

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Doktorský studijní program: Neurovědy



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Klára Brožová

Změny koncentrace glukózy při léčbě farmakorezistentní epilepsie ketogenní dietou

Changes in glucose concentration during treatment of pharmaco-resistant epilepsy with
a ketogenic diet

Disertační práce

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

Praha, 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 15. 9. 2024

Klára BROŽOVÁ

Identifikační záznam

BROŽOVÁ, Klára. *Změny koncentrace glukózy při léčbě farmakorezistentní epilepsie ketogenní dietou.* [Changes in glucose concentration during treatment of pharmacoresistant epilepsy with a ketogenic diet]. Praha, 2024. 92 stran. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta; Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze. Školitel: Rusina, Robert

Poděkování

Vyjadřuji své poděkování všem, kteří mně svými návrhy, radami, připomínkami a odbornými materiály pomohli k vypracování disertační práce. Děkuji mému školiteli, panu prof. MUDr. Robertu Rusinovi, Ph.D., za cenné rady, konzultace, trpělivost a snahu mně pomoci nejen při řešení mé disertační práce, ale také po celou dobu mého doktorského studia. Ráda bych poděkovala Ing. Marku Brabcovi, Ph.D. ze ČSAV za analýzu a statistické zpracování dat a MUDr. Janu Brožovi, Ph.D. z 2. LF UK Praha za cenné rady a pomoc při řešení úlohy.

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 ± 0.20 mmol/L, for the carbohydrates/fat ratio of 1:1 it was 4.03 ± 0.16 , for the ratio of 2:1 it was 3.57 ± 0.10 , for the ratio 3:1 it was 3.39 ± 0.13 and for the final ratio of 3.5:1 it was 2.79 ± 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 ± 0.14 and for the ratio of 3.5:1 it was 3.01 ± 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

SEZNAM ZKRATEK

ASM – antiseizure medication, protizáchvatový lék

ATP – adenosintrifosfát

BDNF – brain-derived neurotrophic factor

BHB – β -hydroxy-butyrate

BMI – body-mass index

CNS – centrální nervový systém

DNA – deoxyribonukleová kyselina

DRE – drug-resistant epilepsy, farmakorezistentní epilepsie

EEG – elektroencefalografie

FDG-PET – pozitronová emisní tomografie s fluorodeoxyglukózou

FIRES – febrile infection-related epilepsy syndrome

GABA – kyselina gama-aminomáselná

GDNF – glial cell-derived neurotrophic factor

Glut1D – deficit transportéru glukózy 1

GLUT – glukózové přenašeče

HEB – hematoencefalická bariéra

HIF-1 α – hypoxií indukovaný faktor 1-alfa

IGF-1 – inzulinu podobný růstový faktor 1

ILAE – Mezinárodní liga proti epilepsii

KD – ketogenní dieta

KDT – ketogenní dietní terapie

KP – ketogenní poměr

LGIT – low glycemic index treatment, dieta s nízkým glykemickým indexem

MAD – modifikovaná Atkinsova dieta

MCT – dieta (dieta s triacylglyceroly se střední délkou řetězce)

MCT – monokarboxylové transportéry (v kontextu transportu ketolátek)

MDR1 – proteiny mnohočetné lékové rezistence MDR1

mTORC1 – mammalian target of rapamycin complex 1

PDHD – deficit pyruvát dehydrogenázy

Pgp – P-glykoprotein

RNA – ribonukleová kyselina

ROS – reaktivní formy kyslíku

SCFA – mastné kyseliny s krátkým řetězcem

SIRT-1 – sirtuin 1

SUDEP – náhlé neočekávané úmrtí u osob s epilepsií

TCA – cyklus trikarboxylových kyselin, Krebsův cyklus

VNS – vagová stimulace

OBSAH

1	ÚVOD	11
1.1	Epilepsie.....	11
1.1.1	Definice epilepsie	11
1.1.2	Klasifikace epilepsie	11
1.1.3	Epidemiologie epilepsie – prevalence, incidence, morbidita a mortalita	12
1.1.4	Léčba epilepsie	12
1.1.5	Farmakoresistentní epilepsie	14
1.2	Ketogenní dieta	16
1.2.1	Podstata, historie a vývoj KD.....	16
1.2.2	Typy KD.....	17
1.2.3	Klinické využití KD – indikace, kontraindikace	18
1.2.4	Účinnost KD.....	19
1.2.5	Nežádoucí účinky KD.....	21
1.2.6	KD v praxi.....	22
1.2.7	Mechanismus účinku KD.....	25
1.2.8	Energetický metabolismus CNS	28
1.2.9	Výzvy a možnosti budoucího výzkumu KD	37
2	Cíle práce a hypotézy	39
2.1	Východiska pro stanovení hypotéz.....	39
2.2	Hypotézy	39
2.2.1	Část práce I.....	39
2.2.2	Část práce II.....	39
3	Metodika.....	40
3.1	Studijní populace.....	40
3.2	Studijní intervence.....	40

3.3	Sledované biochemické parametry.....	40
3.3.1	Kontinuální monitorace glykemie	40
3.3.2	Ketolátky	41
3.3.3	Cholesterol a triacylglyceroly.....	41
3.4	Výstupy studie.....	41
3.4.1	První část práce – zahájení KD.....	41
3.4.2	Druhá část práce – období 12 týdnů po zahájení KD	42
3.5	Definice.....	42
3.6	Statistická analýza	42
4	Výsledky	44
4.1	Zahájení ketogenní diety (část práce I).....	44
4.1.1	Analýza celého souboru	44
4.1.2	Analýza podle jednotlivých pacientů.....	48
4.2	Ketogenní dieta po 12 týdnech léčby (část práce II)	58
5	Diskuse.....	63
6	Závěr.....	69
7	Souhrn	70
8	Summary	71
9	Literatura	72
	Seznam publikovaných článků se vztahem k tématu disertace.....	85
	Seznam publikovaných článků bez vztahu k tématu disertace	86
	Seznam grafů.....	88
	Seznam tabulek	89
	Seznam obrázků.....	90

1 ÚVOD

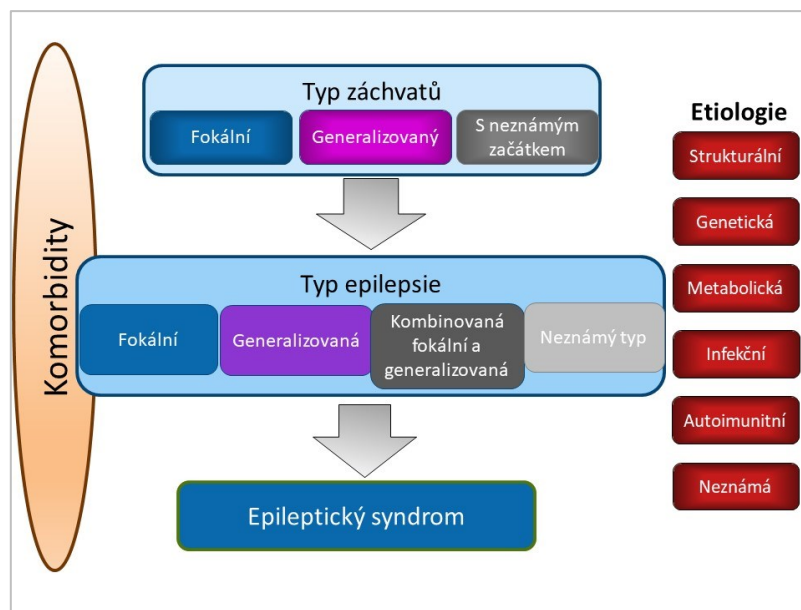
1.1 Epilepsie

1.1.1 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).

1.1.2 Klasifikace epilepsie

Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění, která postihuje jedince všech věkových kategorií a obou pohlaví na celém světě. První návrh klasifikace epilepsie se objevil již na konci 19. století, aktuálně se používá klasifikace epilepsií podle Mezinárodní ligy proti epilepsii (ILAE) z roku 2017, jejíž cílem je poskytnout strukturovaný přístup k diagnostice a léčbě. Epilepsie jsou v ní rozděleny podle typu záchvatů na fokální, generalizované, kombinované generalizované a fokální a epilepsie neznámého typu (Fisher et al., 2017). Dále se klasifikace zaměřuje na etiologii, což zahrnuje genetické, strukturální, metabolické, imunitní a infekční příčiny (Scheffer et al., 2017a). Klasifikace by měla pomoci vést diagnostický proces k určení konkrétního epileptického syndromu. Epileptický syndrom podle ILAE je definován jako soubor příznaků, které zahrnují specifický typ záchvatů, věk, EEG nálezy, spouštěče, genetické faktory a další klinické rysy, které se vyskytují společně a vykazují předvídatelný průběh. Využití této detailní a strukturované klasifikace vede ke zlepšení nejen klinické praxe, ale také možností vědeckého zkoumání onemocnění a sdílení jejích výsledků mezi různými lékařskými a výzkumnými centry.



Obrázek 1: Klasifikace epilepsií 2017

Zdroj: (Adaptováno podle Scheffer et al., 2017b)

1.1.3 Epidemiologie epilepsie – prevalence, incidence, morbidita a mortalita

Epilepsie patří mezi častá neurologická onemocnění. Prevalence epilepsie se pohybuje od 5 do 10 případů na 1000 obyvatel. V zemích se středními a nízkými příjmy je prevalence vyšší kvůli řadě faktorů, jakými jsou především endemické podmínky, špatná zdravotní výchova a nedostatečná lékařská infrastruktura. Incidence epilepsie je 61,4 nových případů na 100 000 obyvatel a výrazně se diferencuje podle věku – je vysoká v dětství, hlavně u novorozenců a kojenců, klesá u mladých lidí a opět stoupá u starších jedinců (Linehan et al., 2021) (Beghi & Giussani, 2018).

Mortalita pacientů s epilepsií je ve vyspělých zemích 2–3krát vyšší než u běžné populace, přičemž specifickým rizikem je náhlé, neočekávané úmrtí u osob s epilepsií (SUDEP) s výskytem 1,2 případů na 1 000 pacientů ročně. Hlavními rizikovými faktory SUDEP jsou generalizované tonicko-klonické záchvaty, noční záchvaty a farmakorezistence (Buchanan et al., 2023) (Friedman, 2022).

1.1.4 Léčba epilepsie

Současná strategie léčby epilepsie je komplexní a zahrnuje režimová opatření, farmakologickou léčbu, chirurgické zákroky, neuromodulační terapie a dietní přístupy a zaměřuje se na tři klíčové aspekty: potlačení záchvatů, minimalizaci nežádoucích účinků léků a zlepšení kvality života pacientů. Závažné záchvaty, zejména tonicko-klonické, mohou vést k vážným zdravotním komplikacím včetně rizika náhlého úmrtí. Nekompensovaná

epilepsie může mít dlouhodobé negativní důsledky na kognitivní funkce, celkové zdraví a sociální život pacienta (Kwan et al., 2010).

Pro efektivní léčbu je zásadní přesná diagnóza, která umožňuje zvolit vhodný a bezpečný léčebný postup. Jako první volbu je volena dlouhodobá farmakoterapie, která se zahajuje při opakovaných neprovokovaných záchvatech nebo po jediném záchvatu, pokud je spojen s vysokým rizikem recidivy. Toto riziko může být zvýšené při abnormálních nálezech na EEG nebo při detekci mozkové léze pomocí magnetické rezonance (Asadi-Pooya et al., 2020).

Důležitou součástí léčby je otevřená komunikace mezi lékařem, pacientem a případně i jeho rodinou. Lékař poskytuje komplexní informace o výsledcích vyšetření, možnostech léčby jejich rizicích a nutných životních omezeních. Konečné rozhodnutí o typu a zahájení léčby by mělo být učiněno společně s pacientem, což podporuje jeho aktivní zapojení do léčebného procesu (Asadi-Pooya et al., 2020).

Medikamentózní léčba obvykle začíná monoterapií jedním antiepileptickým lékem. Pokud není účinná, přechází se na alternativní monoterapii nebo kombinovanou léčbu. Studie ukazují, že většina pacientů reaguje pozitivně na první monoterapii. Kombinovaná léčba může být účinnější, ale přináší i rizika včetně častějších vedlejších účinků léků i vyšších terapeutických nákladů (Asadi-Pooya et al., 2020).

Personalizovaná medicína využívající genetické testování a biomarkery představuje budoucnost léčby epilepsie. Umožňuje vývoj cílených léků a terapií přizpůsobených individuálním potřebám pacientů. Kromě medicínských přístupů je důležitá i psychosociální podpora, která přispívá k celkovému managementu onemocnění a zlepšení kvality života pacientů s epilepsií (Brigo & Marson, 2022) (Culler & Jobst, 2022).

Studie ukazují, že přibližně polovina sledovaných pacientů dosáhne při farmakologické léčbě dlouhodobé remise. Prognózu epilepsie ovlivňují různé faktory, například: epileptický syndrom, etiologie, komorbidity a vedlejší účinky, přičemž časná remise záchvatů ne vždy vede k terminální remisi. Delší období bez záchvatů nezaručuje trvalou remisi, protože záchvaty se mohou znovu objevit i po letech kompenzace. Riziko, že se onemocnění stane farmakorezistentní, je však u těchto pacientů malé.

1.1.5 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).

Výskyt a prevalence farmakoresistentní epilepsie (DRE) se značně liší v jednotlivých věkových skupinách. Studie ukazují, že kumulativní incidence DRE je přibližně 25,0 % u dětí a 14,6 % u dospělých, zatímco prevalence se pohybuje od 13,7 % v populačních studiích až po 36,3 % v klinických studiích (Janmohamed et al., 2020). Selhání jednoho antiepileptického léku je spojeno s významným rizikem rozvoje farmakorezistence. Faktory jako neurologický/mentální deficit, abnormální EEG a symptomatická epilepsie byly identifikovány jako prediktory a koreláty DRE (Brodie et al., 2012).

Mechanismy farmakoresistentní epilepsie (DRE) jsou předmětem intenzivního vědeckého bádání. Tato komplexní porucha, charakterizovaná nedostatečnou odezvou na protizáchvatové léky (ASM), představuje významnou výzvu v léčbě epilepsie (Fattorusso et al., 2021). K vysvětlení mechanismů DRE bylo navrženo několik hypotéz, přičemž každá z nich se zaměřuje na odlišné aspekty této poruchy (Tang et al., 2017).

Farmakokinetická a transportní hypotéza se soustředí na roli efluxních transportérů, zejména P-glykoproteinu (Pgp) a proteinů mnohočetné lékové rezistence (MDR1). Tyto transportéry, zvýšeně exprimované buď v periferních orgánech, nebo specificky na hematoencefalické bariéře (HEB), mohou významně omezovat průnik ASM do mozku. Důsledkem je snížená koncentrace léků v mozковém parenchymu, která nedosahuje terapeutických hladin potřebných pro účinnou kontrolu záchvatů (Lazarowski et al., 2007).

Hypotéza neuronálních sítí přináší odlišný pohled na problematiku DRE. Podle této teorie opakované záchvaty způsobují neurodegeneraci a synaptickou přestavbu, což vede k narušení normální architektury neuronálních okruhů. Tyto strukturální změny mohou následně omezit schopnost ASM efektivně cílit na epileptické ohnisko, čímž se snižuje účinnost léčby (Fang et al., 2011).

