



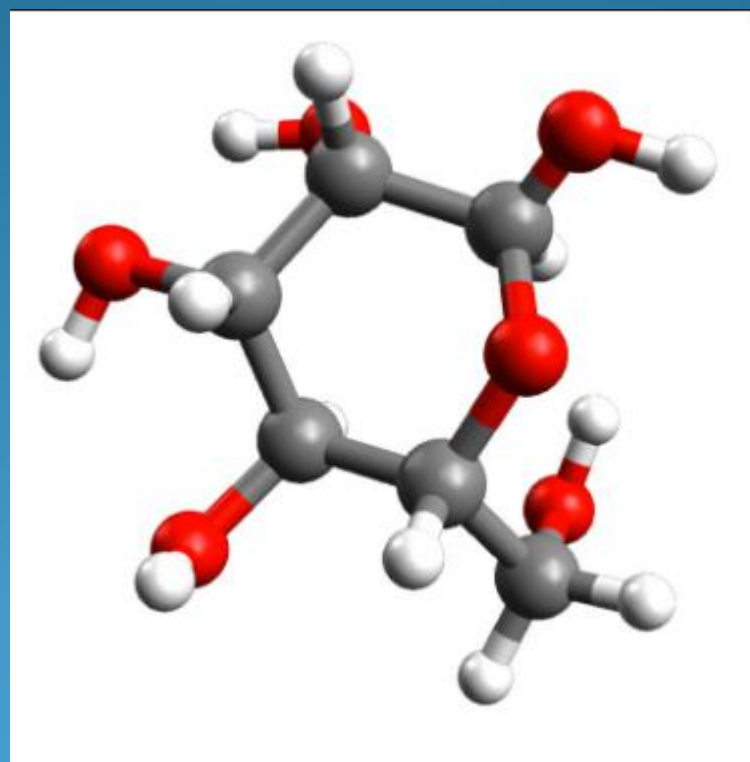
XI congresso nazionale

simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018

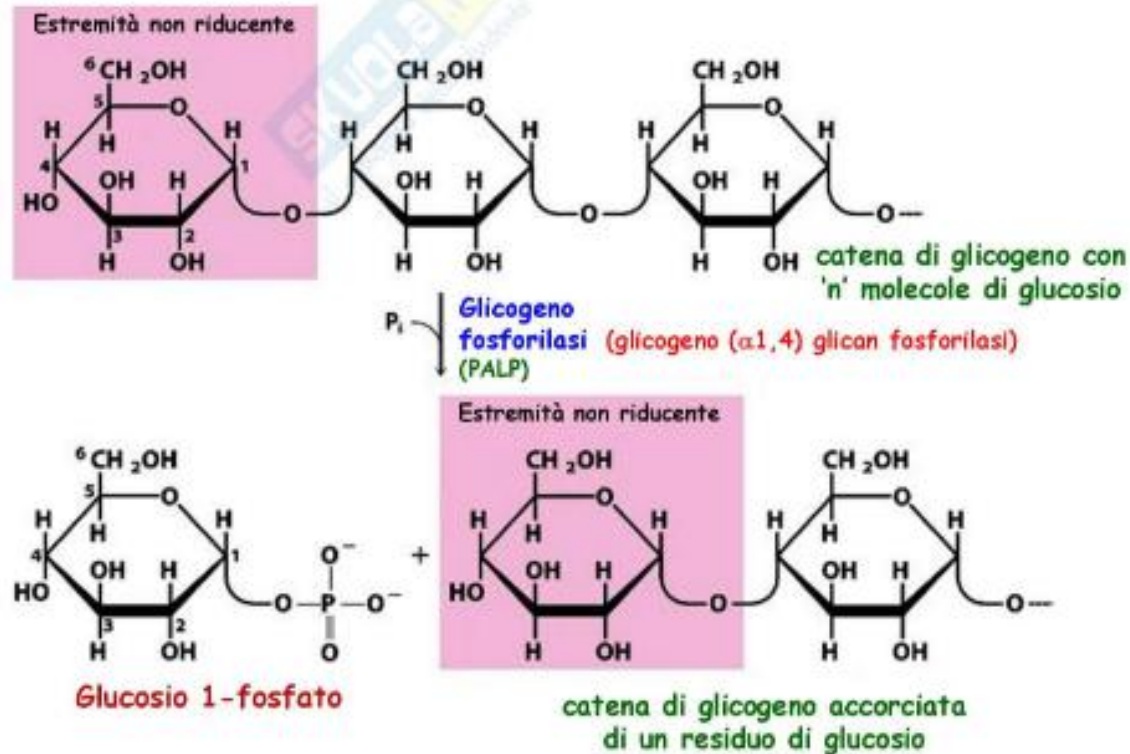
SINDROME DA REFEEDING

Clemente Giuffrida

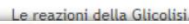


Periodo post assorbimento: 4 ore dopo l'ultimo pasto

Meccanismo di reazione della glicogeno fosforilasi



Nel periodo postassorbimento si assiste ad una progressiva accentuazione della glicogenolisi epatica, necessaria per far fronte al calo glicemico e rifornire di glucosio i tessuti extraepatici.



o di Krebs

The diagram illustrates the metabolic pathway of the Citric Acid Cycle (Ciclo di Krebs) and its connection to glycolysis and the mitochondrion.

Glycolysis and Pyruvate:

- GLICOLISI (Glicolisi):** Glucose (Glucosio) is converted to Pyruvate (Piruvato).
- PIRUVATO:** The chemical structure of Pyruvate is shown: $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{COO}^-$.
- MITOCONDRIO:** An illustration of a mitochondrion with the text: "L'ossidazione del piruvato e il ciclo dell'acido citrico avvengono nella matrice mitocondriale."

Ossidazione del Piruvato:

- OSSIDAZIONE DEL PIRUVATO:** The pyruvate is oxidized to Acetyl-CoA, with the release of CO_2 and the formation of NADH + H^+ . The reaction is coupled with the oxidation of Coenzyme A (CoA) to Acetyl-CoA.
- Acetil-CoA:** The chemical structure of Acetyl-CoA is shown: $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CoA}$.

Ciclo di Krebs:

