

# Refeeding syndrom - en potentiel livstruende tilstand, som kan forebygges

**Refeeding syndrom er en alvorlig og overset tilstand, der kan have fatal udgang. Tilstanden forekommer ved opernæring af svært malnutrierede patienter og er karakteriseret ved bl.a. metaboliske forstyrrelser.**

**Refeeding syndrom kan forebygges, og de kliniske diætisters opmærksomhed kan her være afgørende.**

Refeeding syndrom blev første gang beskrevet under 2. verdenskrig hos bl.a. japanske krigsfanger og ofre fra koncentrationslejrene. Efter en længere periode med underernæring udløste den pludselige opernæring en række komplikationer.

Efterfølgende har Ancel Keys beskrevet fastens fysiologi og konsekvenserne ved sult i sit berømte værk "The Biology of human starvation" fra 1950 (2).

Næsten 60 år senere er syndromet fortsat ofte uerkendt hos underernærede patienter og udgør dermed en alvorlig trussel. For nylig blev syndromet beskrevet i en kasuistik i Ugeskrift for Læger med påmindelse om øget opmærksomhed (3).

## Definition

**Refeeding Syndrom er en akut udvikling af elektrolytmangel, væskeretention og forskydelse i glucosehomeostasen.**

**Tilstanden kan opstå ved opernæring, uanset måde (oralt, enteralt og/eller parenteralt) af underernærede patienter.**

**Crook et al. 2001 (1)**

De kliniske manifestationer, der observeres ved refeeding syndrom, kan være uspecifikke. Det er derfor vigtigt at kende patofysiologien ved sult og refeeding, specielt med henblik på manglen af vitaminer, mineraler og elektrolytter, således at risikopatienterne kan blive fundet, og man kan iværksætte den nødvendige monitorering og forebyggende behandling.

## Patofysiologi

Under faste nedsættes en række af kroppens funktioner i et forsøg på at overleve længst muligt. De patologiske konsekvenser af energi- og proteinunderernæring sætter ind, når varigheden af en utilstrækkelig tilførsel overskrider organismens adaptive kapacitet. Ved nedsat eller ophørt fødeindtag vil kroppens glykogendepoter

hurtigt blive tømte, og de fleste væv vil derfor ændre deres forbrænding fra glucose til fedtsyrer og ketonstoffer. Som konsekvens heraf falder insulinsekretionen, og energibehovet dækkes nu i stedet ved metabolisering af fedt og protein fra henholdsvis fedtvæv og muskeltvæv. Dette medfører et intracellulært tab af elektrolytter, især fosfat. Da der er stor forskel på koncentrationen af elektrolytter i plasma og i cellerne (tabel 1), vil de intracellulære tab ikke umiddelbart blive afsløret i en blodprøve, idet den viser plasmakoncentrationen.

Elektrolytkoncentrationen, extracellulært og intracellulært			
	Plasma mmol/l	Interstitiel- væske mmol/l	Intracellulær- væske mmol/l
Natrium (N <sup>+</sup> )	142	144	10
Kalium (K <sup>+</sup> )	4	4	160
Fosfat (PO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> )	1.0	1.0	57
Magnesium (Mg <sup>2+</sup> )	1.0	0.5	13

Tabel 1 (4,5)

De metabolisk aktive organer vil, så snart opernæring påbegyndes, hurtigt blive aktiveret igen, hvilket betyder et pludseligt skift fra fedt- til kulhydratforbrænding. Insulinsekretionen øges atter, hvilket stimulerer cellernes absorption af kalium (Na-Kalium pumpen). Magnesium fungerer som co-factor for processen, hvor også fosfat trækkes med ind.

Desuden vil vævs-anabolismen yderligere øge behovet for fosfat, kalium, glucose og vand til celleopbygning.

Alt i alt kan dette øgede intracellulære krav udløse et alvorligt fald i plasmakoncentrationerne og dermed udløse refeeding syndrom (6). (tabel 2).

Primære patofysiologiske tegn på refeeding syndrom
■ Hypofosfatæmi
■ Hypokaliami
■ Hypomagnesiæmi
■ Ændret glucose metabolisme
■ Væskeforstyrrelser
■ Vitaminmangel

Tabel 2 (1)

## Fosfat

Kroppens indehold af fosfat hos en voksen er 500-800 mg, hvoraf ca. 80 pct. befinder sig i knoglerne, mens 20 pct. er i væv og muskler (1). Fosfat er den vigtigste intracellulære anion (tabel 1)

og indgår i bl.a. fosfolipider, nukleinsyrer og adenosintriphosphat (ATP).

Fosfat fungerer som buffer og er essentiel for stort set alle intracellulære processer.

