

**Univerzita Karlova**

**1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

Změny koncentrace glukózy při léčbě farmakorezistentní epilepsie ketogenní dietou

MUDr. Klára Brožová

2024

## **Doktorské studijní programy v biomedicině**

*Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky*

Studijní program: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Školící pracoviště: Neurologická klinika, 1. LF UK Praha

Školitel: prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty UK.

# OBSAH

<b>ABSTRAKT/ABSTRACT.....</b>	<b>5/6</b>
<b>1 ÚVOD .....</b>	<b>7</b>
1.1 Definice epilepsie .....	7
1.2 Farmakoresistentní epilepsie .....	7
1.3 Ketogenní dieta.....	7
1.3.1 Podstata, historie a vývoj KD.....	7
1.3.2 Vliv KD na metabolismus glukózy a ketolátek.....	8
1.3.3 Ketolátky a glykemie u epilepsie.....	8
<b>2 HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE .....</b>	<b>10</b>
2.1 Část práce I.....	10
2.2 Část práce II.....	10
<b>3 MATERIÁL A METODIKA.....</b>	<b>11</b>
3.1 Studijní populace .....	11
3.2 Studijní intervence .....	11
3.3 Sledované biochemické parametry .....	11
3.3.1 Kontinuální monitorace glykemie .....	11
3.3.2 Ketolátky .....	12
3.3.3 Cholesterol a triacylglyceroly .....	12
3.4 Výstupy studie .....	12
3.4.1 První část práce – zahájení KD .....	12
3.4.2 Druhá část práce – období 12 týdnů po zahájení KD .....	12
3.5 Definice .....	13
3.6 Statistická analýza.....	13
<b>4 VÝSLEDKY .....</b>	<b>14</b>
4.1 Zahájení ketogenní diety (část práce I).....	14

4.1.1	Analýza celého souboru.....	14
4.1.2	Analýza podle jednotlivých pacientů.....	18
4.2	Ketogenní dieta po 12 týdnech léčby (část práce II) .....	28
<b>5</b>	<b>DISKUSE.....</b>	<b>34</b>
<b>6</b>	<b>ZÁVĚRY.....</b>	<b>40</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURA .....</b>	<b>41</b>
<b>8</b>	<b>SEZNAM PUBLIKOVANÝCH ČLÁNKŮ .....</b>	<b>46</b>
7. 1	Se vztahem k tématu disertace .....	46
7. 2	Bez vztahu k tématu disertace.....	47

## ABSTRAKT

Farmakorezistentní epilepsie (DRE) je definovaná jako stav, kdy se nepodaří dlouhodobě plně kompenzovat pacienta za použití dvou vhodně zvolených antiepileptik v adekvátních terapeutických dávkách, a to v monoterapii nebo kombinované terapii. Jednou z možností léčby DRE je terapie klasickou ketogenní dietou (KD) spočívající ve zvýšeném obsahu tuků a sníženém obsahu sacharidů v dietě.

Je známo, že vedlejším účinkem léčby KD jsou mimo jiné hypoglykemie, ale detailněji nebyly koncentrace glukózy při KTD dosud zkoumány.

Cílem studie bylo měření glykemie v průběhu klasické KD s pomocí kontinuálního monitoru glykemie (CGM) zobrazujícího hodnoty glykemie každých 5 minut. Tento přístroj byl použit u deseti dětských pacientů s farmakorezistentní epilepsií před zahájením terapie KD a při ní (6 dní, 10 hodin a 44 minut měření) a následně u osmi těchto pacientů za 12 týdnů léčby KD (8 dní, 1 hodina a 32 minut měření). K zahájení KD bylo zvoleno postupné navyšování ketogenních poměrů (KP) každý 1 den až do maximálního KP 3,5 : 1.

Střední hodnota glykemie ze všech naměřených hodnot pro běžnou stravu v průběhu zahájení KD byla  $4,84 \pm 0,20$  mmol/l, pro KP 1 : 1 byla  $4,03 \pm 0,16$ , pro KP 2 : 1 byla  $3,57 \pm 0,10$ , pro KP 3 : 1 byla  $3,39 \pm 0,13$  a pro konečný KP 3,5 : 1 byla  $2,79 \pm 0,06$  mmol/l ( $p < 0,001$ ). V průběhu měření byly zachyceny hypoglykemie i v hodnotách  $\leq 2,5$  mmol/l.

Střední hodnota glykemie 12 týdnů po zahájení KD ze všech naměřených hodnot pro poměr sacharidů a tuků 3 : 1 byla  $3,6 \pm 0,14$  a pro poměr 3,5 : 1 byla  $3,01 \pm 0,24$ ; ( $p < 0,001$ ). Pravděpodobnost hypoglykemií byla po 12 týdnech KP nižší než při stejném KP v průběhu jejího zahájení.

### Klíčová slova

Epilepsie, farmakorezistentní epilepsie, ketogenní dieta, koncentrace glukózy, hypoglykemie

## **ABSTRACT**

Pharmacoresistant epilepsy (DRE) is defined as a condition in which the patient fails to fully compensate in the long term using two appropriately chosen antiepileptic drugs in adequate therapeutic doses, either in monotherapy or in combination therapy. One of the treatment options for DRE is the classical ketogenic diet (KD) therapy consisting of an increased fat and reduced carbohydrate diet.

Hypoglycaemia is known to be a side-effect of KD treatment, but glucose concentrations in KD have not been investigated in detail.

The study aimed to measure glucose during conventional KD using a continuous glucose monitor (CGM) displaying glucose values á 5 min. This device was used in ten pediatric patients with pharmacoresistant epilepsy before and at the initiation of KD therapy (6 days, 10 hours, and 44 minutes of measurements) and subsequently in eight of these patients over 12 weeks of KD treatment (8 days 1 hour and 32 minutes of measurements). A gradual increase in ketogenic ratios (KR) was chosen to initiate KD and 1 day up to a maximum KR of 3.5:1.

The mean monitored time per person during the KD initiation was 6 days, 10 hours and 44 minutes. The mean  $\pm$  SD glycemia for the regular diet was  $4.84 \pm 0.20$  mmol/L, for the carbohydrates/fat ratio of 1:1 it was  $4.03 \pm 0.16$ , for the ratio of 2:1 it was  $3.57 \pm 0.10$ , for the ratio 3:1 it was  $3.39 \pm 0.13$  and for the final ratio of 3.5:1 it was  $2.79 \pm 0.06$  mmol/L ( $P < 0.001$ ).

The mean monitored time per person 12 weeks after KD initiation was 8 days, 1 hour and 32 minutes. The mean  $\pm$  SD glycemia for the fat/nonfat ratio of 3:1 was  $3.6 \pm 0.14$  and for the ratio of 3.5:1 it was  $3.01 \pm 0.24$ . The likelihood of hypoglycemia was lower after 12 weeks of KD than with the same KR during its initiation.

### **Keywords**

Epilepsy, pharmacoresistant epilepsy, ketogenic diet, glucose concentration, hypoglycemia

# 1 ÚVOD

## 1.1 Definice epilepsie

Mezinárodní liga proti epilepsii (ILAE) definuje epilepsii jako „*poruchu mozku charakterizovanou trvalou predispozicí ke vzniku epileptických záchvatů a neurobiologickými, kognitivními, psychologickými a sociálními důsledky tohoto stavu.*“ (Fisher et al., 2014). Jde tedy o chronické neurologické onemocnění charakterizované celoživotní dispozicí k opakovaným, většinou neprovokovaným, náhodně přicházejícím epileptickým záchvatům, které jsou symptomem abnormální (excesivní a hypersynchronní) aktivity neuronů mozkové kůry (Vera-González, 2022).

## 1.2 Farmakoresistentní epilepsie

Celkově je farmakologická léčba neúčinná přibližně u 30 % pacientů. Farmakoresistentní epilepsie (DRE) je definovaná jako stav, kdy se nepodaří dlouhodobě plně kompenzovat pacienta za použití dvou vhodně zvolených antiepileptik v adekvátních terapeutických dávkách, a to v monoterapii nebo kombinované terapii (Kwan et al., 2010).

Farmakoresistentní epilepsie má značný dopad na kvalitu života pacientů, často způsobuje pokles kognitivních funkcí a zvyšuje mortalitu a morbiditu. Výzkumy ukazují, že pacienti s farmakoresistentní epilepsií a jejich rodiny často čelí zvýšenému stresu, depresím a úzkostem. Tito pacienti také často zažívají sociální stigmatizaci a problémy v partnerských vztazích. Vzhledem k těmto výzvám je nutné hledat alternativní terapeutické přístupy, mezi něž patří například chirurgická léčba epilepsie, vagová stimulace (VNS) nebo ketogenní dieta (KD) (Ben-Menachem et al., 2023) (Puri et al., 2018).

## 1.3 Ketogenní dieta

### 1.3.1 Podstata, historie a vývoj KD

KD je bezpečný a dobře tolerovaný způsob léčby farmakoresistentní epilepsie u dětí a dospělých. Její indikace by měla být zvažována u všech farmakoresistentních pacientů s vysokou frekvencí záchvatů, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro epileptochirurgickou léčbu (Kossoff et al., 2018). Její podstatou je zvýšený příjem tuků při výrazně omezeném

příjmu sacharidů, příjem bílkovin se stanoví na základě fyziologických potřeb organismu pro danou věkovou kategorii (Freeman et al., 2007).

### **1.3.2 Vliv KD na metabolismus glukózy a ketolátek**

Metabolismus glukózy je komplexní a vysoce regulovaný proces, který je zásadní pro udržení homeostázy energetických zásob v organismu.

Při běžné stravě metabolismus glukózy zajišťuje energetické potřeby organismu. Po konzumaci potravy dochází k trávení sacharidů na jednoduché cukry, přičemž glukóza je hlavním konečným produktem tohoto procesu. Glukóza je následně absorbována ve střevě a transportována do krve, kde její hladina je regulována inzulínem. Inzulín usnadňuje vstup glukózy do buněk, kde je využita v glykolýze a Krebsově cyklu (TCA) pro produkci ATP, což je primární zdroj energie pro buňky. Při dostatečném přísunu glukózy je nadbytečná energie ukládána ve formě glykogenu v játrech a svalech nebo je přeměňována na tuky prostřednictvím lipogeneze (Matouš et al., 2010).

Energetický metabolismus při hladovění nebo KD prochází významnými změnami, které umožňují tělu přizpůsobit se nedostatku sacharidů jako primárního zdroje energie. Tento proces lze rozdělit do několika fází, z nichž každá je charakterizována specifickými metabolickými změnami (Ahmad et al., 2024).

### **1.3.3 Ketolátky a glykemie u epilepsie**

Vztah mezi hladinami  $\beta$ -hydroxybutyrátu (BHB), glykemií a jejich efektem na frekvenci záchvatů u pacientů na ketogenní dietě je komplexní a stále předmětem intenzivního výzkumu. Vyšší hladiny BHB, zejména nad 4 mmol/l, jsou často spojovány s výraznějším snížením frekvence záchvatů (Buchhalter et al., 2017). Nicméně tato korelace není vždy jednoznačná a někteří pacienti mohou zaznamenat zlepšení i při nižších hladinách BHB (Raju et al., 2011). BHB je vyšší u klasické KD, hladina koreluje s poměrem diety. U pacientů na MAD jsou ketony nižší a u pacientů na LGIT jsou obvykle v normě, přesto jsou tyto typy diet u epilepsie také účinné (Sharma et al., 2023).

Mezi hladinami BHB a glukózy v krvi existuje inverzní vztah – s rostoucí hladinou BHB obvykle klesá glykemie. Tento vztah však není vždy lineární a může se značně lišit mezi jednotlivci. Kombinace vyšších hladin BHB (nad 2 mmol/l) a nižší, stabilní glykemie je často spojena s nejlepší kontrolou záchvatů (Martin-McGill et al., b. r.).



Je důležité zdůraznit, že existuje značná individuální variabilita v tom, jaké hladiny BHB a glykemie jsou pro jednotlivé pacienty optimální. Někteří mohou dosáhnout výborné kontroly záchvatů i při relativně nízkých hladinách BHB nebo při vyšší glykemii. Účinnost ketogenní diety na záchvaty může být ovlivněna i dalšími faktory, jako je typ a etiologie epilepsie a věk pacienta (Freeman et al., 2009). Problematice korelace hodnot glykemie či glykemické variability s účinností diety byla zatím věnovaná malá pozornost. Ve studii publikované v roce 2007 variabilita ranní glykemie v průběhu 21 dnů po zahájení KD, výskyt hypoglykemií či hyperglykemií ani typ protokolu zahájení nepredikoval účinnost diety (Bergqvist et al., 2007).

