

Razumijevanje, prevencija i liječenje refeeding-sindroma: uloga tiamina

Ljubas Kelečić, Dina; Vranešić Bender, Darija; Krznarić, Željko

Source / Izvornik: *Liječnički vjesnik*, 2021, 3-4, 120 - 129

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

<https://doi.org/10.26800/LV-143-3-4-8>

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:566809>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





Razumijevanje, prevencija i liječenje *refeeding*-sindroma: uloga tiamina

Understanding, prevention and treatment of refeeding syndrome. The role of thiamine.

Dina Ljubas Kelečić¹ , Darija Vranešić Bender¹, Željko Krznarić^{1,2,3}

¹ Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb

² Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb

³ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori

REALIMENTACIJSKI SINDROM – komplikacije, liječenje, patofiziologija, prevencija; MALNUTRICIJA – liječenje, metabolizam; NUTRITIVNA POTPORA – neželjeni učinci; HIPOFOSFATEMIJA – etiologija, komplikacije, liječenje; TIAMIN – fiziologija, terapijska uporaba; NEDOSTATAK TIAMINA – etiologija, komplikacije, liječenje; NEDOSTATAK MAGNEZIJA – liječenje; HIPOKALEMIJA – liječenje; WERNICKEOVA ENCEFALOPATIJA – etiologija, liječenje, patofiziologija

Descriptors

REFEEDING SYNDROME – complications, physiopathology, prevention and control, therapy; MALNUTRITION – metabolism, therapy; NUTRITIONAL SUPPORT – adverse effects; HYPOPHOSPHATEMIA – complications, etiology, therapy; THIAMINE – physiology, therapeutic use; THIAMINE DEFICIENCY – complications, etiology, therapy; MAGNESIUM DEFICIENCY – therapy; HYPOKALEMIA – therapy; WERNICKE ENCEPHALOPATHY – etiology, physiopathology, therapy

SAŽETAK. *Refeeding*-sindrom (RFS) je ozbiljna i potencijalno fatalna komplikacija koja se javlja u bolesnika s ozbiljnom pothranjenosti različite etiologije nakon ponovnog, nekontroliranog uvođenja prehrane, osobito ugljikohidrata. Nastanak komplikacija RFS-a, koje mogu zahvatiti bilo koji organski sustav ili više njih uslijed ozbiljnog elektrolitskog disbalansa, uvjetovan je brzim metaboličkim promjenama koje nastaju prilikom prelaska organizma iz katabolizma u anabolizam te unutarstaničnom deplecijom fosfora, kalija, magnezija te vitamina i mineralnih tvari. Najčešće komplikacije RFS-a vezane uz nedostatak vitamina odnose se na nedostatak tiamina. Zbog svoje ključne koenzimske uloge u metabolizmu ugljikohidrata i aminokiselina razgranatih lanaca, tiamin je važan čimbenik za održavanje normalne funkcije prije svega cerebralnog metabolizma. Razumijevanje temeljnih biokemijskih procesa tijekom gladovanja te posljedično mehanizama i čimbenika koji utječu na metaboličke promjene tijekom RFS-a važno je radi pravovremenog prepoznavanja bolesnika u riziku i prevencije RFS-a te brojnih kliničkih komplikacija koje nosi bez obzira na modalitet nutritivne potpore.

SUMMARY. Refeeding syndrome (RFS) is a serious and potentially fatal complication that occurs in patients with severe malnutrition of various etiologies after repeated, uncontrolled introduction of a diet, especially carbohydrates. Complications of RFS develop due to rapid metabolic changes that occur during the switch from catabolism to anabolism, and cellular depletion of phosphorus, potassium, magnesium and micronutrients, and can affect one or more organ systems. Most of RFS complications associated with vitamin deficiency are related to thiamine deficiency. Due to its coenzyme role in the metabolism of carbohydrates and branched chain amino acids, thiamine is an important factor in maintaining the normal function primarily of cerebral energy metabolism. Understanding the basic biochemistry during starvation, and consequently the mechanisms and factors influencing metabolic changes during RFS, is important for timely identification of patients at risk and prevention of RFS and also many clinical complications it can cause regardless of nutritional support modality.

Refeeding-sindrom (RFS) definira se kao ozbiljan i potencijalno fatalan poremećaj elektrolita i tjelesnih tekućina koji nastaje uslijed metaboličkih abnormalnosti kod pothranjenih bolesnika nakon ponovnog uvođenja prehrane, bilo da se radi o oralnom, enteralnom ili parenteralnom putu primjene.¹ RFS je prvi put opisan nakon Drugoga svjetskog rata kod pothranjenih zarobljenika koji su umirali od zatajenja srca kada im je nakon dugotrajnog gladovanja ponovno uvedeno hranjenje.² Danas je patofiziologija RFS-a dobro razjašnjena, a podrazumijeva hormonalne i metaboličke promjene uslijed naglog prelaska organizma iz dugotrajnog katabolizma u anabolizam koje mogu dovesti do brojnih komplikacija kod pothranjenih bolesnika. Ozbiljnije komplikacije RFS-a mogu zahvaćati različite organske sustave iako se najčešće odražavaju na kardiovaskularni³ i živčani sustav,⁴ te ako se na vrijeme ne prepoznaju mogu dovesti i do smrtnog ishoda.

Hipofosfatemija je glavno obilježje RFS-a, a obično nastaje između drugog i četvrtog dana od uvođenja nutritivne potpore.⁵ Nadalje, nedostatak vitamina i mineralnih tvari, važnih kofaktora različitih enzima koji sudjeluju u metabolizmu, mogu izazvati ili pogoršati već postojeće komplikacije RFS-a. Ovdje je tiamin osobito važan zbog svoje neizostavne uloge u metabolizmu ugljikohidrata i aminokiselina razgranatog lanca, budući da nedostatak istoga može izazvati ozbiljne neurološke komplikacije kao što su Wernickeova encefalopatija i Wernicke-Korsakoffljev sindrom te laktatnu acidozu kao manje poznatu komplikaciju.⁶

Adresa za dopisivanje:

Dina Ljubas Kelečić, <https://orcid.org/0000-0003-4310-7580>
Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb,
Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb; e-pošta: ljubas.dina@gmail.com

Primljeno 21. rujna 2020., prihvaćeno 11. prosinca 2020.

Incidencija RFS-a u različitim bolničkim populacijama varira od 0,43% do 34%^{7,8,9} ovisno o tome promatra li se hipofosfatemija ili pothranjenost kao glavni čimbenik rizika za nastanak RFS-a. Kod bolesnika koji primaju artificijelnu nutritivnu potporu (enteralnu ili parenteralnu prehranu), učestalost RFS-a je 3%.⁵ Iako se primjena glukoze uz parenteralnu prehranu u literaturi navodi kao najčešći uzrok nastanka RFS-a, prema nekim radovima učestalost *refeeding* hipofosfatemije veća je kod enteralnog nego parenteralnog hranjenja.¹⁰ Čimbenici rizika za nastanak RFS-a su pothranjenost, nenamjeran gubitak na tjelesnoj masi, minimalan ili nedovoljan peroralni unos hrane kroz dulje vremensko razdoblje te inicijalno niske serumske koncentracije kalija, fosfata ili magnezija prije uvođenja nutritivne potpore. Općenito, možemo reći da različite bolesti (kronični alkoholizam, anoreksija nervoza, tumori, kronična disfagija, depresija kod starijih bolesnika i dr.) i stanja (protrahirano povraćanje ili proljev, zatajenje ili upala probavne cijevi i dr.) kod kojih dolazi do smanjenog unosa, apsorpcije i/ili gubitka nutrijenata, predstavljaju potencijalni rizik za nastanak RFS-a.¹¹

Cilj je ovoga rada razjasniti biokemijske i patofiziološke procese u pozadini nastanka RFS-a, pomoći liječnicima u prepoznavanju bolesnika u riziku nastanka *refeeding*-sindroma te prevenciji i liječenju istoga.