Závažnost epilepsie je dalším faktorem, který může hrát roli v rozvoji farmakorezistence. Hypotéza závažnosti epilepsie navrhuje, že existují společné neurobiologické faktory, které

ovlivňují jak intenzitu epileptických projevů, tak i odolnost vůči léčbě. Vysoká frekvence záchvatů před zahájením terapie je považována za prediktor farmakoresistentní epilepsie, což naznačuje, že agresivnější formy epilepsie mohou být obtížněji léčitelné (Rogawski & Johnson, 2008).

Genetické faktory jsou dalším důležitým aspektem v pochopení DRE. Hypotéza genetických variant se zaměřuje na roli polymorfismů v genech souvisejících s metabolismem léků a jejich cílovými strukturami. Tyto genetické variace mohou ovlivnit účinnost ASM u jednotlivých pacientů. Například polymorfismy v genech kódujících enzymy cytochromu P450, iontové kanály a neurotransmitterové receptory mohou mít přímý vliv na metabolismus léků a citlivost mozku vůči jejich účinkům (Depondt, 2006).

Epigenetická hypotéza genetický pohled dále rozšiřuje. Epigenetické modifikace, jako je metylace DNA, mohou ovlivňovat expresi genů zapojených do lékové rezistence. Změny v expresi mikroRNA a metylace DNA mohou modulovat expresi genů souvisejících s epilepsií a zhoršovat odpověď na její léčbu, čímž přispívají k rozvoji farmakorezistence (Boison & Rho, 2020).

Hypotéza cílových struktur se zaměřuje na možné alterace samotných cílových struktur ASM. Mutace nebo modifikace napětově řízených iontových kanálů a neurotransmitterových receptorů mohou vést ke snížené citlivosti vůči léčivům. Například změny ve struktuře sodíkových kanálů nebo GABA receptorů mohou významně ovlivnit účinnost některých ASM (Remy et al., 2003).

V neposlední řadě hypotéza neurozánětu zdůrazňuje roli zánětlivých procesů v rozvoji DRE. Chronický zánět v mozku může přispívat k dysfunkci hematoencefalické bariéry a zvýšené expresi efluxních transportérů. Tento mechanismus může vést ke snížené účinnosti ASM tím, že omezuje jejich průnik do mozkové tkáně a mění lokální mikroprostředí, ve kterém léky působí (Pracucci et al., 2021).

Je důležité zdůraznit, že žádná z těchto hypotéz samostatně neposkytuje úplné vysvětlení farmakoresistentní epilepsie. Je pravděpodobné, že DRE je výsledkem komplexní interakce mnoha faktorů. Každá z uvedených teorií osvětluje jiný aspekt tohoto složitého stavu a společně vytvářejí multifaktoriální obraz etiologie DRE (Fattorusso et al., 2021).

Vzhledem ke komplexní povaze farmakoresistentní epilepsie je zřejmé, že další výzkum je nezbytný pro plné pochopení základních patofyziologických mechanismů. Toto porozumění

je klíčové pro vývoj efektivnějších terapeutických strategií. Budoucí výzkum by se měl zaměřit na integraci poznatků z různých hypotéz a na identifikaci potenciálních interakcí mezi různými mechanismy rezistence (Remy et al., 2003).

Lepší pochopení mechanismů DRE může vést k vývoji cílenějších léčebných přístupů. Například inhibitory efluxních transportérů by mohly zvýšit účinnost stávajících ASM. Personalizovaná medicína založená na genetickém profilování by mohla pomoci předpovídat odpověď na léčbu a optimalizovat výběr léků pro jednotlivé pacienty. Nové terapeutické přístupy zaměřené na modulaci neuronálních sítí nebo potlačení neurozánětu by mohly nabídnout alternativní cesty k ovlivnění farmakorezistence (Łukawski & Czuczwar, 2021).

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).

1.2 Ketogenní dieta

1.2.1 Podstata, historie a vývoj KD

KD je bezpečný a dobře tolerovaný způsob léčby farmakoresistentní epilepsie u dětí a dospělých. Její indikace by měla být zvážena 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). V zahraničí je jako zastřešující výraz pro různé typy KD používán termín ketogenní dietní terapie (KDT) (Rho & Boison, 2022), nicméně v této práci se držím u nás užívaného termínu KD. Pod KD spadají a se běžně používají čtyři základní typy diet – klasická KD, modifikovaná Atkinsova dieta, dieta s nízkým glykemickým indexem (LGIT, low glycemic index treatment) a MCT dieta (dieta s triacylglyceroly se střední délkou řetězce) (Klepper et al., 2004).

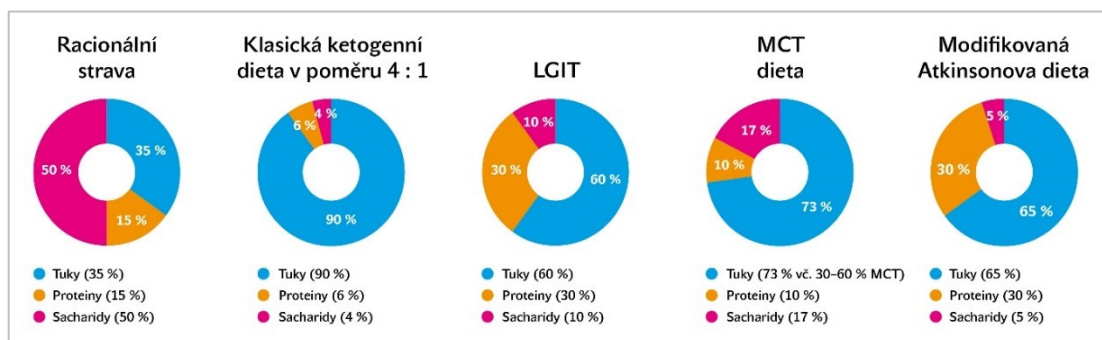
KD byla poprvé představena ve 20. letech 20. století Dr. Russellem Wilderem z Mayo Clinic jako terapeutická možnost pro léčbu epilepsie. Wilder vyvinul tuto dietu, která je charakterizována vysokým obsahem tuků a nízkým obsahem sacharidů, aby napodobila biochemické účinky hladovění, terapie tradičně již století spojované s kontrolou záchvatů (Wilder, 1921). Přestože její popularita klesla s nástupem nových ASM, zájem o ketogenní dietu se výrazně obnovil v 90. letech, a to díky úspěšným studiím a medializaci jejích účinků (Freeman et al., 2007). Tento nárůst zájmu vedl k modernímu výzkumu, který potvrdil její účinnost při snižování záchvatů u dětí s farmakoresistentní epilepsií. Současné studie zkoumají nejen účinky klasické ketogenní diety, ale také jejích modifikací, jako je modifikovaná Atkinsova dieta a dieta s vysokým obsahem středně dlouhých triglyceridů. Tento výzkum neustále rozšiřuje naše porozumění metabolickým mechanismům diety a jejímu potenciálu jako alternativní terapie pro farmakoresistentní epilepsii (Masino & Rho, 2019).

1.2.2 Typy KD

Základní režimy KD

- Klasická KD: Tento režim obvykle používá poměr 4 : 1 nebo 3 : 1, což znamená, že na 4 gramy tuků připadá 1 gram sacharidů a bílkovin dohromady. U starších dětí se běžně používá poměr 4 : 1, což znamená, že na 4 gramy tuku připadá 1 gram sacharidů a bílkovin. Tento poměr není vhodný pro kojence a batolata, kteří potřebují vyšší příjem bílkovin, a proto se používá nižší poměr, například 3 : 1. Dieta s poměrem 4 : 1 obsahuje 90 % tuků, 6 % bílkovin a 4 % sacharidů, což je v kontrastu s běžnou stravou obsahující 25–30 % tuků, 10–15 % bílkovin a 55–60 % sacharidů (Kossoff et al., 2018).
- MCT dieta: Tento režim využívá triacylglyceroly se středně dlouhým řetězcem (MCT), které jsou více ketogenní než dlouhořetězcové mastné kyseliny. Díky tomu může dieta obsahovat nižší podíl tuků (60 %), ale často je spojena s trávicími problémy, jako jsou bolesti břicha a průjemy (Kossoff et al., 2018).
- Modifikovaná Atkinsova dieta (MAD): Tato dieta umožňuje denní příjem do 10–20 gramů sacharidů bez omezení celkového energetického příjmu. Je obzvláště vhodná pro adolescenty a dospělé, protože nevyžaduje přesné vážení potravin (Kossoff et al., 2018).

- Dieta s nízkým glykemickým indexem (LGIT): Používá se od roku 2003 a skládá se ze 60 z % tuků, z 20–30 % z bílkovin a z 10–20 % ze sacharidů. Všechny sacharidy musí mít glykemický index nižší než 50, aby zvyšovaly hladinu cukru v krvi jen pozvolna. Nevýhodou této diety je vysoký příjem bílkovin, což může zatížit ledviny (Kossoff et al., 2018).



Obrázek 2: Složení racionální stravy a jednotlivých typů KD

Zdroj: (Kossoff et al., 2018)

1.2.3 Klinické využití KD – indikace, kontraindikace

1.2.3.1 Indikace klasické KD

KD by měla být zvažena již v časně fázi léčby farmakoresistentní epilepsie u dětí i dospělých, zejména u pacientů s vysokou frekvencí záchvatů.

Mezi stavy, kde byla prokázána vysoká účinnost KD, patří deficit transportéru glukózy 1 (Glut1D) a deficit pyruvát dehydrogenázy (PDHD). V obou případech poskytuje KD alternativní zdroj energie ve formě ketonů, které obcházejí metabolické defekt. U Glut1D je narušen transport glukózy přes hematoencefalickou bariéru, což vede k různým typům záchvatů často spojených s opožděným vývojem a komplexní poruchou pohybu. U Glut1D se u kojenců a dětí předškolního věku používá klasická KD. Modifikovaná MAD je vhodná až pro starší děti a dospělé pacienty (Klepper et al., 2020). U PDHD nemůže být pyruvát metabolizován na acetyl-CoA, což způsobuje mitochondriální poruchu s laktátovou acidózou a těžkou encefalopatií.

U KD se běžně udává 40–50% šance na alespoň 50% redukci záchvatů. Existuje několik epileptických syndromů s lepší účinností KD, cca 60–70%, kdy je vhodné použít KD v časně fázi léčby (tj. ihned při selhání dvou léků). Jedná se o myoklonické epilepsie, včetně syndromu Dravetové a epilepsie s myoklonicko-atonickými záchvaty, dále Westův syndrom,

komplex tuberosní sklerózy, syndrom febrilní infekce související s epilepsií (FIRES), superefrakterní status epilepticus.

KD je také užitečná u dalších epileptických a genetických syndromů, kde byla prokázána mírná až vysoká účinnost, jako je Lennox-Gastautův syndrom, Ohtaharaův syndrom a Angelmanův syndrom. KD může být také účinná u vzácných metabolických poruch, jako je deficit fosfofruktokinázy a adenylosukcinát lyázy. V těchto případech KD pomáhá poskytovat alternativní zdroj energie, který může zlepšit klinický obraz pacienta (Kossoff et al., 2018).

1.2.3.2 Kontraindikace ketogenní diety

KD není vhodná pro všechny pacienty s refrakterní epilepsií. Absolutní kontraindikace zahrnují vrozená metabolická onemocnění, která ovlivňují metabolismus mastných kyselin. U těchto poruch může lačnění nebo dieta s vysokým obsahem tuků vést k závažnému metabolickému rozvratu a riziku úmrtí. Proto je nezbytné před zahájením KD cíleně vyšetřit pacienty na přítomnost těchto metabolických poruch. Mezi absolutní kontraindikace patří primární deficit karnitinu, deficit karnitinpalmitoyltransferázy I. a II. typu, poruchy β -oxidace mastných kyselin, deficit pyruvátkarboxylázy a porfyrie (Kossoff et al., 2018).

Relativní kontraindikace KD zahrnují stavy jako malnutrice, fokální epilepsie vhodná k epileptochirurgické léčbě, současná léčba propofolem u epileptických statů a non-compliance pacienta nebo jeho rodiny. Malnutrice může zhoršit stav pacienta na ketogenní dietě kvůli nedostatečnému přísunu živin. U pacientů s fokální epilepsií, která je vhodná pro epileptochirurgickou léčbu, může být operace efektivnější než dieta. Propofol, běžně používané anestetikum, může při kombinaci s KD přispět k závažným komplikacím, jako je propofolový infuzní syndrom (Kossoff et al., 2018).

Non-compliance pacienta či rodiny může výrazně snížit účinnost KD, protože úspěch diety vyžaduje striktní dodržování specifických stravovacích návyků (Kossoff et al., 2018).

1.2.4 Účinnost KD

KD je často zkoumána pro její potenciál snížit frekvenci záchvatů u pacientů s DRE. Přestože většina studií se zaměřuje na děti, existuje několik studií, které se věnují i dospělým pacientům. Nicméně dostupné meta-analýzy zdůrazňují nedostatek randomizovaných klinických studií, nízkou kvalitu metodologií, malé velikosti skupin a přílišnou diverzitu

účastníků (s ohledem na věk, typ záchvatů a předchozí léčbu). Tyto faktory značně komplikují statistickou analýzu a správné závěry.

Cochran review „Ketogenní diety pro léčbu léky farmakoresistentní epilepsie“ (Martin-McGill et al., 2020) hodnotí účinnost KD při léčbě farmakoresistentní epilepsie. Recenze zahrnuje 13 studií (932 účastníků dětí i dospělých). Studované ketogenní diety zahrnovaly klasickou ketogenní dietu, dietu s triglyceridy se středně dlouhým řetězcem (MCT), modifikovanou Atkinsovu dietu (MAD) a další varianty.

Publikace potvrdila, že KD mohou výrazně zlepšit kontrolu záchvatů u dětí. Konkrétně děti na KD měly až třikrát vyšší pravděpodobnost dosažení kompenzace záchvatů a až šestkrát vyšší pravděpodobnost snížení frekvence záchvatů o 50 % nebo více ve srovnání s běžnou péčí. U dětí s farmakoresistentní epilepsií dosáhlo na KD kompenzace přibližně 8,4 % a $\geq 50\%$ snížení frekvence záchvatů bylo dosaženo u 61,4 – 72 % pacientů. U Westova syndromu studie ukázaly $\geq 50\%$ snížení frekvence záchvatů u 48,31 % pacientů na KD ve srovnání s 15,81 % ve skupině s obvyklou péčí. Po 36 měsících sledování bylo $\geq 50\%$ snížení frekvence záchvatů pozorováno u 63 % dětí léčených KD (Dressler et al., 2019).

U dospělých byly důkazy méně přesvědčivé, v souborech dospělých pacientů nikdo nedosáhl plné kompenzace, ale pravděpodobnost dosažení významného snížení počtu záchvatů o polovinu nebo více byla pětkrát vyšší než u pacientů léčených ASM (Martin-McGill et al., 2020).

