

# Oponentský posudek doktorské disertační práce

*MUDr. Kláry Brožové*

## **„Změny koncentrace glukózy při léčbě farmakorezistentní epilepsie ketogenní dietou.“**

### **Oponent:**

*MUDr. Julius Šimko, Ph.D.*

*Neurologická klinika FN Hradec Králové*

### **Aktuálnost tématu**

Téma práce považuji na vysoce aktuální z následujících důvodů:

1/ Ketogenní dieta (KD) je jednou z mála efektivních terapeutických možností pro dětské i dospělé pacienty s farmakorezistentní epilepsií (DRE), kteří nejsou vhodnými kandidáty pro epileptochirurgickou léčbu. Nemluvě o syndromech s vysokou terapeutickou odpovědí.

2/ Trvá rozpor mezi prokázanou efektivitou této léčby a nízkým počtem pacientů, kterým je tato terapeutická možnost nabídnuta, ať již z obav před nežádoucími účinky (NÚ) nebo z logistických/organizačních důvodů.

3/ Případné NÚ a rizika KD jsou, při adekvátní pozornosti věnované nejčastějším NÚ, dle mého názoru, srovnatelné, ne-li nižší, v porovnání s NÚ polypragmatie, ke které DRE často vede.

4/ Poměrně vysoký podíl pacientů profituje z KD i po jejím ukončení.

### **Cíle práce a hypotézy práce**

Cíle: dokumentace exkurzí glykemie u dětských pacientů s DRE, u kterých je zahájena KD. V iniciální fázi KD a ve fázi již zavedené KD - s odstupem 12 týdnů.

Hypotézy:

Pro část práce týkající se iniciální fáze studie:

Hypotéza I: Střední hodnota glykemie nalačno bude klesat v souladu se zvyšujícím se KP (ketogenním poměrem). Tato hypotéza byla potvrzena.

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

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.

Pro část práce týkající se fáze již zavedené KD:

Hypotéza IV: po 12 týdnech KD se střední hodnoty glykemie vrátí k výchozím hodnotám před zahájením KD. Tato hypotéza byla zamítnuta.

## **Metody zpracování**

Výběr laboratorních parametrů i časové schéma jejich stanovení, způsob zavedení KD, statistické zpracování dat – to vše považuji za vhodné a dobře zvolené pro řešení cílů/hypotéz studie. Za určitý nedostatek považuji hodnotu dolního prahu přístroje pro kontinuální monitoraci hladiny glykémie (CGM)-viz níže text k limitacím.

## **Vyváženost teoretické a praktické části, proporcionalita a návaznost jednotlivých kapitol**

V teoretickém úvodu práce se autorka věnuje definici, klasifikaci, epidemiologii, léčbě a mechanismům farmakorezistence epilepsie. Navazuje text týkající se historie, typů, klinického využití, mechanismů a bezpečnosti KD. Teoretický úvod je vhodně koncipován, dostatečně podrobný, včetně adekvátních citací.

Mám pouze následující komentář:

Text 1.1.3.:

Incidence epilepsie je konstatována: „61,4 nových případů na 100 000 obyvatel,“ následuje komentář v textu-„vysoká v dětství, klesá u mladých...“ – místo komentáře by bylo lépe uvádět rozpětí incidence, popř. křivku závislosti incidence na věku.

Text 1.2.1.:

Je použito kategoričtější tvrzení, než by bylo vhodné: „KD je bezpečný a dobře tolerovaný způsob léčby farmakorezistentní epilepsie.“

Koncept bezpečnosti KD:

Vzhledem k tomu, že tématem práce je jeden z možných NÚ KD, považoval bych za přínosné soustředit otázku bezpečnosti do jedné kapitoly. Ta by zahrnovala kontraindikace, možné

krátkodobé/dlouhodobé NÚ a závěrem shrnula preventivní opatření, resp. zásady optimální dispenzarizace pacienta léčeného KD. Popř. alespoň formou tabulky uvést výčet kontraindikací a NÚ, nejlépe včetně epidemiologie jejich výskytu.