Patofiziologija *refeeding*-sindroma

Patofiziologija RFS-a uključuje brze metaboličke promjene u bolesnika s narušenim nutritivnim statusom uslijed prelaska organizma iz katabolizma u anabolizam. Sniženje serumskih vrijednosti elektrolita, osobito fosfata, kalija i magnezija događa se zbog brzog ulaska ovih elektrolita zajedno s glukozom u stanice, uvjetovanog hormonskim promjenama, prije svega inzulina i glukagona.

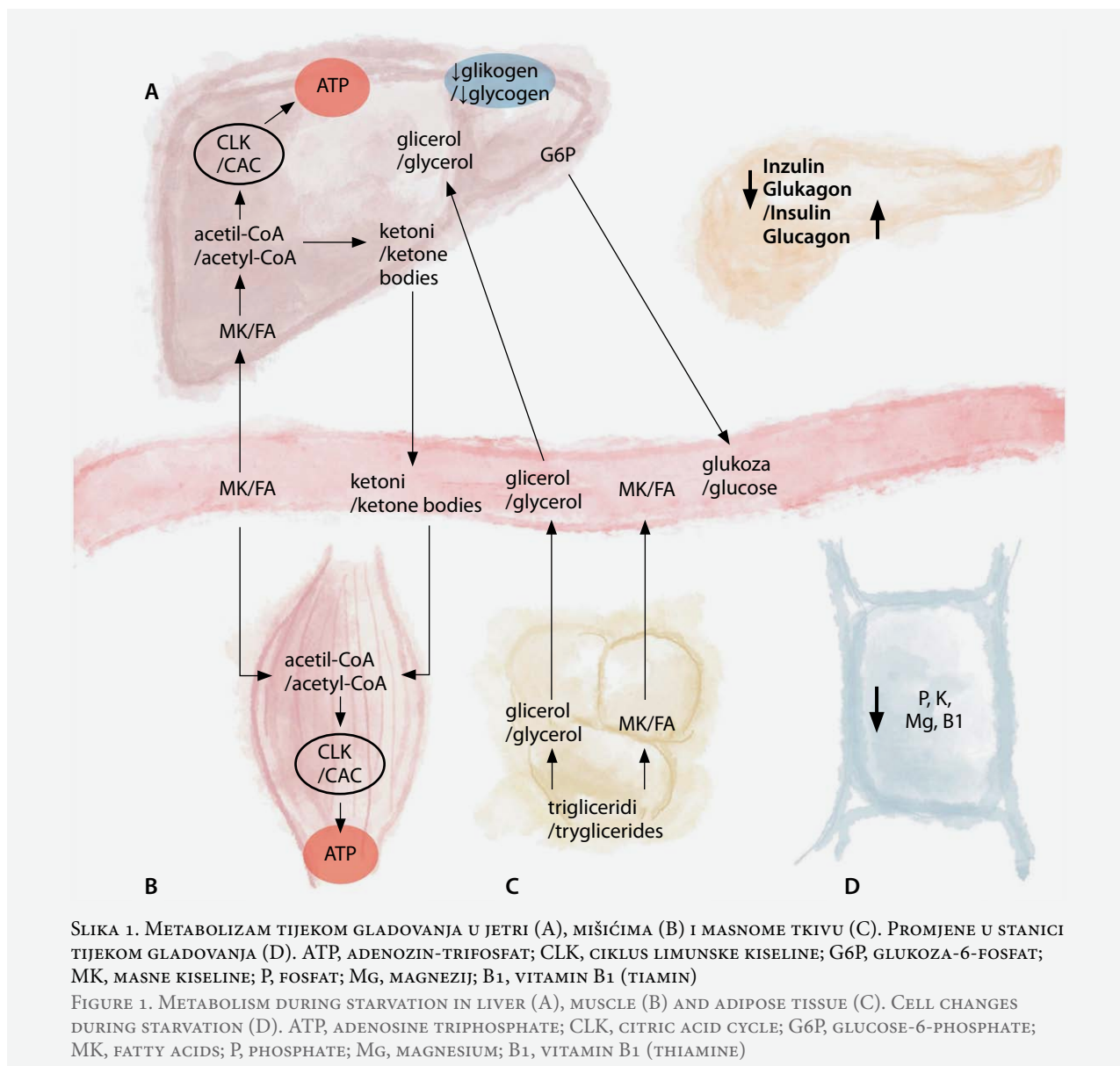
Metabolizam tijekom gladovanja. Tijekom gladovanja izlučivanje inzulina se smanjuje kao odgovor na smanjeni unos ugljikohidrata, a povećava se lučenje glukagona koji potiče razgradnju, a inhibira sintezu glikogena pokretanjem cikličke AMP kaskade koja dovodi do fosforilacije i aktivacije fosforilaze i inhibicije glikogen-sintaze. Glukagon također inhibira sintezu masnih kiselina smanjenjem proizvodnje piruvata i smanjenjem aktivnosti acetyl-CoA karboksilaze te stimulira glukoneogenezu u jetri i blokira glikolizu. Kod niske razine glukoze u krvi, mišići i jetra koriste masne kiseline kao osnovno metaboličko gorivo s obzirom na to da se glikogen iz jetre i mišića potroši već nakon 24 sata gladovanja. U početku gladovanja inicijalno započinje i mobilizacija i katabolizam bjelančevina koji se zatim brzo smanjuje jer se najveći dio energije dobiva iz slobodnih masnih kiselina i ketonskih tijela. Bjelančevine se najviše troše u prvoj i zadnjoj fazi gladovanja.¹² Glukoneogeneza se usporava, a time se smanjuje

i mogućnost nastanka glukoze iz određenih aminokiselina i laktata, pa glicerol oslobođen iz triacilglicerola postaje glavni izvor za sintezu glukoze u jetri (jetra jedina sadrži enzim glicerol kinazu). Povećana razgradnja triacilglicerola u masnome tkivu uz glicerol oslobađa i slobodne masne kiseline koje se dalje metaboliziraju u jetri. Akumuliranje acetyl-CoA iz slobodnih masnih kiselina u jetri smanjuje se ketogenezom kako bi se proizvela ketonska tijela acetoacetat i β -hidroksibutirat, oblici masti topljivi u vodi koji se ponovno metaboliziraju u acetyl-CoA i koriste za proizvodnju energije za različita tkiva kao što su mišići, mozak, bubrezi (Slika 1.).¹³ Mozak prvih nekoliko dana dobiva glukozu iz glicerola, a zatim se prilagođava uporabi ketonskih tijela koja nastaju iz masti u jetri te postaju glavno stanično gorivo. Na taj način štedi se glukoza u krvi za uporabu crvenih krvnih stanica koje se oslanjaju isključivo na glukozu za proizvodnju energije.