U dětí byl popsán pozitivní vliv na kognitivní funkce. Po čtyřech měsících na ketogenní dietě děti vykazovaly lepší výsledky než děti ve skupině s běžnou péčí. Konkrétně byly děti:

- výrazně aktivnější (statisticky významný rozdíl, $P = 0,005$),
- znatelně produktivnější (statisticky významný rozdíl, $P = 0,039$),
- méně úzkostné (statisticky významný rozdíl, $P = 0,049$) (Lambrechts et al., 2017).

Srovnání jednotlivých typů KD přineslo nejednoznačné výsledky, některé studie podporují vyšší účinnost klasické KD v poměru 4 : 1, jiné studie tyto výsledky nepotvrdily (Sharma et al., 2023).

KD se rovněž používá v léčbě superrefrakterního epileptického statusu u dětí i dospělých. Systematický přehled zhodnotil účinnost KD terapie u dospělých pacientů s epilepsií v několika studiích: v prospektivní multicentrické studii bylo 15 dospělých pacientů s refrakterním status epilepticus léčeno KD v poměru 4 : 1 po dobu 10 dní; 11 účastníků

zaznamenalo vymizení statusu epilepticus za méně než 5 dní. V případě série 10 dospělých pacientů s refrakterním statutem epilepticus léčených KD v poměru 3 : 1 nebo 4 : 1 dosáhlo 9 pacientů ukončení epileptických záchvatů v průměru za 3 dny. V přehledu analyzované observační studie odhalily, že 31 z 38 (82 %) dospělých pacientů s refrakterním nebo super refrakterním statutem epilepticus dosáhlo ukončení záchvatů během KD terapie. Účinnost této léčby byla podobná té pozorované u pediatrických pacientů (75 %) (O'Connor et al., 2014) (Cornwall et al., 2023).

Mezi další přínosy KD patří kromě snížení frekvence záchvatů i snížení závažnosti záchvatů, zlepšení nálady a kvality života.

1.2.5 Nežádoucí účinky KD

Přestože pacienti KD většinou dobře tolerují, mohou se v jejím průběhu, stejně jako u jiné léčby, objevit časné či pozdní nežádoucí účinky. Časné nežádoucí účinky se obvykle manifestují na začátku diety nebo akutně v průběhu léčby během stresových období, například při akutní infekci. Většinou jsou přechodné a po úpravě diety nebo odeznění akutního onemocnění mizí (Kang et al., 2004).

1.2.5.1 Časné nežádoucí účinky

Mezi časné nežádoucí účinky patří zejména gastrointestinální příznaky, jako je nauzea a zvracení. Hypoglykemie je dalším častým problémem, kdy nízký příjem sacharidů vede k poklesu hladiny cukru v krvi, což může způsobit slabost, zmatenost a v extrémních případech i bezvědomí. Metabolická acidóza, způsobená nadměrnou produkcí ketonů, může vyvolat rychlé dýchání, únavu a zmatenost. Dalšími časnými příznaky jsou ospalost, dehydratace a nechutenství (Lin et al., 2017).

1.2.5.2 Pozdní nežádoucí účinky

Pozdní nežádoucí účinky ketogenní diety mohou zahrnovat několik závažnějších komplikací. Nefrolithiáza se vyskytuje u 5–6 % pacientů, zejména u těch méně pohyblivých nebo užívajících inhibitory karboanhydrázy. Zácpa je velmi častá komplikace způsobená nízkým obsahem vlákniny v dietě. Mezi další, méně časté hlášené nežádoucí účinky patřily potíže s polykáním, únava, infekce dolních cest dýchacích a encefalopatie způsobená zvýšenou hladinou amoniaku. Dále byly zaznamenány případy úbytku hmotnosti, nevolnosti a různých infekcí (jako zápal plic či sepse).

Mezi závažnější komplikace patří akutní zánět slinivky břišní, osteopenie, cholecystolithiasa a steatóza jater. Zaznamenány byly i případy statusu epilepticus. U dětí může KD způsobit zpomalení růstu, což je často spojeno s nižším obsahem bílkovin a nedostatečnou substitucí vitamínů. Po ukončení diety obvykle dochází k akceleraci růstu. U žen může dojít k sekundární amenoree, což je absence menstruace.

Také může dojít k hyponatremii, hyperkalcemii a ke změnám v krvetvorbě (anemie, leukopenie). Kardiomyopatie a převodní poruchy, způsobené deficitem selenu, představují další riziko.

Tyto nežádoucí účinky vyžadují pečlivé sledování a včasnou intervenci, aby se minimalizovalo riziko vážných komplikací a zajistila bezpečnost pacientů během ketogenní diety. Pravidelné monitorování a úpravy diety mohou výrazně přispět ke zvládnutí těchto vedlejších účinků a zajištění dlouhodobé efektivity léčby (Ballaban-Gil et al., 1998) (Bergqvist et al., 2003) (Kossoff et al., 2002).

1.2.6 KD v praxi

KD je nesporně účinnou metodou léčby farmakoresistentní epilepsie, nicméně její implementace představuje určité výzvy. Vyžaduje důslednou adherenci a motivaci k dlouhodobému dodržování. Tato terapie klade zvýšené nároky na pacienty a jejich rodiny – je spojena s vyššími finančními náklady, časově náročnější přípravou pokrmů a potenciálně sníženou chutností stravy, zejména při vyšších ketogenních poměrech (KP). Očekávání rodičů týkající se snížení záchvatů, možné redukce léků a zlepšení kognitivních funkcí by měla být realistická a prodiskutována předem.

Pokud se pacient a jeho rodina rozhodnou pro KD, je třeba vyloučit případné kontraindikace, zhodnotit typ epilepsie, komorbidity a celkový stav pacienta – pohlaví, věk, antropometrické údaje (výška, hmotnost, BMI). V případě, že je pacient na dietu vhodný, pak je třeba podle toho určit vhodný typ diety a při nastavování zohlednit individuální charakteristiky pacienta. Tento personalizovaný přístup je nezbytný pro optimalizaci účinnosti léčby a minimalizaci potenciálních komplikací spojených s dietním režimem (Kossoff et al., 2018).

Jak již bylo výše uvedeno, existují 4 typy KD – klasická KD, MAD, MCT dieta a LGIT. V ČR se nejčastěji používají první dva typy.

Klasická KD je nejčastěji používaná a je k dispozici nejvíce dat a studií o její účinnosti. Klasická KD se počítá v poměru gramů tuku ku gramům bílkovin plus sacharidů dohromady.

Nejběžnější poměr je 4 g tuku na 1 g bílkovin plus sacharidů (4 : 1); 90 % kalorií pochází z tuku. Alternativně lze použít poměr 3 : 1 nebo nižší pro zvýšení příjmu bílkovin nebo sacharidů; ten je také vhodnější pro zahájení diety u kojenců.

Kalorie v minulosti byly omezeny na 80–90 % denních doporučení pro daný věk; avšak nikdy se neprokázalo, že by to bylo pro pacienty přínosné, a proto se aktuálně kalorická restrikce nedoporučuje a kalorická potřeba je určována podle aktuálního stavu výživy pacienta a 3denního záznamu jeho stravy.

KD může být poskytována jako definovaná enterální strava určená hlavně pro děti krmené enterálně přes gastrostomii a jejunostomii nebo pro kojence. Výhodou enterálního podávání je velmi vysoká míra compliance a účinnosti.

Modifikovaná Atkinsova dieta (MAD) je vysokotučná, nízkosacharidová terapie podobná klasické KD ve výběru potravin a typicky poskytuje přibližně KP 1 : 1 – 1,5 : 1, ale není stanoven žádný pevný ketogenní poměr. Počáteční denní spotřeba sacharidů na MAD je přibližně 10–15 g, s možným zvýšením na 20 g denně po 1–3 měsících. Neexistuje však žádné omezení bílkovin, tekutin nebo kalorií, což usnadňuje plánování jídel. Navíc, protože nejsou vyžadovány detailní výpočty, může být tato dieta ideální pro prostředí s nízkými zdroji, s nedostatkem vyškolených dietologů.

MAD se ukázala jako účinná u dětí s refrakterní epilepsií v randomizované kontrolované studii (důkazy třídy III). MAD byla stejně účinná jako klasická KD u dětí s refrakterní epilepsií v randomizované studii; děti < 2 roky však měly vyšší šanci na osvobození od záchvatů s klasickou KD (důkazy třídy III). Jiné studie naznačují vyšší účinnost klasické ketogenní diety. Aktuálně je MAD doporučovaná adolescentům a dospělým.

Většina center zahajuje klasickou ketogenní dietu (KD) během hospitalizace. Zahájení může probíhat dvěma způsoby: buď s úvodním hladověním a následným nastavením nejvyššího KP, nebo bez hladovění s postupným zvyšováním obsahu tuků ve stravě.

Při zahájení prvním způsobem začínáme dietu 12–48hodinovým lačněním, kdy pacient dostává jen neslazené tekutiny. Během tohoto období je pravidelně monitorována hladina glukózy v séru a acidobazická rovnováha. V případě poklesu glykemie pod 2,5 mmol/l jsou podávány per os sacharidy. Při vzestupu hladiny hydroxybutyrátu nad 1,5 mmol/l je zahájena dieta. Jídla se poté postupně zvyšují na třetiny nebo poloviny dávek kalorií, dokud nejsou tolerována plná kalorická jídla, při zachování konstantního KP.

Hladovění umožňuje rychlejší indukci ketózy a tím i rychlejší ověření účinnosti terapie. Je však spojeno s vyšším rizikem akutních nežádoucích účinků, jako je hypoglykemie, zvracení, rozvoj metabolické acidózy a dehydratace. Tyto účinky jsou obvykle přechodné a dobře zvládnutelné.

Alternativní přístup začíná s plnými kaloriemi, ale KP se denně zvyšuje z 1 : 1 až na 4 : 1, aby se dítě přizpůsobilo rostoucí koncentraci tuků. Tento způsob zahájení KD je z hlediska akutních komplikací bezpečnější a může být zahájen i ambulantně, s výjimkou dětí mladších jednoho roku, kde je hospitalizace jednoznačně doporučována.

Žádný z těchto přístupů není efektivnější v dosažení ketózy nebo kontroly záchvatů po 3 měsících. Ztráta hmotnosti, hypoglykemie a acidóza byly méně časté, když děti nehladověly (Bergqvist et al., 2005). Hladovění však může vést k rychlejšímu nástupu redukce záchvatů, což může být výhodné při potřebě okamžitého účinku, například u refrakterního epileptického statusu.

Po stabilizaci pacienta na ketogenní stravě, která trvá obvykle 5–7 dní, a po edukaci rodiny následuje fáze doladění diety („fine-tuning“), kdy se parametry přizpůsobují individuálním potřebám pacienta.

Během dalšího sledování se pravidelně monitorují antropometrické ukazatele, glykemie, sérové hladiny antiepileptik, vitamínu D, zinku a selenu, lipidový profil, krevní obraz, parametry vnitřního prostředí a renální funkce. Při dlouhodobé léčbě se také sleduje kostní denzita (viz tabulka). Pro sledování stupně ketózy se používá měření sérového beta-hydroxybutyrátu (BHB) z kapilární krve, ačkoli korelace těchto hodnot s mírou redukce záchvatů není jednoznačná.

Dlouhodobá suplementace vitamínů, vápníku a případně selenu a zinku je nezbytná. Může být doplněna o L-karnitin, který zvyšuje efektivitu využití lipidů ze stravy.

Nástup účinku ketogenní diety se může projevit velmi rychle – až tři čtvrtiny respondentů zaznamenají zlepšení již během prvních dvou týdnů. Nicméně účinek se může dostavit i později a vyhodnocení efektivity se zpravidla provádí až po třech měsících léčby. Pokud se prokáže významný přínos diety, v léčbě se obvykle pokračuje po dobu dvou let. Po uplynutí této doby se dieta postupně ukončuje během několika měsíců. Ketogenní poměr lze snižovat každý měsíc v podobě např. z 4 : 1 na 3 : 1, poté na 2 : 1, následně se postupně znovu zavádí běžná strava a neomezený příjem kalorií, dokud nedojde ke ztrátě ketózy. Pokud se záchvaty

zhorší, lze poměr KD zvýšit zpět na dříve účinný. V nedávné studii zaměřené na ukončování KD došlo u 14 % dětí ke zvýšení počtu záchvatů během tohoto období. Nebyl však zjištěn významný rozdíl v četnosti zhoršení záchvatů v závislosti na rychlosti ukončování diety. Přesto však děti, které zaznamenaly 50–99% redukci záchvatů, měly třikrát vyšší riziko zhoršení záchvatů během ukončování diety ve srovnání s dětmi, které byly zcela bez záchvatů, zejména pokud užívaly vyšší počet antiepileptik. U těchto dětí by mělo být ukončování KD prováděno s opatrností a spíše by se měl volit přechod na mírnější formu diety. U některých dětí, které neprokazují zjevný přínos z KD, lze dietu také rychleji ukončit během několika dnů. U těch, u kterých došlo ke zhoršení záchvatů po ukončení KD, byla míra zotavení kontroly záchvatů podobná (téměř 90% zlepšení) při úpravě diety i antiepileptik.

Je pozoruhodné, že u dětí, které dosáhly úplné klinické remise (vymizení záchvatů) díky KD, přetrvává tento pozitivní efekt i po návratu k běžné stravě u přibližně 80 % z nich. Některým pacientům však KD poskytuje jediný účinný způsob kontroly záchvatů, proto u nich může být nutné pokračovat v této dietě i několik let. (Kossoff et al., 2018; Kossoff et al., 2020; Neal, 2012).

1.2.7 Mechanismus účinku KD

KD se vyznačuje dvěma hlavními efekty: zvýšenou produkcí ketonů v játrech a sníženou hladinou glukózy v krvi. Ketony, především β -hydroxybutyrát, acetoacetát a aceton, slouží jako alternativní zdroj energie místo glukózy a v rozvíjejícím se mozku navíc hrají klíčovou roli při tvorbě buněčných membrán a lipidů. KD je v současné době předmětem intenzivního vědeckého výzkumu kvůli svým příznivým účinkům na různé nejen neurologické nemoci (Dyňka et al., 2022). Mechanismy, které stojí za těmito účinky KD, jsou různé a komplexní. Jedním z hlavních účinků KD je alterace buněčného metabolismu. KD vede k výrazné produkci ketolátek v játrech, především acetoacetátu a β -hydroxybutyrátu. Tyto ketolátky ve zvýšené míře pronikají do mozkové tkáně prostřednictvím monokarboxylových transportérů (MCT), jejichž koncentrace se při KD zvyšuje. Ketolátky následně vstupují do citrátového cyklu, kde se přeměňují na acetyl-CoA, který je dále oxidativní fosforylací přeměněn na ATP. Samotná produkce energie však plně nevysvětluje terapeutický účinek KD.

