

# Refeeding-oireyhtymä: salakavala yllättäjä aliravitsemuksen hoidossa

Refeeding-oireyhtymää esiintyy pitkään aliravitsemusta poteneilla oraalisen, enteraalisen tai suonensisäisen lisäravitsemuksen aloittamisen jälkeen. Tällöin glukoosista tulee uudestaan primaari energianlähde, mikä stimuloi insuliinineritystä. Tämä johtaa mm. glukosiin, fosfaatin, kaliumin, magnesiumin ja veden siirtymiseen solun sisään, jolloin elektrolyyttien pitoisuus veressä pienenee. Hypofosfatemia on tärkein näistä muutoksista. Sen tavallimmat löydökset ovat lihasheikkous, rhabdomyolyyysi ja hengitysvajaus. Aliravitsemuksen vuoksi säästöliekillä käymään tottunut elimistö ei kestä liian nopeasti saatua ja liian suurta energiamäärää.

**R**efeeding-oireyhtymä kuvattiin ensimmäisen kerran toisen maailmansodan aikaan keskitysleirivangeilla (Burger ym. 1948). Nykyisin tätä oireyhtymää esiintyy etupäässä anoreksiapotilailla ja kroonista aliravitsemusta muun syyn vuoksi (syöpä, alkoholismi, pitkä paastotila, leikkauksen – etenkin lihavuusleikkauksen – jälkitila) potevilla (Crook ym. 2001). Refeeding-syndrooman riski on suurentunut myös henkilöllä, joka on laihtunut 10 % tai enemmän 2–3 kuukauden kuluessa tai jolla ravinnon saanti on ollut jostakin syystä erittäin huonoa 7–10 päivän ajan. Usein mukana on jokin elimistöä stressaava tilanne, kuten leikkaus-, solunsalpaaja- tai sädehoito (Crook ym. 2001). Myös malabsorptiopotilaat muodostavat riskiryhmän.

Taudin yleisyydestä ei ole kovin hyvää tietoa. Oireyhtymän keskeisimmän ilmenemän hypofosfatemian yleisyyttä on tutkittu. Ornsteinin ym. (2003) aineistossa 69:stä anoreksian vuoksi sairaalaan joutuneesta 27,5 %:lle kehittyi refeeding-oireyhtymän ilmentymänä hypofosfatemia ravintokorvauksen aloittamisen jälkeen, yleensä ensimmäisen viikon aikana. Refeeding-oire-

yhtymää esiintyy myös parenteraalista ravitsemusta saavilla. Hypofosfatemian esiintyvyys on täydellisessä parenteraalisessa ravitsemuksessa 30–38 %, vaikka fosfaattia lisättäisiin liuokseen (Lauts 2005). Kaikille potilaille kehittyy hypofosfatemia, jos fosfaattia ei lisätä ravintoliuokseen. Tämä johtuu ilmeisesti äkillisestä runsaasta hiilihydraattikorvauksesta. Lisäksi parenteraalisen ravitsemuksen aloittaminen yleensä viivästyy, mikä altistaa potilaat kataboliselle tilalle ja refeeding-oireyhtymälle. Halevyn ja Bulvikin (1988) aineistossa 0,8 %:lle aikuisista sairaalapotilaista arvioitiin kehittyneen vakava hypofosfatemia (seerumin fosfaattipitoisuus alle 0,48 mmol/l). Kaganskyn ym. (2005) aineistossa lievemmän hypofosfatemian (enintään 0,77 mmol/l) esiintyvyys oli yli 65-vuotiailla sairaalapotilailla 14,1 %.

## Patofysiologia

Malnutritiossa, ravinnon saannin ollessa niukkaa, elimistö alkaa polttaa rasvaa. Energiaa saadaan pääosin ketoaineista ja vapaista rasva-

hapoista. Kataboliatilanteessa veren insuliinipitoisuudet pienenevät ja glukagonipitoisuudet suurenevät, mikä johtaa glukoneogeneesin kiihtymiseen (Crook ym. 2001, Chiarenza ym. 2005). Malnutritiossa rasvakudos vapauttaa runsaasti rasvahappoja ja glyserolia ja lihaskudos aminohappoja. Seurauksena on rasva- ja lihaskudoksen katabolia ja painon lasku sekä veden, vitamiinien ja elektrolyyttien menetys. Tilanne kompensoituu elintärkeiden elektrolyyttien siirtymisellä solunulkoiseen tilaan (Crook ym. 2001).