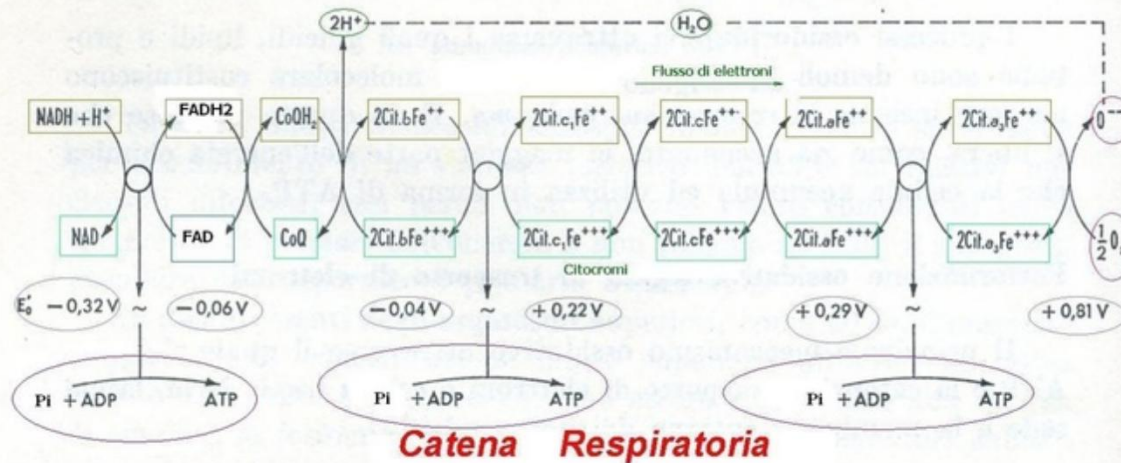
- 1. Il piruvato viene ossidato ad acetato, con formazione di NADH + H^+ e rilascio di CO_2 . L'acetato si combina con il coenzima A, formando acetil-CoA, il costituente del ciclo di Krebs.**
- 2. Il gruppo acetico (a due atomi di carbonio) e l'ossalato (a quattro atomi di carbonio) si combinano formando il citrato, un composto a sei atomi di carbonio. Energia necessaria viene fornita dal distacco del coenzima A.**
- 3. Il citrato si riarrangia a formare il suo isomero, l'isocitrato.**
- 4. L'isocitrato viene ossidato ad α -chetoglutarato, producendo NADH + H^+ e CO_2 .**
- 5. L' α -chetoglutarato viene ossidato a succinato, con formazione di NADH + H^+ e CO_2 ; questo passaggio è quello identico all'ossidazione del piruvato.**
- 6. Il succinato viene ossidato a fumarato, con formazione di FADH₂.**
- 7. Il fumarato reagisce con l'acqua, formando malato.**
- 8. Il malato viene ossidato a ossalacetato, con la formazione di NADH + H^+ . L'ossalacetato può ora reagire con l'acetil-CoA e rientrare nel ciclo.**

Chemical Structures:

- Ossalacetato:** $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{COO}^-$
- Citrato (acido citrico):** $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$
- Isocitrato:** $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$
- α -chetoglutarato:** $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{COO}^-$
- Succinato:** $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$
- Succinil-CoA:** $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_5\text{CoA}$
- Fumarato:** $\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_4$
- Malato:** $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_5$

Legend:

- 1** NAD⁺ → NADH + H⁺
- 2** FAD → FADH₂
- 3** CoA → CoA-SH
- 4** H₂O → H₂O
- 5** H₂O → H₂O
- 6** H₂O → H₂O
- 7** H₂O → H₂O
- 8** H₂O → H₂O

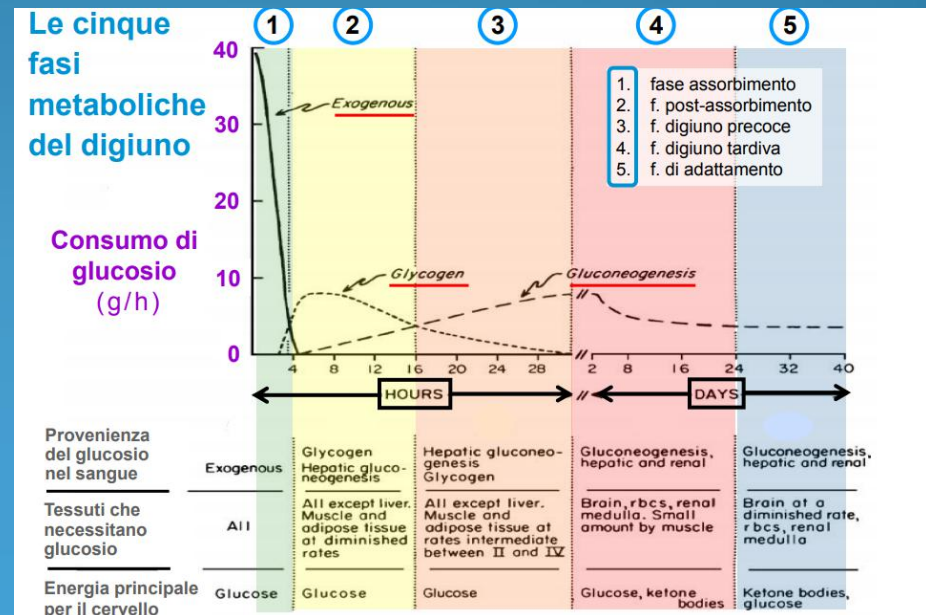


Digiuno di breve durata. Nelle prime 24 ore di privazione alimentare, il metabolismo è sostenuto dall'ossidazione dei trigliceridi e del glucosio depositato nel fegato sotto forma di glicogeno.

Il Glucosio viene destinato soprattutto al cervello e ai tessuti anaerobici come i globuli rossi che, per "sopravvivere", hanno assoluto bisogno di glucosio (non possono, infatti, utilizzare gli acidi grassi a scopo energetico).

Digiuno di breve durata. Nelle prime 24 ore di privazione alimentare, il metabolismo è sostenuto dall'ossidazione dei trigliceridi e del glucosio depositato nel fegato sotto forma di glicogeno.

Il Glucosio viene destinato soprattutto al cervello e ai tessuti anaerobici come i globuli rossi che, per "sopravvivere", hanno assoluto bisogno di glucosio (non possono, infatti, utilizzare gli acidi grassi a scopo energetico).