Ve stávajícím textu je tato problematika uvedena méně přehledně na více místech.

### **Přednosti práce**

Aktuální téma, které nepochybně zasluhuje pozornost a širší využití v klinické praxi.

Kontinuální monitorace hladiny glykémie umožňující přesnější vyhodnocení její dynamiky.

### **Limitace/slabiny práce**

1/ Nízký počet pacientů.

2/ Úroveň dolního prahu přístroje CGM, který je 2,21 mmol/l. Tím je vyloučena možnost posoudit hlubší poklesy glykémie.

Oba výše uvedené body jsou autorkou uvedeny v limitacích studie.

3/ Neuvedení poklesů glykémie pod dolní práh CGM ve výsledcích – nelze sice použít ke statistickému zpracování současně s naměřenými hodnotami, lze ovšem použít pro odhad četnosti výskytu hlubších hypoglykemií v různých fázích KD

4/ Neuvedení BMI ve výsledcích

5/ Absence statistického zhodnocení ve smyslu korelací různých parametrů fenotypu (věk, pohlaví, BMI, příjem energie, resp. ev. i korelace rozdílu vstupního a konečného BMI či příjmu energie) s hodnotami glykémie a ostatních vyšetřených parametrů (především ketonů a triacylglycerolů).

Stanovení těchto korelací by mohlo přinést další informace pro odhad fenotypu, který je spojen s vyšší četností výskytu hypoglykemií.

Autorkou je referována práce Masino et al., 2021. V této práci respondéři (pokud jde o vymizení epileptických záchvatů po KD) vykazovali mohutnější metabolickou odpověď na KD (mj. signifikantně nižší hladiny glykémie a vyšší hladiny ketonů) v porovnání s non-respondéry. Nelze tedy vyloučit, že osoby s nižšími hladinami glykémie po expozici KD patří častěji mezi respondéry, pokud jde o efekt KD u DRE.

Též v textu 1.2.8.6. autorka tento fakt připouští: „Mezi hladinami BHB a glukózy v krvi existuje inverzní vztah-s rostoucí hladinou BHB obvykle klesá glykémie...Kombinace vyšších hladin BHB a nižší, stabilní glykémie je často spojena s nejlepší kontrolou záchvatů.“

Tím spíš by měla být doplněna výše uvedená analýza stran detekce fenotypových charakteristik, které mají vztah k metabolickému/klinickému efektu KD

6/ I přesto, že cílem práce nebylo posoudit efekt KD na kompenzaci epilepsie, bylo by dobré, mj. i vzhledem k diskusi uvedené výše v bodě 5/ uvést i terapeutický efekt KD a posoudit korelaci tohoto efektu s vyšetřenými parametry-zvl. změnou hladin glykémie a ketonů.

### **Cíle práce a jejich naplnění**

Cíle práce - dokumentace dynamiky změn hladin glykémie v rámci iniciální a již zavedené/stabilizované fázi KD bylo dosaženo.

### **Nové vědecké poznatky**

Použitím kontinuálního způsobu monitorace hladiny glykémie studie upřesňuje dynamiku změn hladin po expozici, resp. v průběhu průběhu KD.

### **Kvalita formálního zpracování**

Tu a tam jsou přítomny drobné formální nedostatky:

Např: opakované uvedení zkratky DRE za termínem: text 1.1.5., nepoužití zkratky DRE : text 1.2.1. a 1.2.3.1 Opakované uvedení zkratky BHB za termínem: text 1.2.6. , následně i text 1.2.8.6. V textu 1.2.8.3 nepoužita zkr. TCA, překlep v textu 1.2.8.1 „složit“ místo sloužit. atp.

