

Dynamika změn koncentrace glukózy při zahájení ketogenní diety u dětských pacientů s farmakorezistentní epilepsií – analýza hodnot glykemií u jednotlivých pacientů

Dynamics of glucose concentration changes during ketogenic diet initiation in pediatric patients with drug-resistant epilepsy – analysis of glucose values in individual patients

Souhrn

Cíl: Cílem byla analýza individuálních změn koncentrace glukózy před zahájením ketogenní diety (KD) a během prvních 5 dnů jejího užívání u jednotlivých nediabetických dětí s farmakorezistentní epilepsií. Soubor a metodika: 10 dětských pacientů s farmakorezistentní epilepsií se zahájením KD podle non-fasting protokolu KD s ketogenním poměrem (KP), který se postupně den po dni zvyšoval z 1 : 1, 2 : 1, 3 : 1 ke 3,5 : 1. Kontinuální monitorace glykemie (continuous glucose monitoring; CGM) probíhala 36 h před zahájením a poté v průběhu 5 dnů během zvyšujících se KP. **Výsledky:** Odhady střední hodnoty glykemie pro jednotlivé dietní poměry se pohybovaly od 6,03 (interval spolehlivosti [confidence interval; CI] 95 %: 5,92–6,14) mmol/l při obvyklé stravě po 2,56 (CI 95%: 2,46–2,66) mmol/l při KD v KP 3,5 : 1 v rámci všech měřených hodnot a od 4,91 (CI 95%: 4,75–5,06) mmol/l při běžné stravě po 1,85 (CI 95%: 1,53–2,17) mmol/l při KD v KP 3,5 : 1 v rámci hodnot měřených nalačno v období mezi 5:00 a 6:00 ráno. CGM zachytila hypoglykémii v průběhu zahájení KD u devíti pacientů. **Závěr:** Analýza dat jednotlivých pacientů ukázala trend postupně se snižující glykemie s narůstající hodnotou KP. Tento trend se zdá být silnější pro všechna získaná data v porovnání s glykemiemi nalačno (období 05:00–06:00). U většiny pacientů byly během iniciace diety zachyceny epizody asymptomatické hypoglykemie.

Abstract

Aim: The aim was to analyze individual changes in glucose concentration before starting the ketogenic diet (KD) and during the first 5 days of its use in individual non-diabetic children with drug-resistant epilepsy. **Subjects and methodology:** Ten pediatric patients with pharmaco-resistant epilepsy started on KD according to a non-fasting KD protocol with a ketogenic ratio (KR) that gradually increased day by day from 1 : 1, 2 : 1, 3 : 1 to 3.5 : 1. Continuous glucose monitoring (CGM) was performed 36 h before initiation and then over 5 days during increasing KR. **Results:** Mean glycemic control estimates for each dietary ratio ranged from 6.03 (95% confidence interval [CI] 5.92–6.14) mmol/l on a normal diet to 2.56 (CI 95%: 2.46–2.66) mmol/l on 3.5 : 1 KR within all measured values and from 4.91 (CI 95%: 4.75–5.06) mmol/l on a normal diet to 1.85 (CI 95%: 1.53–2.17) mmol/l on 3.5 : 1 KR within fasting values measured between 5:00 a.m. and 6:00 a.m. CGM showed hypoglycemic events during KD initiation in 9 patients. **Conclusion:** Analysis of individual patient data showed a trend of gradually decreasing glycemia with increasing KR. This trend seems to be stronger for all data obtained compared to those during fasting (period 5.00–6.00 am). In most patients, episodes of asymptomatic hypoglycemia were captured during diet initiation.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

K. Brožová^{1,2}, J. Michalec³,
M. Brabec⁴, P. Bořilová¹,
E. Povolná³, P. Kohout^{2,5}, J. Brož³

¹ Oddělení dětské neurologie, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

² 3. LF UK Praha

³ Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁴ Ústav informatiky, AV ČR, v.v.i.