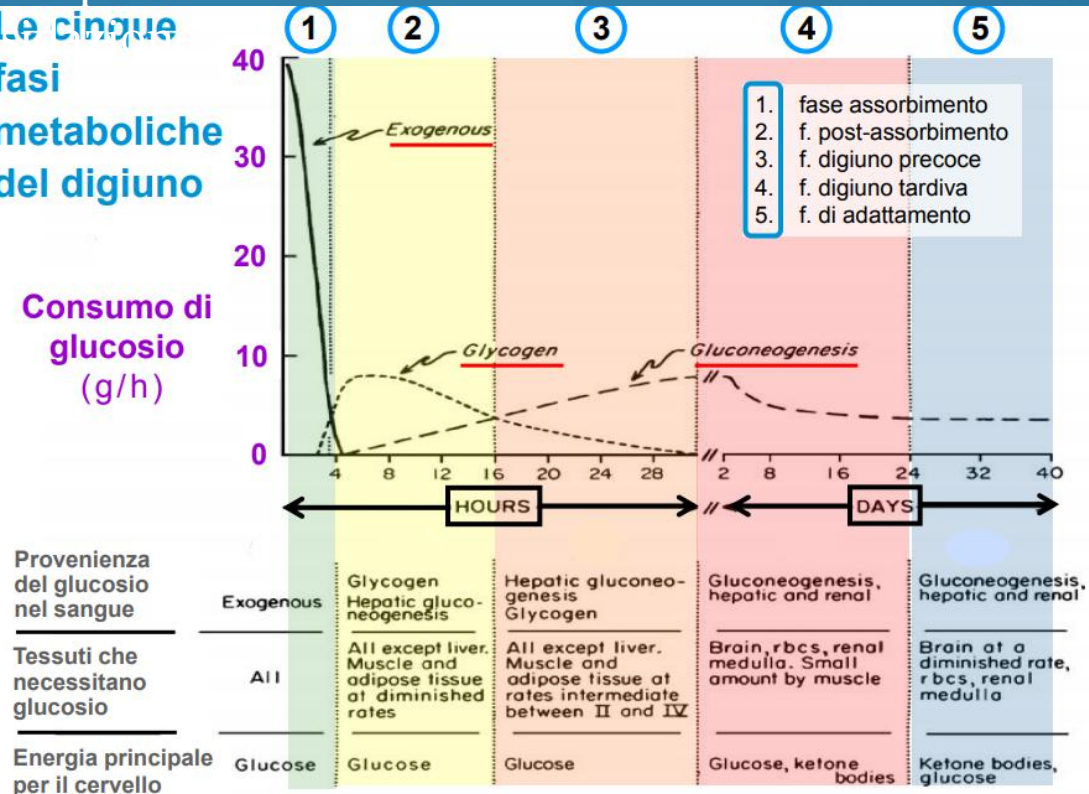


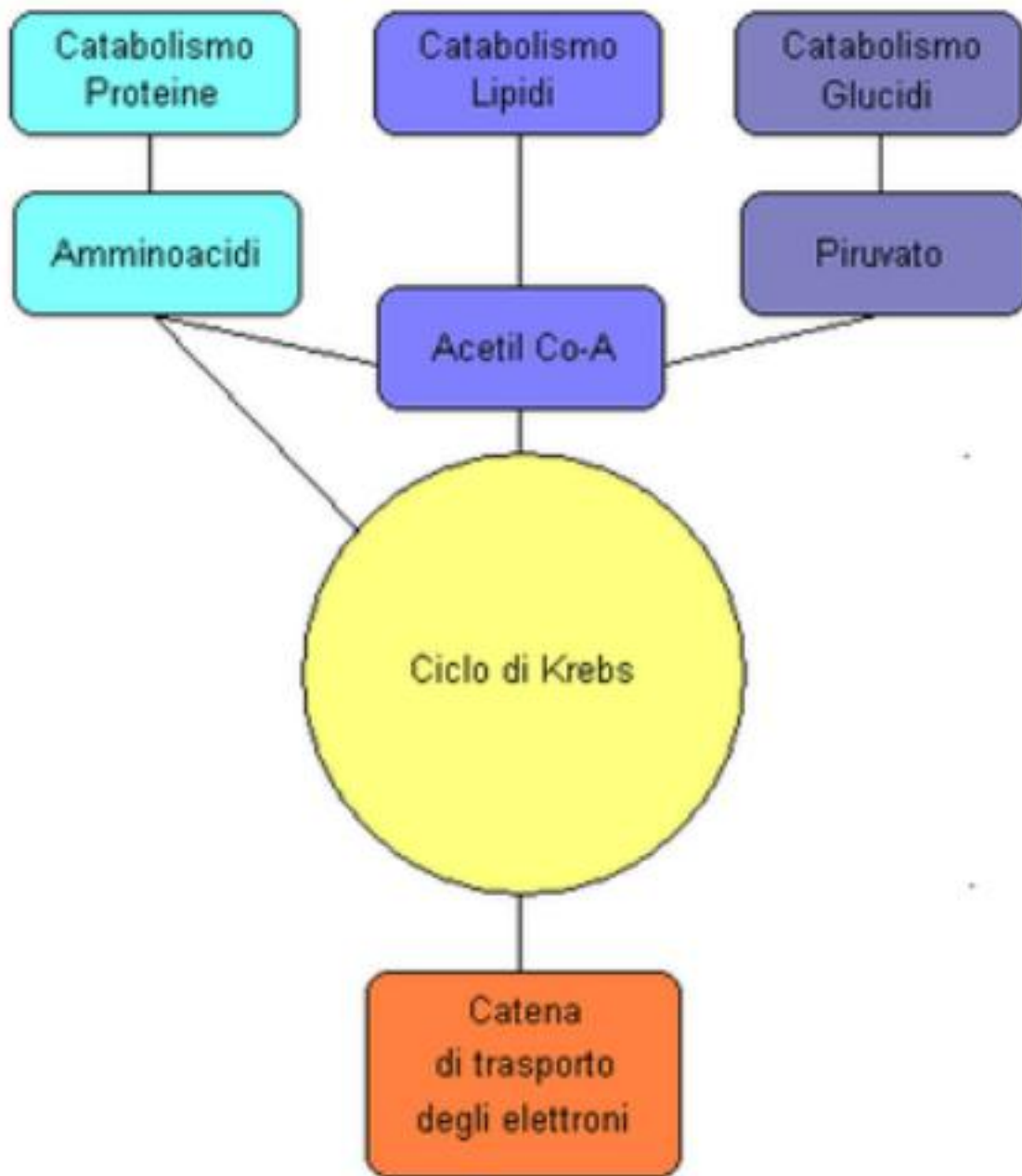
Digiuno di media durata. Qualora la privazione alimentare si prolunghi oltre le 24 ore e sino a 24 giorni

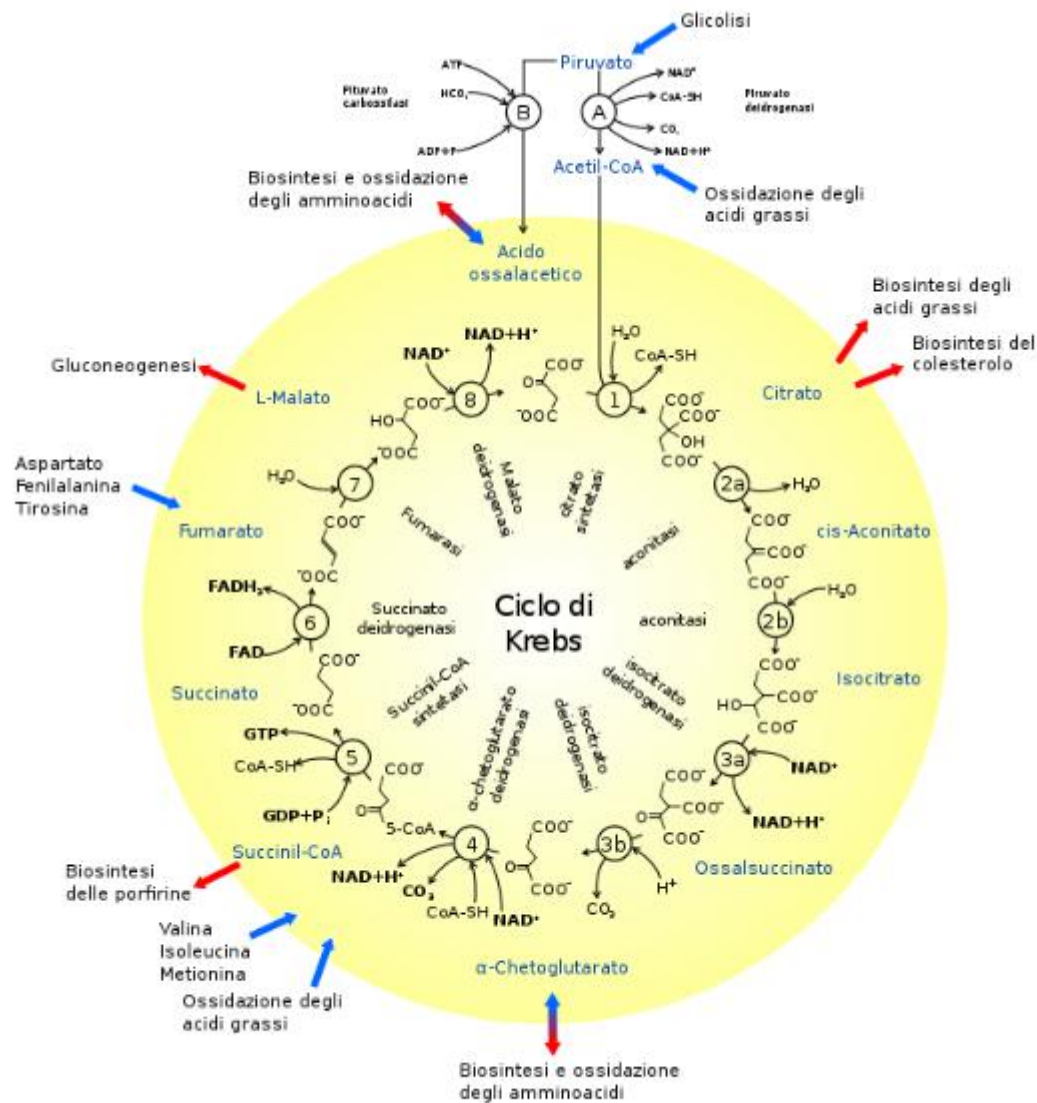
Inizia la gluconeogenesi. Gli amminoacidi necessari a soddisfare tale processo derivano dalla degradazione delle proteine muscolari. Quando la produzione di glucosio è inferiore a 100 g die, la produzione di corpi chetonici dalla chetogenesi serve anche per il metabolismo cerebrale, gli altri tessuti, nel tentativo di conservare glucosio per il cervello utilizzano la beta ossidazione lipidica