Klíčovým aspektem je metabolický přesmyk mozku z využívání glukózy na ketolátky. Při snížené dostupnosti glukózy mozková tkáň reaguje zvýšením počtu glukózových transportérů GLUT 1 a 3, přičemž tento proces je dále podpořen působením IGF-1. Při

dlouhodobém nedostatku sacharidů je však mozek nucen využívat ketolátky, kterých je při KD dostatek. Po adaptaci, jejíž délka závisí na trvání a intenzitě ketózy, dokáže mozek pokrýt 60–70 % svých energetických potřeb pomocí ketolátek. Zilberter a jeho kolegové předpokládají, že důležitým terapeutickým mechanismem KD je šetření glukózy pro biochemické procesy v mozku, kde je nezastupitelná, jako například syntéza alaninu, glutamátu či antioxidační procesy (Zilberter & Zilberter, 2020). KD se tak ukazuje jako účinná u stavů s patologickým metabolismem glukózy, jako jsou epilepsie nebo neurodegenerativní onemocnění (Dyňka et al., 2022).

1.2.7.1 Vliv na excitabilitu neuronů a neurotransmitery

KD také významně ovlivňuje neuronální excitabilitu a neurotransmitery. Bylo prokázáno, že KD snižuje excitabilitu neuronů několika způsoby. Za první, acetoacetát může alostericky inhibovat neuronální transport glutamátu, který je hlavním excitačním neurotransmiterem. Za druhé, ketóza modifikuje syntetické funkce neuronů a glií, zvyšuje metabolismus astrocytů a posouvá poměr GABA/glutamát ve prospěch inhibičního neurotransmiteru GABA. Studie využívající značený uhlík ^{13}C dokonce prokázaly, že nově syntetizované molekuly GABA pocházejí přímo z ketolátek (Melø et al., 2006). Za třetí, KD ovlivňuje K ATP kanály, které se hojně vyskytují například v bazálních gangliích a hipokampu. Tyto kanály se otevírají při snížení poměru ATP/ADP, což vede ke snížené excitabilitě. Ketolátky pravděpodobně dosahují tohoto efektu snížením produkce ATP glykolýzou (Tanner et al., 2011). KD neovlivňuje pouze hladiny GABA, ale má potenciál modulovat i další neurotransmitery. Významnou roli v protizáchvatovém účinku KD může hrát například adenosin působící přes A1 receptory (Masino et al., 2009).

1.2.7.2 Vliv na neurozáněť a neuroprotektce

Neurozáněť a neuroprotektce jsou dalšími důležitými oblastmi, kde KD prokazuje své účinky. Zánětlivé změny v mozkové tkáni jsou přítomny při různých onemocněních centrálního nervového systému, jako je epilepsie, roztroušená skleróza či Alzheimerova choroba. Ukazuje se, že zánětlivé změny mohou být nejen důsledkem, ale i významným patogenetickým faktorem těchto onemocnění. Bylo prokázáno, že KD snižuje hladiny prozánětlivých cytokinů, jako jsou IL-1 β , IL-6 a TNF- α , a také snižuje aktivaci mikroglií. β -hydroxybutyrát, jedna z hlavních ketolátek, funguje jako ligand HCA2 receptoru, přes který dráhou NF- κ B snižuje produkci prozánětlivých cytokinů inhibicí COX-2 a enzymů produkujících oxid dusnatý (Jiang et al., 2022).

1.2.7.3 Vliv na mitochondriální funkce

KD má také významný vliv na mitochondriální funkce. Mitochondrie hrají centrální roli v buněčné energetice, ale jsou také významným producentem reaktivních forem kyslíku (ROS). KD zlepšuje mitochondriální funkce na několika úrovních. Ketóza nutí mitochondrie maximalizovat efektivitu buněčné respirace, například zvýšením exprese odpráhuujících proteinů 2, 4 a 5. Zároveň se snižuje produkce ROS, což se projevuje například zvýšeným poměrem NAD⁺/NADH. Tyto účinky mohou být významné v patogenezi a následné terapii neurodegenerativních onemocnění. Zajímavým aspektem je také zlepšení autofagocytózy aktivací SIRT-1 a HIF-1 α nebo inhibicí mTORC1 komplexu, což opět hraje důležitou roli zejména u neurodegenerativních onemocnění (Pathak & Baar, 2023).

1.2.7.4 Vliv na neuroplasticitu

KD má také pozitivní vliv na neuroplasticitu. Ketolátky produkované při KD zvyšují expresi neurotrofinů, zejména BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Tento proces probíhá prostřednictvím inhibice histon-deacetylázy a aktivace promotoru genu pro BDNF. BDNF hraje klíčovou roli v regeneraci a diferenciaci neuronů, synaptogenezi a synaptické plasticitě (Blaise et al., 2015). Na zvířecích modelech byly prokázány pozitivní účinky na bílou hmotu, lepší regenerace po epileptických záchvatech a také prevence ztráty neuronů. Kromě BDNF může k těmto účinkům přispívat i zvýšená produkce dalších faktorů, jako je GDNF z gliových buněk nebo neurotrofin-3 (Koppel & Swerdlow, 2018).

1.2.7.5 Vliv na střevní mikrobiom

V neposlední řadě bylo prokázáno, že KD má zásadní vliv i na střevní mikrobiom. KD mění složení střevní mikroflóry ve prospěch bakterií, jako jsou rody *Prevotella* či *Bacteroides*, které produkují řadu tělu prospěšných látek, včetně vitaminů skupiny B a K, ale také neurotransmitterů a bioaktivních látek. Zvláštní zmínku si zaslouží mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA), které ovlivňují jak periferní, tak centrální nervový systém. U epileptiků prokazatelně snižují frekvenci záchvatů, inhibují růst škodlivých bakterií, jako jsou *Enterobacteriaceae*, a snižují zánět ve střevě (Attaye et al., 2022).

1.2.7.6 Další vlivy

Existuje ještě řada dalších potenciálních mechanismů, kterými KD může pozitivně působit na mozek, zejména za patologických stavů. Víme například, že KD snižuje inzulínovou sekreci, zároveň KD může zvýšit citlivost na inzulín, zejména v kosterním svalstvu. Role

inzulinové signalizace v mozku není zcela objasněna. Spekuluje se, že inzulin v mozku zvyšuje hladiny neurotrofických faktorů a může zprostředkovávat antidepresivní účinek. KD potencuje účinek inzulinu v mozku, což může hrát roli například u Alzheimerovy demence, kde je inzulinová signalizace narušena (Dyňka et al., 2022).

KD může také měnit expresi genů epigenetickými mechanismy. To se týká nejen již zmíněného BDNF, ale i genů důležitých pro buněčný metabolismus, imunitní a protizánětlivé funkce či antiapoptotické mechanismy (Field et al., 2022).

Všechny tyto mechanismy společně přispívají ke komplexnímu terapeutickému účinku ketogenní diety na různá neurologická a další onemocnění. Další výzkum v této oblasti může vést k lepšímu pochopení těchto mechanismů a potenciálně k vývoji nových terapeutických přístupů založených na principech ketogenní diety (Masino & Rho, 2012; Masino, 2022).

1.2.8 Energetický metabolismus CNS

1.2.8.1 Rámcový pohled na zdroje energie pro CNS

Jako zdroj energie pro CNS mohou složit glukóza nebo ketolátky. Za normálních okolností je spotřeba glukózy CNS cca 120 g denně. Přísun glukózy je zajištěn stravou, mobilizací zásobního glykogenu nebo glukoneogenezou v játrech a ledvinách. Ketolátky jsou výsledkem beta-oxidace mastných kyselin a v případě, že touto oxidací vzniklý acetyl-CoA je v nadbytku a není plně využíván v citrátovém cyklu, vzniká jich zvýšené množství. K tomu dochází například u hladovění či ketogenní diety.

Utilizace glukózy a mastných kyselin je metabolicky provázána v tzv. Randleově cyklu. Jeho výsledkem je to, že oxidace glukózy snižuje oxidaci mastných kyselin, a tento vztah je reciproční, tedy platí i v obráceném směru (Matouš et al., 2010).

1.2.8.2 Role glukózy v mozkovém metabolismu

Mozek je orgán s vysokou energetickou náročností: i v klidovém stavu spotřebuje přibližně 20 % kyslíku a 25 % glukózy z celkového množství v těle, přestože tvoří pouze 2–3 % tělesné hmotnosti (Matouš et al., 2010).

Neurony mají extrémně vysoké energetické nároky, které jsou důsledkem komplexních buněčných funkcí zahrnujících syntézu a degradaci makromolekul, axonální transport, generování akčních potenciálů, synaptickou aktivitu a neuronální plasticitu (Sokoloff et al., 1977). Navzdory těmto značným energetickým požadavkům mozek disponuje omezenými

endogenními energetickými zásobami a je primárně závislý na kontinuálním přísunu exogenních energetických substrátů transportovaných přes hematoencefalickou bariéru (Profaci et al., 2020).

Nové výzkumy ukazují, že metabolické změny v gliových buňkách významně ovlivňují metabolismus neuronů a neurologické funkce (Barros et al., 2018). Metabolické propojení mezi neurony a glií je klíčové pro normální funkci mozku a jeho narušení může přispívat k rozvoji neurodegenerativních onemocnění (Rahman et al., 2022).

Astrocyty mají schopnost akumulovat glykogen, který slouží jako zdroj glukóza-6-fosfátu pro glykolytickou produkci ATP. Tato zásoba však není dostatečná k pokrytí energetických potřeb mozku a funguje spíše jako nouzový energetický zdroj (Dienel & Carlson, 2019). Proto glukóza zůstává primárním energetickým substrátem pro mozkovou tkáň (Mergenthaler et al., 2013).

Zatímco astrocyty využívají jak glykolýzu, tak oxidační fosforylaci prostřednictvím cyklu trikarboxylových kyselin (TCA) k produkci ATP, neurony vykazují výraznější závislost na okamžité dostupnosti glukózy, kterou získávají z kapilár pomocí specializovaných glukózových transportérů. Ačkoli neurony disponují značnou kapacitou pro oxidační metabolismus k pokrytí svých vysokých energetických nároků, mohou také využívat metabolické substráty derivované z astrocytů (Dienel, 2012).

Při omezené dostupnosti glukózy (např. během hladovění nebo dlouhého cvičení) může mozek využívat alternativní zdroje energie jako ketolátky, laktát, mastné kyseliny a některé aminokyseliny (Owen et al., 1967).

Metabolismus glukózy v mozku produkuje ATP nezbytné pro komplexní neurologické funkce. Asi 70 % energie se využívá na přenos nervových signálů (akční potenciály, synaptický přenos, cyklus glutamátu), zbylých 30 % na další činnosti neuronů (klidové potenciály, axonální transport atd.). Glukóza také poskytuje uhlík pro syntézu nukleových kyselin, mastných kyselin a aminokyselin a podílí se na modulaci oxidačního stresu. Produkty metabolismu glukózy a související enzymy (např. laktát, hexokináza, acetyl-CoA, glyceraldehyd-3-fosfát dehydrogenáza) mají také signalizační funkce a přímo ovlivňují buněčné procesy (Zhang et al., 2021).

Transport glukózy do mozku je řízen rodinou glukózových přenašečů (GLUT) prostřednictvím usnadněné difúze. GLUT jsou distribuovány v endotelových buňkách

hematoencefalické bariéry, neuronech, astrocytech a mikroglíích, přičemž každý typ buněk exprimuje specifickou kombinaci GLUT (Wang et al., 2019).

Mozek, zejména hypothalamus a hypofýza, hraje klíčovou roli v regulaci glukózové homeostázy v celém těle. Glukózo-senzitivní neurony, parasympatický a sympatický nervový systém a periferní orgány spolupracují na regulaci metabolismu glukózy. Inzulinové receptory jsou široce exprimovány v různých částech mozku.

Poruchy metabolismu glukózy v mozkové tkáni se objevují v raných stádiích řady neurologických onemocnění, jako je cévní mozková příhoda (s prudkým nárůstem glukózy v postižených oblastech), Alzheimerova choroba a Parkinsonova choroba (se sníženým využitím glukózy v postižených oblastech mozku) (Zhang et al., 2021).

1.2.8.3 Glukóza a epilepsie

Zatímco glukóza je pro funkci mozku nezbytná, její dysregulace může přispívat i k patogenezi epilepsie, klíčovou roli hraje zejména její úloha v energetickém metabolismu a ovlivňování neuronální excitability (Bartolini et al., 2023).

Záchvaty jsou charakterizovány zvýšenou neuronální aktivitou, která vyžaduje vysoký přísun energie. U epilepsie dochází k alteraci oxidativního metabolismu glukózy, která souvisí s mitochondriální dysfunkcí. To vede ke snížené produkci adenosintrifosfátu (ATP), kritického zdroje energie pro udržení neuronálních membránových potenciálů a signalizace. Tento energetický deficit může vést k destabilizaci membránových potenciálů, což přispívá ke vzniku a šíření záchvatů. Navíc snížená aktivita enzymů, jako je pyruvátdehydrogenáza, dále zhoršuje nedostatek energie omezením vstupu pyruvátu do cyklu trikarboxylových kyselin, čímž se snižuje produkce ATP (McDonald et al., 2018).

U epilepsie byla pozorována abnormální akumulace glykogenu v astrocytech, což může přispívat k patogenezi ovlivněním dodávky energie a neuronální excitability. Astrocyty, které podporují neurony, využívají glykogen jako nouzové palivo k uspokojení této poptávky. Tento proces je vitální během záchvatů, kdy energetické požadavky prudce stoupají. Interiktálně epileptická ohniska často vykazují hypometabolismus glukózy, což dokazují nízké signály FDG-PET. Příčinou může být snížené využití plazmatické glukózy, při glykolýze spuštěné oxidačním stresem. Tento adaptivní mechanismus může podporovat energetický metabolismus a neuronální aktivitu interiktálně, ale může také narušit pufrovací schopnost draslíku, což potenciálně usnadňuje vznik záchvatů. Dysfunkční astrocyty mohou

narušit metabolismus glukózy vedoucí ke zvýšené neuronální excitabilitě a náchylnosti k záchvatům (Bromfield et al., 2006).

Vzájemná interakce mezi metabolismem glukózy, funkcí astrocytů a neuronální excitabilitou podtrhuje komplexnost epilepsie a naznačuje, že cílení na metabolické dráhy by mohlo nabídnout nové terapeutické možnosti. Nicméně přesné mechanismy, kterými metabolismus glukózy a glykogenu ovlivňují epilepsii, zůstávají oblastí aktivního výzkumu.

Celkově narušený metabolismus glukózy u epilepsie podtrhuje důležitost alternativních zdrojů energie, jako jsou ketony a mastné kyseliny se středním řetězcem, které mohou pomoci stabilizovat funkci neuronů a snížit frekvenci a závažnost záchvatů kompenzací energetických deficitů způsobených narušeným metabolismem glukózy. To zdůrazňuje potenciál metabolických léčebných postupů (jako je KD) hrát roli v léčbě epilepsie řešením základních metabolických dysfunkcí (Rho & Boison, 2022).

1.2.8.4 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).

Počáteční fáze

V počáteční fázi, která trvá přibližně 24 hodin, tělo primárně čerpá energii z glykogenových zásob uložených v játrech a svalech. Současně dochází k poklesu hladiny inzulínu a nárůstu

hladiny glukagonu, což signalizuje tělu, že je třeba mobilizovat alternativní zdroje energie. Játra začínají aktivovat proces glukoneogeneze, aby udržela stabilní hladinu glukózy v krvi.