V práci z roku 2021 autoři analyzovali změny v metabolomu cerebrospinální tekutiny u dětských pacientů s epilepsií před a během KD. Výsledky odhalily výraznější metabolickou odpověď na KD u pacientů s optimální klinickou odpovědí (100% redukce záchvatů) ve srovnání s non-respondéry. U optimálních respondérů byly pozorovány signifikantně větší změny v hladinách glukózy a ketonů ( $\beta$ -hydroxybutyrát a acetoacetát) v CSF, zatímco non-respondéři vykazovali signifikantní zvýšení hladin fruktózy a sorbózy. Analýza odhalila změny v širokém spektru lipidů a sacharidů v CSF, přičemž změny byly typicky většího rozsahu u respondérů. Mezi-subjektová analýza potvrdila tyto nálezy. Studie naznačuje, že silnější centrální metabolická odpověď na KD může predikovat lepší protizáchvatový účinek, přičemž variabilita v metabolické odpovědi je pravděpodobně způsobena vrozenými biologickými faktory jednotlivých pacientů (Masino et al., 2021).

Tato zjištění jsou významná, neboť naznačují, že samotná hladina glukózy v krvi, její variabilita a hodnoty BHB nemusejí být spolehlivým prediktorem účinnosti KD. To podporuje komplexnější pohled na mechanismy účinku KD, které pravděpodobně zahrnují více faktorů než jen regulaci glykemie a zvýšenou hladinu BHB.

Je důležité poznamenat, že absence asociace mezi glykemií a odpovědí na KD neznámá, že glykemie není důležitá pro celkový management pacientů na KD. Monitorování glykemie zůstává klíčové pro bezpečnost pacientů, zejména v počátečních fázích diety, kdy může dojít k hypoglykemii.

Tyto výsledky také zdůrazňují potřebu dalšího výzkumu k identifikaci spolehlivých biomarkerů účinnosti KD, které by mohly zahrnovat kombinaci metabolických, genetických a možná i epigenetických faktorů.

## **2 HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE**

Cílem práce je zmapování exkurzí glykemie u dětských pacientů s farmakorezistentní epilepsií KD, a to při jejím zahájení a s odstupem 12 týdnů. První část práce je věnována celkovému hodnocení souboru při zahájení KD a hodnocení jednotlivých pacientů (Brožová et al., 2023; Brožová et al., 20214). Druhá část (výsledky této části nebyly dosud publikovány a jsou v době psaní v recenzním řízení v časopise Scientific Reports) je zaměřena na vyhodnocení období 12 týdnů od zahájení diety a jeho porovnání s obdobím zahájení diety.

### **2.1 Část práce I**

Hypotéza I: Střední hodnota glykemie nalačno bude klesat v souladu se zvyšujícím se KP.

Hypotéza II: V průběhu zahájení KD budou zachyceny hodnoty glykemie  $\leq 2,5$  mmol/l.

Hypotéza III: Rozdíl mezi střední hodnotou glykemie při normální stravě a při maximálním KP (nižší hodnota) bude patrný u většiny pacientů.

### **2.2 Část práce II**

Hypotéza IV: Po 12 týdnech KD se střední hodnoty glykemie vrátí k výchozím hodnotám před zahájením KD.

## **3 MATERIÁL A METODIKA**

Tato monocentrická prospektivní studie byla provedena na Oddělení dětské neurologie Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze v období od 16. května 2019 do 31. srpna 2021.

### **3.1 Studijní populace**

Do studie byly zařazeni pacienti s farmakorezistentní epilepsií mladší 18 let, indikovaní k léčbě KD bez předchozí zkušenosti s touto léčbou. Vylučujícími kritérii studie byly absolutní kontraindikace KD (děti s metabolickými poruchami, které narušují produkci energie z lipidů; stavy, které by mohly ovlivnit hladinu glykemie, jako je diabetes mellitus, porucha glukózové tolerance a hyperacylglycerolemie; nesouhlas zákonných zástupců, non-compliance pacienta či pečovatelů (Kossoff et al., 2018).

### **3.2 Studijní intervence**

Zahájení KD bylo provedeno podle non-fasting protokolu KD s KP, který se postupně den po dni zvyšoval z 1 : 1, 2 : 1, 3 : 1 k 3,5 : 1 (Bergkvist et al., 2005; Kossoff et al., 2018). U osmi dětí byl konečný KP 3 : 1 a u dvou dětí 3,5 : 1 (pacienti č. 3 a č. 8). Individualizovaný KD pro jednotlivé děti byl navržen lékaři, opatrovníky a nutričními specialisty během 2 týdnů před zahájením studie. KD byla zavedena v ambulantním režimu. Všem dětem účastnících se studie byly rovněž prescribovány multivitaminové preparáty a minerální doplňky bez cukru.

### **3.3 Sledované biochemické parametry**

#### **3.3.1 Kontinuální monitorace glykemie**

Kontinuální monitorace glykemie (CGM) započala přibližně 36 hodin před zahájením léčby a probíhala po sedm dní. K monitoraci byl využit systém kontinuálního monitorování glukózy Dexcom™ G4 Platinum CGM System® (Dexcom, Inc.), který měří koncentraci glukózy v intersticiální tekutině podkožní tkáně. Rozsah měření přístroje je 2,2–22,0 mmol/l, systém generuje hodnoty glykemie každých 5 minut.

Od počátku monitorace byl systém CGM „zaslepený“, tedy nezobrazoval naměřené hodnoty. Subjekty měření, rodiče ani personál tedy neviděli hodnoty glykemie během monitorovacího období, nemohli tedy na ně reagovat případným podáním sacharidů v případě naměřených

hypoglykemií. Údaje CGM byly získány po skončení měření pomocí softwaru Dexcom Studio, verze 12.0.2.2.

### **3.3.2 Ketolátky**

Ke stanovení ketonů v krvi byl použit přístroj FreeStyle Optium Neo (Abbott Laboratories), určený primárně ke sledování ketolátek u pacientů s diabetem mellitu 1. typu.

### **3.3.3 Cholesterol a triacylglyceroly**

Analýzy hladin cholesterolu a triacylglycerolů byly prováděny v biochemické laboratoři FTN Praha.

## **3.4 Výstupy studie**

### **3.4.1 První část práce – zahájení KD**

Primárními výstupy první části práce jsou:

- odhady středních hodnot glykemie nalačno a hodnot glykemie získaných během celého sledování v závislosti na konkrétním KP v celém souboru,
- analýza vztahu mezi různými KP a změnou glykemie v celém souboru,
- pravděpodobnost hypoglykemie.

Sekundárními výstupy první části práce jsou:

- odhady středních hodnot glykemie nalačno a hodnot glykemie získaných během celého sledování v závislosti na konkrétním KP u jednotlivých pacientů,
- analýza vztahu mezi různými KP a změnou glykemie u jednotlivých pacientů.

### **3.4.2 Druhá část práce – období 12 týdnů po zahájení KD**

Primárními výstupy druhé části práce jsou:

- odhady středních hodnot glykemie nalačno a hodnot glykemie získaných během celého sledování v závislosti na konkrétním KP v celém souboru,
- srovnání středních hodnot ranních glykemií nalačno při KD s různými maximálními KP při zahájení s hodnotami 12 týdnů po zahájení KD.

Sekundárním výstupem druhé části práce je: pravděpodobnost hypoglykemie.

### 3.5 Definice

Ranní glykemie nalačno byla definována jako glykemie před prvním jídlem v období mezi 5:00 hod. a 6:00 hod. ráno.

Hypoglykemie byla definována jako glykemie  $\leq 3,5$  mmol/l.

### 3.6 Statistická analýza

Glykemická data z CGM byla analyzována pomocí Gaussovského obecného lineárního modelu s cenzorováním. Cenzorování glykemických hodnot vzniká v důsledku občasné přítomnosti neměřitelně nízkých hodnot glykemie, které CGM reportuje jako „ $< 2,21$  mmol/l“. Na rozdíl od většiny dat, u kterých známe přesnou hodnotu glykemie reportovanou přístrojem, je pro data „ $< 2,21$  mmol/l“ známa jen skutečnost, že glykemie byla pod tímto prahem. Jedná se tedy o cenzorování zleva. Zanedbání takových hodnot (či jejich ad hoc nahrazování umělými hodnotami) vede k systematickému vychýlení výsledků. Proto byla analýza založena na korektní maximalizaci věrohodnostní funkce zohledňující cenzorování.

Z pohledu struktury lineárního modelu přitom byly použity:

- ANOVA, jednofaktorová analýza rozptylu pro posouzení vlivu úrovně ketogenního poměru,
- dvoufaktorová analýza rozptylu pro posouzení simultánního vlivu úrovně ketogenního poměru a času od zavedení diety,
- regrese pro podrobné kvantitativní vyhodnocení vlivu ketogenního poměru.

Dále byla použita logistická regrese s ANOVA strukturou prediktoru pro vyhodnocení vlivu ketogenního poměru na pravděpodobnost hypoglykemie.

Rozdělení glykemických hodnot dle skupin daných hodnotou ketogenního poměru bylo dále podrobně zkoumáno neparametricky, s pomocí jádrových odhadů hustot a jejich grafů (což umožnilo zjišťovat komplikované deformace tvaru rozdělení glykemií s ketogenním poměrem) (Kalbfleisch & Prentice, 2002; Wand & Jones, 1995).

Analýza byla provedena v R (R Core Team. R, 2002).

## 4 VÝSLEDKY

### 4.1 Zahájení ketogenní diety (část práce I)

#### 4.1.1 Analýza celého souboru

Do studie bylo zařazeno 10 dětí ve věku od 2 do 18 let (4 dívky) s farmakorezistentní epilepsií (léčenou medikamentózně 1–3 léky). Subjekty byly bez předchozích zkušeností s KD, sedm z nich mělo poruchu intelektu. Všichni pacienti dokončili studijní program. Žádný z pacientů či jejich opatrovníků nehlásil příznaky hypoglykemie.

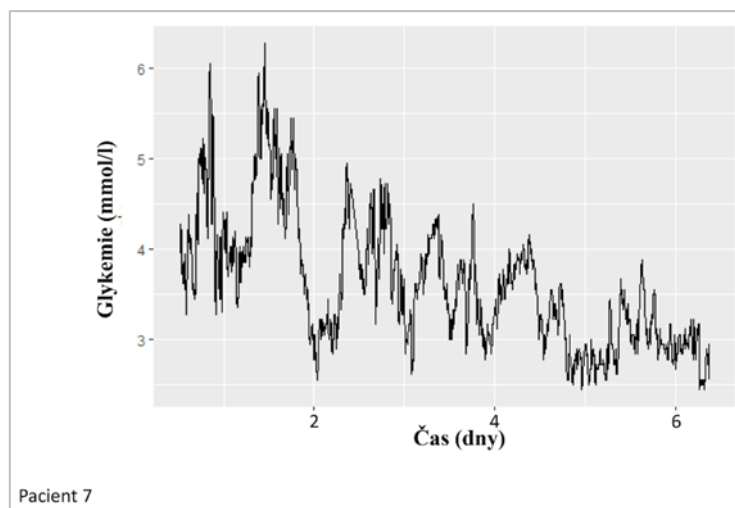
Charakteristiky pacientů jsou uspořádány v Tabulce 1.

**Tabulka 1: Charakteristiky jednotlivých pacientů**

Číslo pacienta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Věk (roky)	6	7	3	9	9	4	2	6	6	9
Hmotnost (kg)	25,5	19,5	13,5	23	27	15,3	13,5	23	15,5	21
Výška (cm)	116	110	94	116	142	103	89	124	104	128
Pohlaví	M	M	F	F	M	F	M	M	M	F
Příjem energie před zahájením studie (kcal/kg/den)	62	72	74	78	62	60	88	107	72	65
Příjem energie během studie (kcal/kg/den)	62	72	62	65	62	59	80	97	66	65
Hodnoty ketonů – maximální dosažená hodnota (mmol/l)	4,5	4,3	4,8	6,2	5,8	4,6	5,8	6,6	6,3	5,3
Hladina cholesterolu v séru (mmol/l)	6,5	5,6	3,5	4,2	4,7	4,8	3,9	5,7	4,6	5,9
Hladina triacylglycerolů v séru (mmol/l)	0,77	1,82	0,92	0,9	0,79	1,57	0,9	0,99	2	1,03

Zdroj: vlastní

Průměrná doba měření na osobu byla 6 dní, 10 hodin a 44 minut. Příklad dynamiky glykemie celého průběhu kontinuální monitorace koncentrace glukózy u jednoho pacienta je zobrazen v Grafu 1.