Le cinque fasi metaboliche del digiuno

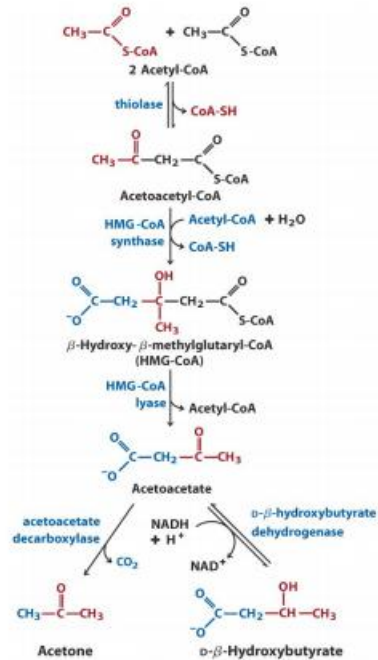
Consumo di glucosio (g/h)





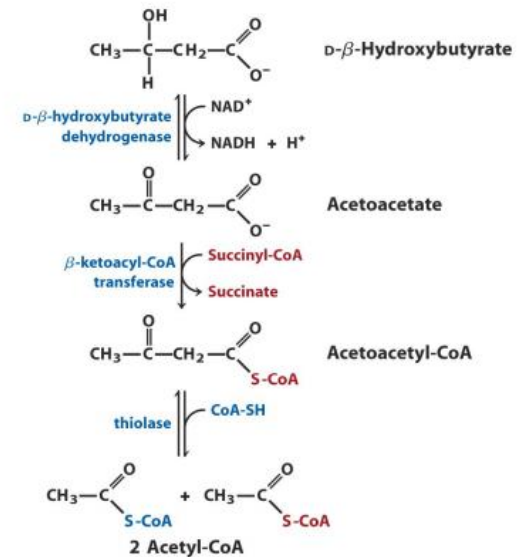


Produzione dei corpi chetonici (matrice mitocondriale delle cellule epatiche)

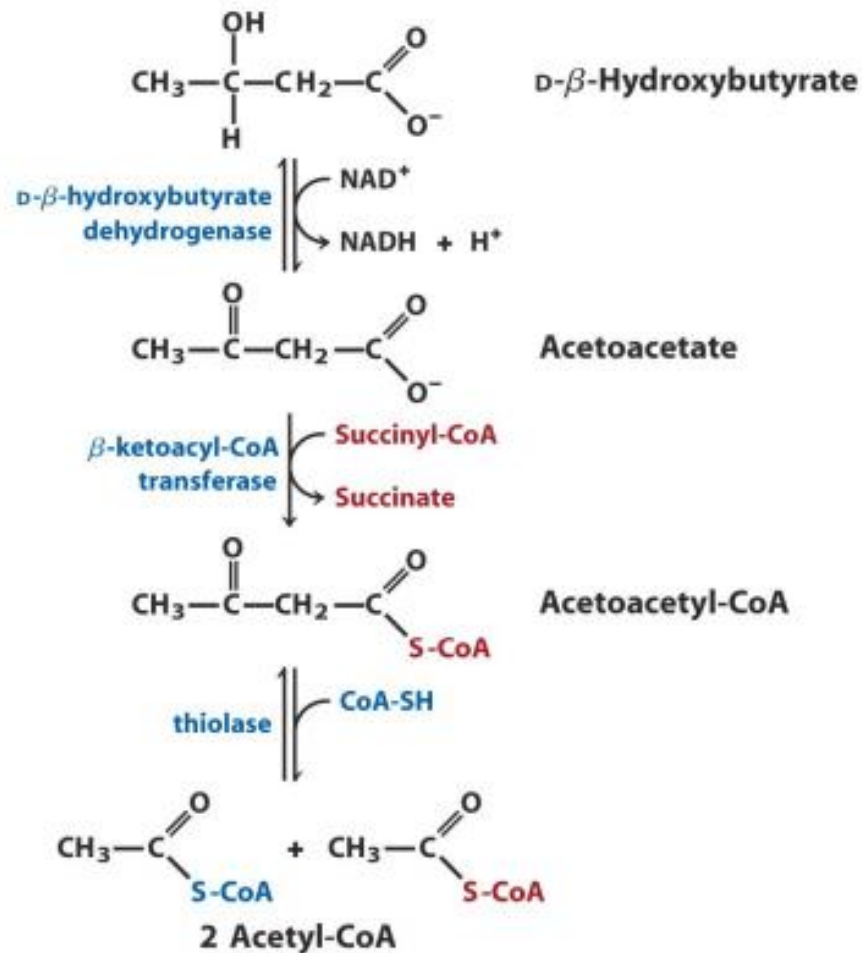


L'enzima D-β-idrossibutirrato deidrogenasi è specifico per lo stereoisomero D. Non agisce sugli L-idrossiacilCoA (substrati per la L-idrossiacilCoA deidrogenasi), intermedi della β-ossidazione degli acidi grassi.