⁵ Interní klinika 3. LF UK a FN Motol, Praha



prim. MUDr. Klára Brožová
Oddělení dětské neurologie
Fakultní Thomayerova nemocnice
Václavská 800
140 59 Praha
e-mail: klara.brozova@gmail.com

Přijato k recenzi: 22. 1. 2024

Přijato do tisku: 30. 4. 2024

Klíčová slova

ketogenní dieta – farmakorezistentní epilepsie – koncentrace glukózy – dětské pacienty

Key words

ketogenic diet – drug-resistant epilepsy – glucose concentration – pediatric patients

Úvod

Ketogenní dieta (KD) je účinnou léčbou farmakorezistentní epilepsie nejen u dětí [1]. Její principy byly detailně popsány v přehledovém článku [2]. Shrnuto, ve stručnosti je KD založena na tzv. ketogenním poměru (KP) živin, tedy vysokém podílu tuků a naopak nízkém podílu sacharidů a bílkovin, odpovídajícím obvyklým energetickým potřebám pacienta.

V minulosti KD obvykle začínala 24–48h obdobím lačnění a následným zavedením diety s maximálním KP a postupným navyšováním energie [3].

Následné studie ukázaly, že vynechání periody lačnění a postupné navyšování KP nenižuje terapeutický efekt KD, navíc snižuje riziko jejích komplikací. Protokol s lačněním je dnes většinou využíván pouze tam, kde je třeba rychlý nástup ketózy, např. při léčbě status epilepticus [4–9].

Zahájení diety v dnešní době tedy spočívá v postupném navyšování KP z hodnot poměru tukové a netukové složky stravy 1 : 1 přes 2 : 1, 3 : 1 až ke 4 : 1 [10].

Navyšování KP může probíhat v jednodenních, ale i několikadenních krocích, rozdíly mezi těmito postupy detailněji zkoumány zatím nebyly a jejich výběr je spíše veden zvyklostmi jednotlivých pracovišť.

Přestože mechanismy účinku KD nejsou zcela objasněny, bylo prokázáno, že KD vyvolává mírné snížení glykolýzy za současného zvýšení využití neglukózových zdrojů energie prostřednictvím oxidace mastných kyselin (MK) a ketolátek. Omezení glykolýzy tak může být vedle jiných faktorů důležitým mechanismem zprostředkujícím protizáchvatové vlastnosti KD [11].

Mezi běžné vedlejší účinky KD patří nevolnost a zvracení, metabolická acidóza, dehydratace a hypoglykemie [1].

Ačkoli přechodná hypoglykemie při zavádění KD je dobře zdokumentována [12–14] a u několika pacientů s KD byly zjištěny dlouhodobější hypoglykemické epizody [15,16] naznačující podstatné změny koncentrace glukózy, podrobná dynamika koncentrace glukózy během léčby KD nebyla dosud detailněji studována.

Období hypoglykemie lze identifikovat na základě přítomnosti hypoglykemických příznaků a/nebo monitorování glykemie. Kontinuální monitorování glykemie (continuous glucose monitoring; CGM) je metoda sledování hladiny glukózy v podkožní tkáni v průběhu dne i noci. Systémy CGM provádějí mě-

ření obvykle v pravidelných 5minutových intervalech.

Tyto přístroje jsou běžně [17] používány u pacientů s diabetem mellitem léčených inzulínem [18], kteří nejsou dobře metabolicky kompenzováni a u nichž chceme dosáhnout zlepšení glykemických hodnot; obecně však mohou být použity pro monitorování glykemie u kohokoliv [19].

Recentně publikované souhrnné výsledky první systematické monitorace glykemie u pacientů s farmakorezistentní epilepsií provedené naší skupinou u 10 dětí při průměrné době měření 6 dní 10 h 44 min na osobu ukázaly, že průměrná glykemie 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 ($p < 0,001$). Podíl času stráveného v glykemii $\leq 3,5$ 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 ($p < 0,05$). Podíl času stráveného v hypoglykemii byl tedy při KD nezanedbatelný [20].

