

Refeeding syndrome

Metabolic changes associated with overzealous nutrition reinstating in severely malnourished patients

Realimentační syndrom

Metabolické změny spojené s obnovením výživy po dlouhotrvajícím hladovění

Jan Bureš, Marcela Kopáčová, Stanislav Rejchrt

2nd Department of Internal Medicine, Charles University in Praha, Faculty of Medicine at Hradec Králové, University Teaching Hospital, Hradec Králové, Czech Republic

Bureš J, Kopáčová M, Rejchrt S. Refeeding syndrome. Metabolic changes associated with overzealous nutrition reinstating in severely malnourished patients. Folia Gastroenterol Hepatol 2006; 4 (4): 157 – 167.

Abstract. Vigorous nutritional repletion in severely malnourished persons disrupts the adaptative state of semi-starvation or starvation and can precipitate so-called refeeding syndrome. It refers to serious hypophosphataemia, fluid and electrolyte dysbalance, abnormal glucose metabolism, thiamine deficiency and several other metabolic abnormalities. Refeeding syndrome is associated with systemic dysfunction (gastrointestinal, cardiac, neurological and others) and can be potentially fatal. This review discusses pathophysiology, clinical features, prevention and treatment of this serious condition.

Key words: refeeding syndrome, parenteral and enteral nutrition, metabolic abnormalities, systemic dysfunction

Bureš J, Kopáčová M, Rejchrt S. Realimentační syndrom. Metabolické změny spojené s obnovením výživy po dlouhotrvajícím hladovění. Folia Gastroenterol Hepatol 2006; 4 (4): 157 – 167.

Souhrn. Příliš vehementní realimentace u těžce podživených osob naruší stav adaptace na hladovění a může vyvolat tzv. realimentační syndrom. Tento syndrom zahrnuje těžkou hypofosfatemii, poruchu vodního a minerálního hospodářství a četné další metabolické abnormality. Realimentační syndrom je spojen s orgánovou dysfunkcí (gastrointestinální, kardiální, neurologickou a dalšími) a může být potenciálně smrtelný. Tento přehled rekapituluje patofyziologii, klinický obraz, prevenci a terapii tohoto závažného stavu.

Klíčová slova: realimentační syndrom, parenterální a enterální výživa, metabolické abnormality, orgánová dysfunkce

During starvation, a complex series of metabolic changes decrease metabolic rate, maintain glucose homeostasis, conserve body proteins, and increase the use of adipose tissue triacylglycerols to meet energy needs. Refeeding the severely malnourished patient is necessary to reverse the adverse effects of malnutrition and the prevent death from starvation. Because of the structural, functional and metabolic alterations caused by previous starvation, overzealous nutrition reinstating can have adverse, potential-

Během (nestresového) hladovění dochází k řadě metabolických změn, které vedou ke snížení energetického výdeje, udržení normoglykémie, ochraně tělesných proteinů a zvýšeného využití triacylglycerolů tukové tkáně k pokrytí energetických potřeb organismu. Nutriční léčba těžce malnutričních nemocných je nezbytná ke zvrácení vedlejších účinků malnutrice a zabránění smrti z hladu. Vzhledem k řadě strukturálních, funkčních a metabolických změn během předchozího hladovění může mít příliš

ly fatal, clinical consequences known as refeeding syndrome (4,18,22,27,35-37,42). Refeeding syndrome is largely underdiagnosed because clinicians are often unaware of its existence and therefore do not look for the complications (2,12).

History

Early evidence of refeeding syndrome was reported at the end of World War II, when cardiovascular and neurological complications were seen in recovering Japanese prisoners, besieged people in Leningrad and Dutch victims of the war (4,18,36). Keys et al. reported in 1950 (cited from 36) results of the Minnesota Experiment of drastic food restriction and subsequent oral refeeding in previously healthy subjects. During the recovery phase as the volunteers were refeed, cardiac failure occurred in some of them. Cardiopulmonary and neurological complications of refeeding, along with other phenomena, were rediscovered with the introduction of total parenteral nutrition for chronically ill, essentially starved hospitalized patients in the 1970s and 1980s (34,36). Fatal refeeding syndrome was reproduced also in experimental setting in starved dogs and fasted rats (33).

Pathophysiology

During refeeding, a shift from catabolism of adipose and muscle tissue to saccharide metabolism occurs. A glucose load evokes insulin release, causing increased cellular uptake of glucose, phosphate, potassium, magnesium and water, and stimulates protein synthesis (4,18,39). Overzealous or unbalanced nutrition reinstating could precipitate refeeding syndrome. It can be seen in severely malnourished persons, critically ill patients, eating disorders (anorexia nervosa) or people recovering from hunger strike. This syndrome is caused by vigorous all peroral refeeding, enteral or parenteral nutrition (5,10,39,41). Rarely, refeeding syndrome may occur even in patients who are depleted of protein even though they remain obese or in cases following gastric reduction operations for obesity (26).

Several possible metabolic abnormalities and systemic dysfunction associated with refeeding syndrome are listed below.

Metabolic abnormalities

Phosphorus deficiency

Hypophosphataemia is the most important mineral

vehementní znovuoobnovení výživy vedlejší, potenciálně fatální následky, které se označují jako realimentační syndrom (4,18,22,27,35-37,42). Realimentační syndrom je mnohdy nerozpoznán, protože klinik často o možnosti tohoto syndromu neví, a proto po těchto komplikacích cíleně nepátrá (2,12).

Historie

První zprávy o realimentačním syndromu jsou z konce druhé světové války, kdy byly popsány kardiovaskulární a neurologické komplikace u zotavujících se japonských zajatců, obklíčených obyvatel Leningradu a holandských obětí války (4,18,36). Keys et al. (cit. z 36) publikovali v roce 1950 výsledky tzv. Minnesotského pokusu drastické restrikce potravy a následné perorální realimentace původně zdravých osob. Během zotavovací fáze, kdy dobrovolníci obnovili příjem potravy, se u některých z nich objevilo srdeční selhání. Kardiovaskulární a neurologické komplikace realimentace, vedle dalších příznaků, byly rozpoznány také po zavedení úplné parenterální výživy kriticky nemocných v sedmdesátých a osmdesátých letech (34,36). Realimentační syndrom se smrtelným průběhem byl rovněž reprodukován u hladovějících psů a potkanů (33).