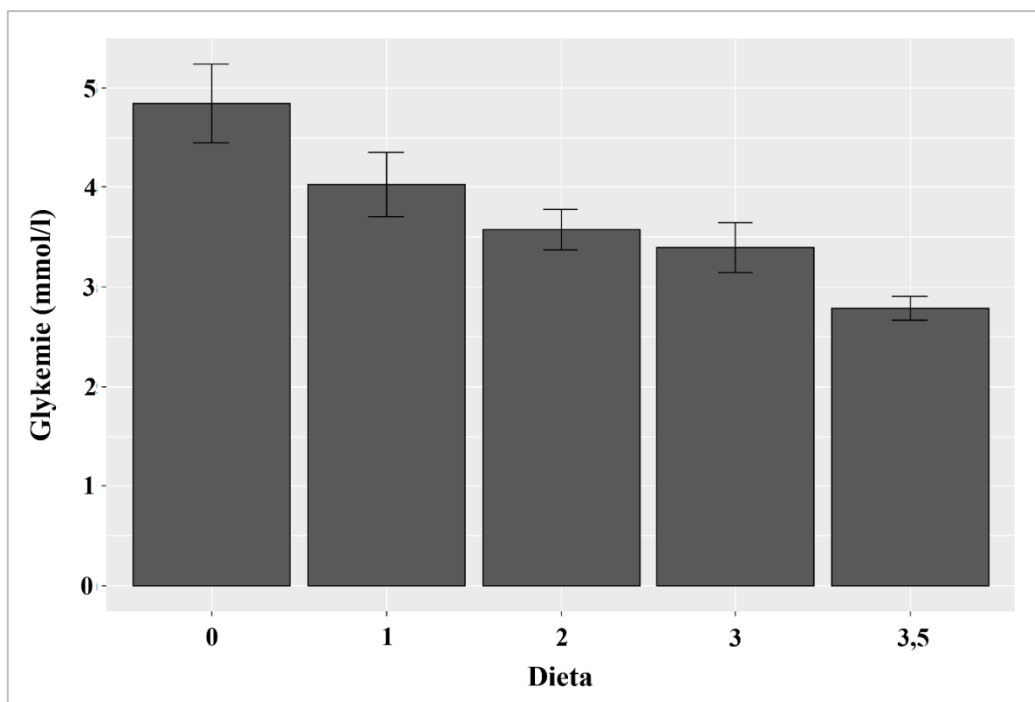
**Graf 1: Příklad záznamu glykemie při měření CGM před zahájením KD a v průběhu jejího zahájení u jednoho z pacientů (konečný ketogenní poměr 3 : 1)**

Zdroj: vlastní

Střední hodnota glykemie ze všech naměřených hodnot pro běžnou stravu byla  $4,84 \pm 0,20$  mmol/l, pro KP 1 : 1 byla  $4,03 \pm 0,16$ , pro KP 2 : 1 byla  $3,57 \pm 0,10$ , pro KP 3 : 1 byla  $3,39 \pm 0,13$  a pro konečný KP 3,5 : 1 byla  $2,79 \pm 0,06$  mmol/l ( $p < 0,001$ ). Výsledky jsou zobrazeny v Grafu 2.

Podíly času stráveného v glykémii  $\leq 3,5$  mmol/l (resp.  $\leq 2,5$  mmol/l) byly: při normální stravě 0,88 % (0,31 %) sledovaného období, při KP 1 : 1 1,92 % (0,95 %), při KP 2 : 1 3,18 % (1,02 %) a při KP 3 : 1 a 3,5 : 1 13,64 % (2,36 %) sledovaného období ( $p < 0,05$ ). Jádrové odhady hustoty pravděpodobnosti glykemie ze všech naměřených hodnot pro jednotlivé poměry KD jsou zobrazeny v Grafu 3.

Střední hodnota glykemie nalačno pro běžnou stravu byla  $4,08 \pm 0,23$  mmol/l, pro KP 1 : 1 byla  $3,4 \pm 0,22$ , pro KP 2 : 1 byla  $3,3 \pm 0,27$ , pro KP 3 : 1 byla  $3,39 \pm 0,16$  a pro konečný KP 3,5 : 1 byla  $3,1 \pm 0,26$  mmol/l ( $p < 0,001$ ). Výsledky jsou zobrazeny v Grafu 4. Jádrové odhady hustoty pravděpodobnosti glykemie nalačno pro jednotlivé poměry KD nebylo pro omezené množství dat možno sestavit.

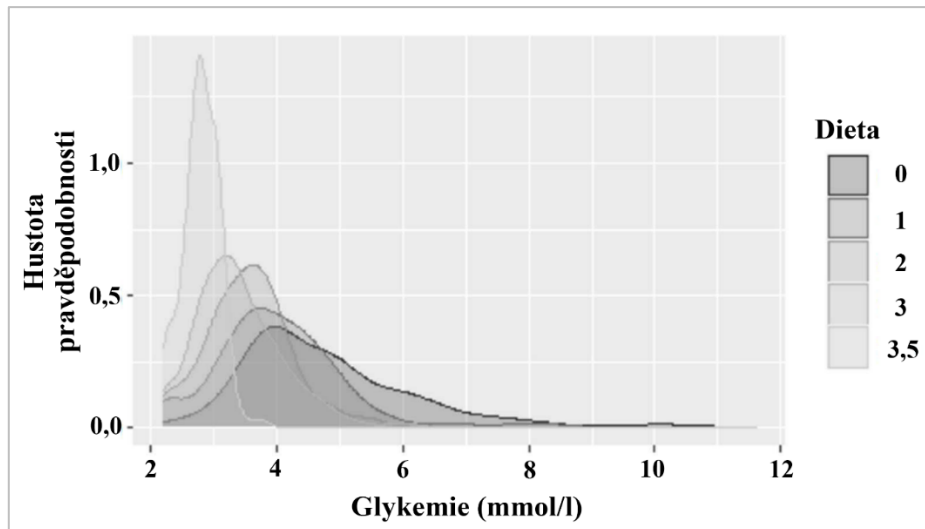


**Graf 2: Střední hodnoty glykemie pro jednotlivé poměry KD všech měřených hodnot**  
Zdroj: vlastní

**Legenda:** KP: Dieta 0 = obvyklá strava, Dieta 1 = 1 : 1, Dieta 2 = 2 : 1, Dieta 3 = 3 : 1, Dieta 3,5 = 3,5: 1

Graf ukazuje odhady středních hodnot glykemie ze všech naměřených hodnot pro různé skupiny s různým poměrem KD. Ty jsou založeny na odhadech metodou maximální věrohodnosti (MLE) zohledňujících cenzorování zleva (tedy nikoli pouze surové údaje, které by v důsledku cenzorování poskytovaly zkreslený obraz). Problém s cenzorováním je vyvolán skutečností, že senzor má spodní práh, pod kterým nehlásí přesnou hodnotu glykemie, ale pouze signalizuje, že glykemie byla pod tímto prahem.



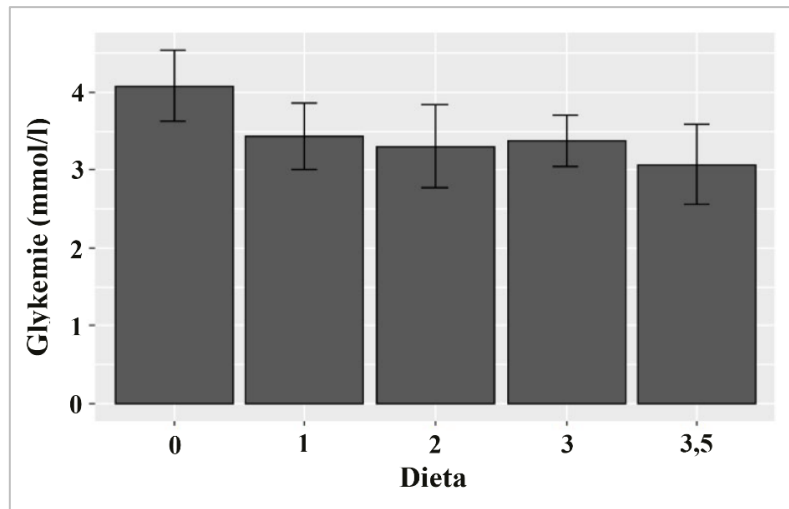


**Graf 3: Jádrové odhady hustoty pravděpodobnosti glykemie ze všech naměřených hodnot pro jednotlivé poměry KD**

Zdroj: vlastní

**Legenda:** KP: Dieta 0 = obvyklá strava, Dieta 1 = 1 : 1, Dieta 2 = 2 : 1, Dieta 3 = 3 : 1, Dieta 3,5 = 3,5 : 1

Graf poskytuje komplexní pohled na pravděpodobnostní rozdělení hodnot glykemie v různých skupinách KD (nikoli pouze na střední hodnoty jako v Grafech 1 a 2). Rozdělení je znázorněno standardním jádrovým odhadem křivky hustoty pravděpodobnosti. Prohlídka grafu umožňuje detailně pozorovat změny v rozložení a tvaru distribuce glykemie (viz např. rostoucí asymetrie – šikmost) s rostoucím poměrem KD.



**Graf 4: Střední hodnoty glykemie nalačno pro jednotlivé poměry KD**

Zdroj: vlastní

**Legenda:** KP: Dieta 0 = obvyklá strava, Dieta 1 = 1 : 1, Dieta 2 = 2 : 1, Dieta 3 = 3 : 1, Dieta 3,5 = 3,5 : 1

Graf ukazuje odhady středních hodnot glykemie nalačno pro různé skupiny s různým poměrem KD. Ty jsou založeny na odhadech metodou maximální věrohodnosti (MLE) zohledňující cenzorování zleva (tedy nikoli pouze surové údaje, které by v důsledku cenzorování poskytovaly zkreslený obraz). Problém s cenzorováním je vyvolán skutečností, že senzor má spodní práh, pod kterým nehlásí přesnou hodnotu glykemie, ale pouze signalizuje, že glykemie byla pod tímto prahem.

#### 4.1.2 Analýza podle jednotlivých pacientů

##### Střední hodnoty glykemie

Střední hodnoty glykemie pro různé KP se pohybovaly od 6,03 (konfidenční interval 95 %) (CI 95 %: 5,92–6,14) mmol/l při běžné stravě po 2,56 (CI 95 %: 2,46–2,66) mmol/l při ketogenním poměru 3,5 : 1 v rámci všech měřených hodnot a od 4,91 (CI 95 %: 4,75–5,06) při běžné stravě po 1,85 (CI 95 %: 1,53–2,17) mmol/l při KP 3,5 : 1 v rámci hodnot měřených nalačno (v období mezi 5:00 hod. a 6:00 hod. ráno). Numerické výsledky středních hodnot glykemie pro různé KP lze nalézt v Tabulce 2 (všechny naměřené hodnoty) a Tabulce 3 (hodnoty naměřené nalačno). Graficky jsou tyto hodnoty zobrazeny v Grafu 5 (všechna data jednotlivých pacientů) a v Grafu 6 (data nalačno z časového období mezi 5:00 hod. a 6:00 hod. ráno).