Smanjena upotreba glukoze u mozgu smanjuje potrebu i za jetrenom glukoneogenezom iz mišića i time se neizravno štiti mišićne proteine. Glavno obilježje prolongiranog gladovanja je ketoza, a aceton koji nastaje spontano razgradnjom acetoacetata daje dah po voćnom mirisu, karakterističan kod dugotrajnog gladovanja.¹⁴

Uloga tiamina. Tiamin, vitamin B1 ili aneurin (stariji naziv, tzv. „antineuritski“ vitamin)¹⁵ ima važnu ulogu u metabolizmu ugljikohidrata i aminokiselina razgranatih lanaca, zbog čega je neophodan nutrijent u stanicama različitih tkiva, osobito mozga koji ima velike potrebe za glukozom kao glavnim metaboličkim supstratom. U svom aktivnom obliku pirofosfata, tiamin je kofaktor enzima piruvat dehidrogenaze, α -ketoglutarat dehidrogenaze, transketolaze i α -keto kiselina dehidrogenaze uključenih u metaboličke puteve u kojima nastaje adenzin-trifosfat (ATP), nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) i riboza-5-fosfat putem kojih nastaje energija u stanicama te se sintetiziraju aminokiseline, nukleinske kiseline i masne kiseline (Slika 2.).¹⁶

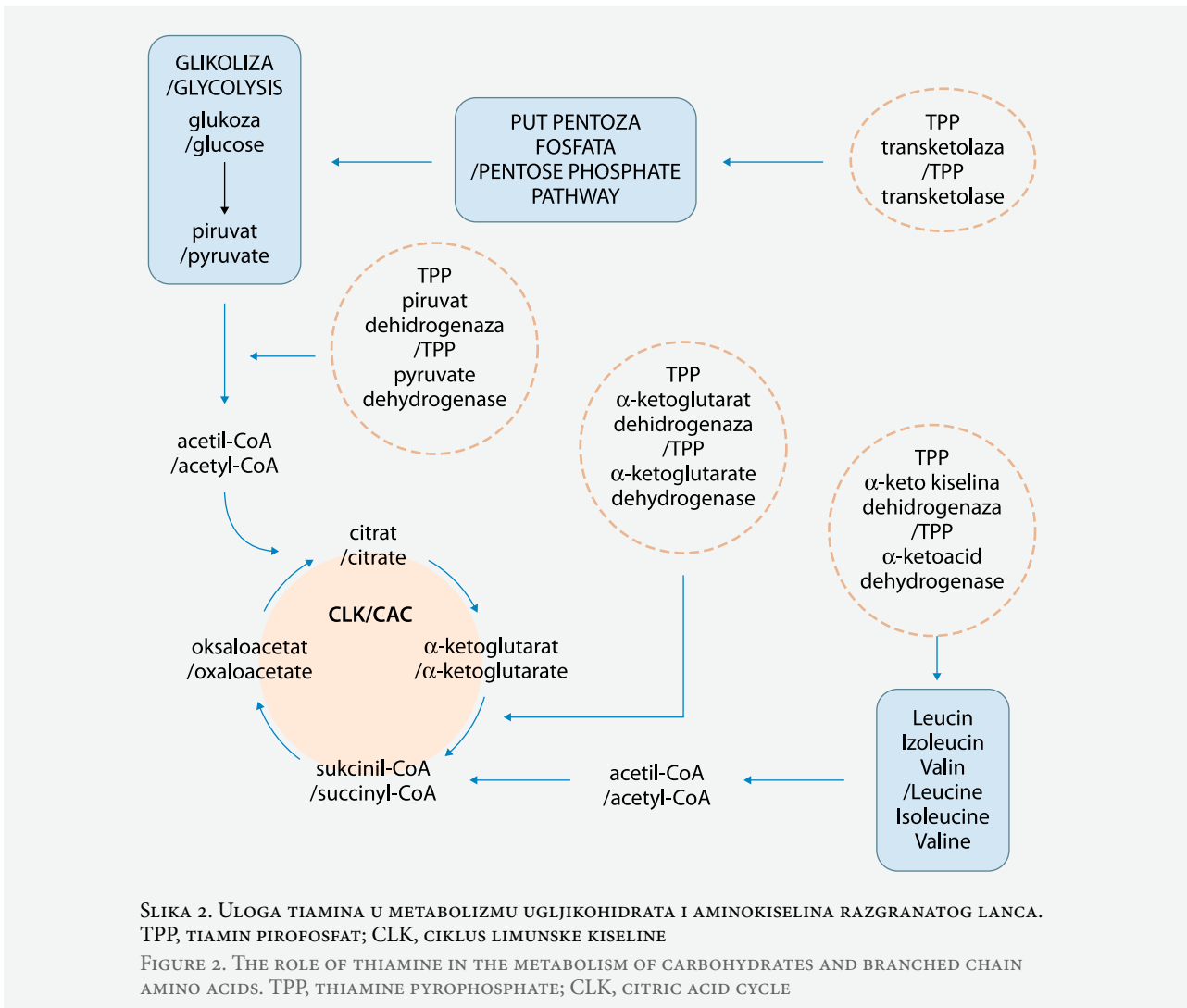
Zalihe tiamina, primarno u jetri te nešto u skeletnim mišićima, ograničene su (ukupno oko 30 mg), a nedostatak tiamina može nastati već nakon 2–3 tjedna u slučaju prehrane izrazito siromašne tiaminom, gladovanja, kroničnog alkoholizma, nekih tumora i drugih kliničkih bolesti i stanja. Organizam ne može sintetizirati tiamin te ga je potrebno svakodnevno unositi putem hrane ili dodataka prehrani u dnevnoj dozi od 1,1 – 1,2 mg kod odrasle populacije.¹⁷ Tiamin pirofosfat je aktivni oblik tiamina koji sudjeluje u metabolizmu ugljikohidrata kao koenzim višekomponentnim enzimskim kompleksima. Piruvat dehidrogenaza i α -ketoglutarat dehidrogenaza su enzimi koji kataliziraju dekarboksilaciju piruvata, α -ketoglutarata i ami-



nokiselina razgranatog lanca do acetil-CoA, sukcinil-CoA i derivata aminokiselina razgranatog lanca kao produkata koji su povezani s Krebsovim ciklusom, a s ciljem nastanka energije iz hrane. Metabolizam aminokiselina leucina, izoleucina i valina dodatno doprinosi proizvodnji kolesterola te donira dušik za sintezu neurotransmitera, glutamata i γ -aminobutirne kiseline (GABA). Transketolaza katalizira pentoza metabolički put pentoza fosfata u citosolu koji je važan za nastanak riboza-5-fosfata potrebnog za sintezu nukleinskih kiselina, a djelomično je povezana i s glikolizom.¹⁸ Budući da se aktivnost enzima transketolaze brzo smanjuje kod nedostatka tiamina, te s obzirom na to da se za razliku od ostalih enzima ovisnih o tiaminu ona nalazi i u crvenim krvnim stanicama, mjerenje njezine aktivnosti u crvenim krvnim stanicama koristi se i za

procjenu nutritivnog statusa tiamina.¹⁹ Tiamin ima ključnu ulogu u cerebralnom metabolizmu, jer se mozak primarno koristi glukozom kao glavnim supstratom za dobivanje energije, ali i zbog sinteze neurotransmitera. Enzimi ovisni o tiaminu nalaze se u središnjem i perifernom živčanom sustavu, a oko 80% tiamina troši se samo na aktivnost enzima u mozgu. Osim koenzimske uloge, tiamin ima i strukturnu ulogu u živčanom tkivu odnosno interakciji s biološkim membranama uključujući membrane aksona, mitohondrija i sinapsi, zatim ima ulogu u sinaptičkom prijenosu, staničnoj diferencijaciji, stvaranju sinapsi, aksonskom rastu i mijelogenezi.²⁰

Ponovno uvođenje prehrane nakon gladovanja. Katabolizam masti i proteina tijekom gladovanja s vremenom dovodi do unutarstaničnog gubitka elektroli-