Patofyziologie

Během realimentace dojde ke změně z katabolismu tukové a svalové tkáně směrem k metabolismu sacharidů. Nálož glukózy vyvolá uvolnění inzulínu, který zvýší buněčné vychytávání glukózy, fosfátu, draslíku, hořčíku a vody, a stimuluje syntézu proteinů (4,18,39). Příliš vehementní nebo nevyvážené znovuzahájení výživy může vyvolat realimentační syndrom. Může k němu dojít zejména u těžce malnutričních pacientů, kriticky nemocných, u mentální anorexie nebo u lidí zotavujících se z protestní hladovky. Tento syndrom může být vyvolán jak příliš vehementní perorální realimentací, tak i enterální nebo parenterální výživou (5,10,39,41). Vzácně se může realimentační syndrom vyskytnout i u osob, které mají depleci proteinů, a to i přesto, že zůstávají obézní, nebo v případech po bariatrických operacích žaludku pro obezitu (26). Výčet početných možných metabolických abnormalit a orgánové dysfunkce spojené s realimentačním syndromem je uveden níže.

Metabolické abnormality

Deficit fosforu

Hypofosfatemie je nejzávažnější abnormalitou

abnormality associated with refeeding in severely malnourished patients (11,15,20,25). Phosphate is the major intracellular anion and shifts between the intra- and extra-cellular compartments, being also influenced by acid-base alterations (acidosis stimulates shifts of phosphate out of cells into the plasma). Phosphate is essential for cell function and has many physiological effects. It is an important intracellular buffer and it has a structural role as a component of phospholipids, nucleoproteins, and nucleic acids. Phosphates play a central role in cellular metabolic pathways including glycolysis and oxidative phosphorylation (4,16). The muscle enzyme creatine phosphokinase relies on phosphorus for normal myocyte function (25). Refeeding with enteral saccharides or glucose-based parenteral nutrition stimulates insulin release and intracellular uptake of phosphate. These metabolic processes can cause extracellular phosphorus concentration to fall below 0.5 mmol/L within hours of initiating nutritional therapy if adequate phosphate is not given. Severe hypophosphataemia (< 0.3 mmol/L) is associated with muscle weakness, paresthesias, seizure, heart failure, hypotension, respiratory failure, coma or even death (27). However, in refeeding syndrome the serum phosphate level < 0.5 mmol/L is associated with important clinical features such as rhabdomyolysis, respiratory muscles weakness, erythrocyte haemolysis and leukocyte dysfunction. Thus, in refeeding syndrome the level of phosphate of 0.5 mmol/L is the threshold for treatment (40).

Fluid & electrolyte imbalance

Saccharide refeeding increases the concentration of circulating insulin, which enhances sodium and water reabsorption by renal tubule. These factors put the severely malnourished patient at increased risk of developing fluid and sodium retention, expansion of the extracellular-fluid compartment, weight gain and congestive heart failure after nutritional therapy containing water, glucose and sodium (18). Refeeding with predominately protein or lipid can result in weight loss and urinary sodium excretion, leading to negative sodium balance. High protein feeding also can result in hypernatraemia associated with hypertonic dehydration, azotaemia, and metabolic acidosis (4).

Potassium and magnesium are the most abundant intracellular cations. Loss of body cell mass in mal-

v metabolismu minerálů u realimentačního syndromu u osob v těžké malnutrici (11,15,20,25). Fosfáty představují hlavní intracelulární aniont. Přechod mezi intra- a extracelulárními kompartmenty je také ovlivněn acidobazickou rovnováhou (acidóza stimuluje přechod fosfátů z buněk do plazmy). Fosfor je esenciální pro správné buněčné funkce a má mnoho fyziologických účinků. Je důležitým intracelulárním pufrům a má strukturální roli jako složka fosfolipidů, nukleoproteinů a nukleových kyselin. Fosfáty hrají klíčovou úlohu v buněčných metabolických procesech, včetně glykolýzy a oxidační fosforylace (4,16). Také svalový enzym kreatinfosfokináza je k zajištění normální funkce myocytů na fosforu závislá (25). Realimentace perorálně/enterálně podanými sacharidy nebo parenterální výživa založená na glukóze stimuluje uvolňování inzulínu a intracelulární vychytávání fosfátů. Tyto metabolické procesy mohou způsobit pokles fosfatemie pod 0,5 mmol/l během řádově hodin od zahájení nutriční intervence, pokud není současně podáno adekvátní množství fosfátů. Těžká hypofosfatemie (< 0,3 mmol/l) je spojena se svalovou slabostí, paresteziemi, epileptiformními křečemi, srdečním selháním, hypotenzí, respiračním selháním, komatem nebo dokonce smrtí (27). Ale i fosfatemie < 0,5 mmol/l může být u realimentačního syndromu spojena se závažnými klinickými příznaky, jako jsou rhabdomyolýza, slabost dýchacího svalstva, hemolýza erytrocytů a leukocytární dysfunkce. A proto je u realimentačního syndromu fosfatemie 0,5 mmol/l považována za hranici pro léčebnou intervenci (40).

Porucha vodního a minerálového hospodářství

Jak již bylo uvedeno, realimentace sacharidy zvyšuje koncentraci cirkulujícího inzulínu, který zvyšuje zpětné vstřebávání natria a vody ledvinnými tubuly. Tento proces zvyšuje u pacienta v těžké malnutrici riziko retence vody a sodíku, expanzi extracelulárního kompartmentu, nárůst hmotnosti (v důsledku retinovaných tekutin) a měštnavé srdeční selhání po nutriční léčbě obsahující vodu, glukózu a natrium (18). Realimentace převážně proteiny a lipidy může vést ke ztrátě hmotnosti, exkreci natria ledvinami a negativní sodíkové bilanci. Vysoce proteinová výživa však může být spojena i s hypernatremií, hypertonicou dehydratací, azotemií a metabolickou acidózou (4).

Draslík a hořčík jsou hlavními intracelulárními kationty. Ztráta tělesné hmoty u malnutričních pacientů vede k celotělové depleci kalia a magnézia. Avšak

nourished patients causes whole body potassium and magnesium depletion. However, serum concentrations of these two electrolytes remain normal or near normal during starvation because of their release from tissue and bone stores. The increase in protein synthesis rates, body cell mass, and glycogen stores during refeeding increases cellular uptake of potassium and can cause a rapid decline in its intravascular concentration (3,27). Hypokalaemia is associated with high risk of cardiac arrhythmias, hypotension and cardiac rest. Gastrointestinal upset consists of ileus and constipation. Other features include potentiation of digitalis toxicity, glucose intolerance, metabolic alkalosis, disposition for tetany and worsening of hepatic encephalopathy. The mechanism of hypomagnesaemia is not clear and is possibly multifactorial. Severe hypomagnesaemia can result in cardiac arrhythmias including torsade de pointes. In addition, abdominal discomfort, neuromuscular features (tremor, paresthaesia, tetany, seizures, muscle weakness, ataxia) and anorexia have been described (3,4).

