

Mirosława Püsküllüoğlu<sup>1</sup>, Jarosław Nieckula<sup>2</sup>, Izabela Laprus<sup>2</sup>
<sup>1</sup>Klinika Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie i Katedra Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

<sup>2</sup>Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

# Zespół ponownego odżywienia u pacjentów z chorobą nowotworową

Refeeding syndrome in oncological patients

## Adres do korespondencji:

Lek. Mirosława Püsküllüoğlu  
 Oddział Kliniczny Kliniki Onkologii SU  
 ul. Śniadeckich 10, 31-501 Kraków  
 Tel.: +48 (12) 424 88 88  
 e-mail: mira.puskulluoglu@gmail.com

## STRESZCZENIE

Niedożywienie jest bardzo częstym problemem u pacjentów z chorobą nowotworową. Nieprawidłowe próby żywienia wyniszczonych chorych mogą stanowić zagrożenie dla ich życia i zdrowia. Zespół ponownego odżywienia (RS) jest jednym z powikłań leczenia żywieniowego charakteryzującym się ostrym niedoborem elektrolitów, głównie fosforu, oraz towarzyszącymi manifestacjami klinicznymi. Pacjenci z chorobą nowotworową są szczególnie narażeni na rozwój RS, dlatego lekarze onkolodzy powinni być zaznajomieni z czynnikami ryzyka, objawami klinicznymi, patofizjologią oraz leczeniem tego, potencjalnie śmiertelnego, onkologicznego stanu nagłego.

**Słowa kluczowe:** zespół ponownego odżywienia, hipofosfatemia, żywienie

## ABSTRACT

Undernutrition remains an important problem among oncological patients. Supportive nutrition, when conducted inappropriately, can have many significant side effects. Refeeding syndrome (RS) is a life-threatening condition resulting from oral or parenteral nutrition and characterized by electrolytes insufficiency, mainly phosphorus, followed by multiple clinical manifestations. Oncological patients are especially prone to develop of RS. Thus, the oncologist should be familiar with the risk factors, clinical symptoms, pathophysiology and treatment of this, potentially fatal, oncological emergency.

**Key words:** refeeding syndrome, hypophosphataemia, nutrition

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
 2011, tom 7, nr 1, 24–30  
 Copyright © 2011 Via Medica  
 ISSN 1734-3542  
 www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 1: 24–30

## Wstęp

Niedożywienie pacjentów z chorobą nowotworową stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy oraz pogarsza wyniki leczenia onkologicznego [1]. Zmniejszenie apetytu i postępujący ubytek masy ciała mogą się wiązać ze stopniem zaawansowania choroby, kacheksją lub wynikać ze stosowanej terapii [2]. Integralną częścią terapii pacjenta z chorobą nowotworową jest dbanie o prawidłowy stan odżywienia. Leczenie żywieniowe powinno być prowadzone według ściśle określonych zasad, przez doświadczony zespół lekarzy i dietetyków, jeśli bowiem odbywa się nieprawidłowo, może stanowić poważne zagrożenie dla życia i zdrowia wyniszczonych chorych. Jedną z komplikacji leczenia żywieniowego,

często pomijaną w literaturze specjalistycznej, jest zespół ponownego odżywienia (RS, *refeeding syndrome*). Wiele sytuacji klinicznych usposabia do rozwoju RS, ale wydaje się, że pacjenci z chorobą nowotworową są szczególnie narażeni na wystąpienie tego powikłania (tab. 1) [3]. Zespół ponownego odżywienia to ostry niedobór elektrolitów z towarzyszącą retencją płynów oraz zaburzeniem gospodarki glukozy, który wynika z doustnego lub parenteralnego odżywiania pacjentów chronicznie niedożywionych lub tych ponownie dokarmianych po okresie głodowania. Głównym i standardowym objawem RS jest hipofosfatemia, ale często towarzyszą jej inne nieprawidłowości elektrolitowe, takie jak hipomagnezemia i hipokaliemia. Zaburzenia metaboliczne prowadzą do licznych powikłań, m.in.

**Tabela 1. Czynniki ryzyka wystąpienia zespołu ponownego odżywienia****Table 1. Risk factors for refeeding syndrome**

Niedożywienie
Anoreksja/kacheksja
Chemo- i radioterapia: zapalenie śluzówek (jama ustna, żołądek) nudności i wymioty, biegunka, zaburzenia elektrolitowe
Obstrukcja jelit, obecność przetoki, dysfagia
Zespoły złego wchłaniania (choroby zapalne jelit, przewlekłe zapalenie trzustki)
Leczenie operacyjne (okres pooperacyjny)
Wiek (obecność chorób współistniejących, obniżona sprawność, depresja)
Alkoholizm
Choroby ogólnoustrojowe
Całkowite żywienie pozajelitowe, żywienie przez sondę
Gorączka (w tym indukowana obecnością nowotworu)
Zakażenia
Stosowanie dużych dawek diuretyków i leków alkalizujących

kardiologicznych, neurologicznych, hematologicznych czy pulmonologicznych [2–8].