Následuje přechodná fáze trvající 24 až 72 hodin, během níž se glykogenové zásoby vyčerpávají. Tělo reaguje zvýšením lipolýzy v tukové tkáni, což vede k uvolňování volných mastných kyselin do krevního oběhu. Játra začínají tyto mastné kyseliny přeměňovat na ketony. Současně dochází k mírné proteolýze ve svalech, která poskytuje aminokyseliny pro glukoneogenezi.

Adaptační fáze

Adaptační fáze nastává po 3 až 7 dnech, kdy tělo plně přechází do stavu ketózy. Metabolismus ketogeneze začíná v játrech oxidací mastných kyselin v mitochondriích, což produkuje acetyl-CoA. Tento produkt (acetyl-CoA) buď pokračuje do Krebsova cyklu, nebo při nadměrné produkci látky acetyl-CoA v buňce vede ke vzniku ketonů (aceton, acetoacetát a 3-hydroxybutyrát), které jsou transportovány z jater do krve. Produkce ketonů v játrech se výrazně zvyšuje a mozek se začíná adaptovat na jejich využívání jako alternativního zdroje energie. Tato adaptace je klíčová, neboť mozek může pokrýt až 70 % své energetické potřeby z ketonů, čímž se významně snižuje potřeba glukózy. Periferní tkáně zároveň omezují využívání glukózy, čímž šetří tento důležitý zdroj energie pro orgány, které ji nezbytně potřebují.

Za fyziologických podmínek je koncentrace ketonů v plazmě nízká (méně než 0,2 mmol/l), ale může stoupnout až na 7–8 mmol/l. Mozek a svaly rozkládají ketony na acetyl-CoA jako zdroj energie, což je katalyzováno hlavně hydroxybutyrát dehydrogenázou a sukcinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferázou.

Po 1 až 2 týdnech nastává udržovací fáze, kdy je metabolismus plně adaptován na využívání ketonů. Produkce glukózy prostřednictvím glukoneogeneze se stabilizuje a proteolýza se snižuje, což pomáhá chránit svalovou hmotu.

Tyto metabolické změny jsou doprovázeny významnými hormonálními posuny. Kromě již zmíněného poklesu inzulínu a zvýšení glukagonu dochází také k nárůstu hladiny kortizolu a růstového hormonu, které pomáhají mobilizovat energetické zásoby a udržovat glukózu v krvi (Masino & Rho, 2012; Masino SA, 2022; Williams & Turos, 2021).

U pacientů na ketogenní dietě dochází záhy po iniciaci k mírnému poklesu glykemie. Běžné jsou hodnoty pod 3,5 mmol/l, přičemž glykemie obvykle zůstává vyšší než 3 mmol/l. Tyto

nižší hodnoty glykemie nebývají u pacientů na ketogenní dietě doprovázeny typickými symptomy hypoglykemie, jako je tomu u osob na běžné stravě (Brožová et al., 2023).

Důvodem této asymptomatické tolerance nižších hladin glukózy je adaptace organismu na využívání ketonů jako alternativního zdroje energie, zejména pro mozek (Morris, 2005).

V klinických doporučeních pro vedení KD se obvykle navrhuje léčit pouze hypoglykemie, které jsou symptomatické nebo asymptomatické hypoglykemie pod hranicí 2,5 mmol/l. Tento přístup reflektuje fyziologickou adaptaci na ketogenní stav a snahu vyhnout se zbytečným intervencím, které by mohly narušit ketózu. Je doporučeno pravidelné monitorování glykemie, zejména v počátečních fázích KD pro zajištění bezpečnosti pacienta a optimalizaci léčebného procesu (Luat et al., 2016).

1.2.8.5 Hypoglykemie

Hypoglykemie představuje stav abnormálně nízké hladiny glukózy v krvi, který může potenciálně ohrozit organismus. U zdravých jedinců je za dolní hranici normy považována hodnota 3,5 mmol/l (Hoseth et al., 2000; Hawdon et al., 1992), nicméně např. při prolongovaném hladovění lze zaznamenat i nižší hodnoty, až kolem 2,8 mmol/l, aniž by došlo k narušení kognitivních funkcí (Matouš et al., 2010).

U pacientů s diabetem mellitem, v oboru, ve kterém jsou exkurze glykemie nejdůležitější probádané, je hypoglykemie definována jako hodnota glykemie pod 3,9 mmol/l, též jako varovný signál, při němž by pacient měl podniknout preventivní opatření v podobě požití 15–20 g sacharidů, optimálně glukózy (Brož et al., 2019).

Za klinicky významnou hypoglykemií, která může narušit kognitivní funkce, se považuje pokles glykemie pod 3,0 mmol/l. V klinické praxi se dále rozlišuje těžká hypoglykemie, při níž pacient není schopen si pomoci sám a vyžaduje asistenci jiné osoby (Heller et al., 2020; International Hypoglycaemia Study Group, 2017).

Americká diabetologická asociace zavedla třístupňovou klasifikaci hypoglykemie (ADA, 2021):

- první stupeň: glykemie 3,0–3,8 mmol/l,
- druhý stupeň: glykemie pod 3,0 mmol/l, pacient je schopen samostatné korekce,
- třetí stupeň: stav pacienta vyžaduje pomoc další osoby kvůli závažnosti hypoglykemie (pro tento stav se používá termín těžká hypoglykemie).

Laboratorní nálezy ukazují, že dolní hranice referenčního rozmezí pro normální hladinu glukózy v plazmě nalačno u pacientů s diabetem je 3,9 mmol/l (Škrha, 2013; Amiel, 2021).

Etiologie hypoglykemie u nediabetických dětí

U dětí je diferenciální diagnostika hypoglykemických poruch rozsáhlá. Mnohé z těchto poruch však vykazují specifické klinické a laboratorní charakteristiky, které poskytují významné diagnostické indicie. Vzhledem k tomu, že většina hypoglykemických epizod je vyvolána hladověním, lze hypoglykemické poruchy kategorizovat podle jejich metabolických a hormonálních profilů v reakci na hladovění. Tyto kategorie zahrnují:

- inzulinem zprostředkované poruchy,
- poruchy oxidace mastných kyselin,
- poruchy glukoneogeneze,
- jiné příčiny, včetně intoxikací a akutních či kritických onemocnění,
- ketotické hypoglykemické poruchy.

Inzulinem zprostředkované poruchy se vyznačují snížením ketonů, snížením volných mastných kyselin a elevací glykemie po podání glukagonu. Hyperinzulinismus je nejčastější příčinou perzistentní hypoglykemie u kojenců a dětí. Dysregulovaná sekrece inzulinu beta buňkami pankreatu způsobuje závažnou a recidivující hypoglykémii a může být monogenní, přechodná nebo syndromická.

Poruchy oxidace mastných kyselin jsou charakterizovány snížením hladiny ketonů a zvýšenou hladinou volných mastných kyselin. Jsou způsobeny genetickými defekty v enzymatických drahách, které řídí transport mastných kyselin a beta-oxidaci v mitochondriích.

Poruchy glukoneogeneze se vyznačují zvýšenými koncentracemi laktátu v době hypoglykemie. Glukoneogeneze je proces, při němž játra přeměňují substráty, jako je laktát, pyruvát, alanin a glycerol, na glukózu, a hraje zásadní roli při udržování euglykemie během hladovění.

Ketotické hypoglykemické poruchy se vyznačují zvýšenými ketony. Patří sem poruchy metabolismu glykogenu, hormonální deficity a poruchy utilizace ketonů.

Mezi další příčiny hypoglykemie u dětí patří různé intoxikace a akutní či kritická onemocnění. Požití různých látek, včetně řady léků, může způsobit hypoglykémii u kojenců

a dětí. U některých pacientů je hypoglykemie důsledkem základního kritického onemocnění, které je buď již známé, nebo je snadno identifikované během úvodního vyšetření (Lébl et al., 2014).

Etiologie hypoglykemie u nediabetických dospělých

Hypoglykemie může být způsobena různými faktory, včetně léků, alkoholu, nemocí a komorbidit. Nejčastější příčinou jsou léky, zejména inzulin a sulfonylurea. Alkohol může inhibovat glukoneogenezi a přispět k hypoglykemii, zvláště po dlouhodobém pití bez dostatečného příjmu potravy.

Kritická onemocnění, jako je sepsa, mohou vést k hypoglykemii. Poruchy funkce jater nebo ledvin zvyšují riziko, stejně jako malarická infekce v endemických oblastech. Podvýživa a deficit kortizolu jsou další možné příčiny.

Endogenní hyperinzulinismus může být způsoben nádory beta buněk, funkčními poruchami nebo autoimunitními procesy. V některých případech může být hypoglykemie důsledkem chirurgických zákroků, jako je gastrický bypass.

Je důležité zvážit možnost náhodné nebo úmyslné hypoglykemie, zejména pokud není zjevná jiná příčina. To může zahrnovat chyby v medikaci, tajné užívání hypoglykemizujících léků nebo úmyslné podávání inzulinu či sekretagog jiné osobě (Škrha, 2013).

Klinické příznaky hypoglykemie

Symptomy hypoglykemie jsou nespecifické a manifestují se obdobně u jedinců s diabetem i bez něj. Lze je klasifikovat do dvou hlavních kategorií: autonomní a neuroglykopenické.

Autonomní symptomy zahrnují tremor, palpitace a úzkost (zprostředkované katecholaminy) a také pocení, hlad a parestézie (zprostředkované acetylcholinem). Neuroglykopenické symptomy se projevují především závratěmi, poruchami vidu, řeči, slabostí, ospalostí a zmateností či alterací mentálního stavu.

Charakter hypoglykemických symptomů bývá u jednotlivce konzistentní napříč epizodami a může se vyskytnout jak nalačno, tak postprandiálně. Klasifikace hypoglykemických poruch na základě načasování vůči jídlu má omezenou klinickou využitelnost, neboť pacienti často nejsou schopni přesně určit vztah symptomů k příjmu potravy.

Hodnota glykemie pro nástup symptomů se typicky pohybuje pod 3,9 mmol/l. Tento práh je individuálně variabilní a může se v průběhu času měnit. Kontraregulační odpověď

organismu, zahrnující sekreci glukagonu a epinefrinu, se obvykle manifestuje při mírně vyšších hodnotách glykemie, ještě před nástupem klinických symptomů.

U pacientů s chronickou hyperglykemií nebo opakovanými epizodami hypoglykemie může dojít k posunu glykemických prahů pro kontraregulační odpověď směrem níže. Toto může vést k narušenému vnímání hypoglykemie, kdy typické symptomy nastupují při progresivně nižších hodnotách glykemie, nebo mohou dokonce zcela vymizet.

Klinické příznaky hypoglykemie zahrnují diaforézu a bledost. Obvykle dochází k mírnému zvýšení srdeční frekvence a systolického krevního tlaku, zatímco diastolický tlak klesá, což vede ke zvýšení pulzního tlaku. Neuroglykopenické manifestace, jako jsou kognitivní poruchy, behaviorální změny a psychomotorické abnormality, jsou časté (Michalec et al., 2024).

1.2.8.6 Ketolátky a glykemie u epilepsie

Vztah mezi hladinami β -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 (β -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 neznamena, 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.

1.2.9 Výzvy a možnosti budoucího výzkumu KD

KD představuje významnou možnost léčby pacientů s farmakoresistentní epilepsií. Budoucí výzkum však čelí několika výzvám a zároveň nabízí možnosti pro zlepšení léčebných přístupů.

Hlavními problémy jsou nedostatečná kvalita zatím provedených klinických studií a omezená možnost přenesení výsledků z animálních modelů do humánní medicíny. Klinické studie často narážejí na obtíže s náborem pacientů, na variabilitu v implementaci

KD protokolů a na nízkou adherenci k dietě. Absence validovaných biomarkerů účinnosti KD dále komplikuje hodnocení terapeutického efektu. Randomizované kontrolované studie čelí výzvám v podobě obtížného zaslepení a definování klinicky relevantních výstupů. Tyto faktory společně limitují robustnost důkazů o účinnosti KD v epileptologii a zdůrazňují potřebu inovativních přístupů v designu a provedení studií.

Možnosti budoucího výzkumu zahrnují provádění randomizovaných kontrolovaných studií zaměřených na specifické epileptické syndromy a identifikaci biomarkerů, které by mohly předpovědět odpověď na léčbu KD. Tyto studie by mohly pomoci optimalizovat dietní režimy pro různé skupiny pacientů a zlepšit celkovou kvalitu života těchto jedinců.

Výzkum se také musí zaměřit na lepší pochopení mechanismů, kterými KD působí, zejména na roli adenosinu, což by mohlo vést k vývoji nových terapeutických přístupů.

2 CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY

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 Východiska pro stanovení hypotéz

Z provedených studií je známo, že při KD dietě dochází k poklesu glykemie a k hypoglykemiím.

2.2 Hypotézy

2.2.1 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.

2.2.2 Část práce II

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

3 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.

Studie byla schválena lokální etickou komisí IKEM a FTN v Praze (No-19-15) a od zákonných zástupců všech účastníků byl získán informovaný souhlas. Studie byla provedena v souladu se zásadami Helsinské deklarace z roku 1975 (a jejími revizemi z let 2004 a 2008).

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 pečovatелů (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.

Systém CGM je třeba kalibrovat. Kalibrace probíhá zadáním 2 hodnot glykemie za den, optimálně po cca 12 hodinách. Ty byly získány pomocí přenosného glukometru (Optium Neo; Abbott Laboratories). Přenosné glukometry jsou navrženy tak, aby splňovaly normu ISO 15197:2013, a musí splňovat tato kritéria: ve srovnání s návaznou laboratorní metodou musí být nejméně 95 % výsledků BGMS v rozmezí $\pm 0,83$ mmol/l při koncentraci glukózy $< 5,5$ mmol/l a v rozmezí ± 15 % při $\geq 5,5$ mmol/l (ISO 15197, 2013).

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.

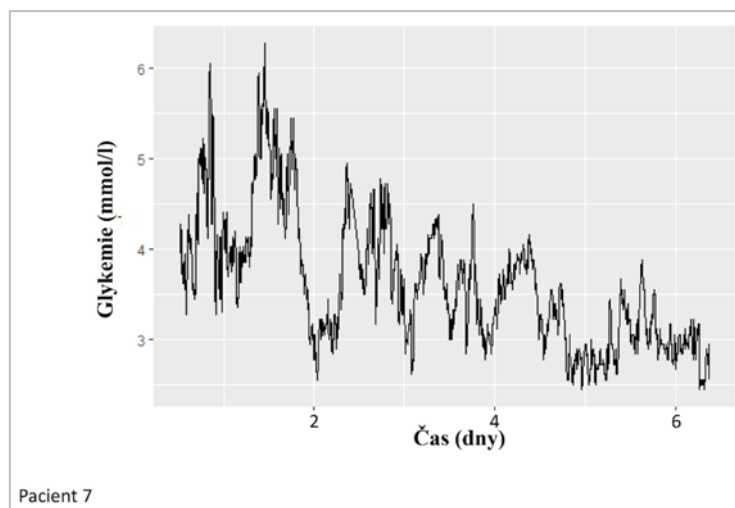
Charakteristiky pacientů jsou uspořádány v Tabulce 1.