***Ravitsemustilan nopea korjaaminen voi johtaa vaikeaan systoliseen vajaatoimintaan, hypotensioon ja henkeä uhkaaviin rytmihäiriöihin***

Ravitsemustilan korjaantuessa elimistö siirtyy kataboliasta anaboliseen tilaan. Refeedingin aikana glukoosista tulee uudelleen primaari energianlähde, joka stimuloi insuliinineritystä (Klein ym. 1998). Tämä johtaa mm. glukoosin, fosfaatin, kaliumin, magnesiumin ja veden siirtymiseen solun sisään, jolloin elektrolyyttien pitoisuus veressä pienenee. Hypofosfatemia on tärkein näistä muutoksista. Lisäksi voi esiintyä hypokalemiaa ja hypomagnesemiaa. Hiilihydraattien anto saattaa provosoida myös tiamiinin puutoksen, joka johtuu solujen lisääntyneestä tiamiininkulutuksesta. Refeedingin seurauksena maksa voi myös rasvoitua rasvan uudelleen jakautumisen seurauksena ja osin myös glukoosin muuntuessa rasvaksi. Hiilihydraattien runsas saanti saattaa aiheuttaa myös hengitynsuffisienssia hiilidioksidin lisääntyneen muodostumisen takia (Klein ym. 1998) (kuva 1).

## **Keskeiset kliiniset löydökset**

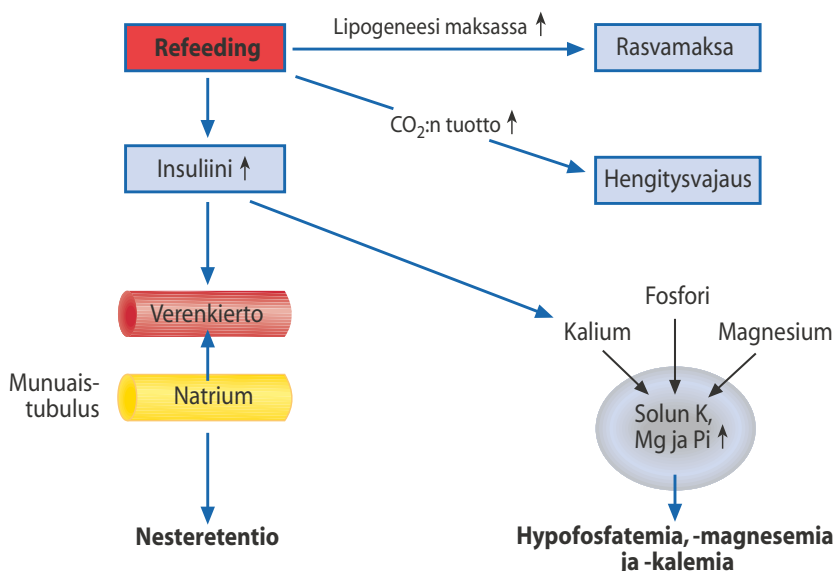
Refeeding-oireyhtymä voi olla oireeton, mutta merkittävien elektrolyyttihäiriöiden kehittyessä oireitakin ilmenee (Marinella 2005). Hypofosfatemia on löydöksistä merkittävin, mutta muidenkin elektrolyyttien vajeesta esiintyy usein (Crook ym. 2001).

**Hypofosfatemia.** Fosfaatti on tärkein solunsisäinen anioni. Se on elintärkeä solukalvoille, elimistön entsyymisysteemeille, nukleiinihappoil-

le ja nukleoproteiineille. Fosfaatin osuus on keskeinen ATP:n muodostumisessa, jonka puute voi johtaa solukuolemaan. Fosfaatti on myös keskeinen 2,3-difosfoglyseraatin toiminnalle. Tämä entsyymi säätelee hapen vapautumista hemoglobiinista kudoksiin. Fosfaatti on tarpeellinen myös lihassolujen normaalissa toiminnassa.