Glucose & lipid metabolism

The adaptive changes during (non-stress) starvation include the use of fatty acids and ketone bodies for fuel. In addition, the ability of insulin to stimulate glucose uptake and oxidation by peripheral tissues is impaired (27). Glucose ingestion can suppress gluconeogenesis, resulting in reduced amino-acid (predominately alanine) usage and leading to a less-negative nitrogen balance. However, once the glucose infusion suppresses gluconeogenesis, then further administration can cause hyperglycaemia (4). Thus refeeding with high-saccharide meals or a large amount of parenteral glucose may not be well-tolerated initially and may produce marked hyperglycaemia, glucosuria, dehydration or even hyperosmolar coma (27). Furthermore, glucose can be converted to fat through lipogenesis, which can evoke hypertriacylglycerolaemia, fatty liver and higher carbon dioxide production (14). It is important that the administered fat does not exceed the maximum limit (which is about 3.8 g of lipid/kg body weight/day). This is particularly relevant because this capacity can be reduced in critically ill patients (4).

Vitamin deficiency

Refeeding of malnourished patients may precipitate increased thiamine demand as saccharide refeeding

sérové koncentrace těchto dvou iontů zůstává normální nebo téměř normální i v průběhu dlouhodobého hladovění, protože jsou do oběhu uvolňovány z tkání a z kostních zásob. Zvýšení proteosyntézy, tělesné hmoty a zásob glykogenu v průběhu realimentace zvyšují vychytávání draslíku buňkami a mohou způsobit rychlý pokles kalemie (3,27). Závažná hypokalemie je spojena s vysokým rizikem srdečních arytmí, hypotenze a srdeční zástavy. Gastrointestinální postižení v důsledku těžké hypokalemie se může projevit jako zácpa nebo ileus. Ostatní projevy zahrnují zvýšení digitalisové toxicity, glukózovou intoleranci, metabolickou alkalózu, zvýšenou tetanickou pohotovost a zhoršení jaterní encefalopatie. Mechanismus hypomagnezemie není jasný a pravděpodobně je multifaktoriální. Těžká hypomagnezemie může způsobit srdeční arytmie, včetně torsade de pointes. Byly popsány také abdominální diskomfort, neuromuskulární příznaky (třes, parestezie, tetanie, epilepsie, svalová slabost, ataxie) a anorexie (3,4).

Metabolismus glukózy a lipidů

Adaptační mechanismy v průběhu (nestresového) hladovění zahrnují také využití mastných kyselin a ketolátů jako zdroje energie. Navíc je narušena schopnost inzulínu stimulovat vychytávání a oxidaci glukózy periferními tkáněmi (27). Podání glukózy potlačuje glukoneogenezi, což má za následek snížení využití aminokyselin (především alaninu) a vede ke zmírnění negativní dusíkové bilance. Jakmile však infuze glukózy suprimuje glukoneogenezi, její další podání může způsobit hyperglykemii (4). Proto také nemusí být realimentace potravinami bohatými na sacharidy nebo parenterální výživou s vysokým obsahem glukózy zpočátku dobře tolerována a může vést k výrazné hyperglykemii, glykosurii, dehydrataci nebo dokonce hyperosmolárnímu komatu (27). Navíc může být glukóza konvertována lipogenezou na tuk, s hypertriacylglycerolemií, akutní jaterní steatózou a zvýšenou produkcí oxidu uhličitého (14).

Prakticky důležité je, aby podané tuky nepřesáhly maximální denní limit (což je zhruba 3,8 g tuků/kg hmotnosti/den). To může být významné především u kriticky nemocných, protože jejich maximální kapacita pro využití tuků může být dále redukována (4).

Deficit vitaminů

Realimentace malnutričních pacientů může vyvolat zvýšenou potřebu thiaminu, protože výživa sacharidy

causes increased intracellular thiamine utilisation. The most severe form of acute thiamine deficiency is Wernicke-Korsakoff syndrome with apathy, disorientation, confusion, ataxia, nystagmus and/or ophthalmoplegia. It is seen particularly in alcoholics, who may have depleted stores of thiamine, but also in any patient with anorexia nervosa and/or chronic vomiting (including hyperemesis gravidarum and gastric outlet obstruction) (4,10,37).

Systemic dysfunction

Gastrointestinal & liver dysfunction

Starvation and malnutrition can cause structural and functional changes of the gastrointestinal tract, thereby limiting digestion, and absorption. In severe protein-energy malnutrition, overzealous oral refeeding could be associated with increased incidence of diarrhoea or even death. Most of the adverse gastrointestinal consequences of starvation resolve themselves after 1 to 2 weeks of refeeding (27). In anorexia nervosa, refeeding after periods of starvation and malnutrition may precipitate acute pancreatitis through several possible pathogenetic mechanisms (microlithiasis, acinar cell atrophy in malnutrition, increased retrograde pressure and reflux of duodenal content into the pancreatic duct during early refeeding) (28). Gastrointestinal bleeding complicated refeeding syndrome in another case of anorexia nervosa (13).

Vigorous refeeding could be associated with serious liver dysfunction, too. Refeeding-induced type of liver injury must be distinguished from those caused by malnutrition and/or overfeeding macronutrients and/or underlying disease (17). For instance, in anorexia nervosa, up to one third of patients showed abnormal serum aminotransferases before refeeding. High serum aminotransferase levels (before refeeding) were considered as an alarm laboratory sign as they were associated with a lower body-mass index (in 76 % those with BMI < 12 kg/m²), lower body temperature, lower pulse rate and higher incidence of other laboratory abnormalities (31). Even in gradual nutritional repletion in anorexia nervosa, for patients who had normal serum aminotransferase levels before refeeding therapy, elevation of serum aminotransferases was noticed in 37 % (28/76) of the patients in one Japanese study (31). Hypophosphataemia further increases the risk of liver dysfunction in refeeding syndrome (especially in alcoholic liver cirrhosis) (36).

zvýšuje nitrobuňčnou utilizaci vitamínu B1. Nejtěžšími formami akutního deficitu thiaminu je Wernickeho-Korsakoffův syndrom s apatií, dezorientací, zmateností, ataxií, nystagmem a/nebo oftalmoplegií. Tyto komplikace hrozí zejména u nemocných se sníženými zásobami thiaminu, jako jsou alkoholici, mentální anorexie nebo jiné příčiny chronického zvracení, včetně hyperemesis gravidarum a obstrukce výtokové části žaludku (4,10,37).