Ved refeeding øges behovet for fosfat intracellulært til fosforylering og ATP-syntese (7). Hypofosfatæmi har vidtrækkende konsekvenser på en række organsystemer og kan give akut hjertesvigt, respirationssvigt, kramper, coma og pludselig død (8;9).

### Kalium

Kalium er den dominerende intracellulære kation (tabel 1). Ved intracellulær mangel forbliver plasmakoncentrationen almindeligvis normal. Ved opernæring vil stigningen i insulinniveauet bevirke, at kalium pumpes ind i cellerne, og der kan udvikles hypokaliæmi.

Hypokaliæmi er ofte asymptomatisk, men der kan i svære tilfælde være uspecifikke symptomer.

### Væskebalance og Natrium

Natrium er den kvantitativt mest betydende ekstracellulære kation (5). (Se tabel 1).

En betydelig intracellulær dehydrering kan forekomme ved langvarig faste. Opernæring med glucose kan føre til et fald i den renale udskillelse af vand og natrium (5). Samtidig tilfører ernæringen yderligere natrium, hvilket bevirker, at patienten kan udvikle ødemer. Såfremt dette sker, skal natriumindtagelsen begrænses. Hvis patienten tilføres væske i et forsøg på at opnå normal urinudskillelse, kan der hurtigt opstå overhydrering.

### Magnesium

Magnesium er en vigtig intracellulær ion og nødvendig for optimal cellefunktion. Det er co-faktor for mere end 300 enzymatiske processer, herunder oxidativ fosforylering og ATP produktion (10). Magnesium er bl.a. med til at vedligeholde normal muskel- og nervefunktion og regulere blodglucose.

Kroppens indhold af magnesium er ca. 24 g fordelt med halvdel i knogler og den anden halvdel intracellulært i muskler og væv.

Hypomagnesiæmi giver et broget klinisk billede med symptomer fra centralnervesystemet, muskler, mavetarmkanalen og hjertekar-systemet (10). Desuden vil svær magnesium-mangel føre til hypokaliæmi (7).

### Thiamin

Thiamin er en essentiel co-factor i glucosemetabolisme, og daglig tilførsel er derfor vigtig ved opernæring.

Mangel på thiamin kan give Wernicke's Encephalopati eller Korsakoffs syndrom.

### Komplikationer ved refeeding syndromet ses ofte ved:

P-fosfat	< 0,3 mmol/l	Muskelfunktion (hjerte), CNS (kramper, konfus)
P-magnesium	< 0,5 mmol/l	Hjertearytmi, CNS (kramper, konfus)
P-kalium	< 3,0 mmol/l	Hjertearytmi, CNS, glukoseintolerance.

### Glucosekontrol

Et blodglucose der ikke er under kontrol, kan forsinke udviklingen af refeeding syndrom samt komplicere monitoreringen, da den katabole tilstand fastholdes.

Refeeding syndrom vil evt. først opstå når der tilføres insulin, og blodglucose bringes under kontrol – dvs. ikke nødvendigvis ved opstarten af ernæringen (11).

### Hvor mange får refeeding syndrom?

Incidensen af refeeding syndrom er ukendt, og det skyldes til dels manglen på en ensartet definition. Flere prospektive studier på intensiv afdelinger har dokumenteret forekomsten af refeeding syndrom, men da tilstanden ofte er uerkendt, er det vanskeligt at dokumentere i hvilket omfang (12).

### Hvilke patienter er i risiko for refeeding syndrom?

Refeeding syndrom kan opstå hos underernærede patienter, - uanset BMI.

Følgende patientgrupper har øget risiko for refeeding syndrom:

- Onkologiske patienter
- Postoperative patienter
- Patienter med Anoreksi Nervosa
- Geriatriske patienter (comorbiditet, tab af muskelmasse)
- Kroniske alkoholikere
- Kronisk malnutrierede (langvarig faste/nedsat indtag, overvægtige patienter med store væggtab, malabsorptioner, stressmetabole)
- Patienter med dysreguleret diabetes (elektrolyt- og væsketab)
- Patienter med langvarigt indtag af antacid (fosfat) og/eller diuretica (elektrolyttab)

Ikke alle patienter der opernæres, udvikler refeeding syndrom, og det er derfor af afgørende betydning at få monitoreret, hvilke patienter der er i risiko for refeeding syndrom, så tidligt som muligt. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) har i 2006 publiceret en guideline, som giver et bud på en "screeningsmodel" (8). Som udgangspunkt bør alle patienter, der ikke har spist i fem dage, startes langsomt op med ca. 50 pct. af behovet stigende over et par dage, såfremt det tolereres (8). Tabel 3 angiver hvilke patienter, der er i høj risiko for udvikling af refeeding problemer.