Aliravitsemus johtaa fosfaatin puutokseen, jota elimistö pyrkii kompensoimaan (Haglin 2001). Kun ravitsemustilaa ryhdytään korjaamaan, hiilihydraattien anto lisää insuliinineritystä, joka saa aikaan fosfaatin siirtymistä solun sisään ja pienentää veren fosfaattipitoisuutta. Tyyppillisesti hypofosfatemia ilmaantuu ensimmäisten 2–3 päivän kuluessa, kun ravintokorvaus on aloitettu. Myös kudosanabolismia lisää fosfaatin kulutusta, koska ATP:n, runsasenergiaisten fosfaattisidosten, lihasentsyymien ja 2,3-difosfoglyseraatin tuotanto kiihtyy (Marinella 2005).

Lievä hypofosfatemia ei aiheuta oireita. Refeeding-syndrooman aiheuttamia oireita alkaa ilmetä, jos fosfaattipitoisuus pienenee alle arvon 0,50 mmol/l (Hearing 2004), ja kun pitoisuus on alle 0,32 mmol/l, kyseessä on vaikea hypofosfatemia. Hypofosfatemian kliinisesti tavallisimmat löydökset ovat lihasheikkous, rhabdomyolyyssi ja hengitystoiminnan vaje. Harvinaisempia oireita ovat kardiovaskulaarioireet ja hematologiset komplikaatiot (Marinella 2005). Ennusteen kannalta tärkeimmät ovat kuitenkin sydämeen kohdistuvat vaikutukset. Ravitsemustilan nopea korjaaminen aiheuttaa sydämeen voimakkaan stressin, joka voi johtaa vaikeaan systoliseen vajaatoimintaan, hypotensioon ja henkeä uhkaaviin rytmihäiriöihin. Natriumin ja veden retentio pahentavat tilannetta. Neuromuskulaarisina manifestaatioina ilmenee parestesioita, ataksiaa, aivohermohalvauksia, sekavuutta, erityyppisiä kohtauksia, rhabdomyolyyssia ja Guillain-Barré-tyyppisen syndrooman kehittymisen. Näitä esiintyy yleensä vain, jos fosfaatin vaje on vaikea. Hypofosfatemia voi aiheuttaa myös akuuttia hengitysvajaus, joka johtuu pienentyneistä ATP-pitoisuuksista palleassa ja kylkiluulihaksissa. Hiilidioksidia retentoituu hiilihydraattienannon myötä. Myös 2,3-difosfoglyseraattientsyymien heikentynyt toiminta vaikeuttaa tilannetta. Hematologisista ilmentymistä tärkeimmät ovat



**KUVA 1.** Refeeding-oireyhtymän patogeneesi. Hiilihydraattien liiallinen anto johtaa insuliinipitoisuuksien suurenemiseen ja sitä kautta nesteretentioon ja elektrolyyttien vajeeseen niiden siirtyessä solunsisäiseen tilaan. Myös rasvamaksa ja hengitysvajaus voivat kehittyä.

hemolyyttinen anemia, verenvuodot ja trombo-sytopenia (Marinella 2005). Hypofosfatemiassa myös infektioherkkyys lisääntyy. Iäkkäillä sairaa-lapotilailla lieväkin hypofosfatemia lisää kuollei-suutta, mutta vaikutus ei näyttäisi olevan muista tekijöistä riippumaton (Halevy ja Bulvik 1988).