Orgánová dysfunkce

Gastrointestinální a jaterní dysfunkce

Hladovění a malnutrice mohou způsobit strukturální a funkční změny gastrointestinálního traktu a narušit tak jak trávení, tak i vstřebávání. U těžké proteinoenergetické malnutrice může být příliš velementní orální realimentace spojena se závažnými průjmy nebo dokonce úmrtím. Po ukončení hladovění se nejvíce závažných gastrointestinálních projevů objeví v průběhu 1 – 2 týdnů realimentace (27). U mentální anorexie může být realimentace po období hladovění a malnutrice komplikována akutní pankreatitidou několika možnými patogenetickými mechanismy (mikrolitiáza, atrofie buněk acinů při malnutrici, zvýšený retrográdní tlak a reflux duodenálního obsahu do pankreatického vývodu v úvodu realimentace) (28). Kazuisticky bylo popsáno krvácení z trávicího ústrojí jako komplikace realimentačního syndromu u mentální anorexie (13).

Příliš rychlá realimentace může být spojena také se závažnou jaterní dysfunkcí. Diferenciálně diagnosticky je však třeba odlišit jaterní poškození indukované realimentací od lézí způsobených malnutricí a/nebo předávkováním makronutrienty a/nebo poškozením v důsledku základního onemocnění (17). Například u mentální anorexie má až třetina nemocných abnormální aminotransferázy ještě před zahájením realimentace. Vysoké sérové aminotransferázy (před realimentací) jsou považovány za alarmující laboratorní příznak, který je spojen s nižším indexem tělesné hmotnosti (76 % má BMI < 12 kg/m²), s nižší tělesnou teplotou, bradykardií a častějšími dalšími laboratorními abnormalitami (31). Dokonce i při postupné realimentaci u osob s původně normálními aminotransferázami došlo podlé jedné z japonských studií ke zvýšení těchto hodnot u 37 % (28/76 pacientů) (31). Hypofosfatemie dále zvyšuje riziko jaterní dysfunkce u realimentačního syndromu (zejména u nemocných s etylickou jaterní cirhózou) (36).

Cardiac & pulmonary abnormalities

Decreased cardiac mass, stroke volume and end-diastolic volume, bradycardia and fragmentation of cardiac myofibrils are associated with chronic malnutrition (18). Fluid and sodium retention following saccharide refeeding may precipitate congestive heart failure. Ventricular tachyarrhythmias occur during the initial phase (during the first week) of refeeding and may be preceded by prolongation of the QT interval. Severely malnourished patients with anorexia nervosa may die from these arrhythmias (30). It is not known whether refeeding per se or the cardiac dysfunction underlying malnutrition precipitated the terminal fatal arrhythmias (18). Hypophosphataemia can impair oxygen unloading from erythrocytes and increase susceptibility to ventricular tachyarrhythmias. Cardiovascular complications of thiamine deficiency (wet beri-beri) can contribute to further cardiac compromise in the refeeding syndrome (27).

Respiratory failure has been also reported. This may be due to a reduction in available ATP to facilitate respiratory muscle contraction. Respiratory status can be also influenced by excessive saccharide administration leading to increased carbon dioxide production (39).

Neuromuscular dysfunction

Neuromuscular manifestation associated with refeeding syndrome is generally a result of hypophosphataemia, thiamine deficiency, erythrocyte dysfunction and tissue hypoxia. These include paresthesias, diffuse sensory loss, Guillain-Barré-like syndrome, weakness numbness, rhabdomyolysis, confusion, cranial nerve palsies, areflexic paralysis, or even coma (36,39).

Haematologic complications & immune dysfunction

An important by-product of glycolysis is 2,3-diphosphoglycerate. This compound is a regulator of the dissociation of oxygen from haemoglobin and subsequent delivery of oxygen to tissues. Depletion of 2,3-diphosphoglycerate results in a leftward shift in the haemoglobin/oxygen dissociation curve, i.e. haemoglobin has a greater affinity for oxygen (4).

Phosphates play a crucial role in the optimal function of leukocytes, e.g. chemotaxis and phagocytosis. The haematologic effects of severe hypophosphataemia include haemolysis, altered erythrocyte

Poruchy srdečních a plicních funkcí

Snížená srdeční masa, nízký srdeční výdej, snížený end-diastolický objem, bradykardie a fragmentace kardiálních myofibril jsou spojeny s chronickou malnutricí (18). Retence vody a sodíku při realimentaci sacharidy může navodit městnavé srdeční selhání. Komorové tachyarytmie se mohou objevit v průběhu iniciální fáze realimentace (v průběhu prvního týdne) a mohou být předcházeny prodloužením intervalu QT. Těžce malnutriční pacient s mentální anorexií může v důsledku těchto arytmií i zemřít (30). Není jasné, zda sama realimentace nebo srdeční dysfunkce při malnutrici může vyvolat tyto fatální terminální arytmie (18). Hypofosfatemie může narušit uvolňování kyslíku z erytrocytů a zvýšit tak pohotovost ke komorovým tachyarytmiím. Kardiovaskulární komplikace deficitu thiaminu (vlhká forma beri-beri) mohou přispět k dalšímu zhoršení stavu v průběhu realimentačního syndromu (27).

Bylo popsáno také respirační selhání. To může být způsobeno snížením dostupného ATP, nezbytného pro správnou funkci respiračního svalstva. Velká nutriční zátěž sacharidy může negativně ovlivnit funkci dýchacího ústrojí zvýšenou produkcí oxidu uhličitého (39).

Neuromuskulární dysfunkce

Neuromuskulární projevy realimentačního syndromu jsou způsobeny hypofosfatémií, deficitem thiaminu, dysfunkcí erytrocytů a tkáňovou hypoxií. Klinicky se mohou projevit paresteziemi, difúzní ztrátou cití, syndromem Guillain-Barré, svalovou ochablostí, rhabdomyolýzou, zmateností, obrnou mozkových nervů, areflexními parézami nebo dokonce komatem (26,39).

Hematologické komplikace a dysfunkce imunitního systému

Významným vedlejším produktem glykolýzy je 2,3-difosfoglycerát. Tato látka je regulátorem disociace kyslíku z hemoglobinu a tím přenosu kyslíku do tkání. Deplece 2,3-difosfoglycerátu vede k posunu disociační křivky doleva, to znamená, že hemoglobin má větší afinitu ke kyslíku (4).