**Tabulka 2: Odhad střední hodnoty glykemie všech naměřených hodnot pro jednotlivé KP u jednotlivých pacientů a 95% konfidenční interval**

<b>Číslo pacienta</b>	<b>Dieta</b>	<b>Odhad střední hodnoty glykemie</b>	<b>Spodní a horní hranice 95% konfidenčního intervalu</b>	
1	0	5,21	5,13	5,29
1	1	4,40	4,28	4,51
1	2	3,81	3,68	3,94
1	3	3,40	3,32	3,47
2	0	4,73	4,63	4,82
2	1	4,91	4,77	5,05
2	2	3,00	2,87	3,14
2	3	3,21	3,13	3,28
3	0	3,94	3,89	3,98
3	1	3,72	3,68	3,77
3	2	3,42	3,35	3,48
3	3	2,73	2,67	2,79
3	3,5	2,70	2,64	2,76
4	0	4,14	4,07	4,20
4	1	3,27	3,18	3,37
4	2	3,43	3,37	3,48
4	3	2,56	2,46	2,66
5	0	5,19	5,11	5,25
5	1	4,50	4,40	4,59
5	2	3,43	3,34	3,51
5	3	3,61	3,55	3,67
6	0	4,86	4,75	4,97
6	1	3,96	3,83	4,09
6	2	4,10	3,97	4,22
6	3	3,38	3,31	3,45
7	0	4,14	4,09	4,18
7	1	3,85	3,78	3,92
7	2	3,55	3,48	3,61
7	3	3,05	3,00	3,10
8	0	4,74	4,67	4,82
8	1	4,39	4,29	4,48

8	2	3,13	3,03	3,22
8	3	3,05	2,95	3,14
8	3,5	2,86	2,79	2,94
9	0	5,51	5,42	5,60
9	1	3,12	3,00	3,24
9	2	4,10	3,97	4,19
9	3	3,42	3,35	3,50
10	0	6,03	5,92	6,14
10	1	4,61	4,48	4,74
10	2	4,05	3,90	4,19
10	3	4,15	4,07	4,23

Zdroj: vlastní

**Legenda:** KP: Dieta 0 = obvyklá strava, Dieta 1 = 1 : 1, Dieta 2 = 2 : 1, Dieta 3 = 3 : 1, Dieta 3,5 = 3,5 : 1 Tabulka ukazuje odhady středních hodnot všech naměřených hodnot glykemie pro různé skupiny s různým poměrem KD. Ty jsou založeny na odhadech metodou maximální věrohodnosti (MLE) zohledňujících cenzorování zleva (tedy nikoli pouze surové údaje, které by v důsledku cenzorování poskytovaly zkreslený obraz). Problém s cenzorováním je vyvolán skutečností, že senzor má spodní práh, pod kterým nehlásí přesnou hodnotu glykemie, ale pouze signalizuje, že glykemie byla pod tímto prahem.

**Tabulka 3: Odhad středních hodnot glykemie nalačno (mezi 5:00 hod. a 6:00 hod. ráno) pro jednotlivé KP u jednotlivých pacientů a 95% konfidenční interval**

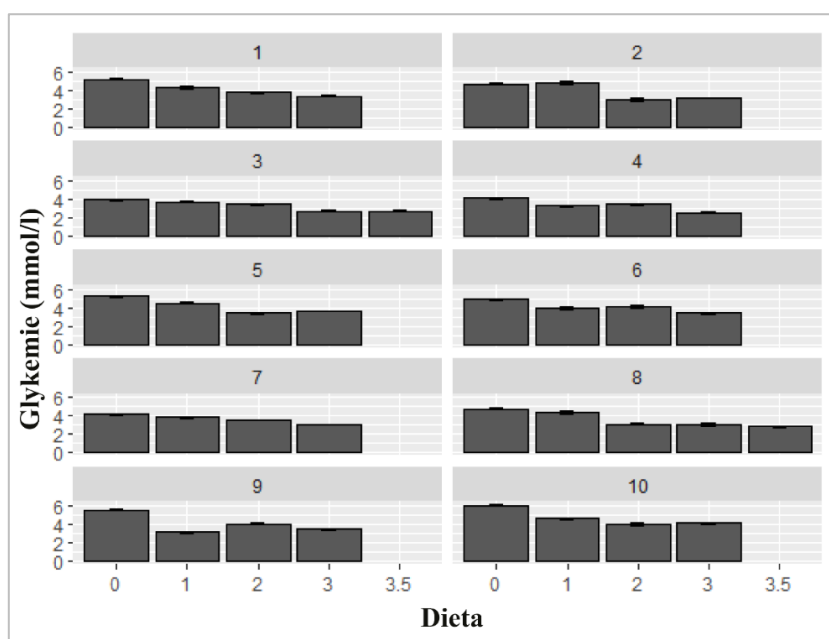
Číslo pacienta	Dieta	Odhad střední hodnoty glykemie	Spodní a horní hranice 95% konfidenčního intervalu	
1	0	3,76	3,07	3,81
1	1	2,68	4,19	2,75
1	2	3,54	2,62	3,61
1	3	3,12	2,03	3,17
2	0	4,57	4,19	4,95
2	1	3,16	2,62	3,70
2	2	2,57	2,03	3,12
2	3	2,92	2,60	3,24
3	0	3,45	3,37	3,53
3	1	3,43	3,35	3,51

3	2	3,90	3,79	4,01
3	3	3,37	3,26	3,48
3	3,5	3,02	2,90	3,13
4	0	3,35	3,16	3,55
4	1	2,72	2,41	3,04
4	2	2,65	2,43	2,88
4	3	2,33	1,99	2,66
5	0	4,12	3,97	4,27
5	1	3,63	3,42	3,84
5	2	3,31	3,10	3,52
5	3	4,36	4,24	4,48
6	0	3,83	3,66	4,00
6	1	4,05	3,90	4,21
6	2	4,15	3,97	4,33
6	3	2,79	2,70	2,88
7	0	3,52	3,41	3,63
7	1	3,78	3,63	3,94
7	2	3,80	3,65	3,96
7	3	2,80	2,70	2,91
8	0	4,10	4,03	4,17
8	1	3,02	2,92	3,12
8	2	NA	NA	NA
8	3	2,81	2,71	2,90
8	3,5	2,68	2,58	2,77
9	0	4,91	4,75	5,06
9	1	1,85	1,53	2,17
9	2	3,83	3,61	4,05
9	3	3,19	3,06	3,31
10	0	4,51	4,37	4,64
10	1	4,31	4,12	4,50
10	2	3,96	3,77	4,16
10	3	3,91	3,80	4,02

Zdroj: vlastní

**Legenda:** KP: Dieta 0 = obvyklá strava, Dieta 1 = 1 : 1, Dieta 2 = 2 : 1, Dieta 3 = 3 : 1, Dieta 3,5 = 3,5 : 1

Tabulka ukazuje odhady středních hodnot glykemie nalačno pro různé skupiny s různým poměrem KD. Ty jsou založeny na odhadech metodou maximální věrohodnosti (MLE) zohledňujících cenzorování zleva (tedy nikoli pouze surové údaje, které by v důsledku cenzorování poskytovaly zkreslený obraz). Problém s cenzorováním je vyvolán skutečností, že senzor má spodní práh, pod kterým nehlásí přesnou hodnotu glykemie, ale pouze signalizuje, že glykemie byla pod tímto prahem.

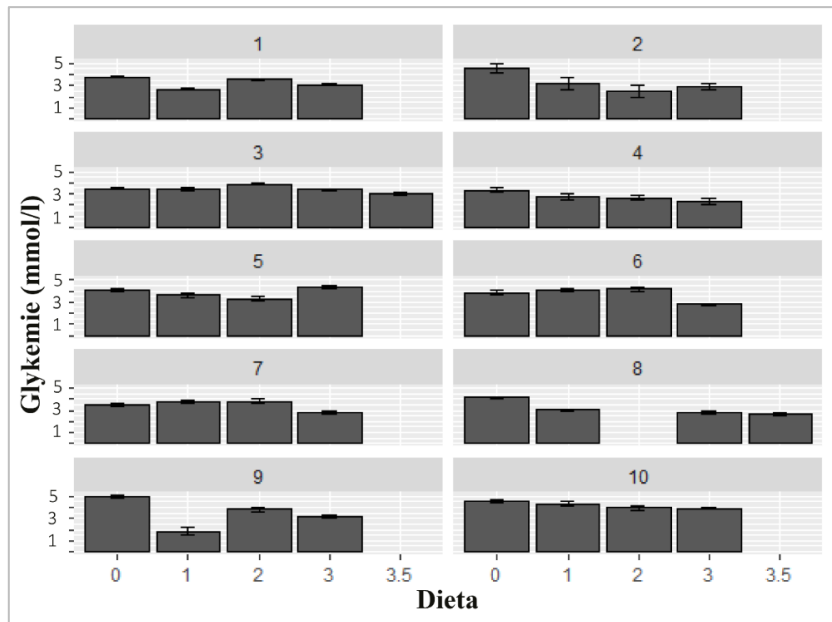


**Graf 5: Střední hodnoty všech naměřených glykemií pro jednotlivé KP u jednotlivých pacientů**

Zdroj: vlastní

**Legenda:** KP: Dieta 0 = obvyklá strava, Dieta 1 = 1 : 1, Dieta 2 = 2 : 1, Dieta 3 = 3 : 1, Dieta 3,5 = 3,5 : 1

Graf ukazuje odhady středních hodnot všech naměřených glykemie pro různé skupiny s různým poměrem KD. Ty jsou založeny na odhadech metodou maximální věrohodnosti (MLE) zohledňujících cenzorování zleva (tedy nikoli pouze surové údaje, které by v důsledku cenzorování poskytovaly zkreslený obraz). Problém s cenzorováním je vyvolán skutečností, že senzor má spodní práh, pod kterým nehlásí přesnou hodnotu glykemie, ale pouze signalizuje, že glykemie byla pod tímto prahem.



**Graf 6: Střední hodnoty glykemií nalačno (mezi 5. a 6. hodinou ráno) pro jednotlivé KP u jednotlivých pacientů**

Zdroj: vlastní

**Legenda:** KP: Dieta 0 = obvyklá strava, Dieta 1 = 1 : 1, Dieta 2 = 2 : 1, Dieta 3 = 3 : 1, Dieta 3,5 = 3,5 : 1

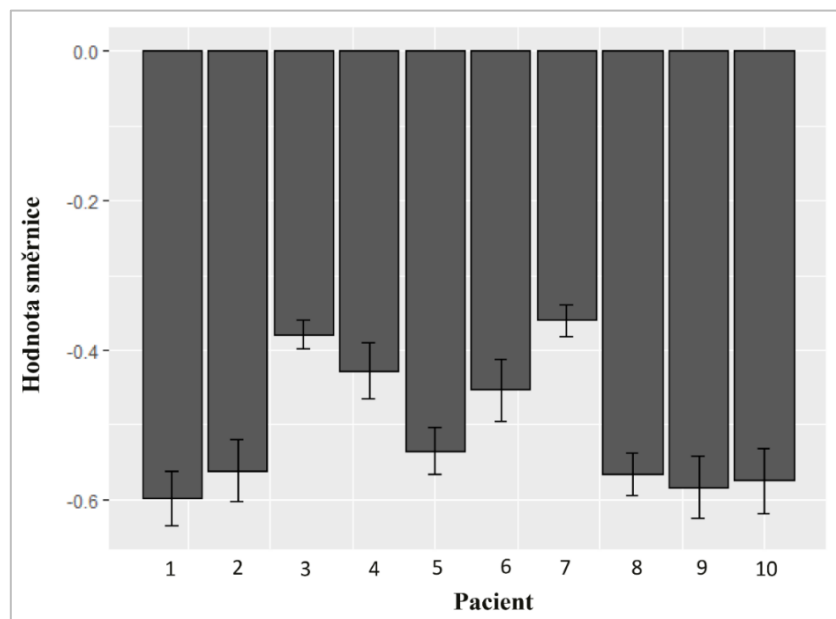
Graf ukazuje odhady středních hodnot glykemie nalačno pro různé skupiny s různým poměrem KD. Ty jsou založeny na odhadech metodou maximální věrohodnosti (MLE) zohledňujících cenzorování zleva (tedy nikoli pouze surové údaje, které by v důsledku cenzorování poskytovaly zkreslený obraz). Problém s cenzorováním je vyvolán skutečností, že senzor má spodní práh, pod kterým nehlásí přesnou hodnotu glykemie, ale pouze signalizuje, že glykemie byla pod tímto prahem.

### Vztah mezi KP a změnou glykemie

Analýza hodnotí (lineární) trend závislosti mezi glykemií a KP. Směrnice lineárního vztahu „glykemie = a + b \* KP“ (tedy odhady parametru „b“) u jednotlivých pacientů jsou zobrazeny graficky v Grafu 7 pro všechny naměřené hodnoty glykemií a v Grafu 8 pro hodnoty nalačno (období mezi 5:00 hod. a 6:00 hod. ráno). Příslušné odhady absolutních členů a směrnice lze nalézt v Tabulce 4 a Tabulce 5 (pro všechny hodnoty) a v Tabulce 6 a Tabulce 7 (pro období nalačno z časového období mezi 5. a 6. hodinou ráno).

Smyslem této analýzy je hledání přímky, která nejlépe odpovídá vztahu KP a glykemie u jednotlivých pacientů. Negativní směrnice ukazují, že s rostoucím KP glykemie klesá statisticky významně u všech pacientů, pokud analyzujeme všechny dostupné hodnoty

glykemií. Pokud analyzujeme pouze glykemie nalačno, klesá opět statisticky významně u všech pacientů kromě jednoho (pacient č. 5).