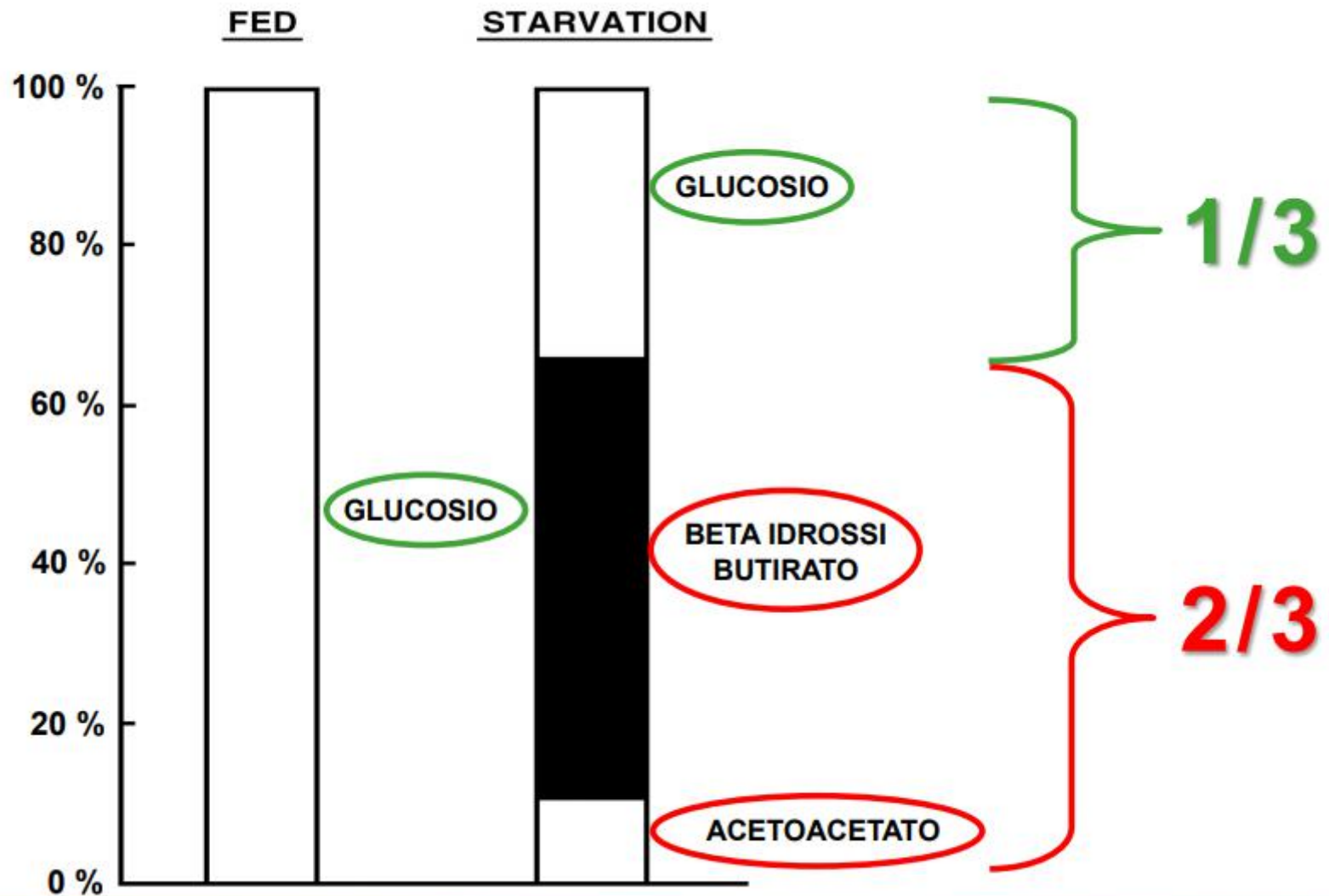
L'idrossibutirrato può essere utilizzato come fonte di energia:



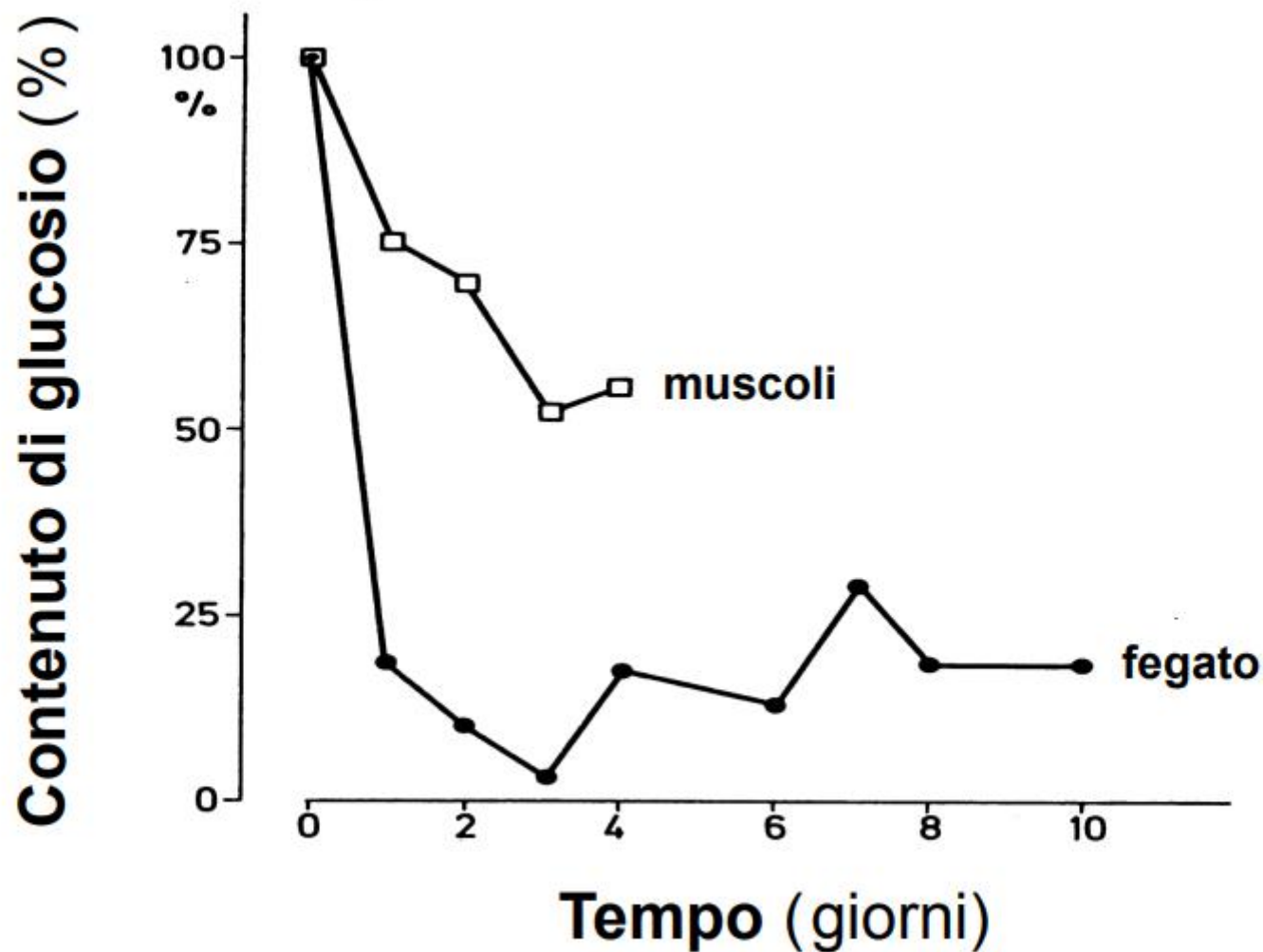
L'idrossibutirrato può essere utilizzato come fonte di energia:



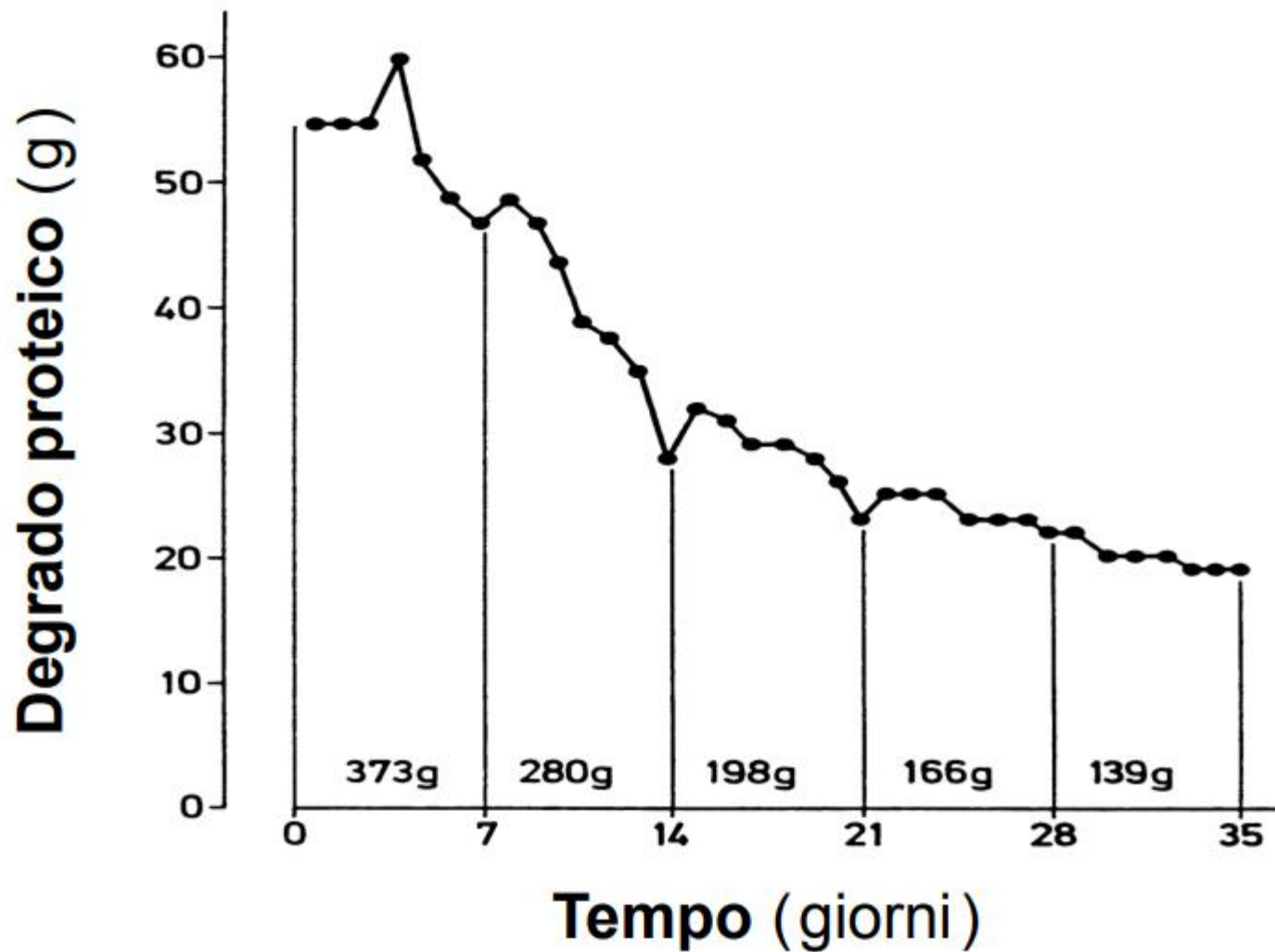
Apporto energetico al cervello durante il digiuno