Fosfáty hrají klíčovou roli v optimální funkci leukocytů, především chemotaxe a fagocytózy. Hematologické následky těžké hypofosfatemie zahrnují hemolýzu, poruchu morfologie erytrocytů, zvýšenou rigiditu buněčné membrány, snížený kapilární tranz-

morphology, increased cell membrane rigidity and reduced capillary transit, thrombocytopaenia, and clotting disorders (11,36).

Patients at higher risk

Patients at risk are those with a body-mass index less than 18.5 kg/m², recent weight loss in excess of 10 % or no nutritional intake for more than 7 days. Those with a body-mass index less than 16 kg/m² or recent weight loss greater than 20 % within less than 3 months are at the highest risk (37,41). Risk groups include alcoholics, anorexia nervosa, postoperative ileus, stroke patients, prolonged fasting (e.g. in-patients kept “nil per os” for multiple investigations), patients with gastrointestinal fistulas, diabetic hyperosmolar states, and those taking certain drugs (insulin, chemotherapy, antacids, diuretics) (8,10,24,32,37,41). The presence of normal serum electrolytes does not exclude the risk of refeeding syndrome as these patients often have a whole body electrolyte depletion of thousands of mmol (37). The risk of complications is the highest during the first week of refeeding.

Overall prevalence of refeeding syndrome is estimated to be up to 0.8 % of all hospitalized adult patients (1). Minor signs of refeeding syndrome could be seen in up to 20 – 25 of cardiac and 25 % or cancer patients who were nutritionally supported (4,36). Fan et al. (8) found refeeding syndrome in 15/158 (9.5 %) patients treated by total parenteral and/or enteral nutrition for gastrointestinal fistula. The most common symptoms were weakness, paralysis of limbs, slight dyspnoea, paresthesias, tachycardia, oedema and diarrhoea (8). Flesher et al. (9) evaluated early period of enteral nutrition in 51 patients. Fifty-five per cent were supplemented with thiamine. Forty patients (80 %) developed depletion in phosphate, magnesium or potassium, including 93 % of those deemed “at risk” and 74 % of those “not at risk” (9).

Management

Currently there is no consensus about the management of refeeding syndrome (39). In general, principles of treatment include water and sodium restriction, phosphate repletion, gradually increasing nutrition reinstating (low in energy and saccharides) and thiamine supplementation. Besides basal requirements and degree of deficit, other factors such as

it, thrombocytopenii a hemokoagulační poruchy (11,36).

Rizikovní nemocní

Rizikovní pacienti jsou nemocní s indexem tělesné hmotnosti pod 18,5 kg/m², osoby s aktuální ztrátou tělesné hmotnosti o více než 10 % nebo bez příjmu potravy déle než 7 dní. Index tělesné hmotnosti pod 16 kg/m² nebo aktuální ztráta hmotnosti o více než 20 % za tři měsíce představují nejvyšší riziko (37,41). Do rizikové skupiny dále patří alkoholici, anorexia nervosa, pooperační ileus, osoby s iktem, déle trvající hladovění (např. hospitalizovaní nemocní, kteří jsou opakovaně ponecháni v režimu „nic per os“ z důvodu různých vyšetření), pacienti s gastrointestinálními píštělemi, diabetické hyperosmolární stavy, a osoby s některými typy farmakoterapie (inzulin, chemoterapie, antacida, diuretika) (8,10,24,32,37,41).

Nález normálních sérových hodnot elektrolytů nevyklučuje riziko realimentačního syndromu, jejich celotělová deplece může představovat tisíce mmol (37). Riziko komplikací je nejvyšší v průběhu prvního týdne realimentace.

Celková prevalence realimentačního syndromu je odhadována až na 0,8 % všech dospělých hospitalizovaných pacientů (1). Méně závažné příznaky realimentačního syndromu mohou být zjištěny 20 – 25 % kardiologických a až u 25 % onkologických nemocných, kteří dostávají nutriční podporu (4,36). Fan et al. (8) zjistili realimentační syndrom u 15/158 (9,5 %) pacientů s gastrointestinálními píštělemi, léčených totální parenterální a/nebo enterální výživou. Nejčastějšími příznaky byly slabost, paréza končetin, mírná dyspnoe, parestezie, tachykardie, otoky a průjmy (8). Flesher et al. (9) hodnotili časnou fázi enterální výživy u 51 nemocných. Z nich 55 % byl podáván thiamin. U 40 pacientů (80 %) se projevila deplece fosfátů, magnézia nebo kalia, a to včetně 93 %, kteří byli považováni za rizikové, a 74 %, kteří byli hodnoceni jako nerizikovní (9).

Léčba

V současné době neexistuje žádná všeobecná shoda v otázce, jak léčit realimentační syndrom (39). Principy léčby zahrnují restrikcii vody a sodíku, dostatečnou dodávku fosfátů, pomalé postupné zvyšování výživy (zpočátku s nízkými dávkami sacharidů a celkové energie) a suplementace thiaminu. Kromě základních požadavků a stupně defici-

renal function, underlying disease, stress, and concomitant medication must be considered (21).

Oral and enteral tube feeding are preferred over parenteral nutrition because of fewer serious complications and enhanced gastrointestinal tract recovery. Isotonic feeding should be given in small amounts at frequent intervals to prevent overwhelming the body's limited capacity for nutrient processing and to prevent hypoglycaemia, which can occur during brief non-feeding intervals. Parenteral supplementation or total parenteral nutrition may be necessary if the intestine cannot tolerate oral/enteral feeding (27).

Fluid intake for adults initially should be limited to approximately 800 mL/day plus replacement for insensible losses. Adjustments are needed in fluid overloaded or dehydrated patients. Changes in body weight are a useful guide to evaluate the efficacy of fluid administration. Weight gain, greater than 0.25 kg/day or 1.5 kg/week, probably represents fluid accumulation. Daily energy intake should be approximately 15 to 20 kcal/kg and contain approximately 100 g of saccharides (27). The usual protein requirement is about 1.2 to 1.5 g/kg/day or about 0.17 g of nitrogen/kg/day (4). Sodium should be restricted to approximately 60 mmol or 1.5 g/day but liberal amounts of phosphate, potassium and magnesium should be given to patients who have normal renal function test results. Daily monitoring of body weight, fluid intake, urine output, and plasma glucose and electrolyte values (including magnesium and phosphate) are critical during early refeeding (first 3 to 7 days) so that appropriate adjustments can be made (27). However, severely malnourished individuals may be unable to correct intracellular electrolyte status unless simultaneous feeding is given to encourage membrane transfer (37). Previous regimens recommended 9 mmol over 12 hours up to 30 mmol over 3 hours, being effective in correcting severe hypophosphataemia in 20 – 50 % of patients. Terlevich et al. (40) showed that 50 mmol of phosphate over 24 hours was a safe and effective for treatment of severe hypophosphataemia in refeeding syndrome. Attention should also include acid-base status, concomitant medical problems and drug therapy. Prolonged naso-gastric suction, vomiting, diarrhoea, and renal dysfunction contribute to electrolyte abnormalities and alter repletion requirements (39).