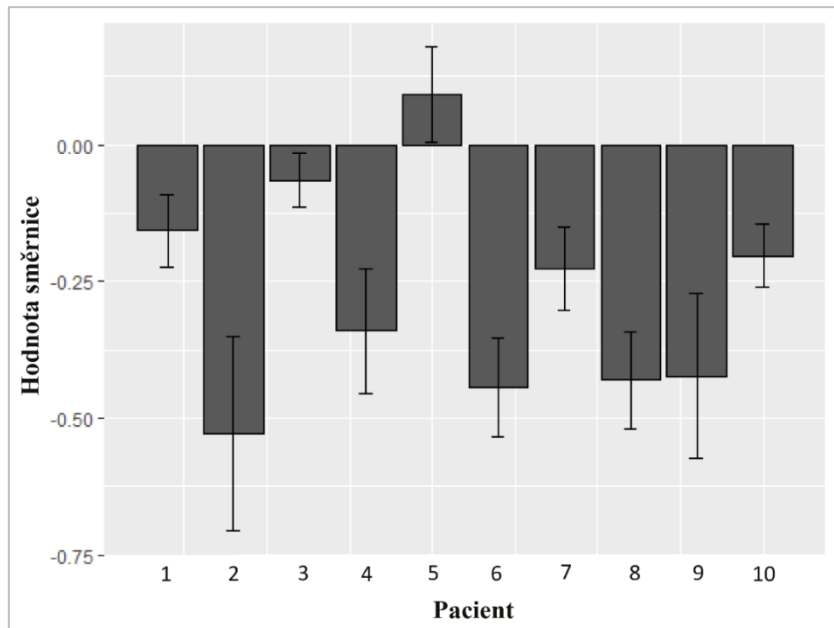


**Graf 7: Odhad vztahu mezi KP a změnou glykemie pro všechny hodnoty glykemií**

Zdroj: vlastní

**Legenda:** Lineární model glykemie =  $a + b * KP + \text{náhodná chyba}$  s potenciálně zleva cenzorovanými daty spočtený ze všech dostupných glykemií jednotlivých pacientů, odhady směrnice (parametru  $b$ ) a jejich 95% konfidenční intervaly. Negativní směrnice ukazují, že s rostoucím KP glykemie klesá (statisticky významně) u všech pacientů. Absolutní hodnota směrnice zároveň koreluje s mírou tohoto vztahu (směrnice je markerem sklonu hledané přímky).





**Graf 8: Odhad vztahu mezi KP a změnou glykemie pro hodnoty glykemií nalačno**

Zdroj: vlastní

**Legenda:** Lineární model glykemie =  $a + b * KP + \text{náhodná chyba}$  s potenciálně zleva cenzorovanými daty spočtený z hodnot glykemií nalačno jednotlivých pacientů, odhady směrnice (parametru  $b$ ) a jejich 95% konfidenční intervaly. Negativní směrnice ukazují, že s rostoucím KP glykemie klesá statisticky významně u všech pacientů kromě jednoho (pacient č. 5). Absolutní hodnota směrnice zároveň koreluje s mírou tohoto vztahu (směrnice je markerem sklonu hledané přímky).

**Tabulka 4: Lineární model-hodnota absolutního členu**

Číslo pacienta	Hodnota absolutního členu	Spodní a horní hranice 95% konfidenčního intervalu	
1	5,142673	5,068584	5,216762
2	4,821000	4,730538	4,911462
3	4,025675	3,986878	4,064473
4	4,090510	4,026033	4,154988
5	5,049164	4,982443	5,115885
6	4,754972	4,661248	4,848695
7	4,168639	4,125490	4,211789
8	4,719165	4,655897	4,782433
9	5,064793	4,976581	5,153005
10	5,709986	5,612026	5,807946

Zdroj: vlastní

**Legenda:** Lineární model „glykemie =  $a + b * KP$ “ + náhodná chyba s potenciálně zleva cenzorovanými daty spočtený ze všech naměřených hodnot jednotlivých pacientů, odhady absolutního členu (parametr  $a$ ) a jejich 95% konfidenční intervaly.

**Tabulka 5: Lineární model-hodnota směrnice**

Číslo pacienta	Hodnota směrnice	Spodní a horní hranice 95% konfidenčního intervalu	
1	-0,5987554	-0,6349170	-0,5625937
2	-0,5615900	-0,6027173	-0,5204626
3	-0,3796744	-0,3988076	-0,3605412
4	-0,4279096	-0,4650253	-0,3907939
5	-0,5350519	-0,5661639	-0,5039399
6	-0,4534852	-0,4944934	-0,4124769
7	-0,3602788	-0,3817277	-0,3388299
8	-0,5659185	-0,5935006	-0,5383363
9	-0,5838587	-0,6251269	-0,5425905
10	-0,5752270	-0,6197577	-0,5306963

Zdroj: vlastní

**Legenda:** Lineární model „glykemie =  $a + b * KP$ “ + náhodná chyba s potenciálně zleva cenzorovanými daty spočtený ze všech naměřených hodnot jednotlivých pacientů, odhady směrnice (parametr  $b$ ) a jejich 95% konfidenční intervaly.

**Tabulka 6: Lineární model-hodnota absolutního členu**

Číslo pacienta	Hodnota absolutního členu	Spodní a horní hranice 95% konfidenčního intervalu	
1	3,566740	3,436249	3,697231
2	4,267923	3,893653	4,642192
3	3,532280	3,434001	3,630560
4	3,304180	3,122779	3,485580
5	3,881750	3,695539	4,067961
6	4,256394	4,040848	4,471940
7	3,709298	3,561007	3,857590
8	3,794996	3,607636	3,982355
9	4,321700	3,996830	4,646569
10	4,492458	4,369256	4,615660

Zdroj: vlastní

**Legenda:** Lineární model „glykemie =  $a + b * KP$ “ + náhodná chyba s potenciálně zleva cenzorovanými daty spočtený z hodnot glykemií nalačno (mezi 5:00 hod. a 6:00 hod. ráno) jednotlivých pacientů, odhady absolutního členu (parametr  $a$ ) a jejich 95% konfidenční intervaly.

**Tabulka 7: Lineární model-hodnota směrnice**

Číslo pacienta	Hodnota směrnice	Spodní a horní hranice 95% konfidenčního intervalu	
1	-0,15662281	-0,223271645	-0,08997397
2	-0,52819105	-0,705873427	-0,35050867
3	-0,06445652	-0,114267923	-0,01464512
4	-0,34034958	-0,454122223	-0,22657695
5	0,09106250	0,003970497	0,17815450
6	-0,44359078	-0,533865979	-0,35331558
7	-0,22592105	-0,301661446	-0,15018066
8	-0,43069116	-0,520126197	-0,34125612
9	-0,42359157	-0,574469916	-0,27271323
10	-0,20344792	-0,261070300	-0,14582553

Zdroj: vlastní

**Legenda:** Lineární model „glykemie =  $a + b * KP$ “ + náhodná chyba s potenciálně zleva cenzorovanými daty spočtený z hodnot glykemií nalačno (mezi 5:00 hod. a 6:00 hod. ráno) jednotlivých pacientů, odhady směrnice (parametru  $b$ ) a jejich 95% konfidenční intervaly.

## 4.2 Ketogenní dieta po 12 týdnech léčby (část práce II)

Této části práce se zúčastnilo 8 z 10 původních pacientů. Dva z pacientů nedokončili (pacient č. 4 a č. 5., viz Tabulka 1) celý program studie pro non-compliance. Základní charakteristiky pacientů jsou v Tabulce 8, průměrný věk skupiny byl  $5,4 \pm 2,4$  roku. Průměrná doba měření na osobu byla 8 dní, 1 hodina a 32 minut.

**Tabulka 8: Charakteristiky jednotlivých pacientů**

Subject	1	2	3	4	5	6	7	8
Věk (roky)	6	7	3	4	2	6	6	9
Pohlaví	M	M	F	F	M	M	M	F
Výška (cm)	116	110	94	103	89	124	104	128
Hmotnost (kg)	26,5	18,2	16,5	15,8	16,8	24	14,5	22
Příjem energie během měření (kcal/kg/den)	52,8	77	49	54	67	85	67	62
Hodnoty ketonů – maximální dosažená hodnota (mmol/l)	4,8	1,5*	6,1	4,8	6,1	7,2	7,1	3,8
Hladina cholesterolu v séru (mmol/l)	5,1	5,6	4,7	4,7	6	6,7	5,7	5,4
Hladina triacylglycerolů v séru (mmol/l)	1,27	1,83	1,78	1,57	1,65	0,99	2	3,11

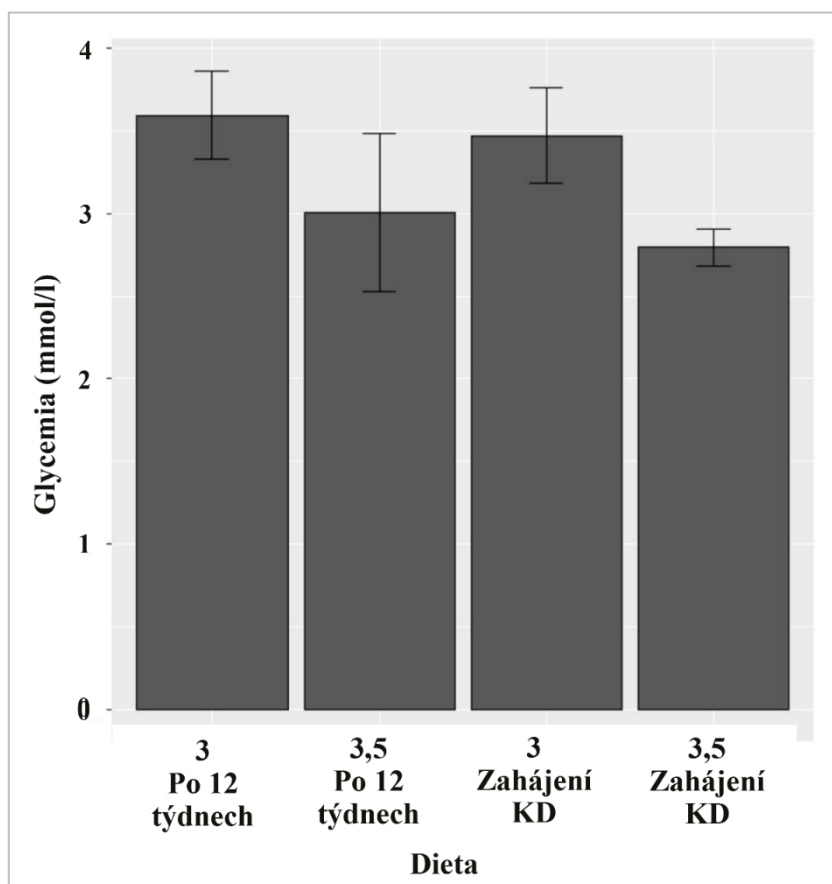
Zdroj: vlastní

\*Dostupné bylo pouze jedno měření.

### Koncentrace glukózy

Střední hodnota glykemie 12 týdnů po zahájení KD ze všech naměřených hodnot pro poměr sacharidů a tuků 3 : 1 byla  $3,6 \pm 0,14$  a pro poměr 3,5 : 1 byla  $3,01 \pm 0,24$ ; střední hodnota glykemie v poslední den zahájení KD pro KD 3 : 1 byla  $3,47 \pm 0,15$ , pro poměr 3,5 : 1 byla  $2,79 \pm 0,06$  ( $p < 0,001$ ). V Grafu 9 jsou tyto hodnoty společně s obdobnými hodnotami získanými poslední den zahájení KD, tedy ve shodném KP. Pravděpodobnost hypoglykemie vypočtená ze všech naměřených hodnot je společně s obdobnými hodnotami získanými poslední den zahájení KD, tedy při shodném KP zobrazena v Grafu 10. Jádrové odhady

hustoty pravděpodobnosti glykemie vypočtené ze všech hodnot je společně s obdobnými hodnotami získanými poslední den zahájení KD, tedy při shodném KP zobrazena v Grafu 14.