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.



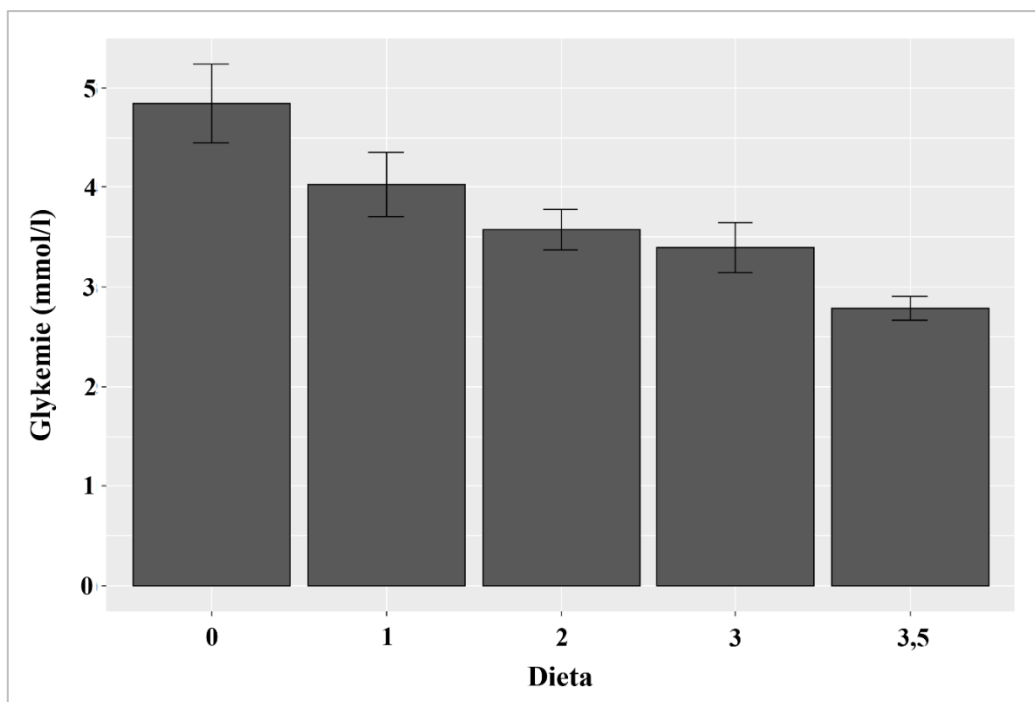
Graf 1: Příklad záznamu glykemie při měření CGM před zahájením KD a v průběhu jejího zahájení u jednoho z pacientů (konečný ketogenní poměr 3 : 1)

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.

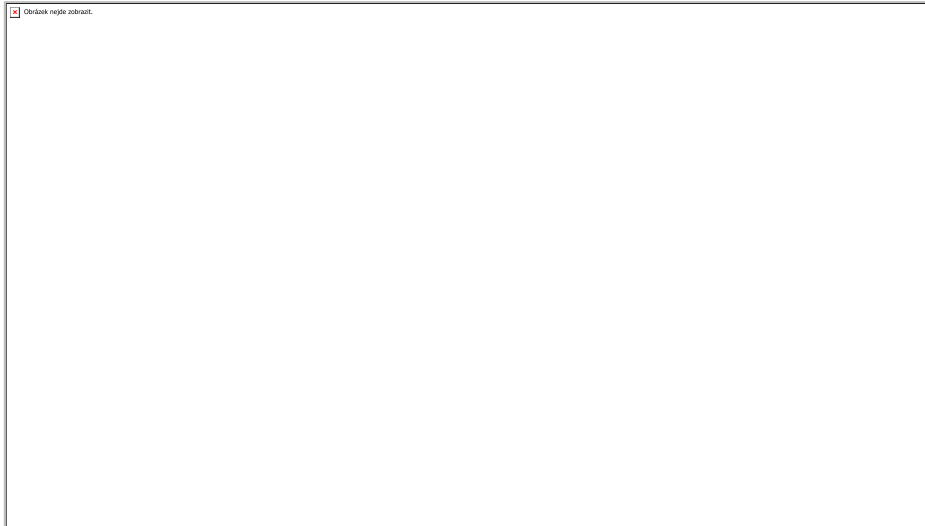
Střední hodnota glykemie nalačno pro běžnou stravu byla $4,08 \pm 0,23$ mmol/l, pro KP 1 : 1 byla $3,4 \pm 0,22$, pro KP 2 : 1 byla $3,3 \pm 0,27$, pro KP 3 : 1 byla $3,39 \pm 0,16$ a pro konečný KP 3,5 : 1 byla $3,1 \pm 0,26$ mmol/l ($p < 0,001$). Výsledky jsou zobrazeny v Grafu 4. Jádrové odhady hustoty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

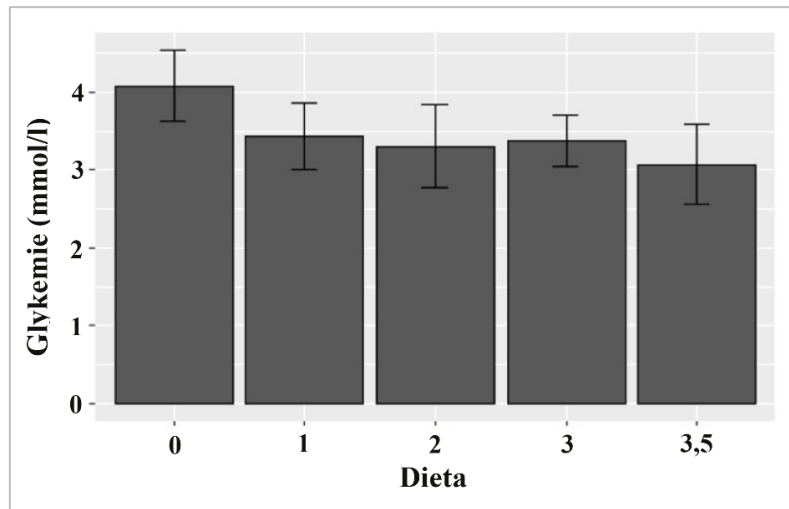


Graf 3: Jádrové odhady hustoty pravděpodobnosti glykemie ze všech naměřených hodnot pro jednotlivé poměry KD

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

Číslo pacienta	Dieta	Odhad střední hodnoty glykemie	Spodní a horní hranice 95% konfidenčního intervalu	
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

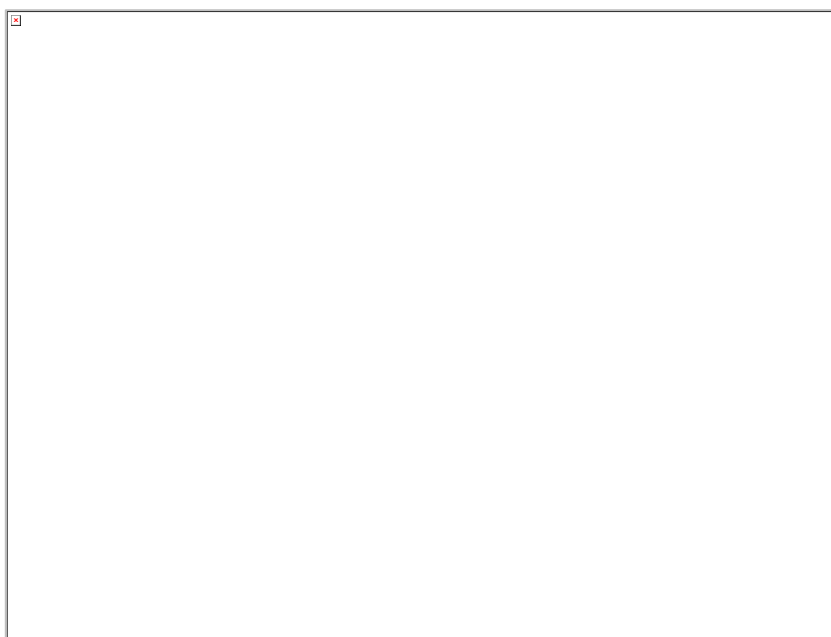
Číslo pacienta	Dieta	Odhad střední hodnoty glykemie	Spodní a horní hranice 95% konfidenčního intervalu	
1	0	3,76	3,07	3,81
1	1	2,68	4,19	2,75
1	2	3,54	2,62	3,61
1	3	3,12	2,03	3,17
2	0	4,57	4,19	4,95
2	1	3,16	2,62	3,70
2	2	2,57	2,03	3,12
2	3	2,92	2,60	3,24
3	0	3,45	3,37	3,53
3	1	3,43	3,35	3,51

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.

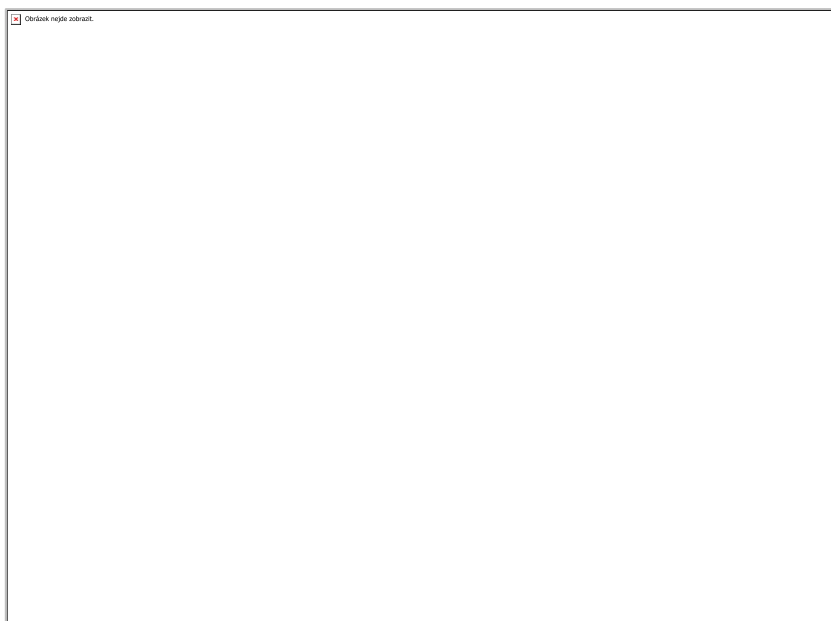


Graf 5: Střední hodnoty všech naměřených glykemií pro jednotlivé KP u jednotlivých pacientů

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

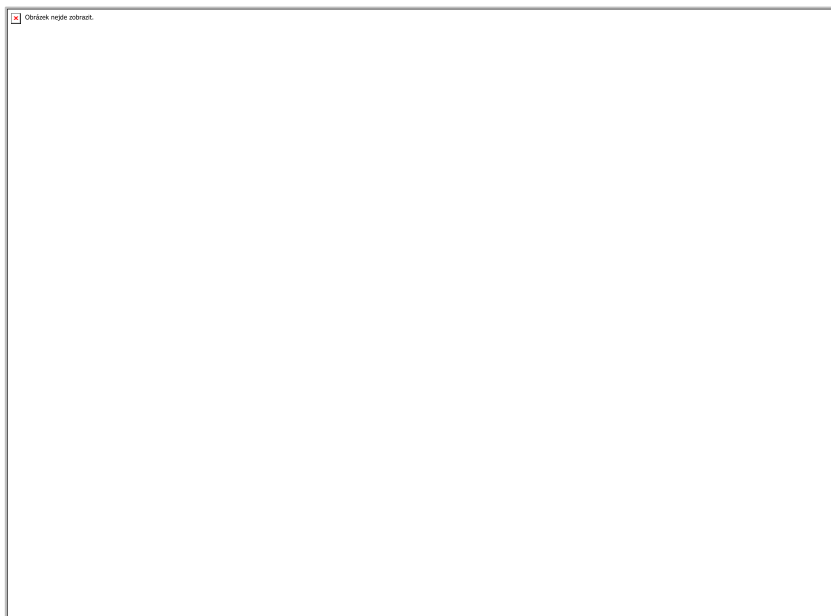
Graf ukazuje odhady středních hodnot glykemie nalačno pro různé skupiny s různým poměrem KD. Ty jsou založeny na odhadech metodou maximální věrohodnosti (MLE) zohledňujících cenzorování zleva (tedy nikoli pouze surové údaje, které by v důsledku cenzorování poskytovaly zkreslený obraz). Problém s cenzorováním 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

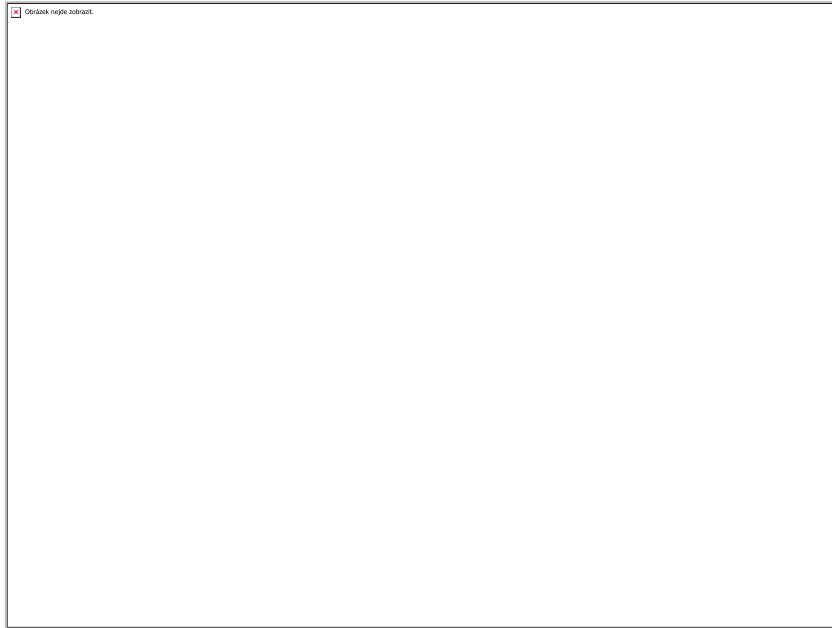
glykemií. Pokud analyzujeme pouze glykemie nalačno, klesá opět statisticky významně u všech pacientů kromě jednoho (pacient č. 5).



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

Zdroj: vlastní

Legenda: Lineární model $\text{glykemie} = a + b * \text{KP} + \text{náhodná chyba}$ 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 $glykemie = a + b * KP + náhodná\ chyba$ 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.