Vitamin supplementation should be given routinely. Intravenous thiamine should be given routinely, i.v. for three days (50 – 250 mg /day), along with oral (100

tu je třeba zvažovat i další faktory, jako jsou renální funkce, základní onemocnění, (somatický) stres a průvodní medikace (21).

Perorální přívod potravy a enterální výživa jsou všeobecně preferovány před parenterální nutricí, protože mají méně komplikací a stimulují zotavení gastrointestinálního traktu. Optimální je podání izotonického nutričního přípravku v malých množstvích a častých intervalech, aby se zabránilo předávkování organismu nutričními substráty a aby se předešlo hypoglykemii, která by se mohla objevit v období bez výživy. Parenterální suplementace nebo totální parenterální výživa mohou být nezbytné v případě, kdy střeva netoleruje perorální nebo enterální výživu (27).

Příjem tekutin dospělých by měl být snížen zhruba na 800 ml denně (plus náhrada insenzibilních ztrát). Správné bilancování tekutin je nezbytné zejména u převodněných osob nebo dehydratovaných pacientů. Sledování změn tělesné hmotnosti je užitečným vodítkem. Přírůstek hmotnosti o více než 0,25 kg/den nebo 1,5 kg/týden pravděpodobně znamená retenci tekutin. Denní příjem energie by měl být přibližně 15 – 20 kcal/kg a obsahovat zhruba 100 g sacharidů (27). Obvyklá potřeba proteinů je 1,2 – 1,5 g/kg/den nebo zhruba 0,17 g dusíku aminokyselin/kg hmotnosti/den (4). Přívod sodíku by měl být snížen přibližně na 60 mmol nebo 1,5 g/den. Osobám s normálními renálními funkcemi musí být zajištěn dostatečný přívod fosfátů, draslíku a hořčíku. Nezbytné je denní monitorování tělesné hmotnosti, diurézy, glykemie a hodnot minerálů (včetně magnézia a fosfátů) v průběhu časné fáze realimentace (prvních 3 – 7 dnů), aby mohl být léčebný postup optimalizován (27).

U těžce malnutričních osob však mnohdy není možno korigovat intracelulární minerály, pokud není současně podána výživa k povzbuzení membránového transportu (37). Dřívější schémata doporučovala od 9 mmol na 12 hod. až po 30 mmol na 3 hod. Takto bylo možno korigovat hypofosfatemii u 20 – 50 % nemocných. Terlevich et al. (40) prokázal, že podání 50 mmol fosfátů za 24 hod. je bezpečně účinné v léčbě těžké hypofosfatemie u realimentačního syndromu. Pozornost je třeba věnovat také acidobazické rovnováze, průvodním interním problémům a aktuální farmakoterapii. Déle trávající nazo-gastrické odsávání, zvracení, průjem nebo renální dysfunkce mohou přispět k minerálové dysbalanci a narušit dostatečné krytí potřeb (39).

Vitaminy je potřeba podávat vždy. Intravenózní thi-

mg/day) and vitamin B complex (including nicotinamide, pyridoxine and riboflavin) (37).

Severely malnourished patients are poikilothermic, so warm ambient temperature and warming blankets may be necessary to increase core temperature slowly (27).

Prevention of refeeding syndrome

Risk of refeeding syndrome depends on the severity of underlying protein-energy malnutrition and rapidity with which nutritional restitution is accomplished. Thus the syndrome can usually be avoided merely by approaching nutritional repletion in an incremental fashion over the first several days of nutritional therapy and careful monitoring for potential complications, with intervention as indicated (23,27,29,38). Stepwise nutritional replenishment is mandatory to avoid refeeding syndrome. In a report of hunger strike in 8 prisoners, subsequent nutrition reinstating lasted 9 days after 6-week total fasting without any manifestation of refeeding syndrome (7). Intravenous thiamine and other B vitamin supplements, together with a complete vitamin and trace element preparation are needed (37).

Prevention of water and sodium overload

In clinical practice the early phase of nutrition repletion requires monitoring at least once a day of body weight changes, urine collection and assessment of blood and urinary electrolytes. To prevent fluid overload it is necessary to reduce water and sodium intake up to 60 % of the theoretical requirements, depending on the hydration state. To preserve the oncotic pressure infusion of colloids may be indispensable in some cases (1 g/kg body weight at a slow infusion rate twice a day) (19).

Protein and energy intake

Restricted energy provision is mandatory, those at the highest risk should start at 10 kcal/kg/day for the first 48 hours, gradually increasing to meet estimate needs by day 4 – 6 (37). It is difficult to suppress protein catabolism in the early phase of nutrition repletion since energy intake should be increased very slowly. Excessive nitrogen intake may lead to hyperammonaemia and/or metabolic acidosis by exceeding the renal clearance capacity for H⁺ and phosphate ions. An intake of 0.5 – 1 g/kg of parenteral amino acids or oral peptides is sufficient to maintain the plasma amino acid pool (19).

amin je třeba podávat rutinně, první tři dny 50 – 250 mg/den i.v., vedle toho i perorálně (100 mg/den) a komplex vitaminů skupiny B (včetně nikotinamidu, pyridoxinu a riboflavinu) (37).

Nemocní v těžké malnutrici mají narušenou termoregulaci (jsou „studenokrevní“), je třeba zajistit vyšší pokojovou teplotu, popřípadě teplé přikrývky k zajištění pomalého zvyšování teploty tělesného jádra (27).

Prevence realimentačního syndromu

Riziko realimentačního syndromu na tíži proteino-energetické malnutrice a na rychlosti, s jakou je obnoven přívod výživy. Proto je zpravidla možná prevence tohoto syndromu již pouze tím, že je výživa obnovena pomalu postupně v průběhu několika dní, pečlivě jsou monitorovány možné komplikace s případnou léčebnou intervencí (23,27,29,38).