Da der som tidligere nævnt ikke findes meget evidens på området, er modellen udviklet primært fra kohorte og case-kontrol studier, samt fra konsensus (best practice)(12).

I høj risiko for refeeding syndrom (8)	
<b>En eller flere af følgende</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ BMI &lt; 16,5</li> <li>■ Utilsigtet vægttab &gt; 15 pct. de sidste 3-6 mdr.</li> <li>■ Meget lille indtag i mere end 10 dage</li> <li>■ Lavt fosfat, kalium eller magnesium inden opstart af ernæring</li> </ul>	<b>To eller flere af følgende</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ BMI &lt; 18,5</li> <li>■ Utilsigtet vægttab &gt; 10 pct. de sidste 3-6 mdr.</li> <li>■ Meget lille indtag i mere end fem dage</li> <li>■ Anamnese med alkohol eller medicinmisbrug</li> </ul>

Tabel 3. Vurdering af risiko for refeeding syndrom (8)

### Forebyggelse og behandling af refeeding syndrom

Den forebyggende behandling er langsom opstart af ernæring, kombineret med monitorering og korrektion af elektrolytter og væskebalance.

Forslag til opstartsregime
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Langsomt opstart i løbet af den første uge <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 20 kcal/kg/dag stigende over de næste 5-7 dage</li> <li>■ Ved svær underernæring startes med 5-10 kcal/kg/dag</li> <li>■ Dagligt thiamintilskud</li> </ul> </li> <li>■ Daglig monitorering af status jf. tabel 4</li> </ul>

Ved lave elektrolytter før opstart af ernæring korrigeres dette ved supplement inden ernæring påbegyndes, og desuden under opstarten ved behov. Ved udvikling af ødemer bør natriumtilførslen reduceres (1,8)

Litteraturen angiver forskellige opstartsregimer. Nogle starter meget langsomt på dag et, mens andre starter med lidt mere, men først efter en dag eller to med korrektion af evt. elektrolytforstyrrelser inden opstart (1,8). Hvornår, hvordan og med hvor meget patienten skal opstartes, må bero på en individuel vurdering. Det anbefales at udarbejde en individuel plan og følge patienten tæt, gerne med dagligt tilsyn.

### Referencer

1. Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition* 2001;17:632-7.
2. Keys A, Brozek J, Henschel A, Michelson O, Taylor H L. The biology of human starvation. 1 + 2 ed. Minneapolis, MN: University of Minnesota Press; 1950.
3. Bovin A, Vinter-Jensen L. Refeeding syndrom hos en svært malnutrieret patient. *Ugeskr læger* 2008;170(45):3678.
4. Kumar P, Clark M. *Clinical Medicine*. In: Michael L.Clark, Parveen J.Kumar, editors. 6. ed. W.B. Saunders Company; 2005. p. 667-99.
5. Andersen JA. Væskebalance hos syge og raske. *Diætisten* 2007;89(89):18-21.
6. Gariballa S. Refeeding syndrome: A potentially fatal condition but remains underdiagnosed and undertreated. *Nutrition* 2008 June;24(6):604-6.

Forslag til monitorering af biokemiske parametre (8)	
Parameter	Hypighed
Kalium Natrium Creatinin Urea	Baseline og herefter dagligt de første 3-4 dage eller indtil stabil og herefter to gange ugentligt
Fosfat Magnesium	Baseline og herefter dagligt de første 3-4 dage og herefter tre gange ugentligt indtil stabil og herefter en gang ugentligt
Glucose	Baseline og herefter flere gange dagligt til stabil og herefter en gang ugentligt (med mindre pt. har diabetes fortsat dagligt)
Calcium* Albumin	Baseline og herefter en gang ugentligt
"Ivertal"§	Baseline og herefter to gange ugentligt til stabil herefter en gang ugentligt

Tabel 4 \*hypocalciæmi kan være sekundært til hypomagnesiæmi § især ved parenteral ernæring.

### OBS

Hvis patienten ikke får refeeding syndrom ved opstart af enteral ernæring, og der samtidig er usikkerhed om, hvorvidt tarmens optagelse er ok, er risikoen for refeeding syndrom fortsat tilstede ved en evt. opstart med parenteral ernæring (11).

### Den kliniske diætist

Syndromet kan forebygges ved identifikation og behandling af risikopatienter, som beskrevet ovenfor. Patienter i høj risiko for refeeding syndrom bør tilses af sundhedsfagligt personale med særlig viden og erfaring i ernæringsterapi. De kliniske diætister har derfor en meget central rolle, - dels konkret ved identifikation, monitorering og opstart af ernæringsterapi af risikopatienter, - men også i uddannelse og support af afdelingernes personale.

Anette.Martinsen@hvh.regionh.dk