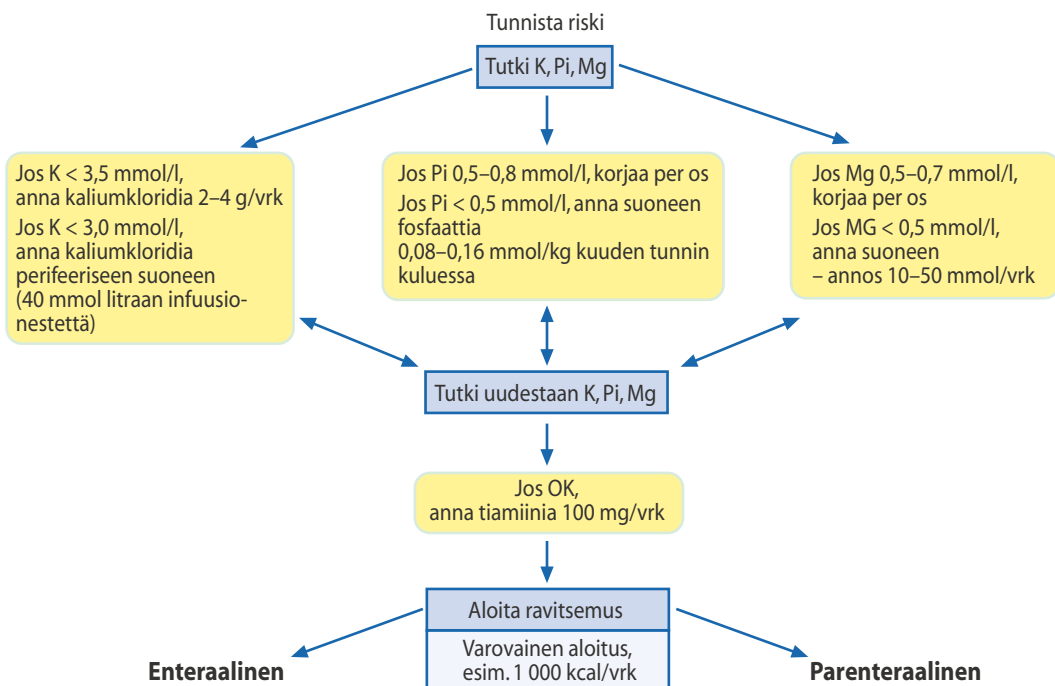
**Hypokalemia**, etenkin plasman kaliumpitoi-suuden pienentyessä alle arvon 3,0 mmol/l, joh-taa haitallisiin sydänvaikutuksiin, joista tärkeim-mät ovat erilaiset rytmihäiriöt, bradykardia ja harvinaisempana hypotensio (Crook ym. 2001). Hypoventilaatio, henkisen tilan muutokset ja erilaiset lihasoireet, kuten lihasheikkous, teta-nia ja faskikulaatiot, ovat muita hypokalemian kliinisiä ilmentymiä. Myös metabolista alkaloo-sia ja suolen vetovaikeuksia, jopa paralyttinen ileus, voi esiintyä.

**Hypomagnesemia**. Vaikeassa hypomagne-semiassa plasman magnesiumpitoisuus on alle 0,50 mmol/l (Crook ym. 2001). Magnesiumin puutos voi johtaa erityyppisiin rytmihäiriöihin, lihaskouristuksiin, huimaukseen, parestesioihin, suolen toiminnan muutoksiin, hypokalemiaan ja hypokalsemiaan. Hematologisista vaikutuksista tärkein on anemia.

**Tiamiinin puutos**. Tiamiini on tarpeellinen hiilihydraattiaineenvaihdunnassa, joten esimer-kiksi glukoosin anto lisää sen tarvetta. Näin ollen refeeding-oireyhtymässä tiamiinin puutos on yleinen ilmiö ja sen profylaktisesta annosta on hyötyä (Solomon ja Kirby 1990). Keskus-hermosto-oireet hallitsevat tiamiinin puutok-sessa.

## Hoito

Tärkeää on osata havaita refeeding-oireyhtymän vaara, aloittaa ravitsemuksen korjaus varovas-ti ja asteittain lisäten sekä todeta elektrolyytti- ja vitamiinipuutokset ja hoitaa ne jo ennen refeedingin alkua ([www.clinicalschool.swan.ac.uk/wics/itugl/refee.htm](http://www.clinicalschool.swan.ac.uk/wics/itugl/refee.htm), Crook ym. 2001) (kuva 2). Mahdollinen hypokalemia, hypofosfatemia ja hypomagnesemia korjataan ja niiden pitoisuu-det tarkistetaan korjauksen jälkeen, ennen kuin lisäravitsemus aloitetaan. Tiamiinin profylaktis-ta antoa myös suositellaan. Oraalisen (kalium-fosfaatti) tai suonensisäisen fosfaatin anto on tarpeen, jos fosfaattipitoisuus ei ole normaali. Suonensisäisen fosfaatin antonopeudeksi suosi-



**KUVA 2.** Refeeding-oireyhtymän hoito. K = kalium, Pi = fosfaatti, Mg = magnesium.

tellaan 0,08–0,16 mmol/kg kuuden tunnin kuluessa, jos potilaalla ei ole vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai hypokalsemiaa. Hypokalemian ja hypomagnesemian korjaus on esitetty kuvassa 2.