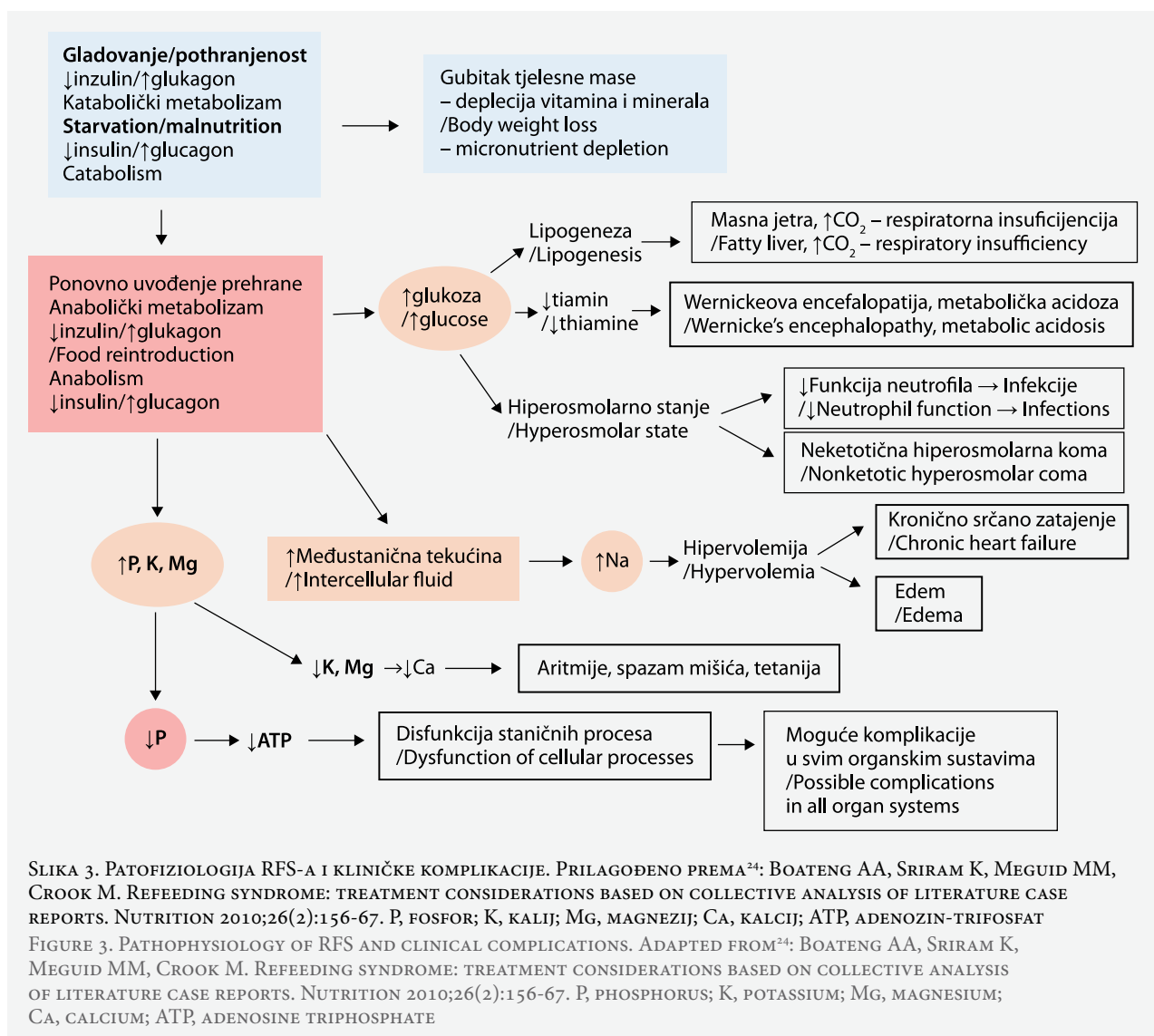


ta, osobito fosfata koji ima i ključnu ulogu u sintezi molekule ATP-a te kalija i magnezija. Normalne serumske vrijednosti ovih elektrolita (organizam bez obzira na tjelesne promjene održava serumske koncentracije elektrolita) kod pothranjenih bolesnika prije početka hranjenja često se pogrešno tumače te se bolesnike ne svrstava u rizičnu skupinu. Međutim, kad se počne uvoditi prehrana, osobito glukoza, zbog lučenja inzulina dolazi do naglog prelaska iz metabolizma masti u metabolizam ugljikohidrata, glukoza ulazi u stanicu i za sobom povlači fosfate (za sintezu ATP-a iz glukoze), magnezij i kalij, što se očituje sniženjem serumskih vrijednosti ovih elektrolita u 24 – 72 h.²¹ Inzulin aktivira apsorpciju kalija u stanice putem natrij-kalijeve ATP-aze, koja također prenosi glukozu u stanice te povećava permeabilnost ostalih stanica za magnezij i fosfat. Zbog osmotske neutralnosti i povećanog lučenja inzulina dolazi do retencije natrija i vode, a ponovno aktiviranje metaboličkih puteva ovisnih o ugljikohidratima dodatno povećava po-

tražnju za tiaminom. Hipofosfatemija, hipokalijemija i hipomagnezemija mogu se javiti u različitim rasponima te uzrokovati brojne komplikacije koje pak mogu imati učinke različitog intenziteta kod različitih bolesnika.^{22,23}

Kliničke komplikacije refeeding-sindroma

Klinički simptomi refeeding-sindroma su različiti i često nepredvidivi te se mogu javiti akutno ili u kasnijoj fazi, a uključuju uglavnom kardiovaskularne i neurološke poremećaje iako se mogu dugoročno odraziti na sve organske sustave (Slika 3.). Promjene serumskih vrijednosti elektrolita mogu biti blage i asimptomatske, ali i ozbiljne te dovesti do komplikacija kao što su respiratorna i srčana insuficijencija, aritmije, hipotenzija, delirij, koma i smrt.⁴ Nedostatak tiamina kao i nedostatak fosfata, kalija i magnezija utječe na sve organske sustave, a osobito na kardiovaskularni sustav te neurone i glia-stanice živčanog sustava. Najpoznati-



ja bolest nedostatka tiamina jest bolest beriberi koja se dijeli na vlažni beriberi ili kardiomiopatiju s edemima i laktatnom acidozom i suhi beriberi koji se odnosi na periferni neurološki nedostatak kod kojega Wernicke-Korsakoffljev sindrom nazivamo još i moždanim beriberijem.²⁵

Kardiovaskularne komplikacije. Malnutricija kao posljedica nedovoljnog unosa proteina i energije rezultira proporcionalnim gubitkom skeletnog i srčanog mišića (miokarda) koji utječe na sposobnost generiranja srčanoga minutnog volumena. Međutim, utjecaj malnutricije na atrofiju miokarda često se ne prepoznaje na vrijeme uslijed kompenzacijskih mehanizama srca. Nadalje, smatra se da nedostatak tiamina dovodi do periferne vazodilatacije i zatajavanja srca s visokim udarnim volumenom te do smanjene proizvodnje energije koja uz nedostatak određenih elektrolita utječe na smanjenje srčane kontraktibilnosti.²⁶ Kongestiv-

no zatajenje srca rijetko nastaje u pothranjenih bolesnika, ali prilikom ponovnog uvođenja prehrane kod ovih bolesnika, osobito nakon duljeg razdoblja gladovanja, učestalost je visoka. Kardiomiopatija je opisana u literaturi kod bolesnika s anoreksijom nervozom, kroničnom zlouporabom alkohola te ozbiljnom pothranjenosti koja dalje pogoršava kardijalnu kaheksiju i atrofiju miokarda i time povećava rizik srčanog zatajenja i srčanih aritmija.^{27,28} Pojačano lučenje inzulina u ranim fazama ponovnog uvođenja prehrane u bolesnika u riziku RFS-a utječe na bubrežnu retenciju natrija i vode uz posljedično povećanje ekstracelularne tekućine, nastajanje edema, ali i ozbiljnijih komplikacija kao što su aritmije, kongestivno zatajenje srca i plućni edem.²⁹ Prekomjerni unos kristaloidnih otopina bogatih natrijem koje se često primjenjuju kod hospitaliziranih bolesnika dodatno može pogoršavati kliničku sliku. Osim toga, poremećaji elektrolita, osobito kalija,

magnezija i fosfata koji se događaju tijekom *refeeding* sindroma mogu dovesti i do ozbiljnih aritmija, ali istovremeno i do mnogih drugih komplikacija koje osim kardiovaskularnog i živčanog sustava zahvaćaju i druge organske sustave (respiratorni, gastrointestinalni, hematološki, urinarni, endokrinološki i neuromuskularni). Ozbiljna hipofosfatemija može dovesti do parestezije, grčeva, konvulzija, oštećenja mišićne funkcije, rabdomiolize, trombocitopenije, koagulopatije, respiratorne insuficijencije i imunosupresije. Ozbiljna hipomagnezija i hipokalijemija mogu izazvati aritmije, srčanu insuficijenciju i arrest, rabdomiolizu, respiratornu insuficijenciju i dr.³⁰