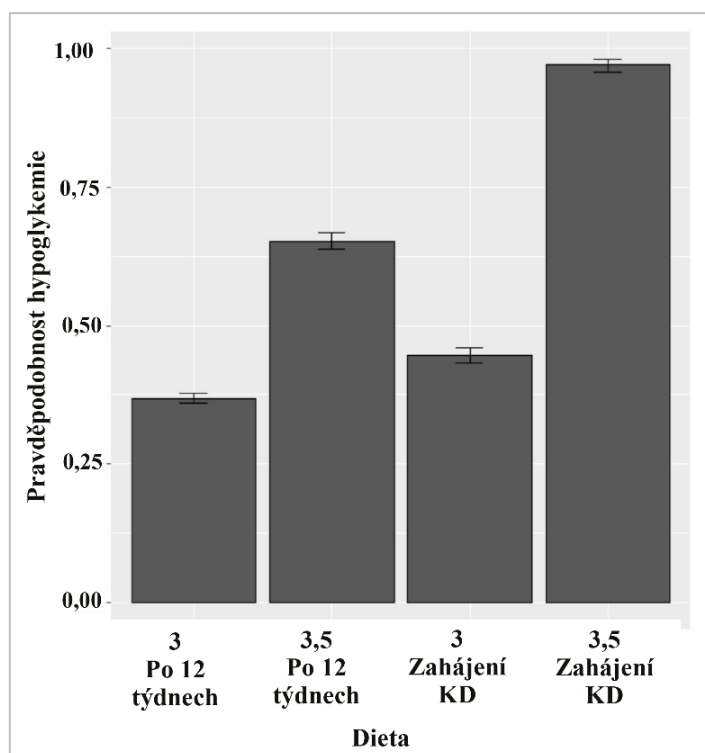


**Graf 9: Střední hodnoty glykemie ze všech naměřených hodnot**

Zdroj: vlastní

**Legenda:** KP: Dieta 0 = obvyklá strava, Dieta 1 = 1 : 1, Dieta 2 = 2 : 1, Dieta 3 = 3 : 1, Dieta 3,5 = 3,5 : 1

Střední hodnoty glykemie vypočtené ze všech naměřených hodnot (spolu s 95% intervaly spolehlivosti). Srovnání čtyř kombinací období měření (po 12 týdnech / KD zahájení) a KP (3:1 a 3,5 : 1)

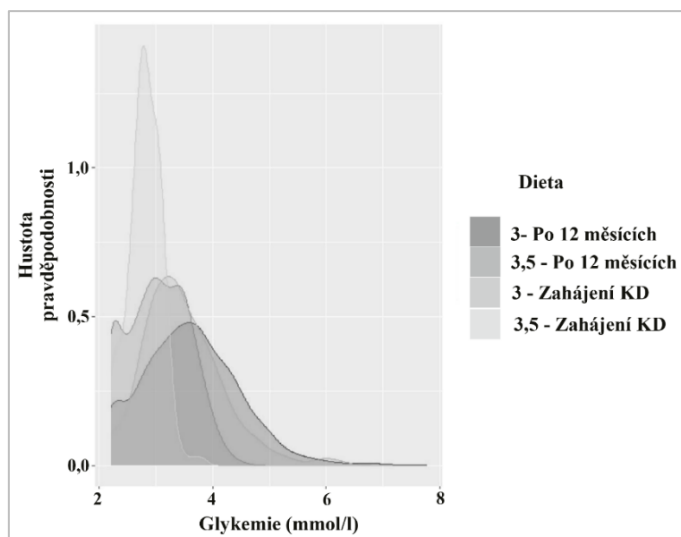


**Graf 10: Pravděpodobnost hypoglykemie ze všech naměřených hodnot**

Zdroj: vlastní

**Legenda:** KP: Dieta 0 = obvyklá strava, Dieta 1 = 1 : 1, Dieta 2 = 2 : 1, Dieta 3 = 3 : 1, Dieta 3,5 = 3,5 : 1

Pravděpodobnost hypoglykemie vypočtená ze všech naměřených hodnot – srovnání čtyř kombinací období (po 12 týdnech / KD zahájení) a KP (3 : 1 a 3,5 : 1) – odhady a jejich 95% interval spolehlivosti.



**Graf 11: Jádrové odhady hustoty pravděpodobnosti glykemie ze všech naměřených hodnot**

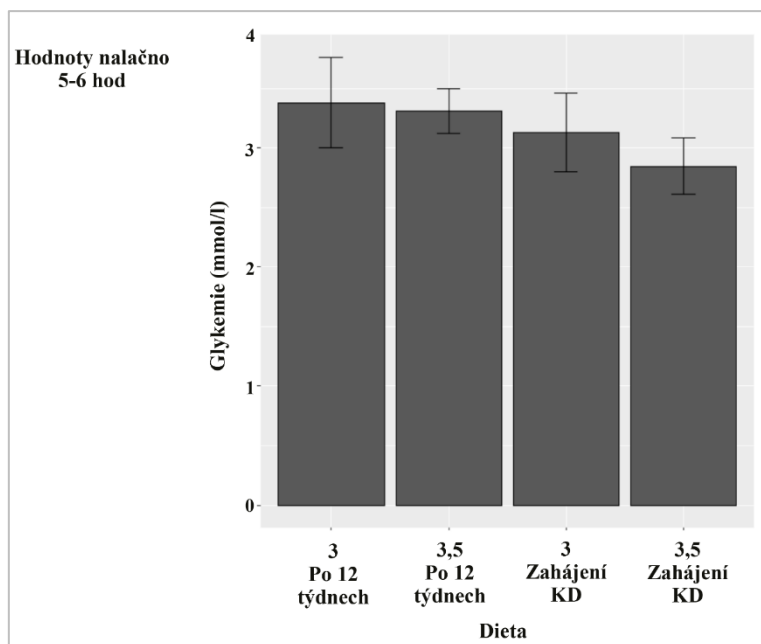
Zdroj: vlastní

**Legenda:** KP: Dieta 0 = obvyklá strava, Dieta 1 = 1 : 1, Dieta 2 = 2 : 1, Dieta 3 = 3 : 1, Dieta 3,5 = 3,5 : 1

*Jádrové odhady hustoty pravděpodobnosti glykemie vypočtené ze všech hodnot pro čtyři kombinace období (po 12 týdnech/KD zahájení) a KP (3:1 a 3,5:1)*

Střední hodnota glykemie nalačno 12 týdnů po zahájení KD pro poměr tuků a netuků 3 : 1 byla  $3,38 \pm 0,19$ , pro poměr 3,5 : 1 byla  $3,31 \pm 0,10$  ( $p < 0,001$ ). V Grafu 12 jsou tyto hodnoty společně s obdobnými hodnotami získanými poslední den zahájení KD, tedy při shodném KP. Pro bezproblémový výpočet pravděpodobnosti hypoglykemie pro období nalačno nebyl dostatek dat.

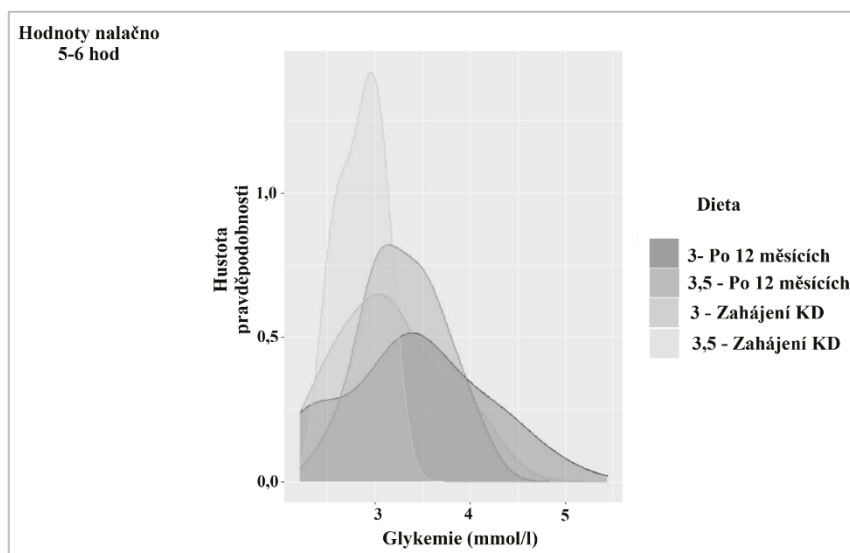
Jádrové odhady hustoty pravděpodobnosti glykemie nalačno jsou společně s obdobnými hodnotami získanými poslední den zahájení KD, tedy při shodném KP zobrazena v Grafu 13.



**Graf 12: Střední hodnoty glykemie nalačno**

Zdroj: vlastní

**Legenda:** KP: Dieta 0 = obvyklá strava, Dieta 1 = 1 : 1, Dieta 2 = 2 : 1, Dieta 3 = 3 : 1, Dieta 3,5 = 3,5 : 1



**Graf 13: Jádrové odhady hustoty pravděpodobnosti glykemie nalačno pro čtyři kombinace období**

Zdroj: vlastní

**Legenda:** KP: Dieta 0 = obvyklá strava, Dieta 1 = 1 : 1, Dieta 2 = 2 : 1, Dieta 3 = 3 : 1, Dieta 3,5 = 3,5 : 1



*Jádrové odhady hustoty pravděpodobnosti glykemie nalačno pro čtyři kombinace období (po 12 týdnech / KD zahájení) a KP (3 : 1 a 3,5 : 1)*

## 5 DISKUSE

Porozumění dynamice změn glykemie při léčbě KD u pacientů s farmakorezistentní epilepsií je důležité minimálně z důvodů evaluace rizika hypoglykemie. Stále častěji se navíc objevují práce poukazující na možný vztah hodnot glykemie včetně její variability a účinnosti KD (Rho et al., 2019; Pfeifer & Thiele, 2005).

Cílem disertační práce bylo zmapovat změny koncentrace glukózy s využitím CGM v průběhu zahájení KD a po 12 měsících jejího užívání u dětí s farmakorezistentní epilepsií. Podle mých vědomostí je to celosvětově první práce, která systematicky využívá CGM v této indikaci.

Glykemie je ovlivňována vyváženým účinkem řady hormonů (zejm. inzulinem, glukagonem, kortizolem a růstovým hormonem). Její hodnota je ovlivněna interními vlivy (např. fyzická aktivita) i externími vlivy (např. dieta, včetně ketogenní).

Jako normální hodnoty koncentrace glukózy v krvi je uváděno rozpětí 3,5–5,5 mmol/l. Platí to po většinu života zdravých osob, jen v období několika hodin po narození lze glykemii zachytit v hodnotách mezi 1,4–6,2 mmol/l. Ovšem do cca 72 hodin se ustálí ve výše uvedeném normálním rozpětí (Hoseth et al., 2000; Hawdon et al., 1992).

Sacharidy jsou považovány za evolučně starší energetické substráty pro nervové buňky CNS. Jako zdroj energie může CNS využít i ketony, ty se zde mohou stát hlavním energetickým zdrojem např. při hladovění (Owen et al., 1967; Sokoloff, 1973).

Energetické využití a vztah odlišných metabolických substrátů byl analyzován v r. 1963 v tzv. Randleově cyklu (tj. cyklus glukóza – mastné kyseliny) popisujícím vztahy mezi utilizací glukózy a mastných kyselin (Randle et al., 1963).

Se snížením přísunu jednoho substrátu se navyšuje oxidace jiného. Dojde-li k omezení přísunu sacharidů, navyšuje se výroba a využití i ketonů (Clanton et al., 2017; Randle et al., 1963). Je známo, že KD vede k nižším hodnotám glykemie v porovnání s obvyklým stravovacím režimem (Napoleão et al., 2021; Paoli et al., 2014).

## **Zahájení KD**

Analýza výsledků zahájení KD přes celou studijní skupinu ukázala signifikantní rozdíly ve středních koncentracích glukózy vztažených k jednotlivým KP. Výstupy analýz také představily setrvalý trend poklesu glykemie se stoupajícím KP. Současně narůstalo riziko hypoglykemie. Dosud jedinou práci systematictěji hodnotící koncentrace glukózy v léčbě farmakorezistentní epilepsie KD provedli Bergqvist et al. (Bergqvist et al., 2005) téměř před 20 lety. Autoři hodnotili difference v glukózových koncentracích při zahájení KD mezi protokolem využívajícím úvodní lačnění a protokolem s postupným navyšováním KP, který je totožný s naším v iniciační fázi KD. Glykemie v uvedené studii byly měřeny nespojitě jednorázovými odběry po 4 hodinách a analyzovány byly za obě uvedené studijní skupiny. V článku, kteří autoři publikovali, nejsou hodnoty glykemie bohužel uvedeny číselně, ale jsou zobrazeny pouze ve formě grafu. Z něj však plyne obdobný pokles glykemií spojený navyšováním KP a přítomnost hypoglykemie, jak ukázala naše data.

V rámci této části práce byly testovány dvě hypotézy.