Cílem analýzy prezentované v tomto článku bylo popsat individuální změny koncentrace glukózy před zahájením KD a během prvních 5 dnů jejího užívání u jednotlivých dětí s farmakorezistentní epilepsií zařazených do výše uvedené studie, tedy analyzovat je samostatně pro každého jedince.

Podle našich znalostí byla tato studie prvním systematickým využitím CGM u nediabetických dětských pacientů na KD.

Soubor a metodika Design studie

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.

Účastníci studie

Do studie jsme zařadili 10 dětí ve věku od 2 do 18 let (4 dívky) s farmakorezistentní epilepsií (léčenou medikamentózně 1–3 léky) vyžadující terapii KD. Subjekty byly bez předchozích zkušeností s KD, sedm mělo poruchu intelektu. Vylučujícím kritériem studie byly absolutní kontraindikace KD (dětí s metabolickými poruchami, které narušují produkci energie z lipidů [8]) a stavy, které by mohly ovlivnit hladinu glykemie, jako jsou

diabetes mellitus, porucha glukózové tolerance a hyperacylglycerolemie.

Zahájení ketogenní diety

Ve studii byl k zahájení KD použit non-fasting protokol KD s KP, který se postupně den po dni zvyšoval z 1 : 1, 2 : 1, 3 : 1 ke 3,5 : 1 [7,8]. Osmi dětem byla finálně nastavena dieta na poměr 3 : 1 a dvěma dětem na poměr 3,5 : 1 (pacienti č. 3 a č. 8). Individuální KD pro každé jednotlivé dítě byla navržena lékaři, opatrovníky a nutričními specialisty během 2 týdnů před zahájením studie. KD byla zavedena v ambulantních podmínkách. Účastníkům byly rovněž předepsány multivitaminové preparáty a minerální doplňky bez cukru.

Glykemie a další biochemická měření

Systém CGM byl zahájen 36 h před zahájením léčby a pokračoval po dobu následujících 7 dní. Byl použit systém Dexcom™ G4 Platinum CGM System® (Dexcom, Inc., San Diego, CA, USA), který měří koncentraci glukózy z intersticiální tekutiny v podkožní tkáni v rozmezí 2,2–22,0 mmol/l každých 5 min.

Systém CGM byl „zaslepený“, takže děti, rodiče ani personál neměli možnost vidět hodnoty glykemie během monitorovacího období. Systém CGM musí být kalibrován zadáním dvou hodnot glykemie za den. Ty byly získány pomocí přenosného glukometru (Optium Neo; Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA). 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 [21].

Analýzy hladin cholesterolu a triacylglycerolů byly prováděny v nemocniční biochemické laboratoři. Údaje CGM byly získány pomocí softwaru Dexcom Studio, verze 12.0.2.2. Ketony v krvi byly měřeny pomocí ketometru FreeStyle Optium Neo (Abbott Laboratories), vyjádřeno v mmol/l.