Neurološke komplikacije. Neurološke komplikacije *refeeding*-sindroma, od kojih je Wernickeova encefalopatija najčešća, poglavito se vežu uz nedostatak tiamina kod pothranjenih bolesnika nakon dugotrajne zlorabe alkohola, ali su iste opisane i kod onkoloških bolesnika,³¹ nakon gastrointestinalne kirurgije^{32,33} te drugih kliničkih stanja i bolesti.³⁴ Prema studijama na životinjama te kod bolesnika s Wernickeovom encefalopatijom, smanjenje aktivnosti α -ketoglutarat dehidrogenaze u astrocitima najranija je biokemijska promjena koja se događa pri nedostatku tiamina, koja dovodi do ranog oštećenja glia-stanica, ali ne i neurona. Nakon 7 dana dolazi i do smanjene aktivnosti transketolaze, dok se aktivnost piruvat dehidrogenaze mijenja tek nakon 10 dana.³⁵ Biokemijski gledano, kroz metaboličke puteve ovisne o tiaminu, zbog nedostatka tiamina smanjena je aktivnost piruvat dehidrogenaze, nastaje manje acetyl-CoA, piruvat prelazi na laktat koji se nakuplja u oštećenom tkivu i utječe na nastanak metaboličke acidoze.³⁶ Nadalje, smanjena aktivnost piruvat dehidrogenaze i α -ketoglutarat dehidrogenaze dovodi do smanjene proizvodnje ATP-a u mozgu, inhibicije aktivnosti katehol-O-metil transferaze, a time povećanja razine neurotransmitera dopamina, koji može dovesti do delirija, halucinacija i iluzija. Povećanje α -ketoglutarata, prekursora glutamina, zbog hipoaktivnosti α -ketoglutarat dehidrogenaze, dovodi do ekscitacije i delirija, ali i oslobađanja slobodnih radikala i neurotoksičnosti, što sve zajedno pridonosi propadanju neurona i glia-stanica te atrofiji CNS-a.³⁷ Smanjena sinteza acetyl-CoA dovodi do manjka acetilkolina, dok smanjena aktivnost α -ketoglutarat dehidrogenaze može dovesti do smanjene sinteze ostalih neurotransmitera (glutamata, gama-aminomaslačne kiseline i aspartata), time inhibirajući sposobnost neurona da provode signal.³⁶ Smanjena aktivnost transketolaze dovodi i do smanjene sinteze mijelina te poremećaja sinteze ribonukleinske kiseline, budući da se smanjuje i proizvodnja riboze koja se koristi u sintezi nukleotida, nukleinskih kiselina, koenzima i polisaharida.³⁸ Nadalje, smanjena aktivnost transketolaze utječe na pogoršanje oksidativnog stresa uslijed smanjene proizvodnje reduciranog

NADPH-a u pentoza fosfatnom putu, molekule koja ima važnu ulogu u zaštiti stanica od kisikovih radikala (stvaranje reduciranog glutationa) te kao reducens u biosintetskim reakcijama (lipida, kolesterola, neurotransmitera).³⁹ Važno je napomenuti da je i magnezij uz tiamin kofaktor transketolazama te nedostatak magnezija koji je često prisutan kod RFS-a smanjuje njihovu enzimsku aktivnost.⁴⁰ Kod bolesnika s kroničnom zlorabom alkohola dolazi do oštećenja CNS-a, zbog povećanja aktivnosti enzima koji proizvode reaktivne radikale kisika (engl. *reactive oxygen species* – ROS) te povećanja nastanka acetaldehida (metabolita etanola) koji dalje pridonosi nastanku ROS-a, povećanju oksidativnog stresa i neurodegeneraciji.⁴¹ Iako se kronična uporaba alkohola povezuje s WE, ona neće nastati ukoliko je tiamin dovoljno zastupljen u prehrani. Ono što doprinosi nastanku WE kod alkoholičara prije svega je nedovoljan unos putem hrane, malnutricija, povećana potreba za tiaminom uslijed metabolizma alkohola, smanjeni transport tiamina kroz crijevnu sluznicu, oštećenje jetre i njezine sposobnosti za pohranjivanje vitamina te pretvorbe u tiamin pirofosfat.⁴² Rano otkrivanje nedostatka tiamina obično je otežano s obzirom na to da su klinički simptomi kao umor, glavobolja i razdražljivost blagi i nespecifični. WE karakterizira nagli nastanak mentalnih i motoričkih poremećaja, smetenosti, nistagmusa, djelomične oftalmoplegije i ataksije, te ako se ne prepozna i ne liječi može dovesti i do smrtnog ishoda. Kasna komplikacija Wernickeove encefalopatije zove se Korsakoffljeva psihoza ili Wernicke-Korsakoffljev sindrom, koji se razvija u 80% bolesnika s neliječenom WE,⁴³ a karakterizira ga gubitak pamćenja, smetenost i promjene u ponašanju. Zapravo se radi o dva neurološka stanja koja se odvijaju istodobno i koja imaju visoki morbiditet i mortalitet kod bolesnika sa zlorabom alkohola.⁴⁴

Laktatna acidoza. Kod nedostatka tiamina piruvat se ne može pretvoriti u acetyl-CoA te se putem enzima laktat dehidrogenaze reducira u laktat. Tijekom tog procesa dolazi i do oslobađanja protona (vodikovih iona) u jednakom broju s molekulama proizvedenog laktata, što dovodi do metaboličke acidoze. Sekundarno nastaje i hiperglikemija, jer se višak laktata u jetri metabolizira u glukozu putem glukoneogeneze, a nedostatak tiamina koji je važan za endokrine i egzokrine funkcije pankreasa može uzrokovati pogoršanje sekrecije i sinteze inzulina.⁴⁵

Prevenција i liječenje *refeeding*-sindroma

Prepoznavanje bolesnika koji su u riziku, usko praćenje bolesnika i odgovarajuća nutritivna intervencija ključ su prevencije nastanka RFS-a. Prema različitim prikazima slučajeva i preglednim radovima glavni

čimbenici rizika za nastanak RFS-a su indeks tjelesne mase (ITM) $<16 \text{ kg/m}^2$, nenamjeran gubitak na tjelesnoj masi $>15\%$ u 3 do 6 mjeseci, minimalan ili nedovoljan peroralni unos hrane dulji od 10 dana te niske serumske koncentracije kalija, fosfata ili magnezija prije uvođenja nutritivne potpore.⁴⁶ Kod rizičnih bolesnika, prije svega, važno je izbjeći prekomjerman kalorijski unos, osobito same glukoze. *Refeeding-sindrom* se može izbjeći postupnim uvođenjem nutritivne potpore kroz nekoliko dana uz nadomjesnu primjenu tiamina i elektrolita sukladno serumskim vrijednostima. U literaturi postoji niz preglednih radova temeljenih na različitim prikazima slučajeva, smjernicama te ekspertnim mišljenjima vezanim uz preporuke prevencije RFS-a.^{21–23,47}