### **Hypotéza I**

*Střední hodnota glykemie nalačno bude klesat v souladu se zvyšujícím se KP.*

Tato hypotéza byla potvrzena. Střední hodnota glykemie ze všech naměřených hodnot pro běžnou stravu byla  $4,84 \pm 0,20$  mmol/l, pro KP 1 : 1 byla  $4,03 \pm 0,16$ , pro KP 2 : 1 byla  $3,57 \pm 0,10$ , pro KP 3 : 1 byla  $3,39 \pm 0,13$  a pro konečný KP 3,5 : 1 byla  $2,79 \pm 0,06$  mmol/l;  $p < 0,001$ .

### **Hypotéza II**

*V průběhu zahájení KD budou zachyceny hodnoty glykemie  $\leq 2,5$  mmol/l.*

Tato hypotéza byla potvrzena.

V tomto ohledu jsou rozdíly ve středních hodnotách glykemie nalačno a celkové glykemie v našem souboru v souladu s fyziologickými předpoklady i výše uvedenou studií.

Dalším krokem analýzy byla snaha posoudit to, jak se mění rozložení glykemie při různém KP. Ten zahrnul porovnání středních hodnot glykemií mezi skupinami s rozdílnými KP a ukázal, že střední hodnota glykemie klesá s rostoucím KP.

Další posouzení bylo zaměřeno na to, zda se variabilita (charakterizovaná směrodatnou odchylkou, SD) mění s rozdílným KP. Zde se ukázalo, že ta se se zvyšujícím KP snižuje.

Flexibilní odhady celého rozdělení glykemie pro skupiny s různým KP (pomocí jádrových hustot) nám umožňují rozšířit jednoduché srovnání tvaru celého rozdělení, a tedy i pohled za porovnání středních hodnot či SD.

Jak je zřetelně vidět v Grafu 3, tvar rozložení glykemie se zásadně mění s KP. Konkrétně je rozložení méně vyšikmené vpravo, a při nejvyšším KP je dokonce mírně vyšikmeno vlevo. Také jeho variabilita se snižuje. Problematický může být nejen pokles středních hodnot glykemie, ale také její tendence vystřelovat k nízkým hodnotám. Absolutní hodnota poklesu střední hodnoty i změny tvaru distribuce spočívá v tom, že se výrazně zvyšuje pravděpodobnost, že glykemie bude pod konvenčními prahovými hodnotami hypoglykemie.

Naměřené hodnoty ukazují určitý podíl hypoglykemií, dokonce i v hodnotách  $\leq 2,5$  mmol/l, zejména při vyšším KP. Toto zjištění považujeme za nejdůležitější. Naznačuje, že kompenzační mechanismus udržující glykemii v normálním rozmezí, glukoneogeneze, není schopen dostatečně rychle reagovat na nízký obsah sacharidů v potravě a udržet glykemii v normálním rozmezí. V tomto ohledu se zdá pravděpodobné, že by pacientům prospěly postupnější změny poměru živin v KD.

Dalším krokem analýz bylo posoudit střední hodnoty koncentrace glukózy ve vztahu k různým KP odděleně pro každého pacienta. Jejím smyslem bylo ověřit vztah mezi jednotlivými KP a změnou koncentrace glukózy a prověřit homogenitu/heretogenitu charakteristik u jednotlivých subjektů studie.

Zápis CGM záznamu na Grafu 1 je ilustrací trendu klesající glykemie tak, jak narůstá KP, počátek grafu zachycuje i vstupní období s obvyklou stravou. Obdobný vývoj je možné pozorovat ve Grafu 5 u většiny pacientů v podobě středních hodnot glykemie pro jednotlivé poměry, a pokud budeme brát rozdíl mezi obdobími s běžnou stravou a obdobími s nejvyšším KP, tak je nižší střední hodnota glykemie při KD pozorována u všech pacientů.

V rámci této části práce byla testována jedna hypotéza.

### **Hypotéza III**

*Rozdíl mezi střední hodnotou glykemie při normální stravě a při maximálním KP (nižší hodnota) bude patrný u většiny pacientů.*

Tato hypotéza byla potvrzena. Uvedený rozdíl byl patrný u všech pacientů.

V Grafu 6 lze vidět střední hodnoty glykemie nalačno (hodnoty v časovém období 5:00 hod. až 6:00 hod.) u totožné skupiny pacientů. Trend zmíněný v předchozím odstavci je obdobný, u části pacientů není tak výrazný.

Diferenci mezi Grafem 5 a Grafem 6 odpovídá i diference mezi Grafem 7 a Grafem 8. Na nich jsou zobrazeny směrnice přímk obrazně proložených vztahem příslušného KP a změny glykemie. Graf 7 zobrazuje směrnice přímk pro všechny naměřené hodnoty glykemií a Graf 8 směrnice přímk pro hodnoty nalačno (z časového rozpětí 5:00 hod. až 6:00 hod.).

Z grafů lze vyčíst, že změna glykemie nalačno je menší než změna glykemie, jsou-li do analýzy vzaty všechny hodnoty glykemií. Těmto rozdílům odpovídají i diference v analýzách středních hodnot všech glykemií v porovnání s glykemiemi z analýz celého studijního souboru.

Vysvětlení těchto rozdílů není jednoduché, lze spekulovat, že by se zde mohla uplatnit vyšší ranní hladina kortizolu v rámci cirkadiálního rytmu, která působí „prohyperglykemicky“ a udržuje glykemií na vyšších hodnotách. Též by bylo možné diskutovat o tom, že v časových úsecích, kdy je organismus nalačno, a v našem případě předcházelo období nočního spánku, má hormonální regulační systém ovládající hladinu glukózy možnost působit efektivněji, protože může setrvat v ustáleném stavu, který není přerušován příjmem potravy ani fyzickou námahou. Vzhledem k tomu, že hladiny hormonů nebyly vyšetřovány, nemáme pro tyto návrhy fyziologicky založených vysvětlení žádná vlastní data. Výzkumy na myších modelech však prokázaly např. obleněnou odpověď sekrece glukagonu na hypoglykemií (Ahrén et al., 2002).

### **Po 12 týdnech léčby KD**

V části práce II jsem se věnovala hodnocení glykemií ve stabilní fázi KD 12 týdnů po jejím zahájení. Ty se zdají být obecně ve shodě s výše uvedenými výsledky. Rozdíly ve středních hodnotách glykemií mezi KP 3 : 1 vs. 3,5 : 1 byly významné. Pravděpodobnost rizika hypoglykemie mezi těmito dvěma poměry byla rovněž významná, ale tato pravděpodobnost byla v období 12 týdnů po zahájení KD v porovnání se zahájením diety výrazně nižší. Také

pravděpodobnost hypoglykemie v období nalačno (mezi 5:00 hod. a 6:00 hod.) byla v období 12 týdnů po zahájení KD významně nižší.

Tyto výsledky naznačují, že pokles střední hodnoty glykemie související s nejvyšším KP během zahájení KD byl podobný jako po 12 týdnech. Můžeme tedy dokonce spekulovat, že byl stejný po celých 12 týdnech. To by mohlo naznačovat, že metabolické procesy jsou během KD na stálém KP poměrně stabilní a organismus nepoužívá žádné mechanismy, jako je například glukoneogeneze, ke zvýšení hladiny střední hodnoty glykemie na úroveň, které dosahoval při běžné stravě.

V rámci této části práce byla testována jedna hypotéza.

#### **Hypotéza IV**

*Po 12 týdnech KD se střední hodnoty glykemie vrátí k výchozím hodnotám před zahájením KD.*

Tato hypotéza byla zamítnuta. Střední hodnoty glykemie po 12 týdnech KD jsou obdobné jako v poslední den jejího zahájení.

Situace ohledně pravděpodobnosti hypoglykemie je však odlišná. Ta byla nižší v období 12 týdnů po zahájení KD v porovnání s posledním dnem zahájení KD. Za předpokladu, že pacienti po celou dobu sledování dodržovali doporučený poměr živin, by to znamenalo, že metabolismus účastníků hledá způsoby, jak zkrátit trvání hypoglykemie; například prostřednictvím výše zmíněné glukoneogeneze. Další cestou může být efektivnější mobilizace jaterního glykogenu.

S ohledem na fyziologické postuláty uvedené výše odpovídají rozdíly ve středních hodnotách glykemie nalačno a celkové glykemie v rámci naší studijní skupiny opět dříve uvedeným očekáváním.

Flexibilní odhady celého rozdělení glykemie pro skupiny s různým KP (pomocí metody hustoty jádra) jsme provedli i v rámci naměřených hodnot po 12 týdnech.

Obraz popsaný výše při zahájení KD, tedy že při iniciaci KD je distribuce méně vyšíkmena vpravo, a skutečně při extrémně vysokém poměru KP je dokonce vyšíkmena mírně vlevo, zůstává kvalitativně stejný i o 12 týdnů později. Opět se tedy střídají občasné výkyvy k vyšší než obvyklé glykemii s občasnými výkyvy k nižší než obvyklé glykemii.

Přestože je metoda měření CGM zatížena určitou mírou nepřesnosti (Christiansen et al., 2013), výsledky ukazují určitý podíl hypoglykemií, a to i v hodnotách  $\leq 2,5$  mmol/l, zejména při vyšších KP. Dochází k nim jak při zahájení KD, tak i po 12 týdnech jejího trvání.

Důležitým aspektem je i to, že žádný z pacientů či jejich opatrovníků nezaznamenal příznaky hypoglykemie. Pokud připustíme, že měření glykemie odhalilo skutečnou hypoglykemii, mohla by absence příznaků hypoglykemie u našich subjektů souviset se syndromem zhoršeného uvědomování si hypoglykemie, který je u diabetiků dobře známý (Ly et al., 2009; Graveling & Frier, 2010). Řada studií u diabetických pacientů prokázala, že předchozí glykemie (stejně jako fyzická aktivita a doba spánku) snižuje reakci na následnou hypoglykemii (Seaquist et al., 2022). Vzhledem k tomu, že u pacientů na KD byla dříve zaznamenána asymptomatická hypoglykemie, je tedy možné, že k tomuto procesu dochází i v naší studii nebo u KD obecně. Z tohoto pohledu by syndrom zhoršeného uvědomování si hypoglykemie mohl být považován za formu lidské adaptace na nedostatek sacharidů v potravě.

### **Limitace studie**

Omezení studie spočívají především v omezené přesnosti CGM a v relativně malém počtu účastníků, druhé části studie se účastnilo pouze 8 z deseti dětí, které do studie vstoupily. K detailnějšímu popisu situace by důležitou informací přinesly záznamy fyzické aktivity. O ty jsme pečovatele požádali, ale protože doručené záznamy byly většinou neúplné, nezahrnuli jsme je do naší analýzy. I přes to se však domníváme, že vzhledem k tomu, že se jedná o první systematické sledování glykemie zahájení KD a následně její stabilní fáze po 12 týdnech, poskytují naše data významné informace o dynamice koncentrací glukózy v krvi při léčbě KD u dětí s farmakorezistentní epilepsií a mají potenciálně důležitý klinický dopad v souvislosti se zpomalením nástupu KD (pomalejším nárůstem KP v iniciační fázi KD).

## 6 ZÁVĚRY

Při zahájení KD dochází k poklesu středních hodnot glykemie s rostoucím KP. Úroveň, na kterou hodnoty glykemie poklesnou při nejvyšším KP, je konzistentní i po dvanácti týdnech, po které naše studie trvala. Tento vztah lze pozorovat i u jednotlivých pacientů. Měření zachytila hypoglykemické hodnoty během zahájení i po 12 týdnech KD. Pravděpodobnost hypoglykemie po 12 týdnech KD v porovnání s posledním dnem nastavení, tedy při stejných KP, byla nižší.