### **Názor na význam práce pro další rozvoj vědního oboru a na případné možnosti aplikace jejích výsledků v praxi**

Jak jsem zmínil, v klinické praxi trvá rozpor mezi prokázanou efektivitou této léčby a nízkým počtem pacientů, kterým je tato terapeutická možnost nabídnuta. V této skutečnosti vidím nezanedbatelný potenciál pro další práci, spočívající v osvětě epileptologické veřejnosti a formulaci optimálních zásad léčby a dispenzarizace pacienta indikovaného k léčbě KD.

Důležitým tématem, které by bylo dobré rozvíjet je detekce markerů efektivity/tolerance KD na úrovni fenotypu či genotypu. A to především těch, které předem nebo již v iniciální fázi KD odliší respondéry od non-respondérů.

V souvislosti s textem v limitacích práce, bod 5/ a 6/ by bylo zajímavé ověřit např. tyto hypotézy:

#### **Hypotéza 1**

Subjekty, u kterých v iniciální fázi KD byly nižší hodnoty glykémie, vykazovaly ve druhé fázi expozice vyšší hodnotu BMI a lepší kompenzaci epilepsie.

## Hypotéza 2

Subjekty, u kterých v iniciální fázi KD byly nižší hodnoty glykémie, vykazovaly v druhé, případně již v první fázi expozice vyšší hladiny ketonů (případně v druhé fázi expozice i nižší hladiny glykémie) a lepší kompenzaci epilepsie.

V neposlední řadě k uvážení:

Stran možnosti detekce optimálních respondérů KD se nabízí použití inhibitorů karboanhydrázy, jejichž metabolický efekt je KD velmi podobný. Pokud je mi známo, práce na toto téma doposud publikována nebyla.

## Závěr

Konstatuji, že předložená doktorská disertační práce prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé práci v oblasti výzkumu. Téma práce může být, dle mého názoru, úspěšně rozvíjeno. Zejména pokud jde o širší terapeutické využití ketogenní diety v epileptologické praxi a získání cenných poznatků ohledně zlepšení úrovně personalizované medicíny v rámci daného tématu. Doporučuji proto po úspěšné obhajobě disertační práce udělit doktorandce titul „Ph.D.“ za jménem.

## Otázky k obhajobě

Otázka č.1

Jaká je, dle Vašeho odhadu prevalence/incidence pacientů v ČR, u kterých by mohla být indikována KD?

Otázka č.2

Je možné, že nižší hladiny glykémie, společně s vyššími hladiny ketolátek jsou spíše odrazem lepší adaptace na změnu diety, resp. na zahájení KD a mohou být i markerem lepší terapeutické odezvy.

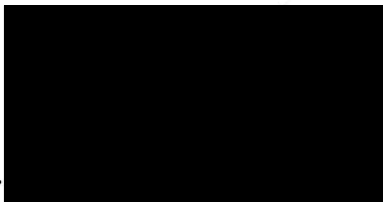
Jaké jsou vaše zkušenosti v tomto smyslu? Tzn.: pozorovali jste u respondérů odlišnou metabolickou odpověď? V souvislosti s tématem Vaší práce především: nižší hodnoty glykémie a vyšší hodnoty ketonů?

Otázka č.3

V průběhu KD zřejmě dochází ke změně nastavení glykemického prahu, který spouští kontraregulační odpověď. Nižší hladiny glykémie jsou proto méně symptomatické, resp. lépe tolerovány.

Domníváte se, že je tento jev spíše pozitivním projevem adaptace organismu na využívání jiných zdrojů energie a nebezpečné hodnoty glykémie se proto nacházejí na významně nižší úrovni než u jiných příčin hypoglykemií? Pokud ano, lze odhadnout hodnotu glykémie, která je pro pacienta léčeného KD již potenciálně nebezpečná? Nebo se domníváte, že nižší výskyt symptomů hypoglykémie v průběhu KD je navozen pouze horší signalizací a tedy nebezpečné hodnoty glykemií v terénu KD jsou shodné s hodnotami u jiných příčin hypoglykemií?

V Hradci Králové 14.listopadu 2024

A large black rectangular redaction box covers the signature area. A dotted line extends from the right side of the box.

MUDr. Julius Šimko, Ph.D.