Declino glucosico durante il digiuno

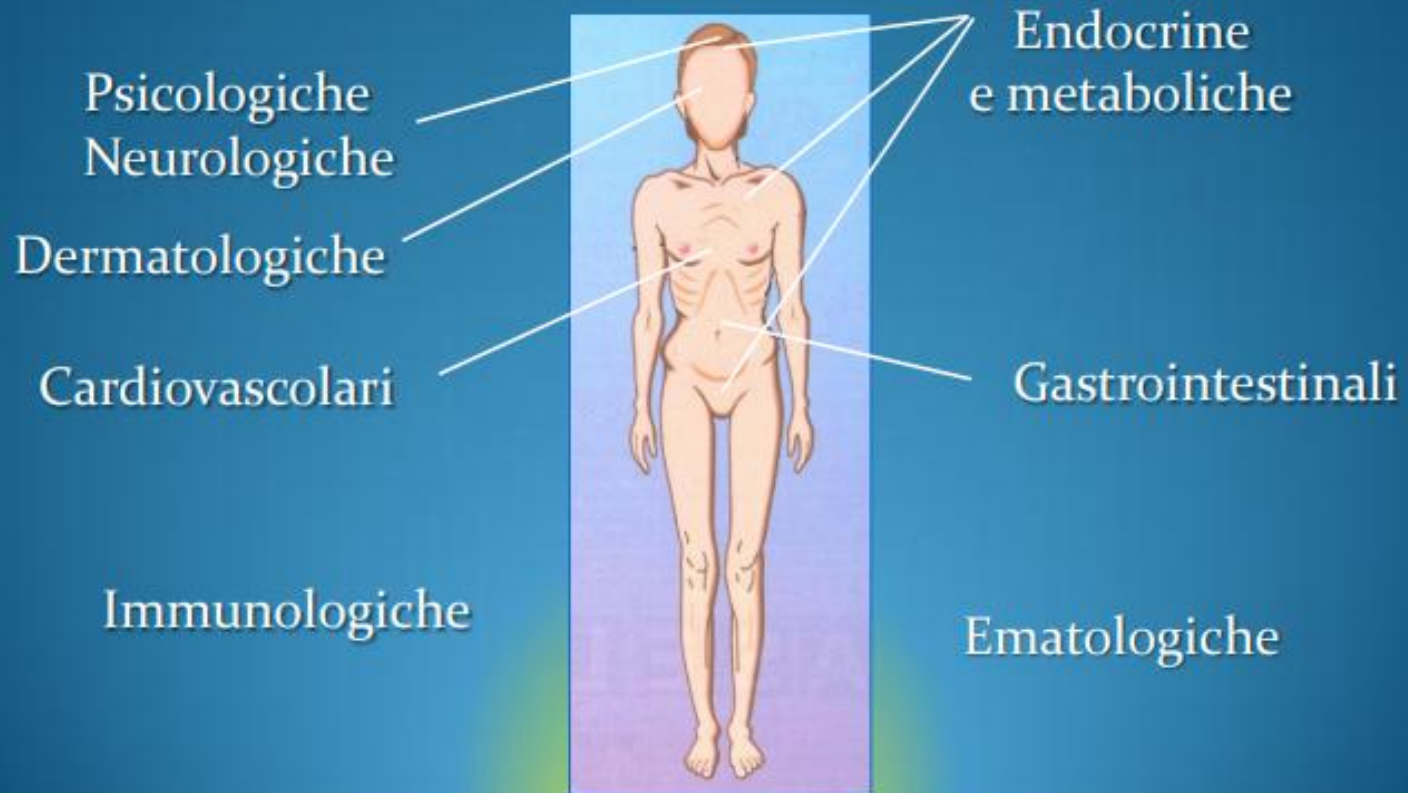


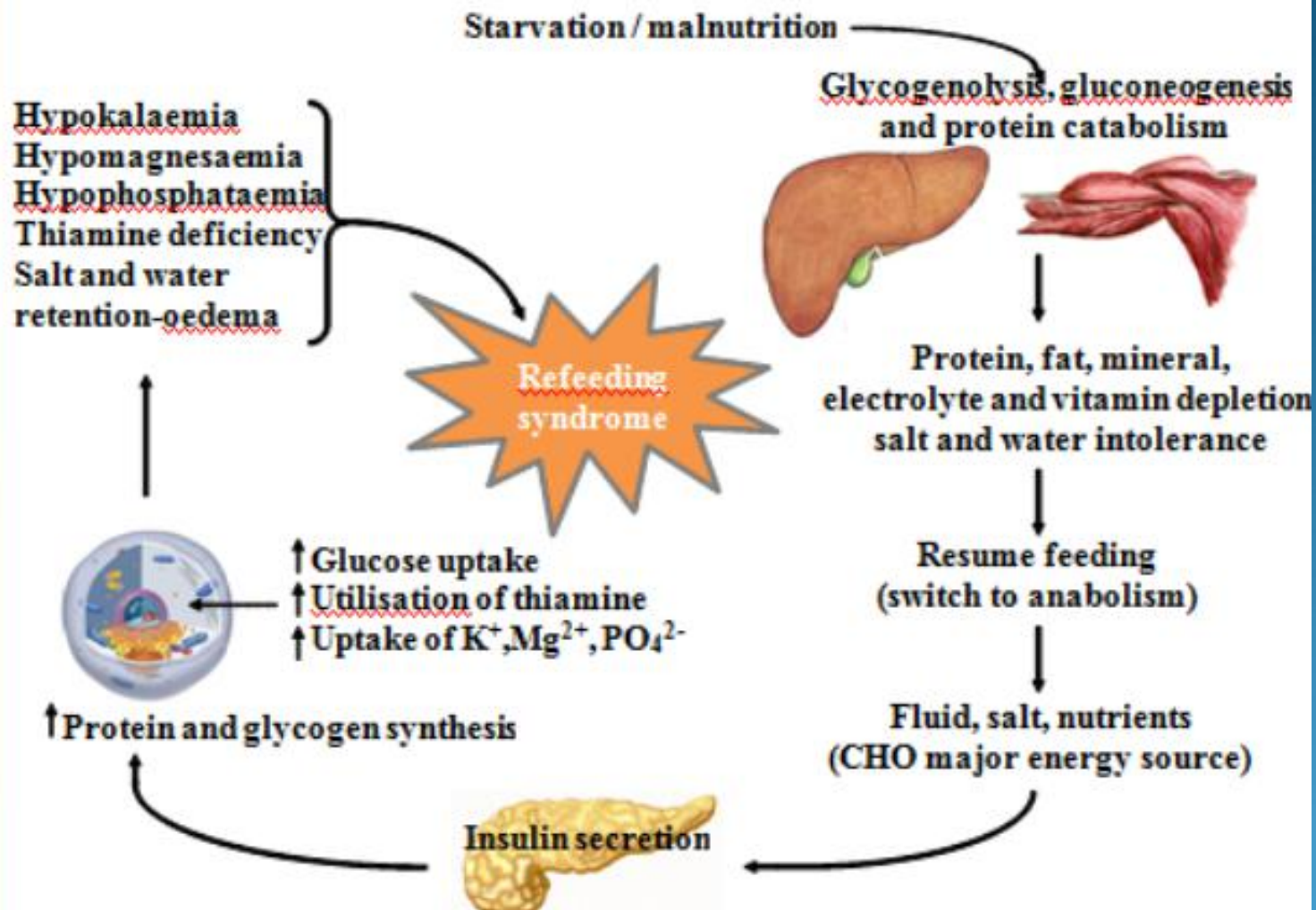
Mobilizzazione delle proteine durante il digiuno



La s. da refeeding può verificarsi in soggetti malnutriti durante la fase di rialimentazione se questa è inadeguata per quantità e qualità

CONSEGUENZE PSICONUTRIZIONALI DELLA SEMISTARVATION E DEI COMPORTAMENTI ELIMINATORI ADOTTATI





Chronic malnutrition
Prolonged fast

↓ Insulin
↑ Glucagon
↑ Cortisol

Glycogenolysis
Gluconeogenesis
Protein catabolism

Depletion of electrolytes,
proteins, fats, minerals,
vitamins

Refeeding

Insulin secretion

Hypophosphataemia
Hypokalaemia
Hypomagnesaemia
Thiamine deficiency
Sodium and water
retention

↑Glucose uptake
↑Uptake of Phosphorus,
Magnesium and Potassium
↑Thiamine use

↑Proteins and
glycogen
synthesis

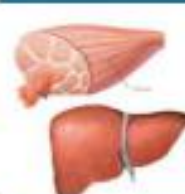
RFS

Convulsions, delirium,
ataxia, Wernicke's
Encephalopathy

Hypotension, Arrhythmias,
Heart Failure

Renal failure, Paralytic ileus,
Anaemia, hyperglycaemia

Peripheral oedema,
paraesthesia,
Fasciculation,
Rhabdomyolysis



CARATTERISTICHE PRINCIPALI DELLA SINDROME DA REFEEDING

- ✓ alterato equilibrio idrico
- ✓ alterato metabolismo glucosio
- ✓ deficit vitaminico (B_1)
- ✓ ipofosforemia
- ✓ ipomagnesemia
- ✓ ipokaliemia



È una sindrome potenzialmente fatale
per soggetti malnutriti
caratterizzata da bruschi spostamenti
di fluidi ed elettroliti

in primis da “ipofosforemia”

con conseguenti alterazioni metaboliche

Pazienti ad alto rischio di sindrome da refeeding

- Pz anoressia nervosa
- Pz cronico alcolismo
- Pz oncologici
- Pz post intervento chirurgico
- Anziani defedati (comorbilità)
- Malnutrizione cronica
- Digiuno prolungato o diete ipocaloriche marcate
- Obesità grave con importante calo ponderale
- Digiuno > 7 gg in pz sottoposti a stress
- Sindrome da malassorbimento