Pierwsze doniesienia na temat zespołu ponownego odżywienia pochodzą z okresu II wojny światowej [9]. Opublikowano wiele prac opisujących RS lub samą hipofosfatemię w następstwie prowadzonego leczenia żywieniowego [10, 11], jednak nadal brakuje wiarygodnych badań, które pozwalałyby dobrze oszacować ryzyko rozwoju RS w poszczególnych grupach pacjentów. Dostępne dane na temat tego powikłania u pacjentów z chorobą nowotworową pokazują, że do 25% chorych otrzymujących żywienie parenteralne albo enteralne miało niższe stężenie fosforu w ciągu 72 godzin od wprowadzenia dokarmiania [2]. Jeszcze wyższe wartości podaje się w przypadku chorych przebywających na oddziałach intensywnej terapii, gdzie aż u 1/3 po rozpoczęciu żywienia stężenie fosforu było obniżone [12]. Trudności z ustaleniem częstości występowania wynikają, między innymi, z braku precyzyjnej definicji RS. Nie wiadomo także dokładnie, dlaczego niektórzy pacjenci są bardziej podatni na wystąpienie RS niż inni. Istnieje zgoda, że niedożywienie jest najbardziej istotnym czynnikiem ryzyka zarówno izolowanej hipofosfatemii, jak i objawowego RS po rozpoczęciu ponownego odżywienia [13]. Kwestia, na ile ważne są inne czynniki, jest nadal otwarta. W tabeli 2 podsumowano kryteria *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), na podstawie których

**Tabela 2. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka rozwoju zespołu ponownego odżywienia według kryteriów *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)****Table 2. Patients with high risk of hypophosphatemia according to National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) criteria**

<b>Przynajmniej jeden czynnik</b>
BMI < 16 kg/m <sup>2</sup>
Utrata > 15% masy ciała w ciągu pół roku
Dieta „0” lub bardzo ograniczone przyjmowanie pokarmów > 10 dni
Obniżone poniżej normy stężenia elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia żywieniowego
<b>Dwa lub więcej czynników</b>
BMI 16–18,5 kg/m <sup>2</sup>
Utrata 10–15% masy ciała w ciągu pół roku
Dieta „0” lub bardzo ograniczone przyjmowanie pokarmów w ciągu 5–10 dni
W wywiadzie: nadużywanie alkoholu, przyjmowanie niektórych leków, takich jak leki zobojętniające, diuretyki, chemioterapeutyki lub insulina

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

klasyfikuje się pacjentów do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia RS [6, 14].

## Patomechanizmy zespołu ponownego odżywienia

Aby zrozumieć patomechanizmy, które doprowadzają do rozwoju RS, konieczne jest przypomnienie podstaw prawidłowych procesów odpowiedzialnych za metabolizm glukozy, fosforu, a także potasu, magnezu i niektórych witamin.

Glukoza, wchłaniana z przewodu pokarmowego, przechodzi do krwi, a stamtąd do komórek organizmu. Wewnątrzkomórkowo zamieniana jest w glukozo-6-fosforan. Jest to jednocześnie pierwsza reakcja glikolizy. W początkowej fazie głodowania stężenie glukozy maleje, a wraz z nim stężenie insuliny, rośnie natomiast stężenie glukagonu, co stymuluje glikogenolizę w wątrobie oraz lipolizę w tkance tłuszczowej. Rozkład triglicerydów prowadzi do powstania glicerolu oraz kwasów tłuszczowych zużywanych do produkcji ciał ketonowych, będących głównym źródłem energii w pierwszym okresie głodowania. Zapasy glikogenu wyczerpują się, a glukoneogeneza odbywa się z użyciem otrzymanego w wyniku lipolizy glicerolu oraz aminokwasów, co skutkuje utratą tkanki mięśniowej. Procesy te przyczyniają się do wystąpienia niedoboru wielu jonów, szczególnie gdy ich wyjściowe stężenie było niskie. Dostarczenie do organizmu glukozy

indukuje uwolnienie insuliny. Wynikiem anabolicznego działania insuliny są transbłonowe przegrupowania elektrolitów i zahamowanie lipolizy. Duża podaż glukozy stymuluje glikolizę, proces, który wymaga dostarczenia reszt fosforanowych. Sumaryczny wzór glikolizy to: cząsteczka glukozy + 2ADP + 2Pi + 2NAD<sup>+</sup> → 2 cząsteczki pirogronianu + 2NADH + 2H<sup>+</sup> + 2ATP + 2H<sub>2</sub>O. W przypadku nasilonej glikolizy istotnie zwiększa się zapotrzebowanie na fosfor [6, 15–20].