Sydämen ja keuhkojen kuuntelu, verenpaineen mittaus ja syketaajuuden tarkistus tulee suorittaa ennen lisäravinnon annon aloittamista. Lisäys suositellaan aloitettavaksi alkuun hyvin varovaisesti eli 25–50 %:n osuudella arvioidusta energiantarpeesta. Käytännössä määrä on 20 kcal/kg/vrk eli yleensä 1000–1200 kcal/vrk ja sitä lisätään 200 kcal 24–48 tunnin välein (Marinella 2005). Täydellisessä parenteraalisessa ravitsemuksessa proteiinia suositellaan annettavaksi 1,2–1,5 g/kg (Crook ym. 2001) ja glukoosia 150–200 g/vrk (Ornstein ym. 2003). Tärkeää on tarkistaa fosfaatin, magne-

siumin, kalsiumin, kaliumin ja kreatiniinin arvot suuren riskin potilailta päivittäin ja muilta joka toinen tai kolmas päivä, kun lisäravinnon anto on aloitettu.

## YDINASIAT

- Refeeding-oireyhtymää esiintyy aliravitsemuksesta pitkään kärsineillä potilailla lisäravituksen aloittamisen jälkeen.
- Hypofosfemia on refeeding-syndrooman löydöksistä merkittävin, mutta muidenkin elektrolyyttien vajuusta esiintyy usein.
- Tärkeää on tunnistaa riskitapaukset, korjata elektrolyyttihäiriöt jo ennen lisäravituksen aloittamista sekä aloittaa ravitsemuksen korjaus varovasti ja lisätä ravintomäärää asteittain.

## Lopuksi

Refeeding-oireyhtymä on alidiagnosoitu ja alihoitettu. Se on verraten tavallinen sairaalapotilailla. Seerumin fosfaattipitoisuuden pieneneminen alle arvon 0,5mmol/l voi saada aikaan oireyhtymän kliiniset oireet. Oireet saattavat olla var-

sin epäspesifisiä. Pahimmillaan ne voivat johtaa kuolemaan. Tärkeää on havaita riskitapaukset ja hoitaa elektrolyyttihäiriöt ennen ravitsemuksen aloittamista.

## Kirjallisuutta

- Burger GCE, Drummond J, Sanstead HR. Malnutrition and starvation in Western Netherlands, September 1944-July 1945, Parts 1 and 2. The Hague, The Netherlands: General State Printing Office, 1948.
- Chiarenza L, Pignataro A, Lanza V. Refeeding syndrome in early pregnancy. Case report. *Minerva Anestesiol* 2005;71:803–8.
- Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition* 2001;17:632–7.
- Haglin L. Hypophosphataemia in anorexia nervosa. *Postgrad Med J* 2001;77:305–11.
- Halevy J, Bulvik S. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1988;148:153–5.
- Hearing SD. Refeeding syndrome. *BMJ* 2004;328:908–9.
- Kagansky N, Levy S, Koren-Morag N, Berger D, Knobler H. Hypophosphatemia in old patients is associated with the refeeding syndrome and reduced survival. *J Intern Med* 2005;257:461–8.
- Klein CJ, Stanek GS, Wiles CE 3rd. Overfeeding macronutrients to critically ill adults: metabolic complications. *J Am Diet Assoc* 1998;98:795–806.
- Lauts NM. Management of the patient with refeeding syndrome. *J Infus Nurs* 2005;28:337–42.
- Marinella MA. Refeeding syndrome and hypophosphatemia. *J Intensive Care Med* 2005;20:155–9.
- Ornstein RM, Golden NH, Jacobson MS, Shenker IR. Hypophosphatemia during nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: implications for refeeding and monitoring. *J Adolesc Health* 2003;32:83–8.
- Savolainen L, Makkonen K. Liika on liikaa laihallekin – hypofosfatemia laihuushäiriön hoidon komplikaationa. *Duodecim* 2006;122:929–31.
- Solomon SM, Kirby DF. The refeeding syndrome: a review. *J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:90–7.

**OLAVI UKKOLA, dosentti, erikoislääkäri, apulaisopettaja**  
olavi.ukkola@oulu.fi  
Oulun yliopisto, sisätautien klinikka  
PL 5000, 90014 Oulun yliopisto