Obnovení výživy postupnými kroky je v prevenci rozhodující. Ve zprávě o realimentaci 8 vězňů po ukončení šestitýdenní protestní úplné hladovky trvalo postupné obnovení příjmu potravy 9 dní bez jakýchkoliv příznaků realimentačního syndromu (7). Nezbytné je podání thiaminu, dalších vitaminů skupiny B, ostatních vitaminů a stopových prvků (37).

Prevence přetížení vodou a natriem

Časná fáze realimentace vyžaduje nejméně jednou denně monitorovat změny tělesné hmotnosti, diurézu a minerály v krvi a v moči. K prevenci přetížení vodou je třeba redukovat příjem vody a tekutin až o 60 % teoretické potřeby, samozřejmě v závislosti na stavu hydratace. K udržení onkotického tlaku může být v některých případech nezbytné přechodně podat infuze koloidů (1 g/kg hmotnosti v pomalé infuzi dvakrát denně) (19).

Příjem energie a proteinů

Restrikce dodávky energie je nezbytná, u osob s nejvyšším rizikem bychom měli začít s 10 kcal/kg/den pro prvních 48 hodin a postupně stoupat tak, aby bylo dosaženo v průběhu 4 – 6 dnů krytí energetické denní potřeby (37). V časně fázi realimentace není možné zcela suprimovat katabolismus proteinů, protože energetický příjem musí být zvyšován velmi pomalu. Vysoký příjem proteinů / dusíku aminokyselin by mohl vést k azotemii a/nebo metabolické acidóze, pokud by byla překročena kapacita ledvin pro exkreci vodíkových a fosfátových iontů. Příjem 0,5 – 1 g parenterálních aminokyselin nebo

Saccharide intake

Constant administration of low dose saccharides is required to maintain blood glucose homeostasis as the reserves are limited (19). Refeeding with dextrose-based solutions should be approached cautiously. Exogenous administration of glucose does have some positive effects. It decreases gluconeogenesis and thus preserves protein stores. However, exceeding optimal rates of glucose administration can result in hyperglycaemia (39). The generally recommended upper limit rate of 4 mg of glucose/kg/min. must usually be decreased at the early stage of refeeding (mostly, a total daily amount of 100 – 150 g of glucose must not be exceeded during first days).

Phosphate, potassium and magnesium repletion

Generous supplementation is mandatory, for potassium (2 – 4 mmol/kg/day), phosphate (0.3 – 0.6 mmol/kg/day) and magnesium (0.1 – 0.2 mmol/kg/day), even in the presence of apparently normal serum electrolyte concentrations (37). Correction of phosphate depletion should be achieved progressively (with monitoring renal functions). It can be dangerous to try to correct potassium deficiency too rapidly at a stage where the capacity for fixing potassium remains limited because of low glucose intake and reduced protein mass and synthesis. At this early stage of re-nutrition excessive potassium intake may cause hyperkalaemia and cardiac arrhythmias (19).

Adaptation of intake

Slow gradual nutrition repletion is mandatory to adapt refeeding, with optimal provision of (and relationship between) macronutrients, electrolytes, vitamins and trace elements (19).

Conclusions

The refeeding syndrome is quite frequent in current clinical practice. However, it is relatively poorly recognized and understood. Despite being potentially preventable, it is often underestimated and is associated with significant morbidity and lethality. The most important steps are to identify patients at risk, institute nutrition support gradually cautiously, and correct and supplement electrolyte and vitamin deficiencies to avoid refeeding syndrome.

Acknowledgement

Supported in part by research project MZO

perorálních peptidů / kg hmotnosti je dostatečný k udržení plazmatického poolu aminokyselin (19).

Příjem sacharidů

Konstantní podávání malých dávek sacharidů je nezbytné k udržení glykemie, protože zásoby glykogeny jsou velmi omezené (19). Realimentace roztoky dextrózy je nevhodná. Exogenní podání glukózy má některá pozitiva, především se sníží glukoneogeneza a sníží se katabolismus proteinů. Avšak překročení optimální rychlosti podání glukózy může vést k hyperglykemii (39). Všeobecně doporučovaný horní limit 4 mg glukózy/kg/min. musí být v časně fázi realimentace zpravidla snížen (během prvních dnů se zpravidla nesmí podat více než 100 – 150 g glukózy denně).

Podání fosfátů, kalia a magnézia

Nezbytné je dodání velkého množství kalia (2 – 4 mmol/kg/den), fosfátů (0,3 – 0,6 mmol/kg/den) a magnézia (0,1 – 0,2 mmol/kg/den), a to i v případě normálních sérových koncentrací (37). Úpravy deplece fosfátů by mělo být dosaženo rychle (při monitorování renálních funkcí). Snaha o rychlou korekci deficitu draslíku by mohla být nebezpečná, protože úprava kaliového metabolismu je pomalá při nízkém příjmu glukózy, redukované proteinové hmotě a nízké proteosyntéze. V časně fázi realimentace by vysoký přívod draslíku mohl vést k hyperkalemii a srdečním arytmiím (19).

Adaptace na obnovení příjmu potravy

Pomalé postupné obnovení příjmu potravy je nezbytné k adaptaci organismu na realimentaci. Je třeba zajistit optimální dodávku (a proporcii) makronutrientů, minerálů, vitaminů a stopových prvků (19).

Závěry

Realimentační syndrom je v současné klinické praxi častý. Je však mnohdy nedostatečně rozpoznán a chápán. Přestože je možno jeho vzniku zabránit, je často podceňen a je spojen s významnou morbiditou a letalitou. Nejdůležitějšími kroky k prevenci realimentačního syndromu je identifikovat rizikové nemocné, obnovit výživu postupně, korigovat a suplementovat minerály a vitaminy.

Poděkování

Práce byla z části podpořena z výzkumného

00179906 from the Ministry of Health of the Czech Republic.

záměru MZO 00179906 Ministerstva zdravotnictví České republiky.