Prawidłowe stężenie fosforu w surowicy wynosi 2,5–4,5 mg/dl (około 0,9–1,5 mmol/l) i jest regulowane przez nerki, kości i jelito. Pierwiastek ten pełni wiele, bardzo ważnych dla organizmu funkcji: jest wewnątrzkomórkowym buforem, wchodzi w skład fosfolipidów (zatem buduje błony komórkowe), kwasów nukleinowych, nukleoprotein. Liczne systemy enzymatyczne [adenozynotryfosforan (ATP), kinaza kreatyninowa, 2,3-difosfoglicerol (2,3-DPG)] również zależą od fosforu. Elektrolit ten pełni głównie funkcje wewnątrzkomórkowe, zaś w przestrzeni zewnątrzkomórkowej egzystuje w postaci nieorganicznych fosforanów [2, 3, 6, 11, 20–24].

Przeciętny człowiek przyswaja, na drodze pasażu biernego w jelicie czczym, około 800–1200 mg fosforu na dobę. Wiele czynników warunkuje stopień, w jakim pierwiastek ten wchłania się z przewodu pokarmowego (np. zawartość wapnia w pożywieniu, kwasność treści jelitowej, aktywność witaminy D). Wydalanie fosforu następuje głównie przez nerki, przy czym większość filtrowanego przez kłębuszki nerkowe fosforu jest odzyskiwana w proksymalnym i dystalnym kanalikule krętym. Pierwotny mechanizm nerkowej regulacji fosforu skupia się głównie na kotransporterze sodowofosforanowym NaPi2 ulokowanym w błonie apikalnej komórek kanalików nerkowych. Ekspresja tego białka jest regulowana za pomocą parathormonu (PTH). Wzrost PTH i kalcytoniny powoduje zwiększenie eliminacji nerkowej fosforu. Jego stężenie w surowicy jest także regulowane przez klirens kreatyniny i stężenie wapnia. Niedobór fosforu wynika z braku dostarczania (niedożywienie), braku zapasów (dorosła osoba ma około 700 g zapasów, głównie w kościach i mięśniach) lub większego jego zużycia. Spadek stężenia fosforu doprowadza do zmniejszenia produkcji 2,3-DPG (przesunięcie na lewo krzywej dysocjacji hemoglobiny, hipoksja tkankowa), kinazy kreatynowej (dysfunkcja miocytów, zagrożenie rabdomiolizą), ATP (zaburzenie funkcjonowania pomp i szlaków enzymatycznych). Jeśli RS towarzyszy dodatkowa utrata fosforu, to może dojść do osiągnięcia zagrażających życiu wartości wynoszących 0,5–1,0 mg/dl [2, 3, 6, 17, 20–27]. Różnorodne czynniki odpowiedzialne za obniżenie stężenia fosforu poniżej wartości prawidłowych ujęto w tabeli 3 [2–6, 18, 21, 28].

Poza metabolizmem fosforu również gospodarka potasu i magnezu odgrywa istotną rolę w patofizjologii RS. Insulina stymuluje absorpcję potasu do komórek

**Tabela 3. Przyczyny hipofosfatemii**

**Table 3. Causes of hypophosphatemia**

**Niska podaż fosforu**

**Nieprawidłowe wchłanianie fosforu**

Zespoły złego wchłaniania  
Leki alkalizujące  
Niska aktywność witaminy D

**Utrata fosforu przez nerki**

Nadczynność przytarczyc  
Niska aktywność witaminy D  
Zespoły wrodzone  
Choroba nowotworowa (np. produkowane przez guzy fosfatony)  
Nadmiar glikokortykosteroidów

**Przemieszczenie fosforu do komórek**

Zespół ponownego odżywienia  
Zasadowica (oddechowa lub metaboliczna)  
Stany anaboliczne (np. po oparzeniach)  
Zespół „głodnych kości”  
Leczenie kwasicy ketonowej

poprzez symporter Na-K ATPazę. W wyniku działania tej pompy do komórki dostaje się także magnez i fosfor. Szybkie przesunięcie jonów między przedziałem zewnątrz- i wewnątrzkomórkowym może nastąpić w wyniku zasadowicy (spowodowanej np. wymiotami, obecnością przetoki, sepsą, stosowaniem takich leków, jak diuretyki pętlowe). Stężenia potasu i magnezu zależą od siebie, a groźna hipomagnezemia doprowadza do hipokaliemii [6, 21, 22, 29].