Kod bolesnika s procijenjenim rizikom nastanka RFS-a nutritivna potpora, bilo da se radi o peroralnom, enteralnom ili parenteralnom hranjenju, uvodi se kroz nekoliko dana s inicijalnim unosom od oko 30–50% ukupnih potreba u prva 3 dana ovisno o stupnju rizika, a zatim se isti postupno povećava (Slika 4.). Kod izrazito vulnerabilnih bolesnika vrlo visokog rizika za RFS kalorijski unos započinje se sa samo 5–10 kcal/kg/dan uz dnevno praćenje serumskih vrijednosti elektrolita te supstituciju istih prema potrebi. Tiamin je nezaobilazan dio prevencije RFS-a te se uobičajeno kroz 5–7 dana primjenjuje u profilaktičkim dozama od 100–300 mg 30 minuta prije hranjenja.⁴⁷ Osim kalorijskog unosa važno je izbjeći i prekomjerman unos tekućine i natrija, osobito u ranim fazama uvođenja nutritivne potpore, kako bi se prevenirale gore navedene komplikacije vezane uz retenciju natrija i ekspanziju ekstracelularne tekućine. Hospitalizirani bolesnici nerijetko primaju kristaloidne otopine koje obično sadrže visok udio natrija te je kod procijenjenog vrlo visokog i visokog rizika nastanka RFS-a potrebno ograničiti unos natrija te izbjeći prekomjerni intravenozni unos tekućina putem ovih otopina i/ili lijekova. Porast na tjelesnoj masi veći od 1 kg tjedno mogao bi upućivati na retenciju vode i natrija. Kod bolesnika s rizikom RFS-a (kao i kod onih kod kojih je nastao RFS), potrebno je prvih nekoliko dana intenzivno pratiti vitalne znakove (EKG, otkucaje srca, krvni tlak, brzinu disanja), zatim mentalni status i neurološke funkcije, laboratorijske parametre, osobito elektrolite, ravnotežu tekućina i znakove edema.⁴⁸

Liječenje *refeeding-sindroma* ovisit će o stupnju istoga i prisutnim komplikacijama, a uključuje nadoknadu elektrolita i tiamina, korekciju ravnoteže vode i natrija, kalorijskog unosa te dodatnu suplementaciju mikronutrijenata. Sniženje serumskih vrijednosti fosfata ispod 0,6 mmol/L ili bilo koja dva elektrolita (kalij, fosfati, magnezij) ispod referentnih vrijednosti kod bolesnika u riziku sumnja je na RFS, a ukoliko bolesnik ima prisutne i kliničke znakove poput edema,

tahikardije ili tahipneje, možemo reći da je bolesnik razvio RFS.⁴⁷ Nadoknada elektrolita ovisi o serumskim vrijednostima, tjelesnoj masi bolesnika te kalorijskom unosu, a odvija se tijekom hranjenja koje se može smanjiti ukoliko se radi o prekomjernom kalorijskom unosu, ali se ne prekida u potpunosti. Kod blagog do umjerenog sniženja serumskih vrijednosti elektrolita, ako bolesnik nema simptoma, nadoknada je moguća i peroralnim putem uz dnevno praćenje istih, dok je kod ozbiljnog potrebna intravenska nadoknada uz kontrolu serumskih vrijednosti svakih 8–12 h. Kod ozbiljne hipofosfatemije fosfati se obično primjenjuju kao kalijeva (kalij hidrogen fosfat i kalij dihidrogen fosfat) ili natrijeva sol, odnosno otopina monobazne i dibazne soli kalija ili natrija koje je potrebno neposredno prije primjene razrijediti u 5-postotnoj glukozi ili fiziološkoj otopini (Tablica 1.). Upravo zbog toga potrebno je uzeti u obzir i dodatni unos natrija i kalija putem ove soli. Tijekom intravenozne supstitucije fosfata potrebno je redovito kontrolirati serumske vrijednosti i ostalih elektrolita, osobito kalcija, kako bi se izbjegle komplikacije hipokalcijemije.

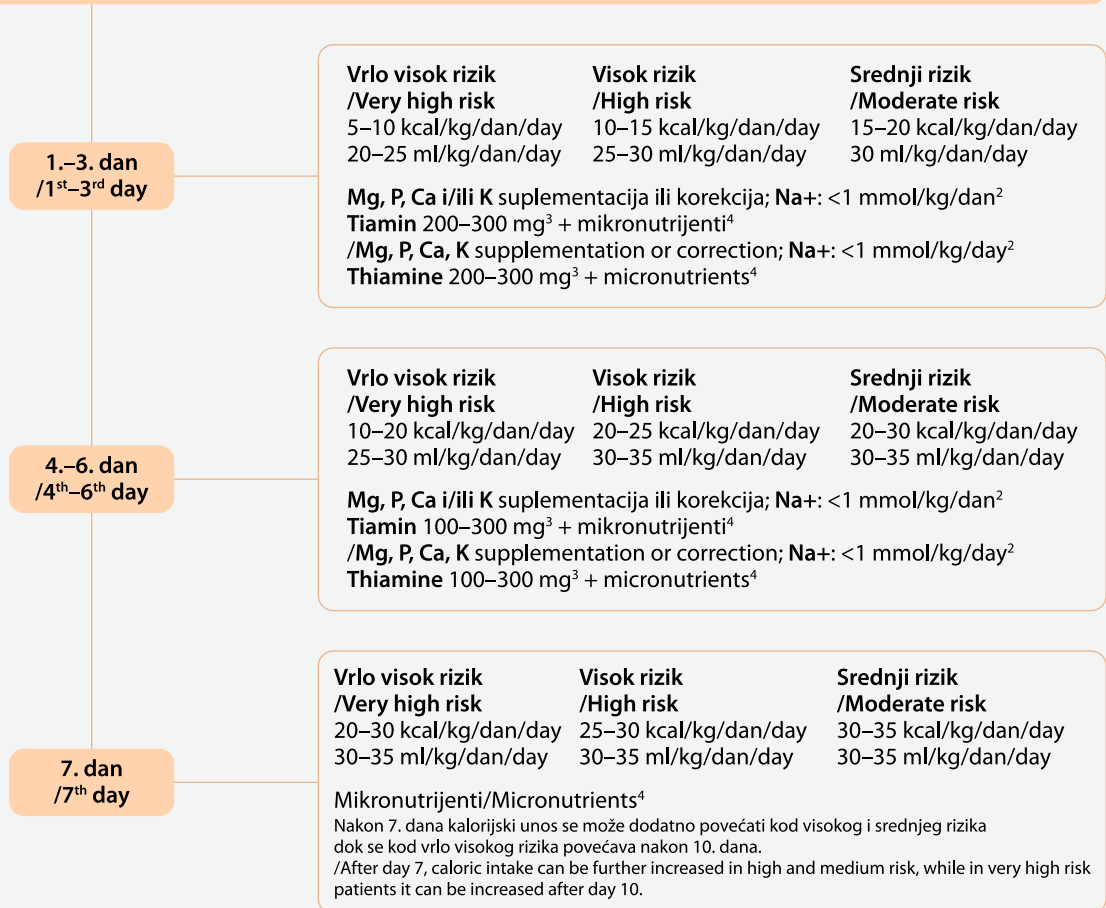
Umjerena i ozbiljna hipomagnezija kod RFS-a liječi se intravenozno s razrijeđenom otopinom magnezijeva sulfata (kod magnezija u serumu $<0,5 \text{ mmol/L}$, 4–6 g MgSO_4 ili 0,2 mmol/kg/dan intravenozno ili 0,4 mmol/kg/dan oralno). S obzirom na to da se magnezij sporo distribuira između ekstracelularne i intracelularne tekućine, a vrlo brzo eliminira putem bubrega, kod stanja koja nisu hitna preporučuje se duljina infuzije magnezij sulfata od 6–12 h.⁴⁹ Korekcija hipokalcijemije bilo koje etiologije općenito je dobro poznata liječnicima, a kod RFS-a ista se korigira IV putem kalijeva klorida koji se inicijalno, ovisno o stupnju hipokalcijemije, daje od 20–40 mmol, zatim se doziranje ponavlja ukoliko nakon 6–8 h serumske vrijednosti nisu u referentnom rasponu (dnevni unos 1–2 mmol/kg/dan kalija ovisno o serumskim vrijednostima, oralno ili intravenozno). Hipokalcijemija se može pogoršati u slučaju prisutne hipomagnezije, jer je magnezij važan za aktivnost kalij-natrijeve pumpe, a time i za resorpciju kalija u tubulima, pa je potrebno istovremeno korigirati oba elektrolita.⁴⁹ Kao i kod fosfata, potrebna je prilagodba doze ako bolesnik ima bubrežnu insuficijenciju. Nadoknada željeza nije preporučljiva u prvih nekoliko dana uvođenja nutritivne potpore bolesnika u riziku budući da ista može utjecati na pogoršanje hipokalcijemije te nastajanje i pogoršanje hipofosfatemije.⁵⁰ Kod bolesnika s neurološkim simptomima koji upućuju na WE potrebno je odmah dati tiamin intravenskim putem, s obzirom na to da je peroralni oblik neučinkovit u liječenju WE. Ne postoji konsenzus oko optimalne doze i oblika pripreme tiamina te trajanja liječenja RFS-a ili WE, već različite preporuke za primjenu istoga koje proizlaze iz znan-