REFERENCE / LITERATURA

1. Afzal NA, Addai S, Fagbemi A, Murch S, Thomson M, Heuschkel R. Refeeding syndrome with enteral nutrition in children: a case report, literature review and clinical guidelines. *Clin Nutr* 2002; 21: 515-520.
2. Bowling TE, Silk DB. Refeeding remembered. *Nutrition* 1995; 11: 32-34.
3. Brooks MJ, Melnik G. The refeeding syndrome: an approach to understanding its complications and preventing its occurrence. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 713-726.
4. Crook MA, Hally V, Panteli JV. Importance of the refeeding syndrome. *Nutrition* 2001; 17: 632-637.
5. Dunn RL, Stettler N, Mascarenhas MR. Refeeding syndrome in hospitalized pediatric patients. *Nutr Clin Pract* 2003; 18: 327-332.
6. Faintuch J. The refeeding syndrome: a review. *J Parent Enter Nutr* 1990; 14: 667-668.
7. Faintuch J, Soriano FG, Ladeira JP, Janiszewski M, Velasco IT, Gama-Rodrigues JJ. Refeeding procedures after 43 days of total fasting. *Nutrition* 2001; 17: 100-104.
8. Fan CG, Ren JA, Wang XB, Li JS. Refeeding syndrome in patients with gastrointestinal fistula. *Nutrition* 2004; 20: 346-350.
9. Fleisher ME, Archer KA, Leslie BD, McCollom RA, Martinka GP. Assessing the metabolic and clinical consequences of early enteral feeding in the malnourished patient. *J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29: 108-117.
10. Forman SF. Eating disorders: treatment and outcome. *UpToDate*, vol 14.3. Wellesley, 2006.
11. Fung AT, Rimmer J. Hypophosphataemia secondary to oral refeeding syndrome in a patient with long-term alcohol misuse. *Med J Aust* 2005; 183: 324-326.
12. Hearing SD. Refeeding syndrome. Is underdiagnosed and undertreated, but treatable. *Br Med J* 2004; 328: 908-909.
13. Huang YL, Fang CT, Tseng MC, Lee YJ, Lee MB. Life-threatening refeeding syndrome in a severely malnourished anorexia nervosa patient. *J Formos Med Assoc* 2001; 100: 343-346.
14. Jeejeebhoy KN. Permissive underfeeding of the critically ill patient. *Nutr Clin Pract* 2004; 19: 477-480.
15. Kagansky N, Levy S, Koren-Morag N, Berger D, Knobler H. Hypophosphataemia in old patients is associated with the refeeding syndrome and reduced survival. *J Intern Med* 2005; 257: 461-468.
16. Khardori R. Refeeding syndrome and hypophosphatemia. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 174-175.
17. Klein CJ, Stanek GS, Wiles CE. Overfeeding macronutrients to critically ill adults: metabolic complications. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 795-806.
18. Klein S, Jeejeebhoy KN. The malnourished patient: nutritional assessment and management (p 235-253). In: Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*. M Feldman, BF Scharschmidt, MH Sleisenger, eds. 6th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998.
19. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R for the Parenteral Nutrition Guidelines Working Group. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41, Suppl 2: S1-87.
20. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS. Review of the refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 625-633.
21. Lauts NM. Management of the patient with refeeding syndrome. *J Infus Nurs* 2005; 28: 337-342.
22. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schütz T, van Gemert W, van Gossum A, Valentini L; DGEM (German Society for Nutritional Medicine): Lübke H, Bischoff S, Engelmann N, Thul P. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: *Gastroenterology*. *Clin Nutr* 2006; 25: 260-274.
23. Maier-Dobersberger T, Lochs H. Enteral supplementation of phosphate does not prevent hypophosphatemia during refeeding of cachectic patients. *J Parent Enter Nutr* 1994; 18: 182-184.
24. Mallet M. Refeeding syndrome. *Age Ageing* 2002; 31: 65-66.
25. Marinella MA. Refeeding syndrome and hypophosphatemia. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 155-159.
26. Mason EE. Starvation injury after gastric reduction for obesity. *World J Surg* 1998; 22: 1002-1007.
27. Mason JB. Nutritional assessment and management of the malnourished patient (p 319-355). In: Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*. M Feldman, LS Friedman, LJ Brandt, eds. 8th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006.
28. Morris LG, Stephenson KE, Herring S, Marti JL. Recurrent acute pancreatitis in anorexia and bulimia. *J Pancreas* 2004; 5: 231-234.
29. National Collaborating Centre for Acute Care. Nutritional Support for Adults. Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. London: National Collaborating Centre for Acute Care, 2006: 1-176.
30. Ornstein RM, Golden NH, Jacobson MS, Shenker IR. Hypophosphatemia during nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: implications for refeeding and monitoring. *J Adolesc Health* 2003; 32: 83-88.
31. Ozawa Y, Shimizu T, Shishiba Y. Elevation of serum aminotransferase as a sign of multiorgan-disorders in severely emaciated anorexia nervosa. *Intern Med* 1998; 37: 32-39.
32. Ren JA, Mao Y, Wang GF, Wang XB, Fan CG, Wang ZM, Li JS. Enteral refeeding syndrome after long-term total parenteral nutrition. *Chin Med J* 2006; 119: 1856-1860.
33. Silvis SE, Paragas PD Jr. Fatal hyperalimentionation syndrome. *Animal studies*. *J Lab Clin Med* 1971; 78: 918-930.
34. Silvis SE, Paragas PD Jr. Paresthesias, weakness, seizures, and hypophosphatemia in patients receiving hyperalimentionation. *Gastroenterology* 1972; 62: 513-520.
35. Sobotka L. Nutritional support in severe malnutrition (p 161-164). In: *Basics in Clinical Nutrition*. L Sobotka, ed. 2nd Ed. Praha: Galén, 2000.
36. Solomon SM, Kirby DF. Refeeding syndrome: a review. *J Parent Enter Nutr* 1990; 14: 90-97.
37. Stratton RJ, Smith TR. Role of enteral and parenteral nutrition in the patient with gastrointestinal and liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 441-466.
38. Stroud M, Duncan H, Nightingale J. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut* 2003; 53, Suppl 7: vii1-12.
39. Su L-C, Matarese LE. Refeeding syndrome (p 551-557). In: AL Buchman, ed. *Clinical Nutrition in Gastrointestinal Disease*. Thorofare: Slack Inc, 2006.
40. Terlevich A, Hearing SD, Woltersdorf WW, Smyth C, Reid D, McCullagh E, Day A, Probert CSJ. Refeeding syndrome: effective and safe treatment with Phosphates Polyfusor. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1325-1329.
41. Travis SPL, Ahmad T, Collier J, Steinhart AH. *Gastroenterology*. 3rd Ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2005: 483.
42. Zadák Z. *Výživa v intenzivní péči*. Praha: Grada Publishing, 2002: 496.

Correspondence to / adresa pro korespondenci:

Professor Jan Bureš, MD, PhD, 2nd Department of Internal Medicine, Charles University Teaching Hospital, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, Czech Republic
E-mail: bures@lfhk.cuni.cz