Obniżenie stężenia jonów może także wynikać z działania cytokin: interleukiny-6 i czynnika martwicy nowotworu (TNF, *tumor necrosis factor*) wydzielanych w trakcie reakcji zapalnych [30].

Tiamina jest ważnym koenzymem w metabolizmie węglowodanów, dlatego przy wzmożonym metabolizmie organizmowi grozi jej brak. W efekcie niedobór tiaminy może prowadzić do zespołu Korsakowa, encefalopatii Wernickiego oraz działać niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy [31].

**Zespół ponownego odżywienia u pacjentów z chorobą nowotworową**

Pacjenci z chorobami rozrostowymi są szczególnie zagrożeni wystąpieniem RS. Posiadają zarówno cechy całej populacji, jak i indywidualne czynniki ryzyka (tab. 1). Jednym z czynników ryzyka niedożywienia jest hospitalizacja. U więcej niż 40% hospitalizowanych osób

(biorąc pod uwagę populację wszystkich pacjentów) pojawia się niedobór kaloryczny. Powodem niedożywienia pacjentów z chorobą nowotworową często jest kacheksja, na którą składają się: zmniejszony pobór pożywienia, nieefektywna utylizacja składników odżywczych, leczenie przeciwnowotworowe i kataboliczne działanie substancji uwalnianych przez nowotwór. W przypadku kacheksji, oprócz wzmoczonego metabolizmu tłuszczów (typowego dla okresu głodowania), dołącza się bardzo niekorzystny dla organizmu proces katabolizmu białek prowadzący do zmniejszenia masy mięśniowej. Wpływ na odżywienie pacjenta wywiera także leczenie przeciwnowotworowe. Chemioterapii mogą towarzyszyć takie działania niepożądane, jak nudności, wymioty, zapalenie śluzówek jamy ustnej, dyselektrolitemie (np. cisplatyna doprowadza do nerkowej utraty potasu i magnezu). Niektóre leki biologiczne nowej generacji również mogą powodować zaburzenia w stężeniach elektrolitów. Cetuksymab (przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu) w nieznanym mechanizmie doprowadza do zmniejszenia stężenia magnezu [32]. Skutkiem ubocznym stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych, takich jak sorafenib i sunitinib, może być hipofosfatemia [32]. Nie należy zapominać o działaniach niepożądanych radioterapii (np. powstawanie przetok) i leczenia chirurgicznego (np. utrudnione połykanie, zwężenia w miejscach anastomoz, zespoły poresekcyjne, niewydolność trzustki) [2–4, 33, 34]. Pacjenci oddziałów onkologicznych często wymagają karmienia z użyciem sondy lub żywienia pozajelitowego, co zwiększa ryzyko wystąpienia RS [35].

## Objawy kliniczne

Nie istnieje ściśle określona pula objawów definiująca RS. Ich rodzaj i nasilenie wynikają z dominujących u danego pacjenta powikłań metabolicznych. Niewielka hipofosfatemia często pozostaje bezobjawowa, szczególnie przy stężeniu fosforu powyżej 1,5 mg/dl. Komplikacje groźne dla życia występują przy stężeniu 1,0 mg/dl i mniejszym [2, 12].

Najgroźniejszymi konsekwencjami RS są powikłania sercowe. Z powodu dyselektrolitemii, w tym niedoborów potasu i magnezu, pojawia się ryzyko wystąpienia arytmii nadkomorowych (jak migotanie przedsionków). Znaczne zaburzenia elektrolitowe mogą doprowadzić do tachyarytmii, a nawet komorowych zaburzeń rytmu. Najczęstszą przyczynę zgonów u pacjentów z RS stanowią właśnie arytmie komorowe manifestujące się nagłym zgonem sercowym [3, 36]. Wynikające z hipofosfatemii zmniejszenie wytwarzania ATP powoduje zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego, co może objawiać się obniżoną frakcją wyrzutową lub skurczową niewydolnością serca [2, 3, 12]. Nie bez znaczenia pozostaje także

niedobór tiaminy. Jedną ze skrajnych postaci niedoboru witaminy B1, odmiana „mokra” (obrzękowa) choroby beri-beri, dotyczy układu sercowo-naczyniowego i objawia się obrzękami obwodowymi oraz zaburzeniami rytmu serca [2, 3, 14].