## 7 LITERATURA

1. Ahmad, Y., Seo, D. S. & Jang, Y. (2024). Metabolic Effects of Ketogenic Diets: Exploring Whole-Body Metabolism in Connection with Adipose Tissue and Other Metabolic Organs. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), Article 13. <https://doi.org/10.3390/ijms25137076>.
2. Ben-Menachem, E., Schmitz, B., Kälviäinen, R., Thomas, R. H. & Klein, P. (2023). The burden of chronic drug-refractory focal onset epilepsy: Can it be prevented? *Epilepsy & Behavior*, 148, 109435, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109435>.
3. Bergqvist, A. G. C., Schall, J. I., Gallagher, P. R., Cnaan, A. & Stallings, V. A. (2005). Fasting versus Gradual Initiation of the Ketogenic Diet: A Prospective, Randomized Clinical Trial of Efficacy. *Epilepsia*, 46(11), 1810–1819, <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00282.x>.
4. Bergqvist, A. G. C., Schall, J. I., Richard, E. L., Gallagher, P. R. & Stallings, V. A. (2007). Predictive power of first morning glucose and the ketogenic diet. *Neuropediatrics*, 38(4), 193–196. <https://doi.org/10.1055/s-2007-992816>.
5. Brožová, K., Michalec, J., Brabec, M., Bořilová, P., Kohout, P. & Brož, J. (2023). Dynamics of glucose concentration during the initiation of ketogenic diet treatment in children with refractory epilepsy: Results of continuous glucose monitoring. *Epilepsia Open*, 8(3), 1021–1027, <https://doi.org/10.1002/epi4.12778>.
6. Brožová K, Holubová A, Bořilová P, Brabec M, Kohout P, Hadač J, Brož J. (2021). Hypoglycemia during treatment with the ketogenic diet in a child with refractory epilepsy- results of continuous glucose monitoring. *Neuro Endocrinol Lett*, 42(4), 277-281.
7. Brožová K, Michalec J, Brabec M, Bořilová P, Povolná E, Kohout P, Brož J. (2024). Dynamika změn koncentrace glukózy při zahájení ketogenní diety u dětských pacientů s farmakorezistentní epilepsií – analýza hodnot glykemií u jednotlivých pacientů *Cesk Slov Neurol N*, 87(3), 197-207.
8. Buchhalter, J. R., D'Alfonso, S., Connolly, M., Fung, E., Michoulas, A., Sinasac, D., Singer, R., Smith, J., Singh, N. & Rho, J. M. (2017). The relationship between d-beta-hydroxybutyrate blood concentrations and seizure control in children treated with the

ketogenic diet for medically intractable epilepsy. *Epilepsia Open*, 2(3), 317–321, <https://doi.org/10.1002/epi4.12058>.

9. Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M. & Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482, <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.

10. Freeman, J. M., Kossoff, E. H. & Hartman, A. L. (2007). The ketogenic diet: One decade later. *Pediatrics*, 119(3), 535–543, <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2447>.

11. Freeman, J. M., Vining, E. P. G., Kossoff, E. H., Pyzik, P. L., Ye, X. & Goodman, S. N. (2009). A blinded, crossover study of the efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsia*, 50(2), 322–325, <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01740.x>.

12. Graveling, A. J., Frier, B. M. (2010). Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. *Diabetes Metab.* 36, S64–74, [10.1016/S1262-3636\(10\)70470-5](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(10)70470-5).

13. Hawdon, J. M., Ward-Platt, M. P., Aynsley-Green, A. (1992). Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child*, 67, 357–65.

14. Hoseth, E., Joergensen, A., Ebbesen, F., et al. (2000). Blood glucose levels in a population of healthy, breast fed, term infants of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 83, 117–9.

15. Christiansen, M., Bailey, T., Watkins, E., Liljenquist, D., Price, D., Nakamura, K. et al. (2013). A new-generation continuous glucose monitoring system: improved accuracy and reliability compared with a previous-generation system. *Diabetes Technol Ther*, 15, 881–8,

16. Kalbfleisch, J. D., Prentice, J. The statistical analysis of failure time data. 1. vydání, Hoboken 2002, Wiley.

17. Kossoff, E. H., Pyzik, P. L., Furth, S. L., Hladky, H. D., Freeman, J. M. & Vining, E. P. G. (2002). Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia*, 43(10), 1168–1171, <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.11302.x>.

18. Kossoff, E., Turner, Z., Cervenka, M. C., Barron, B. J. Ketogenic Diet Therapies for Epilepsy and Other Conditions, 7. vydání, 2020, Springer, ISBN: 9780826149596.

19. Kossoff, E. H., Zupec-Kania, B. A., Auvin, S., Ballaban-Gil, K. R., Christina Bergqvist, A. G., Blackford, R., Buchhalter, J. R., Caraballo, R. H., Cross, J. H., Dahlin, M. G., Donner, E. J., Guzel, O., Jehle, R. S., Klepper, J., Kang, H., Lambrechts, D. A., Liu, Y. M. C., Nathan, J. K., Nordli, D. R., Wirrell, E. C. (2018). Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*, 3(2), 175–192, <https://doi.org/10.1002/epi4.12225>.
20. Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G., Moshé, S. L., Perucca, E., Wiebe, S. & French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6), 1069–1077, <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>.
21. Ly, T. T., Gallego, P. H., Davis, E. A., Jones, T. W. (2009). Impaired awareness of hypoglycemia in a population-based sample of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 32, 1802–6, [10.2337/dc09-0541](https://doi.org/10.2337/dc09-0541).
22. Martin-McGill, K. J., Bresnahan, R., Levy, R. G. & Cooper, P. N. (2020). Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(6), <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001903.pub5>.
23. Masino, S. A., Ruskin, D. N., Freedgood, N. R., Lindefeldt, M. & Dahlin, M. (2021). Differential ketogenic diet-induced shift in CSF lipid/carbohydrate metabolome of pediatric epilepsy patients with optimal vs. no anticonvulsant response: A pilot study. *Nutrition & Metabolism*, 18(1), 23, <https://doi.org/10.1186/s12986-020-00524-1>.
24. Matouš, B. et al. *Základy lékařské chemie a biochemie*. 1. vydání. Praha: Galén, 2010. 540 s., s. 156. ISBN 978-80-7262-702-8.
25. Napoleão A, Fernandes L, Miranda C, Marum A. P. (2020). Effects of Calorie Restriction on Health Span and Insulin Resistance: Classic Calorie Restriction Diet vs. Ketosis-Inducing Diet. *Nutrients*, 15,13(4):1302, doi: 10.3390/nu13041302.
26. Owen, O. E., Morgan, A. P., Kemp, H. G., Sullivan, J. M., Herrera, M. G. & Cahill, G. F. (1967). Brain metabolism during fasting. *The Journal of Clinical Investigation*, 46(10), 1589–1595, <https://doi.org/10.1172/JCI105650>.
27. Paoli, A. (2014). Ketogenic diet for obesity: friend or foe? *Int. J. Environ Res Public Health*, 19; 11(2): 2092-107, doi: 10.3390/ijerph110202092.

28. Pfeifer, H. H., Thiele, E. A. (2005). Low-glycemic-index treatment: A liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology*, 65(11), 1810–1812. <https://www.neurology.org/doi/10.1212/01.wnl.0000187071.24292.9e>
29. Puri, I., Dash, D., Padma, M. V. & Tripathi, M. (2018). Quality of Life and Its Determinants in Adult Drug Refractory Epilepsy Patients Who Were Not Candidates for Epilepsy Surgery: A Correlational Study. *Journal of Epilepsy Research*, 8(2), 81–86, <https://doi.org/10.14581/jer.18013>.
30. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. (1963). The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 1(7285), 785-9, doi: 10.1016/s0140-6736(63)91500-9.
31. Raju, K. N. V., Gulati, S., Kabra, M., Agarwala, A., Sharma, S., Pandey, R. M. & Kalra, V. (2011). Efficacy of 4 : 1 (classic) versus 2.5 : 1 ketogenic ratio diets in refractory epilepsy in young children: A randomized open labeled study. *Epilepsy Research*, 96(1–2), 96–100, <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.05.005>.
32. Rho, J. M. & Boison, D. (2022). The metabolic basis of epilepsy. *Nature Reviews. Neurology*, 18(6), 333–347, <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00651-8>.
33. Rho, J. M., Shao, L.-R., & Stafstrom, C. E. (2019). 2-Deoxyglucose and Beta-Hydroxybutyrate: Metabolic Agents for Seizure Control. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00172>
34. Seaquist, E. R., Teff, K., Heller, S. R. (2021). Impaired Awareness of Hypoglycemia in Type 1 Diabetes: A Report of An NIDDK Workshop in October 2021. *Diabetes Care*. 45, 2799–2805, 10.2337/dc22-1242.
35. Sharma, S., Whitney, R., Kossoff, E. H. & RamachandranNair, R. (2023). Does the ketogenic ratio matter when using ketogenic diet therapy in pediatric epilepsy? *Epilepsia*, 64(2), 284–291, <https://doi.org/10.1111/epi.17476>.
36. Sokoloff, L. (1973). Metabolism of ketone bodies by the brain. *Annu Rev Med*, 24, 271–280, doi: 10.1146/annurev.me.24.020173.001415.
37. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna 2002, R Foundation for Statistical Computing.

38.Vera-González, A. (2022). Pathophysiological Mechanisms Underlying the Etiologies of Seizures and Epilepsy. In S. J. Czuczwar (Ed.), *Epilepsy*. Exon Publications, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580618/>.

## 8 SEZNAM PUBLIKOVANÝCH ČLÁNKŮ

### 7.1 Se vztahem k tématu disertace

#### Publikace v zahraničních časopisech

##### Originální články

Brožová, K., Michalec, J., Brabec, M., Bořilová, P., Kohout, P., Brož, J. (2023). Dynamics of glucose concentration during the initiation of ketogenic diet treatment in children with refractory epilepsy: Results of continuous glucose monitoring. *Epilepsia Open*, 8(3), 1021–1027, doi: 10.1002/epi4.12778. IF 2,8 Q2

Brožová K., Michalec J., Brabec M., Bořilová P., Povolná E., Kohout P., Brož J. (2024). Dynamika změn koncentrace glukózy při zahájení ketogenní diety u dětských pacientů s farmakorezistentní epilepsií – analýza hodnot glykemií u jednotlivých pacientů. *Cesk Slov Neurol N*, 87(3), 197–207. IF 0,3 Q4

Brožová K., Holubová A., Bořilová P., Brabec M., Kohout P., Hadač J., Brož J. (2021). Hypoglycemia during treatment with the ketogenic diet in a child with refractory epilepsy-results of continuous glucose monitoring. *NeuroEndocrinol Lett*, 42(4), 277–281. IF 0,638 Q4

##### Letters to the editor

Brožová K., Brož J. (2019). The risk of hypoglycemia and the ketogenic diet for super-refractory status epilepticus patients. *Brain Dev*, 41(8), 740, doi: 10.1016/j.braindev.2019.02.008. IF 1,5 Q4

## 7. 2 Bez vztahu k tématu disertace

### Publikace v zahraničních časopisech

#### *Originální články*

Pelletier, F., Perrier, S., Cayami, F. K., Mirchi, A., Saikali, S., Tran, L. T., Ulrick, N., Guerrero, K., Rampakakis, E., van Spaendonk, R. M. L., Naidu, S., Pohl, D., Gibson, W. T., Demos, M., Goizet, C., Tejera-Martin, I., Potic, A., Fogel, B. L., Brais, B., Sylvain, M., Sébire, G., Lourenço, C. M., Bonkowsky, J. L., Catsman-Berrevoets, C., Pinto, P. S., Tirupathi, S., Strømme, P., de Grauw, T., Gieruszczak-Bialek, D., Krägeloh-Mann, I., Mierzevska, H., Philippi, H., Rankin, J., Atik, T., Banwell, B., Benko, W. S., Blaschek, A., Bley, A., Boltshauser, E., Bratkovic, D., Brozova, K., et al. Endocrine and Growth Abnormalities in 4H Leukodystrophy Caused by Variants in POLR3A, POLR3B, and POLR1C. *J. Clin Endocrinol Metab*, 106(2), e660–e674, doi: 10.1210/clinem/dgaa700. IF 6.134 Q1

Kulhánek, J., Brožová, K., Hansíková, H., Vondráčková, A., Stránecký, V., Šenkyřík, J., Kmoch, S., Zeman, J., Honzík, T., Tesařová, M. (2019). POLR3B-associated leukodystrophy: clinical, neuroimaging and molecular-genetic analyses in four patients: clinical heterogeneity and novel mutations in POLR3B gene. *Neurol Neurochir Pol*; 53(5), 369–376, doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0042. IF 1,025 Q4

Liba, Z., Vaskova, M., Zamecnik, J., Kayserova, J., Nohejlova, H., Ebel, M., Sanda, J., Ramos-Rivera, G. A., Brozova, K., Liby, P., Tichy, M., Krsek, P. (2020). An immunotherapy effect analysis in Rasmussen encephalitis. *BMC Neurol*, 20(1), 359, doi: 10.1186/s12883-020-01932-9. IF 2,474 Q3

Záhoráková, D., Langová, M., Brožová, K., Laštůvková, J., Kalina, Z., Rennerová, L., Martásek, P. (2016). Novel CDKL5 Mutations in Czech Patients with Phenotypes of Atypical Rett Syndrome and Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *Folia Biol (Praha)*, 62(2), 67–74. IF 0,939 Q3

Brožová, K., Krásničanová, H., Rusina, R. (2019). Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts without macrocephaly: A case study of comorbid Turner's syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*, 184, 105400, doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105400.