Criteri **linee guida Nice** per identificare soggetti ad **elevato rischio** di sindrome da refeeding

UNA O PIÙ CARATTERISTICHE

- IMC < **16 Kg/m²**
- Perdita involontaria peso > **15%** nei precedenti 3 – 6 mesi
- Scarsa o nulla assunzione cibo per più 10 giorni
- Livelli bassi di K, P, Mg prima di iniziare rialimentazione

SINDROME DA REFEEDING COMPLICANZE

Cardio respiratorie aritmia – tachicardia
scompenso → edema polmonare
morte improvvisa

Neurologiche - muscolari

- astenia
- parestesie
- tremori
- atassia
- mialgia → rabdomiolisi
- Encefalopatia di Wernicke
- Sindrome di Korsakoff

SINDROME DA REFEEDING

ALTERAZIONI DEL BILANCIO IDRO-ELETTROLITICO

Insufficienza cardiaca,
disidratazione o sovraccarico
insufficienza renale prerenale



MORTE IMPROVVISA

SINDROME DA REFEEDING

Prevalente uso glucosio



Espansione extracellulare
Bilancio positivo Na

Prevalente uso proteine e lipidi



Bilancio negativo Na



Disidratazione ipertonica
Acidosi metabolica



SINDROME DA REFEEDING

ALTERATO METABOLISMO GLUCOSIO

Dosi elevate glucosio
somministrato



iperglicemia



Coma iperosmolare non chetonico
Chetoacidosi - diuresi osmotica



SINDROME DA REFEEDING

DEFICIT TIAMINA

COFATTORE IN VARIE ATTIVITÀ ENZIMATICHE
es. TRANCHETOLASI

S. Wernicke Alterazioni oculari, confusione, atassia,
coma

S. Korsakov Perdita memoria recente, confabulazione



SINDROME DA REFEEDING

IPOFOSFOREMIA < 3 mg/dl

Funzionalità
muscolatura
cardiomiopatia



miopatia

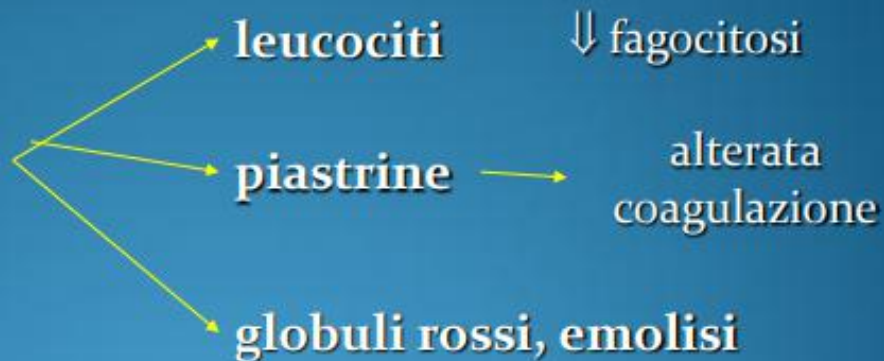
rabdomiolisi

alterata contrattilità
muscolo
diaframmatico

SINDROME DA REFEEDING

IPOFOSFOREMIA < 3 mg/dl

Alterata
funzionalità



S. neurologiche: crisi epilettiche,
parestesie



SINDROME DA REFEEDING

IPOKALIEMIA

($< 3 \text{ mmol/l}$)

aritmie cardiache, ipotensione

arresto cardiaco,

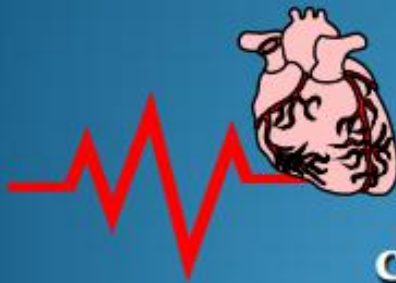
ileo paralitico, stitichezza



SINDROME DA REFEEDING

GRAVE IPOMAGNESEMIA

< 0,50 mmol)



aritmie cardiache
tremori, parestesie,
crisi tetaniche, irritabilità



SINDROME DA REFEEDING

TRATTAMENTO

Linee guida Nice 2006

- ° Iniziare 10 kcal/Kg/die
- ° In 4-7 gg, coprire fabbisogno o superarlo

- ° Ristabilire il volume circolatorio

somministrare immediatamente 200-300 mg vit. B

- ° **supplementare per os, o enterale, o parenterale**

K , PO₄ , Mg

Aspen 2009

- ° **Rimpiazzare ancora prima di rialimentazione elettroliti e minerali**
- ° Supporto nutrizionale 25% del fabbisogno stimato entro 3-5 giorni

RACCOMANDAZIONI PER EVITARE LA SINDROME DA REFEEDING

IDENTIFICARE I PAZIENTI A RISCHIO



1. conoscerla e tenerla presente
2. individuare e “correggere” le alterazioni elettrolitiche prima di iniziare qualsiasi trattamento nutrizionale
3. somministrare prima iniziare e quotidianamente vitamine B

RACCOMANDAZIONI PER EVITARE LA SINDROME DA REFEEDING

- **Prophylactic supplements**

-

P: 0.5–0.8 mmol/kg/day

K: 1–3 mmol/kg/day

Mg: 0.3–0.4 mmol/kg/day

NA: 1 mmol/kg/day (restricted)

-

IV fluids-Restricted, maintain “zero” balance

- **Thiamine + vitamin B complex 30 minutes prior to feeding**

Management della SDR

MISURE TERAPEUTICHE **GIORNI 1-3**

Energia	10-15 kcal / kg / d (50-60% carboidrati, 30-40% grassi e 15-20% proteine)
Elettroliti	supplementazione profilattica: PO ₄ 0.5-0.8 mmol/kg/d K 1.0-2.2 mmol/kg/d Mg 0.3-0.4 mmol/kg/d
Liquidi	20-30 ml/kg/d, restrizione sodio <1 mmol/kg/d
Micronutrienti	200-300 mg tiamina IV o PO prima della rialimentazione, nel proseguo giornalmente vitamine 200% DRI elementi traccia 100% DRI, ⊗ sostituzione ferro
Laboratorio	PO ₄ , K, Mg, Glukose, Ca, Na giornalmente
Clinica	BD, P, Biox, stato idrico, sis. cardiopolmonare, peso

Management della SDR

MISURE TERAPEUTICHE **GIORNI 4-6**

Energia	15-20 kcal / kg / d (50-60% carboidrati, 30-40% grassi e 15-20% proteine)
Elettroliti	supplementazione degli elettroliti → livello sierico: PO ₄ <0.6 mmol/l ⇒ 30-50 mmol durante 12 h K <3.5 mmol/l ⇒ 20-40 mmol durante 12 h Mg <0.5 mmol/l ⇒ 2-4 g MgSO ₄ durante 12 h
Liquidi	25-30 ml/kg/d, bilancio idrico = 0
Micronutrienti	vitamine 200% DRI, elementi traccia 100% DRI, ⊖ sostituzione ferro
Laboratorio	PO ₄ , K, Mg, 2x/settimana, più tardi 1x/settimana
Clinica	stato idrico, sistema cardiopolmonare, peso



GRAZIE