Hipofosfatemia i brak ATP prowadzą również do osłabienia siły mięśniowej, w tym mięśni międzyżebrowych i przepony, czego następstwem może być niewydolność oddechowa [37]. Spadek stężenia 2,3-DPG powoduje przesunięcie krzywej dysocjacji hemoglobiny w lewo, zmniejszając dowóz tlenu do tkanek i nasilając niewydolność oddechową [10, 16]. Brak ATP może doprowadzać do rhabdomyolizy z następową mioglobiurią i ostrą niewydolnością nerek, a także do rozwoju tubulopatii, gdyż nabłonek kanalików nerkowych wskutek braku nakładów energetycznych nie jest zdolny do pełnienia swojej resorpcyjnej lub wydzielniczej funkcji.

Komplikacje neurologiczne pojawiają się dopiero przy dużym zmniejszeniu stężenia fosforu. Zazwyczaj są to: osłabienie mięśni, parestezje, majaczenie, paraliż, w tym porażenie wstępujące, drgawki i drżenie zamiarowe. Słabość mięśni, nasilana dodatkowo hipokalemią i hipomagnezemią, może skutkować gorszą rehabilitacją ruchową i w konsekwencji gorszą sprawnością chorego ocenianą w skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). W kontekście powikłań neurologicznych nie należy zapominać o wspomnianym niedoborze tiaminy i wynikającym z tego ryzyku encefalopatii Wernickiego lub zespołu Korsakowa. Postać „sucha” choroby beri-beri charakteryzuje się zaburzeniami pamięci, obecnością patologicznych odruchów, polineuropatią czuciowo-ruchową [3, 10, 38].

Powikłania hematologiczne mogą dotyczyć każdej z linii komórkowych komórek krwi. Anemia hemolityczna jest efektem zaburzonego funkcjonowania pomp błonowych, jak Na-K ATPaza, oraz upośledzenia ścieżek metabolicznych (zahamowanie glikolizy) czy niedoboru magnezu [16, 23]. Anemia u takich pacjentów będzie się objawiać blednością powłok, ich zażółceniem, towarzyszącym osłabieniem. Dodatkowo mogą się ujawniać zaburzenia immunologiczne manifestujące się podatnością na zakażenia w wyniku dysfunkcji neutrofilii (upośledzona chemotaksja) oraz krwawienia jako efekt skazy płytkowej [2, 3, 17, 18, 23].

Inne objawy mogą także dotyczyć powikłań żołądkowo-jelitowych (jak nudności i wymioty, dysfagia, zaparcia, niedrożność porażenna jelit), kostnych (np. osteomalacja) i wielu innych [2, 3, 10, 14, 17, 18, 23].

## Leczenie

Podstawę leczenia RS stanowi wczesna identyfikacja zagrożonych jednostek i prewencja wystąpienia tego onkologicznego stanu nagłego. Przy pierwszym kontakcie

z pacjentem z chorobą nowotworową należy dokonać oceny odżywienia. Wywiad powinien zawierać informacje na temat zmian masy ciała (alarmująca jest utrata 5% masy ciała w okresie 3 miesięcy lub 10% w okresie 6 miesięcy), stosowanej diety, sprawności w skali ECOG, elementów socjalnych (spożycie alkoholu). Istotne jest także prowadzenie wczesnej prewencji niedożywienia (np. używanie 5-procentowej glukozy razem z roztworem soli fizjologicznej w przypadku diety „0”) oraz dopilnowanie, by ważyć chorych, a pomiar przeprowadzać prawidłowo. Należy oszacować docelową masę ciała pacjenta i starać się prowadzić jego dietę tak, by waga nie zmniejszała się poniżej ustalonego limitu. W razie utraty masy ciała istotne jest zasięgnięcie porady dietetycznej, przy braku sukcesu wprowadzenie żywienia dojelitowego, a w razie konieczności dożylnego [4, 39].