Čimbenici rizika za RFS¹/RFS risk factors¹

Vrlo visok rizik (BMI<14, gubitak TM>20%, gladovanje >15 dana)
/ **Very high risk** (BMI<14, BW loss TM>20%, starvation >15 days)

Visok rizik (BMI<16, gubitak TM>15% u 3–6 mj., gladovanje/vrlo mali unos hrane >10 dana)
/ **High risk** (BMI<16, BW loss >15% in 3–6 mo, starvation/very small food intake >10 days)

Srednji rizik (BMI<18,5, gubitak TM>10% u 3–6 mj., gladovanje/vrlo mali unos hrane >5 dana)
/ **Moderate risk** (BMI<18.5, BW loss >10% in 3–6 mo, starvation/very small food intake >5 days)



¹ Poznata dugotrajna zlorporaba alkohola ili droga te inicijalno niske serumske vrijednosti elektrolita dodatni su čimbenici rizika za RFS
/ Long-term alcohol or drug abuse and initially low serum electrolyte levels are additional risk factors for RFS;

² restrikcija unosa natrija odnosi se prije svega na visoki i vrlo visoki rizik RFS-a tijekom prvih 5–6 dana uvođenja nutritivne potpore
/ restriction of sodium intake refers primarily to the high and very high risk of RFS during the first 5–6 days of introducing nutritional support;

³ profilaktički unos tiamina nakon 3. dana kod srednjeg i visokog rizika RFS-a može se smanjiti na 100 mg dnevno te do 5. dana i potpuno ukinuti
/ prophylactic intake of thiamine in medium and high risk of RFS can be reduced to 100 mg per day after third day and after fifth day it can be completely discontinued;

⁴ dnevna suplementacija mikronutrijenta, vitamina (200% PU) i mineralnih tvari (100% PU)
/ Recommended Dietary Allowance (RDA) of micronutrients, vitamins (200% RDA) and minerals (100% RDA).

SLIKA 4. ALGORITAM ZA PREVENCIJU REFEEDING SINDROMA. PRILAGOĐENO PREMA⁴⁷: FRIEDLI N, STANGA Z, CULKIN A I SUR. MANAGEMENT AND PREVENTION OF REFEEDING SYNDROME IN MEDICAL INPATIENTS: AN EVIDENCE-BASED AND CONSENSUS-SUPPORTED ALGORITHM. NUTRITION 2018;47:13–20.

FIGURE 4. ALGORITHM FOR PREVENTION OF REFEEDING SYNDROME. ADAPTED ACCORDING TO⁴⁷: FRIEDLI N, STANGA Z, CULKIN A ET AL. MANAGEMENT AND PREVENTION OF REFEEDING SYNDROME IN MEDICAL INPATIENTS: AN EVIDENCE-BASED AND CONSENSUS-SUPPORTED ALGORITHM. NUTRITION 2018;47:13–20.

stvenih publikacija. Prema smjernicama za dijagnostiku, liječenje i prevenciju WE Europske federacije neuroloških društava, kod liječenja WE potrebno je dati

visoke doze od 500 mg i.v. tri puta dnevno kroz nekoliko dana (zbog kratkog poluvijeka slobodnog tiamina u krvi od samo 96 minuta).⁵¹

TABLICA 1. PREPORUKA SUPSTITUCIJE FOSFATA KOD HIPOFOSFATEMIJE RFS-A^{24,48}TABLE 1. RECOMMENDATION OF PHOSPHATE SUBSTITUTION IN RFS HYPOPHOSPHATEMIA^{24,48}

Hipofosfatemija / Hypophosphatemia	Nadoknada / Treatment		
Blaga (0,8 – 0,6 mmol/L) / Mild (0.8 – 0.6 mmol/L)	Peroralno: tablete/efervete natrijevog fosfata (16 mmol fosfata 1 – 2 x dnevno) / Oral supplementation: sodium phosphate (16 mmol phosphate QD to BID)		
Umjerena ¹ (0,6–0,4 mmol/L) i ozbiljna (<0,4 mmol/L) / Moderate ¹ (0.6–0.4 mmol/L) and severe (<0.4 mmol/L)	IV kalijev ili natrijev fosfat 0,3 – 0,6 mmol/kg/dan ² / IV potassium or sodium phosphate 0.3 – 0.6 mmol/kg/day ² Maks. koncentracija za perifernu venu do 15 mmol fosfata u 500 ml 5% glukoze ili 0,9% NaCl / brzina infuzije 4–6 h / Max. concentration for peripheral vein up to 15 mmol of phosphate in 500 ml 5% glucose or 0.9% NaCl / infusion rate 4–6 h		
Ukupno / Total	TM < 50 kg	TM 50 – 70 kg	TM > 70 kg
	IV: 10–30 mmol	IV: 20–40 mmol	IV: 30–50 mmol

QD – quaque die (once a day); BID – bis in die (twice a day); IV–intravenozno / intravenously; TM / BW – tjelesna masa / body weight.

¹ Kod umjerene hipofosfatemije, nadoknada fosfata moguća je i peroralnim putem kao kod blage hipofosfatemije, međutim, ukoliko bolesnik ima simptome ili nuspojave kao primjerice proljev na peroralni oblik fosfata, potrebno je supstituirati fosfate IV. / In moderate hypophosphatemia, phosphate replacement is also possible orally as in mild hypophosphatemia, however, if the patient has symptoms or side effects such as diarrhea on the oral phosphate form, phosphates IV should be substituted.

² Kod bubrežne isuficijencije potrebno je korigirati dozu (<50% inicijalne doze). Kod bolesnika u JIL-u koncentracija fosfata u otopini kao i doziranje mogu biti drugačiji. / Dose adjustment (<50% of initial dose) should be corrected for renal insufficiency. In ICU patients the phosphate concentration in the solution as well as the dosage may be different.

Zaključak

Prepoznavanje i intenzivno praćenje rizičnih bolesnika uz adekvatnu nutritivnu potporu i profilaktičku primjenu tiamina te razumijevanje patofiziologije i komplikacija RFS-a važno je za prevenciju nastanka, ali i pravovremeno i adekvatno liječenje istoga. Iako je do sada u znanstvenoj literaturi objavljen velik broj prikaza slučajeva i preglednih radova vezanih uz RFS, učestalost RFS-a još uvijek je visoka. U modernim i razvijenim bolničkim sustavima ovim se problemom bave multidisciplinarni nutritivni timovi koje čine liječnici, medicinske sestre, farmaceuti i nutricionisti sa znanjem i ekspertizom na području kliničke prehrane. Takvi timovi imaju važnu ulogu u prevenciji i liječenju *refeeding*-sindroma, ali i edukaciji ostalih zdravstvenih djelatnika.