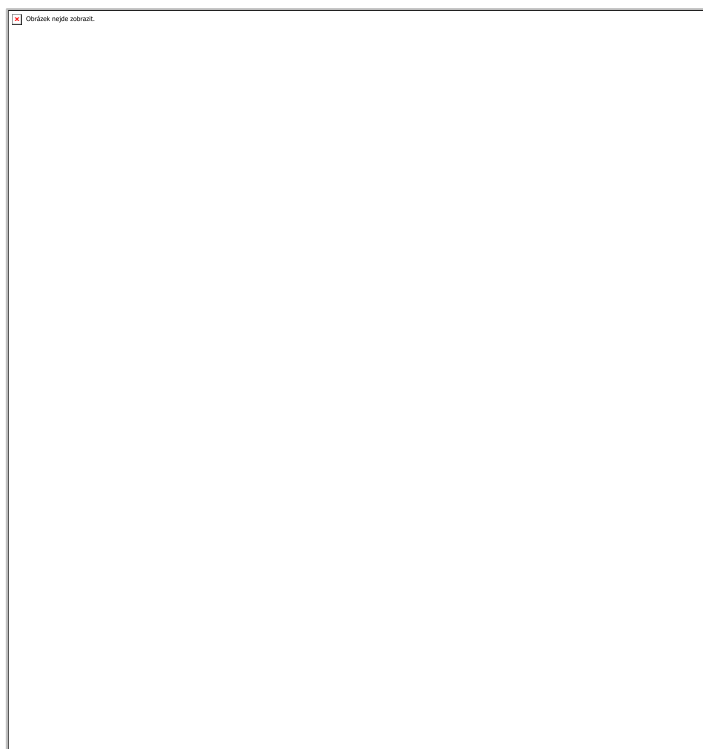


Graf 9: Střední hodnoty glykemie ze všech naměřených glykemií

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)

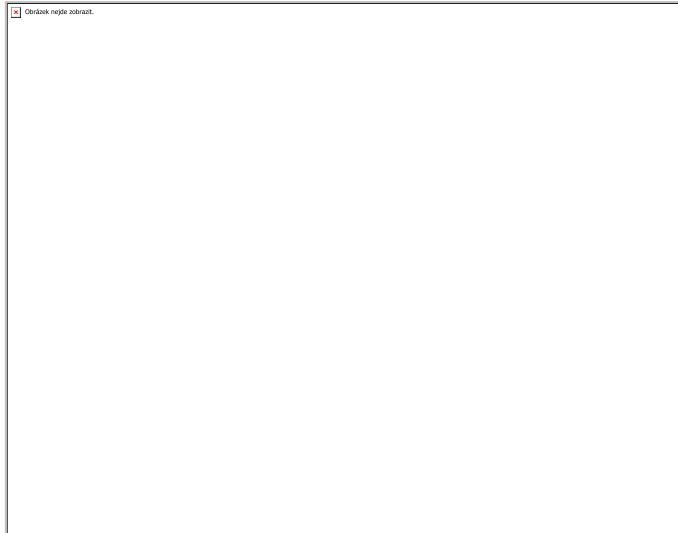


Graf 10: Pravděpodobnost hypoglykemie ze všech naměřených glykemií

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

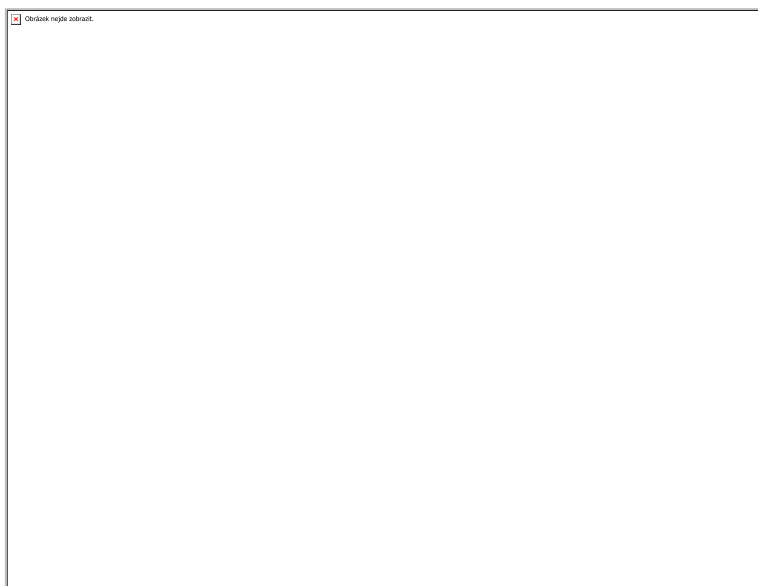
Zdroj: vlastní

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 NAMĚŘENÝCH 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.

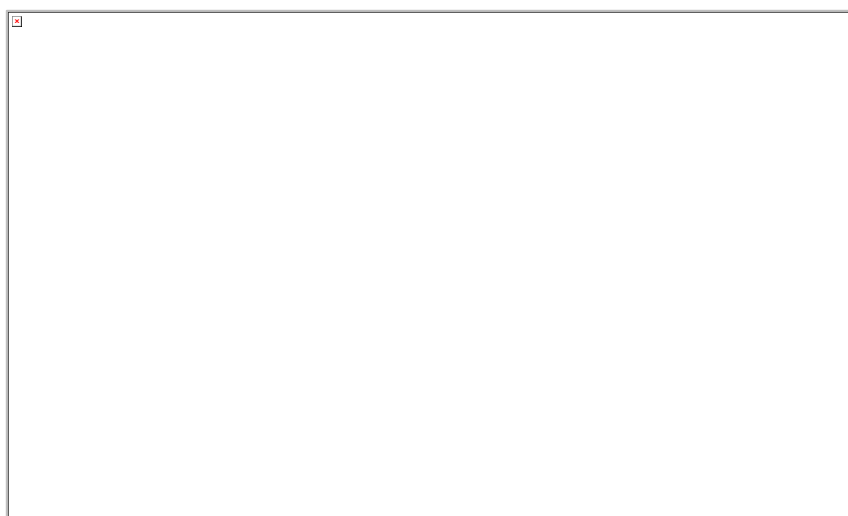
Jádrové odhady hustoty pravděpodobnosti glykemie nalačno jsou společně s obdobnými hodnotami získanými poslední den zahájení KD, tedy při shodném KP zobrazena v Grafu 13.



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 difference 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 difference 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 popsany 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 ZÁVĚR

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 SOUHRN

Epilepsie je heterogenní skupina onemocnění, která postihuje jedince všech věkových kategorií a obou pohlaví na celém světě. Prevalence epilepsie se pohybuje od 5 do 10 případů na 1000 obyvatel. Epilepsie se dělí podle typu záchvatů na fokální, generalizované, kombinované generalizované a fokální a epilepsie neznámého typu. V etiologii se uplatňují genetické, strukturální, metabolické, imunitní a infekční příčiny.

Současná strategie léčby epilepsie je komplexní a zahrnuje režimová opatření, farmakologickou léčbu, chirurgické zákroky, neuromodulační terapie a dietní přístupy a zaměřuje se na tři klíčové aspekty: potlačení záchvatů, minimalizaci nežádoucích účinků léků a zlepšení kvality života pacientů.

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 ketogenní dieta (KD).

Její podstatou je zvýšený příjem tuků při výrazně omezeném příjmu sacharidů. V léčbě se běžně používají čtyři základní typy diet – klasická KD, modifikovaná Atkinsova dieta, dieta s nízkým glykemickým indexem a MCT dieta (dieta s triacylglyceroly se střední délkou řetězce).

Podstatou KD je zvýšená tvorba ketolátek, které ovlivňuje vnitřní prostředí organismu směrem ke ketóze, snižující počet záchvatů. Je známo, že vedlejším účinkem 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 a následně u osmi těchto pacientů za 12 týdnů léčby KD. Analýzy naměřených dat ukázaly, že 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 12 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 maximálních KP, byla nižší.

8 SUMMARY

Epilepsy is a heterogeneous group of diseases that affects individuals of all ages and both sexes worldwide. The prevalence of epilepsy ranges from 5 to 10 cases per 1000 population. Epilepsy is classified according to seizure type into focal, generalized, combined generalized and focal, and epilepsy of unknown type. Genetic, structural, metabolic, immune and infectious causes are implicated in the etiology.

Current epilepsy treatment strategies are comprehensive and include regimens, pharmacological treatments, surgical interventions, neuromodulatory therapies and dietary approaches and focus on three key aspects: seizure suppression, minimizing adverse drug effects and improving patients' quality of life.

Pharmacoresistant epilepsy (DRE) is defined as a condition in which two appropriately chosen antiepileptic drugs in adequate therapeutic doses fail to fully compensate the patient in the long term, either in monotherapy or combination therapy. One treatment option for DRE is ketogenic diet therapy (KD).

The essence of the KD is the increased production of ketone bodies, which influences the body's internal environment towards ketosis, reducing the number of seizures. It is known that a side effect of KD is hypoglycemia, among others, but glucose concentrations in KDT have not been studied in detail.

The study aimed to measure glucose during classic KD using a continuous glucose monitor (CGM) displaying glucose values á 5 min. This device was used in ten pediatric patients with drug-resistant epilepsy before and at the initiation of KD therapy and subsequently in eight of these patients over 12 weeks of KD treatment. Analyses of the measured data showed that at the initiation of KD, mean glucose values decrease with increasing ketogenic ratio (KR). The level to which glucose values decrease at the highest KR was consistent during the measurement twelve weeks after KD was introduced. This relationship was also observed for individual patients. Measurements captured hypoglycemic values during initiation and after 12 weeks of KD. The probability of hypoglycemia was lower after 12 weeks of KD compared to the last day of setup, i.e., with the same maximum KR.

9 LITERATURA

- 1.ADA. (2021). Standards of Care. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes —2021. *Diabetes Care*, 44(Suppl.1), S15-S33.
- 2.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>.
- 3.Ahrén, B., Táborský, G. J. Jr, Havel, P. J. (2002). Differential impairment of glucagon responses to hypoglycemia, neuroglycopenia, arginine, and carbachol in alloxan-diabetic mice. *Metabolism*, 51(1), 12–9, doi: 10.1053/meta.2002.29007.
- 4.Amiel, S. A. (2021). The consequences of hypoglycaemia. *Diabetologia*, 64(5), 963–970, doi: 10.1007/s00125-020- 05366-3.
- 5.Asadi-Pooya, A. A., Beniczky, S., Rubboli, G., Sperling, M. R., Rampp, S. & Perucca, E. (2020). A pragmatic algorithm to select appropriate antiseizure medications in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 61(8), 1668–1677, <https://doi.org/10.1111/epi.16610>.
- 6.Attaye, I., Oppenraaij, S. van, Warmbrunn, M. V. & Nieuwdorp, M. (2022). The Role of the Gut Microbiota on the Beneficial Effects of Ketogenic Diets. *Nutrients*, 14(1), <https://doi.org/10.3390/nu14010191>.
- 7.Ballaban-Gil, K., Callahan, C., O’Dell, C., Pappo, M., Moshé, S. & Shinnar, S. (1998). Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia*, 39(7), 744–748, <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01160.x>.
- 8.Barros, L. F., Brown, A. & Swanson, R. A. (2018). Glia in brain energy metabolism: A perspective. *Glia*, 66(6), 1134–1137, <https://doi.org/10.1002/glia.23316>.
- 9.Bartolini, E., Ferrari, A. R., Fiori, S. & Della Vecchia, S. (2023). Glycaemic Imbalances in Seizures and Epilepsy of Paediatric Age: A Literature Review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(7), 2580, <https://doi.org/10.3390/jcm12072580>.
- 10.Beghi, E. & Giussani, G. (2018). Aging and the Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*, 51(3–4), 216–223, <https://doi.org/10.1159/000493484>.

11. 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>.
12. Bergqvist, A. G. C., Chee, C. M., Lutchka, L., Rychik, J. & Stallings, V. A. (2003). Selenium deficiency associated with cardiomyopathy: A complication of the ketogenic diet. *Epilepsia*, *44*(4), 618–620, <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.26102.x>.
13. 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>.
14. 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>.
15. Blaise, J. H., Ruskin, D. N., Koranda, J. L. & Masino, S. A. (2015). Effects of a ketogenic diet on hippocampal plasticity in freely moving juvenile rats. *Physiological Reports*, *3*(5), e12411. <https://doi.org/10.14814/phy2.12411>.
16. Boison, D. & Rho, J. M. (2020). Epigenetics and epilepsy prevention: The therapeutic potential of adenosine and metabolic therapies. *Neuropharmacology*, *167*, 107741, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107741>.
17. Brigo, F. & Marson, A. (2022). Approach to the Medical Treatment of Epilepsy. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, *28*(2), 483, <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001081>.
18. Brodie, M. J., Barry, S. J. E., Bamagous, G. A., Norrie, J. D. & Kwan, P. (2012). Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, *78*(20), 1548–1554, <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182563b19>.
19. Bromfield, E. B., Cavazos, J. E. & Sirven, J. I. (2006). Basic Mechanisms Underlying Seizures and Epilepsy. In *An Introduction to Epilepsy [Internet]*. American Epilepsy Society, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2510/>.
20. Brož, J. et al. (2019). Current view of treatment of hypoglycemia. *Vnitř Lek*, *65*(4), 295–299.

21. 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>.
22. 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.
23. 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.
24. 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>.
25. Buchanan, G. F., Maciel, A. T. N. & Summerfield, M. J. (2023). Sudden unexpected death in epilepsy. *Current Opinion in Neurology*, 36(2), 102, <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001135>.
26. Clanton, R.M., Wu, G., Akabani, G., Aramayo, R. (2017). Control of seizures by ketogenic diet-induced modulation of metabolic pathways. *Amino Acids*, 49(1), 1–20, doi: 10.1007/s00726-016-2336-7.
27. Cornwall, C. D., Krøigård, T., Kristensen, J. S. S., Callesen, H. E. & Beier, C. P. (2023). Outcomes and Treatment Approaches for Super-Refractory Status Epilepticus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Neurology*, 80(9), 959–968, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.2407>.
28. Culler, G. W. I. & Jobst, B. C. (2022). Surgical Treatments for Epilepsy. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 28(2), 536, <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001106>.

29. Depondt, C. (2006). The potential of pharmacogenetics in the treatment of epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 10(2), 57–65, <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2005.11.009>.
30. Dienel, G. A. (2012). Fueling and imaging brain activation. *ASN Neuro*, 4(5), e00093, <https://doi.org/10.1042/AN20120021>.
31. Dienel, G. A. & Carlson, G. M. (2019). Major Advances in Brain Glycogen Research: Understanding of the Roles of Glycogen Have Evolved from Emergency Fuel Reserve to Dynamic, Regulated Participant in Diverse Brain Functions. *Advances in Neurobiology*, 23, 1–16, https://doi.org/10.1007/978-3-030-27480-1_1.
32. Dressler, A., Benninger, F., Trimmel-Schwahofer, P., Gröppel, G., Porsche, B., Abraham, K., Mühlebner, A., Samuelli, S., Male, C. & Feucht, M. (2019). Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high-dose adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: A single-center parallel-cohort randomized controlled trial. *Epilepsia*, 60(3), 441–451, <https://doi.org/10.1111/epi.14679>.
33. Dyńska, D., Kowalcze, K. & Paziewska, A. (2022). The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases. *Nutrients*, 14(23), 5003, <https://doi.org/10.3390/nu14235003>.
34. Fang, M., Xi, Z.-Q., Wu, Y. & Wang, X.-F. (2011). A new hypothesis of drug refractory epilepsy: Neural network hypothesis. *Medical Hypotheses*, 76(6), 871–876, <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.02.039>.
35. Fattorusso, A., Matricardi, S., Mencaroni, E., Dell’Isola, G. B., Di Cara, G., Striano, P., & Verrotti, A. (2021). The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. *Frontiers in Neurology*, 12, 674483, <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.674483>.
36. Field, R., Field, T., Pourkazemi, F. & Rooney, K. (2022). Ketogenic diets and the nervous system: A scoping review of neurological outcomes from nutritional ketosis in animal studies. *Nutrition Research Reviews*, 35(2), 268–281, <https://doi.org/10.1017/S0954422421000214>.
37. 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>.
39. Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E. & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522–530, <https://doi.org/10.1111/epi.13670>.
40. Friedman, D. (2022). Sudden unexpected death in epilepsy. *Current Opinion in Neurology*, 35(2), 181, <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001034>.
41. 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>.
42. 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>.
43. 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).
44. 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.
45. Heller, S. R., Buse, J. B., Ratner, R. et al. Redefining Hypoglycemia in Clinical Trials: Validation of Definitions Recently Adopted by the American Diabetes Association / European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43: 398–404.
46. 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.
47. 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, [10.1089/dia.2013.0077](https://doi.org/10.1089/dia.2013.0077).