W skład działań profilaktycznych wchodzi następujące elementy [2–6, 17, 20, 39]:

- kontrola stężenia elektrolitów, glukozy i parametrów nerkowych. U każdego pacjenta zagrożonego wystąpieniem RS w ciągu pierwszego tygodnia leczenia należy codziennie monitorować stężenie elektrolitów i glukozy, zaś u chorych z wysokim ryzykiem nawet 2-krotnie w ciągu dnia;
- leczenie przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe, a także inne działania mające na celu zapobieganie utracie elektrolitów;
- suplementacja zaobserwowanych niedoborów elektrolitów, witamin, płynów. Nawet gdy wyjściowe stężenia elektrolitów są prawidłowe, należy rozważyć ich suplementację w trakcie leczenia żywieniowego ze względu na przesunięcia elektrolitowe pomiędzy przedziałami płynowymi w wyniku nasilonego metabolizmu glukozy. Zazwyczaj dostarczenie do organizmu elektrolitów odbywa się przez dostęp dożylny, gdyż absorpcja z przewodu pokarmowego jest upośledzona. Wcześniej obowiązujące wytyczne sugerowały wyrównanie stężenia elektrolitów i witamin przed rozpoczęciem leczenia, co doprowadzało do wydłużenia okresu głodowania [40]. Obecnie zaleca się jednoczasową suplementację oraz rozpoczęcie żywienia. Rekomendacje NICE zakładają dostarczenie: 2–4 mmol/kg/dzień potasu, 0,3–0,6 mmol/kg/dz. fosforu oraz 0,2 mmol/kg/dz. dożylnie lub 0,4 mmol/kg/dz. doustnie magnezu [24, 41]. Wskazana jest również suplementacja witamin, w tym szczególnie tiaminy. Dawka tiaminy u pacjentów zagrożonych RS to 50–100 mg dożylnie w bolusie lub 100 mg doustnie na dzień przez pierwsze 3–5 dni leczenia żywieniowego. W przypadku dużych niedoborów podawanie witamin powinno się rozpocząć od 200–300 mg/dz. i kontynuować przez 10 dni;
- unikanie prowadzenia agresywnego żywienia w trakcie początkowego leczenia pacjentów z czynnikami

ryzyka wystąpienia RS. Zgodnie z niektórymi źródłami można zacząć od 1000–1200 kcal/dz. lub 15–20 kcal/kg/dz. i zwiększać o 200 kcal co 24–48 godzin do osiągnięcia wymaganego poziomu. W przypadku wysokiego ryzyka RS wartości początkowe nie mogą przekraczać 10 kcal/kg/dz. i mogą być zwiększane w okresie 4–7 dni. Jeśli ryzyko jest wyjątkowo wysokie [wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*)  $\leq 14$  kg/m<sup>2</sup>, głodówka przez okres powyżej 14 dni], może zachodzić konieczność zmniejszenia dawki do 5 kcal/kg/dz. z jednoczasową kontrolą parametrów krwi i monitorowaniem funkcji serca. Zważywszy na to, że obecne hospitalizacje są bardzo krótkie, nie można oferować za niskiej podaży kalorycznej, gdyż pacjent w warunkach domowych, przy wyższej podaży, może wciąż być zagrożony wystąpieniem RS;

- wdrożenie restrykcji płynów i sodu ze względu na zagrożenie niewydolnością serca i obrzękiem płuc (poleca się zatem skoncentrowane preparaty odżywcze).

Jeśli dojdzie do wystąpienia RS (zazwyczaj w 4. dniu ponownego odżywienia), należy rozpocząć leczenie, w skład którego wchodzi [2–6, 39]:

- leczenie objawowe występujących dolegliwości obejmujące [28, 42]:
  - a) w przypadku pojawienia się objawów ostrej niewydolności serca, w zależności od wskazań: leki działające inotropowo dodatnio, diuretyki, leki rozszerzające naczynia krwionośne, przetaczanie płynów, narkotyczne środki przeciwbólowe,
  - b) w przypadku objawów przewlekłej niewydolności serca na tle dysfunkcji skurczowej lewej komory, w zależności od stopnia niewydolności i wskazań: inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora dla aldosteronu, leki  $\beta$ -adrenolityczne, diuretyki, glikozydy naporstnicy, nienaporstnicowe leki o dodatnim działaniu inotropowym,
  - c) w zaburzeniach rytmu serca, w zależności od rodzaju zaburzeń: preparaty z odpowiedniej grupy leków antyarytmicznych. Spośród leków antyarytmicznych jedynym lekiem skutecznym w większości przypadków arytmii nadkomorowych i komorowych, który nie ma działania inotropowo ujemnego, jest amiodaron,
  - d) w razie wystąpienia objawów niewydolności oddechowej, w zależności od wskazań: tlenoterapia, mechaniczne wspomaganie oddychania, mukolityki, leki rozszerzające oskrzela,
  - e) w przypadku zaburzeń hematologicznych, w zależności od wskazań: preparaty krwi, kortykosteroidy, uzupełnienie niedoborów witaminowych i pierwiastków śladowych, czynnik stymulujący powstawanie kolonii granulocytów,

f) w przypadku objawów choroby beri-beri lub zespołu Korsakowa: podawanie witaminy B1 w dawce 100 mg pierwszego dnia dożylnie i kontynuowanie podawania leku drogą doustną w dawce 3 razy 20 mg przez kilka tygodni lub nawet miesięcy;