LITERATURA

- Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *Brit Med J* 2008;336(7659):1495–8.
- Schnitker MA, Mattman PE, Bliss TL. A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. *Ann Intern Med* 1951; 35:69–96.
- Campos-Ferrer C, Cervera-Montes M, Romero A, Borrás S, Gómez E, Ricart C. Cardiogenic shock associated with inappropriate nutritional regimen: refeeding syndrome. *Nutr Hosp* 2004;19(3):175–7.
- Crook MA, Panteli JV. The refeeding syndrome and hypophosphatemia in the elderly. *J Intern Med* 2005;257:397–8.
- Rio A, Whelan K, Goff L, Reidlinger DP, Smeeton N. Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. *Brit Med J Open* 2013;3:e002173.
- Duca J, Lum CJ, Lo AM. Elevated Lactate Secondary to Gastrointestinal Beriberi. *J Gen Intern Med* 2016;31(1):133–6.
- Camp MA, Allon M. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Miner Electrolyte Metab* 1990;16:365–8.
- Marik PE, Bedigian MK. Refeeding Hypophosphatemia in Critically Ill Patients in an Intensive Care Unit. *Arch Surg* 1996;131:1043–7.
- Kraaijenbrink BV, Lambers WM, Mathus-Vliegen EM, Siegert CE. Incidence of refeeding syndrome in internal medicine patients. *Neth J Med* 2016;74:116–21.
- Zeki S, Culkin A, Gabe SM, Nightingale JM. Refeeding hypophosphatemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult in patients. *Clin Nutr* 2011;30(3):365–8.
- National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2003.
- Stryer L. Biokemija. Zagreb: Školska knjiga; 1991.
- Pelley JW. Integration of Carbohydrate, Fat, and Amino Acid Metabolism. Elsevier's Integrated Review Biochemistry. 2. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012, str. 109–19.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry. 5. izd. New York: WH Freeman; 2002.
- Jansen BCP, Donath WF. Antineuritische vitamine. *Chem Weekblad* 1926;23:1387.
- Lonsdale D. A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamin(e) and its derivatives. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006;3(1):49–59.
- Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington: National Academies Press; 1998.
- Depeint F, Bruce WR, Shangari N, Mehta R, O'Brien PJ. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem Biol Interact* 2006;163(1–2):94–112.
- Rossouw JE, Labadarios D, Krasner N, Davis M, Williams R. Red blood cell transketolase activity and the effect of thia-

- mine supplementation in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1978;13(2):133–8.
20. Bettendorff L. Thiamine in excitable tissues: reflections on a non-cofactor role. *Metab Brain Dis* 1994;9:183–209.
 21. Khan LU, Ahmed J, Khan S, Macfie J. Refeeding syndrome: a literature review. *Gastroenterol Res Pract* 2011;2011:19–30.
 22. Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M i sur. Nutrition in clinical practice—the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(6):687–94.
 23. Mehanna H, Nankivell PC, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome – awareness, prevention and management. *Head Neck Oncol* 2009;1(1):4.
 24. Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, Crook M. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition* 2010;26(2):156–67.
 25. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/poremecaji-prehrane/manjak-vitamina-ovisnost-o-njima-i-toksicnost/tiamin>. Pristupljeno 21. 7. 2020.
 26. Webb JG, Kiess MC, Chan-Yan CC. Malnutrition and the heart. *Can Med Assoc J* 1986;135(7):753–8.
 27. Kohn MR, Golden NH, Shenker IR. Cardiac arrest and delirium: presentations of the refeeding syndrome in severely malnourished adolescents with anorexia nervosa. *Journal of Adolescent Health* 1998;22(3):239–43.
 28. Miller RJH, Chew D. Re-feeding syndrome and alcoholic cardiomyopathy: A case of interacting diagnoses. *J Cardiol Cases* 2016;14(3):90–3.
 29. Veverbrants E, Arky RA. Effects of fasting and refeeding: I. Studies on sodium, potassium and water excretion on a constant electrolyte and fluid intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1969;29:55–62.
 30. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS. Review of the refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract* 2005;20(6):625–33.
 31. Isenberg-Grzeda E, Alici Y, Hatzoglou V, Nelson C, Breitbart W. Nonalcoholic Thiamine-Related Encephalopathy (Wernicke-Korsakoff Syndrome) Among Inpatients With Cancer: A Series of 18 Cases. *Psychosomatics* 2016;57(1):71–81.
 32. Rufa A, Rosini F, Cerase A i sur. Wernicke Encephalopathy After Gastrointestinal Surgery for Cancer: Causes of Diagnostic Failure or Delay. *Int J Neurosci* 2011;121(4):201–8.
 33. Krznaric Z, Vranesic Bender D, Ljubas Kelečić D, Brinar M. Wernicke's encephalopathy during parenteral nutrition in a Crohn's disease patient. *Nutrition* 2011;27(4):503–4.
 34. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol* 2010;17(12):1408–18.
 35. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007;6(5):442–55.
 36. Jankowska-Kulawy A, Bielarczyk H, Pawełczyk T, Wroblewska M, Szutowicz A. Acetyl-CoA and acetylcholine metabolism in nerve terminal compartment of thiamine deficient rat brain. *J Neurochem* 2010;115:333–42.
 37. Osiezagha K, Ali S, Freeman C, Barker NC, Jabeen S, Maitra S. Thiamine deficiency and delirium. *Innov Clin Neurosci* 2013;10:26–32.
 38. Boros LG, Steinkamp MP, Fleming JC, Lee WN, Cascante M, Neufeld EJ. Defective RNA ribose synthesis in fibroblasts from patients with thiamine-responsive megaloblastic anemia (TRMA). *Blood* 2003;102:3556–61.
 39. Dhir S, Tarasenko M, Napoli E, Giulivi C. Neurological, Psychiatric, and Biochemical Aspects of Thiamine Deficiency in Children and Adults. *Front Psychiatry* 2019;10:207.
 40. Peake R, Godber I, Maguire D. The effect of magnesium administration on erythrocyte transketolase activity in alcoholic patients treated with thiamine. *Scott Med J* 2013;58(3):139–42.
 41. Hernández JA, López-Sánchez RC, Rendón-Ramírez A. Lipids and Oxidative Stress Associated with Ethanol-Induced Neurological Damage. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:1543809.
 42. Thomson AD. Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol Suppl* 2000;35:2–7.
 43. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/psihijatrija/lijekovi-droge-i-ovisnost/korsakoffljeva-psihoza>. Pristupljeno 25. 4. 2020.
 44. Sanvisens A, Zuluaga P, Fuster D i sur. Long-Term Mortality of Patients with an Alcohol-Related Wernicke-Korsakoff Syndrome. *Alcohol Alcohol* 2017;52(4):466–71.
 45. Mee L, Nabokina SM, Sekar VT, Subramanian VS, Maedler K, Said HM. Pancreatic beta cells and islets take up thiamin by a regulated carrier-mediated process: studies using mice and human pancreatic preparations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;297(1):G197–206.
 46. National Institute for Health and Clinical Excellence. Nutrition support in adults Clinical guideline CG32. 2006. www.nice.org.uk/page.aspx?o=cg032. Pristupljeno 25. 4. 2020.
 47. Friedli N, Stanga Z, Culkin A i sur. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition* 2018;47:13–20.
 48. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K i sur. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome [published correction appears in *Nutr Clin Pract*. 2020 Jun;35(3):584–585]. *Nutr Clin Pract* 2020;35(2):178–95.
 49. Salford Royal Care Organisation *Intravenous fluid guideline for resuscitation and maintenance*. 2018. <https://www.srft.nhs.uk/EasysiteWeb/getresource.axd?AssetID=13959&type=full&servicetype=Inline>. Pristupljeno 10. 5. 2020.
 50. Ifie E, Oyibo SO, Joshi H, Akintade O. Symptomatic hypophosphataemia after intravenous iron therapy: an underrated adverse reaction. *Endocrinol Diabet Metab Case Rep* 2019;2019(1):19–0065. 3.
 51. Ammouri W, Harmouche H, Alaoui M, Tazi ZM, Maamar MM, Adnaoui M. Gayet –Wernicke encephalopathy in non alcoholic patients: A serious Complication. *J Rare Dis Res Treat* 2016;1(2):59–63.