5. Sacks GS, Walker J, Dickerson RN, et al. Observations of hypophosphatemia and its management in nutrition support. *Nutr Clin Pract* 1994; 9: 105–108.
6. Davies J, et al. The refeeding syndrome – How good are we at predicting it? *Clinical Nutrition* 2003; 22(Suppl 1): 87.
7. Guyton AC, Hall JE. Medical physiology. Chapter: Starvation pp 809–814. WB Saunders. Philadelphia 2000.
8. Emery PW. Metabolic changes in malnutrition. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 1029–1034.
9. Jabor A, a kol. Vnitřní prostředí. Kapitola: Hořečnatý kationt, str. 58–59. Grada Publishing. Praha 2008.
10. McCray S, Walker S, Parrish CR. Much about refeeding. *Practical Gastroenterology* 2005; 2: 26–44.
11. Zadák Z. Výživa v intenzivní medicíně. Grada Publishing, Praha 2008.
12. Mehanna H, Nankivell PC, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome – awareness, prevention and management. *Head Neck Oncol* 2009; 26: 4.
13. Solomon SM, Kirby DF. The refeeding syndrome: a review. *J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14: 90–97.
14. Murray S, et al. Nutrition support in adults, available from: <http://www.nice.org.uk/CG32> [cited 2010, January 10].

MUDr. Jiří Plášek

Interní klinika FN Ostrava
a Fakulta zdravotnických studií
Ostravské univerzity
17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava
jiri_plasek@centrum.cz