— suplementacja elektrolitów. Przy zmniejszeniu stężenia fosforu do wartości 1–2 mg/dl można podawać fosforany w formie doustnej (np. 25–30 mmol, czyli około 16–19 ml mieszanki: 17,8 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 4,88 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  w 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ). Przy stężeniu poniżej 1 mg/dl preferuje się uzupełnianie dożylnie (przy towarzyszącej hipokaliemii — fosforan potasu, przy hiponatremii fosforan sodu). Za bezpieczną uznaje się dawkę 15 mmol soli fosforanowych we wlewie 2-godzinny. Inni autorzy zalecają 0,08–0,16 mmol/kg w infuzji 6–8-godzinnej. Istnieją również prace opisujące pacjentów otrzymujących aż 50 mmol we wlewie dożylnym [28, 43, 44]. Odpowiednio przy niedoborach magnezu i potasu należy uzupełniać te elektrolity [15].

Przy istotnych niedoborach elektrolitów suplementacja powinna się odbywać na oddziałach, na których istnieje możliwość monitorowania rytmu serca [3].

## Podsumowanie

Zespół ponownego odżywienia jest stanem zbyt rzadko diagnozowanym, nieleczonym i niedocenianym przez klinicystów, w tym także onkologów [45]. Pacjenci z chorobą nowotworową stanowią grupę szczególnie narażoną na rozwój tego zespołu. Onkolodzy powinni być świadomi, jakie czynniki zwiększają ryzyko wystąpienia RS, oraz jakie mechanizmy doprowadzają do jego powstania. Świadomość zagrożenia wystąpieniem RS jest pierwszym krokiem profilaktyki, która powinna stanowić podstawę leczenia. Sama terapia RS obejmuje suplementację elektrolitów i witamin oraz, jednocześnie, dostarczanie w odpowiednio wolnym rytmie składników odżywczych. Trzeba jednak zaznaczyć, że dostępne rekomendacje dotyczące rozpoznawania i leczenia RS wymagają dalszych modyfikacji, gdyż w dużej mierze opierają się na badaniach klinicznych o niewystarczającej wiarygodności.