48. International Hypoglycemia Study Group. (2017). Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 40(1),155–157.
49. International Organization for Standardization: in vitro diagnostic test systems – requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. [online]. Available from: <https://www.iso.org/standard/54976.html>.
50. Janmohamed, M., Brodie, M. J. & Kwan, P. (2020). Pharmacoresistance – Epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment. *Neuropharmacology*, 168, 107790, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107790>.
51. Jiang, Z., Yin, X., Wang, M., Chen, T., Wang, Y., Gao, Z. & Wang, Z. (2022). Effects of Ketogenic Diet on Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases. *Aging and Disease*, 13(4), 1146–1165, <https://doi.org/10.14336/AD.2021.1217>.
52. Kalbfleisch, J. D., Prentice, J. The statistical analysis of failure time data. 1. vydání, Hoboken 2002, Wiley.
53. Kang, H. C., Chung, D. E., Kim, D. W. & Kim, H. D. (2004). Early- and late- onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia*, 45(9), 1116–1123, <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.10004.x>.
54. Klepper, J., Akman, C., Armeno, M., Auvin, S., Cervenka, M., Cross, H. J., De Giorgis, V., Della Marina, A., Engelstad, K., Heussinger, N., Kossoff, E. H., Leen, W. G., Leiendecker, B., Monani, U. R., Oguni, H., Neal, E., Pascual, J. M., Pearson, T. S., Pons, R., ... De Vivo, D. C. (2020). Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open*, 5(3),354–365, <https://doi.org/10.1002/epi4.12414>.
55. Klepper, J., Leiendecker, B., Riemann, E. & Baumeister, F. A. (2004). [The ketogenic diet in German-speaking countries: Update 2003]. *Klinische Padiatrie*, 216(5), 277–285, <https://doi.org/10.1055/s-2004-44906>.
56. Koppel, S. J. & Swerdlow, R. H. (2018). Neuroketotherapeutics: A Modern Review of a Century-Old Therapy. *Neurochemistry international*, 117, 114–125, <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.05.019>.

57. 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>.
58. Kossoff, E., Turner, Z., Cervenka, M. C., Barron, B. J. Ketogenic Diet Therapies for Epilepsy and Other Conditions, 7. vydání, 2020, *Springer*, ISBN: 9780826149596.
59. 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>.
60. 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>.
61. Lambrechts, D. a. J. E., de Kinderen, R. J. A., Vles, J. S. H., de Louw, A. J. A., Aldenkamp, A. P. & Majoie, H. J. M. (2017). A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 135(2), 231–239, <https://doi.org/10.1111/ane.12592>.
62. Lazarowski, A., Czornyj, L., Lubienieki, F., Girardi, E., Vazquez, S. & D’Giano, C. (2007). ABC Transporters during Epilepsy and Mechanisms Underlying Multidrug Resistance in Refractory Epilepsy. *Epilepsia*, 48(s5), 140–149, <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01302.x>.
63. Lebl, J. et al. Klinická pediatrie. 1. vydání, Praha 2014, *Galen*, ISBN: 978-80-7492-131-5.
64. Lin, A., Turner, Z., Doerrer, S. C., Stanfield, A. & Kossoff, E. H. (2017). Complications During Ketogenic Diet Initiation: Prevalence, Treatment, and Influence on Seizure Outcomes. *Pediatric Neurology*, 68, 35–39, <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.007>.

65. Linehan, C., Benson, A., Gunko, A., Christensen, J., Sun, Y., Tomson, T., Marson, A., Forsgren, L., Trinka, E., Iliescu, C., Althoehn Sonderup, J., Werenberg Dreier, J., Sandu, C., Leanca, M., Rainer, L., Kobulashvili, T., Granbichler, C. A., Delanty, N., Doherty, C., ... ESBACE Consortium and Collaborators. (2021). Exploring the prevalence and profile of epilepsy across Europe using a standard retrospective chart review: Challenges and opportunities. *Epilepsia*, 62(11), 2651–2666, <https://doi.org/10.1111/epi.17057>.
66. Luat, A. F., Coyle, L. & Kamat, D. (2016). The Ketogenic Diet: A Practical Guide for Pediatricians. *Pediatric Annals*, 45(12), e446–e450, <https://doi.org/10.3928/19382359-20161109-01>.
67. Łukawski, K. & Czuczwar, S. J. (2021). Understanding mechanisms of drug resistance in epilepsy and strategies for overcoming it. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 17(9), 1075–1090, <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1959912>.
68. 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).
69. 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>.
70. Masino, S. A., Kawamura, J., Wasser, C. D., Pomeroy, L. T. & Ruskin, D. N. (2009). Adenosine, Ketogenic Diet and Epilepsy: The Emerging Therapeutic Relationship Between Metabolism and Brain Activity. *Current Neuropharmacology*, 7(3), 257, <https://doi.org/10.2174/157015909789152164>.
71. Masino SA. Ketogenic Diet and Metabolic Therapies: Expanded Roles in Health and Disease. Oxford 2022, *Oxford University Press*, ISBN: 9780197501238.
72. Masino, S. A. & Rho, J. M. (2012). Mechanisms of Ketogenic Diet Action. In J. L. Noebels, M. Avoli, M. A. Rogawski, R. W. Olsen & A. V. Delgado-Escueta (Ed.), *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* (4th vyd.). National Center for Biotechnology Information (US), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98219/>.
73. Masino, S. A. & Rho, J. M. (2019). Metabolism and epilepsy: Ketogenic diets as a homeostatic link. *Brain Research*, 1703, 26–30, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.05.049>.

- 74.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>.
- 75.Matouš, B. et al. *Základy lékařské chemie a biochemie*. 1. vydání. Praha: *Galén*, 2010. 540 s., s. 156. ISBN 978-80-7262-702-8.
- 76.McDonald, T., Puchowicz, M. & Borges, K. (2018). Impairments in Oxidative Glucose Metabolism in Epilepsy and Metabolic Treatments Thereof. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, 274, <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00274>.
- 77.Melø, T. M., Nehlig, A. & Sonnewald, U. (2006). Neuronal–glial interactions in rats fed a ketogenic diet. *Neurochemistry International*, 48(6), 498–507, <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2005.12.037>.
- 78.Mergenthaler, P., Lindauer, U., Dienel, G. A. & Meisel, A. (2013). Sugar for the brain: The role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends in neurosciences*, 36(10), 587–597, <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.07.001>.
- 79.Morris, A. A. M. (2005). Cerebral ketone body metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 28(2), 109–121, <https://doi.org/10.1007/s10545-005-5518-0>.
- 80.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.
- 81.Neal, E. *Dietary Treatment of Epilepsy: Practical Implementation of Ketogenic Therapy*, London 2012, *Wiley-Blackwell*, ISBN: 978-0-470-67041-5.
- 82.O'Connor, S. E., Ream, M. A., Richardson, C., Mikati, M. A., Trescher, W. H., Byler, D. L., Sather, J. D., Michael, E. H., Urbanik, K. B., Richards, J. L., Davis, R., Zupanc, M. L. & Zupec-Kania, B. (2014). The ketogenic diet for the treatment of pediatric status epilepticus. *Pediatric Neurology*, 50(1), 101–103, <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.07.020>.
- 83.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>.

84. 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.
85. Pathak, S. J. & Baar, K. (2023). Ketogenic Diets and Mitochondrial Function: Benefits for Aging But Not for Athletes. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 51(1), 27–33, <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000307>.
86. 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>
87. Pracucci, E., Pillai, V., Lamers, D., Parra, R. & Landi, S. (2021). Neuroinflammation: A Signature or a Cause of Epilepsy? *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 6981, <https://doi.org/10.3390/ijms22136981>.
88. Profaci, C. P., Munji, R. N., Pulido, R. S. & Daneman, R. (2020). The blood-brain barrier in health and disease: Important unanswered questions. *The Journal of Experimental Medicine*, 217(4), e20190062, <https://doi.org/10.1084/jem.20190062>.
89. 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>.
90. Rahman, Md. M., Islam, Md. R., Yamin, Md., Islam, Md. M., Sarker, Md. T., Meem, A. F. K., Akter, A., Emran, T. B., Cavalu, S., & Sharma, R. (2022). Emerging Role of Neuron-Glia in Neurological Disorders: At a Glance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022(1), 3201644, <https://doi.org/10.1155/2022/3201644>.
91. 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>.
92. 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.

- 93.Remy, S., Gabriel, S., Urban, B. W., Dietrich, D., Lehmann, T. N., Elger, C. E., Heinemann, U. & Beck, H. (2003). A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy. *Annals of Neurology*, 53(4), 469–479, <https://doi.org/10.1002/ana.10473>.
- 94.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>.
- 95.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>
- 96.Rogawski, M. A. & Johnson, M. R. (2008). Intrinsic Severity as a Determinant of Antiepileptic Drug Refractoriness. *Epilepsy Currents*, 8(5), 127–130, <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2008.00272.x>.
- 97.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](https://doi.org/10.2337/dc22-1242).
- 98.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>.
- 99.Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H. & Zuberi, S. M. (2017a). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521, <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
- 100.Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y.-H. & Zuberi, S. M. (2017b). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521, <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
- 101.Sokoloff, L. (1973). Metabolism of ketone bodies by the brain. *Annu Rev Med*, 24, 271–280, doi: 10.1146/annurev.me.24.020173.001415.
- 102.Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Des Rosiers, M. H., Patlak, C. S., Pettigrew, K. D., Sakurada, O. & Shinohara, M. (1977). The [14C]deoxyglucose method for

the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *Journal of Neurochemistry*, 28(5), 897–916, <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1977.tb10649.x>.

103.Škrha, J. Hypoglykemie. 1. vydání, Maxdorf 2013, ISBN: 978-80-7345-319-0.

104.Škrha, J. Jr. (2020). Hypoglykemie u nediabetiků. *Vnitř Lek*, 66(7), 447–448, doi: 10.36290/vnl.2020.126.

105.R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna 2002, R Foundation for Statistical Computing.

106.Randle P., Garland P., Hales C., Newsholme E. (1963). The glucose fatty-acid cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 281(7285), 785–789, doi: 10.1016/s0140-6736(63)91500-9.

107.Tang, F., Hartz, A. M. S. & Bauer, B. (2017). Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses. Few Answers. *Frontiers in Neurology*, 8, 301, <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00301>.

108.Tanner, G. R., Lutas, A., Martínez-François, J. R. & Yellen, G. (2011). Single KATP Channel Opening in Response to Action Potential Firing in Mouse Dentate Granule Neurons. *Journal of Neuroscience*, 31(23), 8689–8696, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5951-10.2011>.

109.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/>.

110.Wand, M. P., Jones, M. C. Kernel smoothing. London 1995, 1. vydání, *Chapman & Hall/CRC*.

111.Wang, J., Cui, Y., Yu, Z., Wang, W., Cheng, X., Ji, W., Guo, S., Zhou, Q., Wu, N., Chen, Y., Chen, Y., Song, X., Jiang, H., Wang, Y., Lan, Y., Zhou, B., Mao, L., Li, J., Yang, H., ... Yang, X. (2019). Brain Endothelial Cells Maintain Lactate Homeostasis and Control Adult Hippocampal Neurogenesis. *Cell Stem Cell*, 25(6), 754–767, e9, <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.09.009>.

112.Wilder, R. M. (2021). The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bulletin*, 2, 307–308.

113. Williams, M. S. & Turos, E. (2021). The Chemistry of the Ketogenic Diet: Updates and Opportunities in Organic Synthesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10), 5230, <https://doi.org/10.3390/ijms22105230>.
114. Zhang, S., Lachance, B. B., Mattson, M. P. & Jia, X. (2021). Glucose metabolic crosstalk and regulation in brain function and diseases. *Progress in Neurobiology*, 204, 102089, <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.102089>.
115. Zilberter, Y. & Zilberter, T. (2020). Glucose-Sparing Action of Ketones Boosts Functions Exclusive to Glucose in the Brain. *eNeuro*, 7(6), ENEURO.0303-20.2020, <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0303-20.2020>.

SEZNAM PUBLIKOVANÝCH ČLÁNKŮ 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

SEZNAM PUBLIKOVANÝCH ČLÁNKŮ 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.

SEZNAM GRAFŮ

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)	45
Graf 2: Střední hodnoty glykemie pro jednotlivé poměry KD všech měřených hodnot	46
Graf 3: Jádrové odhady hustoty pravděpodobnosti glykemie pro jednotlivé poměry KD ..	47
Graf 4: Střední hodnoty glykemie nalačno pro jednotlivé poměry KD.....	48
Graf 5: Střední hodnoty všech naměřených glykemií pro jednotlivé KP u jednotlivých pacientů	52
Graf 6: Střední hodnoty glykemií nalačno (mezi 5. a 6. hodinou ráno) pro jednotlivé KP u jednotlivých pacientů	53
Graf 7: Odhad vztahu mezi KP a změnou glykemie pro všechny hodnoty glykemií.....	54
Graf 8: Odhad vztahu mezi KP a změnou glykemie pro hodnoty glykemií nalačno	55
Graf 13: Střední hodnoty glykemie	59
Graf 14: Pravděpodobnost hypoglykemie.....	60
Graf 15: Jádrové odhady hustoty pravděpodobnosti glykemie	61
Graf 16: Střední hodnoty glykemie nalačno.....	62
Graf 17: Jádrové odhady hustoty pravděpodobnosti glykemie nalačno pro čtyři kombinace období.....	62

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Charakteristiky jednotlivých pacientů	44
Tabulka 2: Odhad střední hodnoty glykemie všech naměřených hodnot pro jednotlivé KP u jednotlivých pacientů a 95% konfidenční interval.....	49
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	50
Tabulka 4: Lineární model	56
Tabulka 5: Lineární model	56
Tabulka 6: Lineární model	57
Tabulka 7: Lineární model	57
Tabulka 8: Charakteristiky jednotlivých pacientů	58

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Klasifikace epilepsií 2017	12
Obrázek 2: Složení racionální stravy a jednotlivých typů KD	18