## Piśmiennictwo

- Szczygieł B. Leczenie żywieniowe — postępy 2009. *Medycyna Praktyczna, Chirurgia* 2010; 3: 69–74.
- Marinella M.A. Refeeding syndrome: an important aspect of supportive oncology. *J. Support. Oncol.* 2009; 7: 11–16.
- Marinella M.A. Refeeding syndrome in cancer patients. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62: 460–465.
- Sacks G.S. Refeeding syndrome: awareness is the first step in preventing complications. *J. Support. Oncol.* 2009; 7: 19–20.
- Kraft M.D., Btaiche I.F., Sacks G.S. Review of the refeeding syndrome. *Nutr. Clin. Pract.* 2005; 20: 625–633.
- Mehanna H., Nankivell P.C., Moledina J., Travis J. Refeeding syndrome — awareness, prevention and management. *Head Neck Oncol.* 2009; 1: 4.
- Bistrian B.R., Blackburn G.L., Vitale J., Cochran D., Naylor J. Prevalence of malnutrition in general medical patients. *JAMA* 1976; 235: 1567–1570.
- Esper D.H., Harb W.A. The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. *Nutr. Clin. Pract.* 2005; 20: 369–376.
- Schnitker M.A., Mattman P.E., Bliss T.L. A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. *Ann. Intern. Med.* 1995; 35: 69–96.
- Stranga Z., Brunner A., Leuenberger M. i wsp. Nutrition in clinical practice — the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008; 62: 687–694.
- Hayek M.E., Eisenberg P.G. Severe hypophosphatemia following the institution of enteral feedings. *Arch. Surg.* 1989; 124: 1325–1328.
- Marik P.E., Bedigan M.K. Refeeding hypophosphatemia in an intensive care unit: a prospective study. *Arch. Surg.* 1996; 131: 1043–1047.
- Camp M.A., Allon M. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Mineral & Electrolyte Metabolism* 1990; 16: 365–368.
- National Institute for Health and Clinical Excellence: Nutrition support in adults. Clinical guideline CG32 2006.
- McCray S., Walker S., Parrish C.R. Much ado about refeeding. *Practical Gastroenterology* 2004; 12: 26, 31–44.
- Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L. *Biochemistry*. Wyd. 5. W.H. Freeman, New York 2002.
- Klein C.J., Stanek G.S., Wiles C.E 3<sup>rd</sup>. Overfeeding macronutrients to critically ill adults: metabolic complications. *J. Am. Diet. Assoc.* 1998; 98: 795–806.
- Subramanian R., Khardori R. Severe hypophosphatemia: pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 1–8.
- Allon M. Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995; 6: 1134–1142.
- Marinella M.A. Refeeding syndrome and hypophosphatemia. *J. Intensive Care Med.* 2005; 20: 155–159.
- Weisinger J.R., Bellorín-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998; 352: 391–396.
- DeBlassé-Fortin M.A. Minerals and trace elements. W: Matarese L.E., Gottschlich M.M. *Contemporary nutrition support practice: a clinical guide*. Wyd. 2. W.B. Saunders, Philadelphia 2003; 164–172.
- Solomon S.M., Kirby D.F. The refeeding syndrome: a review. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 1990; 14: 90–97.
- Shiber J.R., Mattu A. Serum phosphate abnormalities in the emergency department. *J. Emerg. Med.* 2002; 23: 395–400.
- Knochel J.P. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch. Intern. Med.* 1977; 137: 203–220.
- Stanga Z., Brunner A., Leuenberger M. i wsp. Nutrition in clinical practice — the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008; 62: 687–694.
- Knochel J.P. The clinical status of hypophosphatemia: an update. *NEJM* 1985; 313: 447–449.
- Szczekliak A. (red.) *Choroby wewnętrzne*. Tom I i II. Wyd. 1. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2006.
- Solomon R. The relationship between disorders of  $\text{K}^+$  and  $\text{Mg}^{2+}$  homeostasis. *Semin. Nephrol.* 1987; 7: 253–262.
- Barak V., Schwartz A., Kalickman I., Nisman B., Gurman G., Shoenfeld Y. Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: the role of cytokines. *Am. J. Med.* 1998; 104: 40–47.
- Francini-Pesenti F., Brocadello F., Manara R., Santelli L., Laroni A., Caregari L. Wernicke's syndrome during parenteral feeding: not an unusual complication. *Nutrition* 2009; 25: 142–146.
- Chu D., DeVita V.T. *Chemotherapeutics and biologic drugs. Physicians' cancer chemotherapy drug manual* 2006. Jones and Barlett, Sudbury 2006; 23–374.
- Esper D.H., Harb W.A. The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. *Nutr. Clin. Pract.* 2005; 20: 369–376.
- Bistrian B.R., Blackburn G.L., Vitale J., Cochran D., Naylor J. Prevalence of malnutrition in general medical patients. *JAMA* 1976; 235: 1567–1570.

35. Fan C.G., Ren J.A., Wang X.B., Li J.S. Refeeding syndrome in patients with gastrointestinal fistula. *Nutrition* 2004; 20: 346–350.
36. Weinsier R.L., Krumdieck C.L. Death resulting from overzealous total parenteral nutrition: the refeeding syndrome revisited. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34: 393–399.
37. Fiaccadori E., Coffrini E., Ronda N. i wsp. Hypophosphatemia in course of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, mechanisms, and relationships with skeletal muscle phosphorus content. *Chest* 1990; 97: 857–868.
38. Marinella M.A. The refeeding syndrome: implications for the inpatient rehabilitation unit. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2004; 83: 65–68.
39. Parrish C.R. The refeeding syndrome in 2009: prevention is the key to treatment. *J. Support. Oncol.* 2009; 7: 20–21.
40. Dewar H., Horvath R. Refeeding syndrome. W: Todorovic V.E., Micklewright A. (red.) *A pocket guide to clinical nutrition*. Wyd. 2. British Dietetic Association, London 2001.
41. National Institute for Health and Clinical Excellence: Nutrition support in adults. Clinical guideline CG32 2006.
42. Kokot L. (red.) *Choroby wewnętrzne*, tom I i II. Wyd. VII. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003.
43. Miller D.W., Slovis C.M. Hypophosphatemia in the emergency department therapeutics. *Am. J. Emerg. Med.* 2000; 18: 457–461.
44. Crook M.A., Panteli J.V. The refeeding syndrome and hypophosphatemia in the elderly. *J. Intern. Med.* 2005; 257: 397–398.
45. Gariballa S. Refeeding syndrome: a potentially fatal condition but remains underdiagnosed and undertreated. *Nutrition* 2008; 24: 604–606.