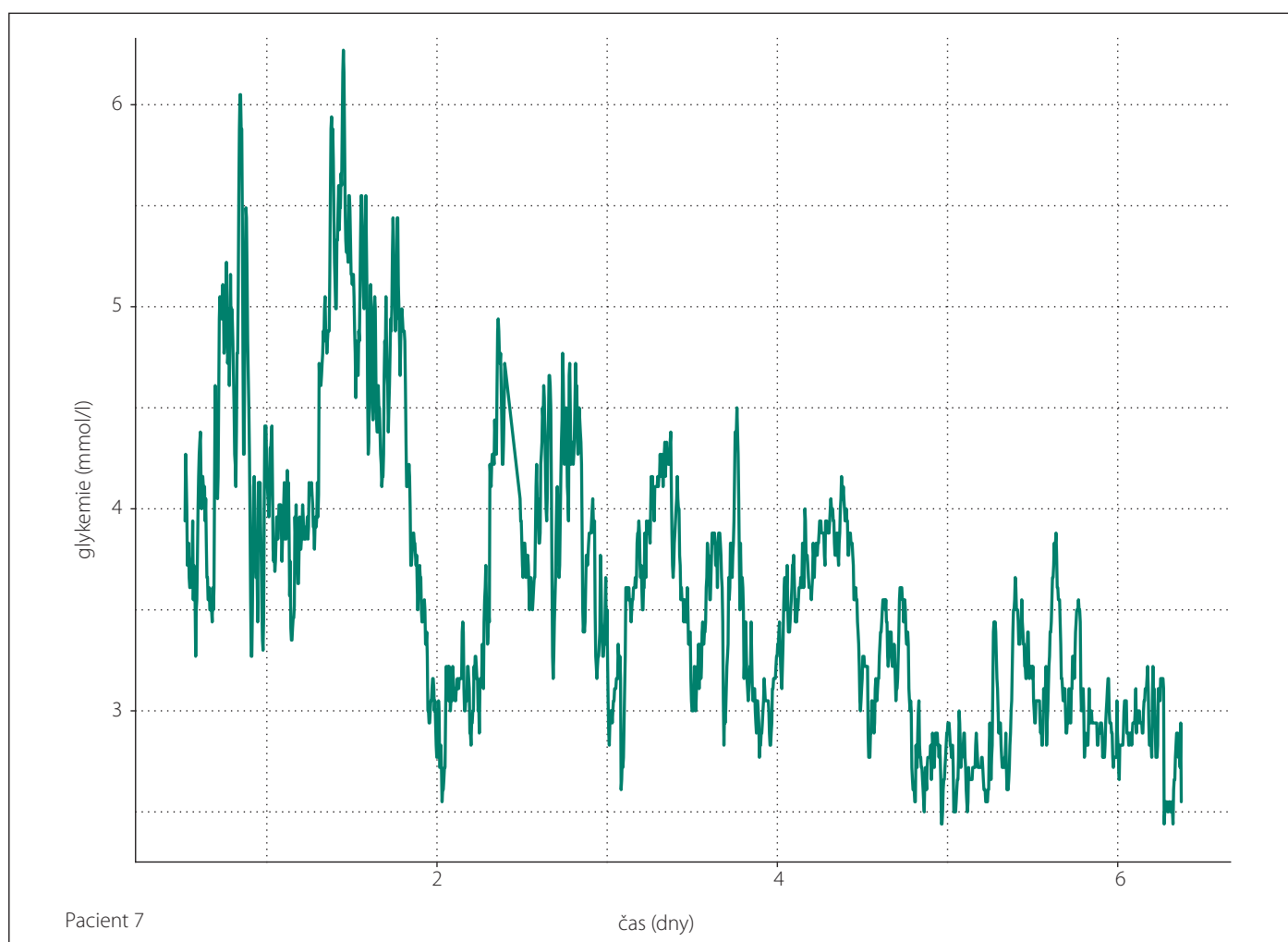
Výstupy studie

Primárním výstupem této analýzy jsou odhady středních hodnot glykemie nalačno a hodnot glykemie získaných během celého sledování v závislosti na konkrétním KP u jednotlivých účastníků studie. Sekundárním výstupem je ověření vztahu mezi dietou (různými KP) a změnou glykemie.

Tab. 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	Ž	Ž	M	Ž	M	M	M	Ž
příjem energie před zahájením studie (kcal/kg)	62	72	74	78	62	60	88	107	72	65
příjem energie během studie (kcal/kg)	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

M – muž; Ž – žena



Obr. 1. Příklad dynamiky glykémie při měření CGM před zahájením KD a v průběhu jejího zahájení u jednoho z pacientů (konečný ketogenní poměr 3 : 1)

CGM – kontinuální monitorování glykémie; KD – ketogenní dieta

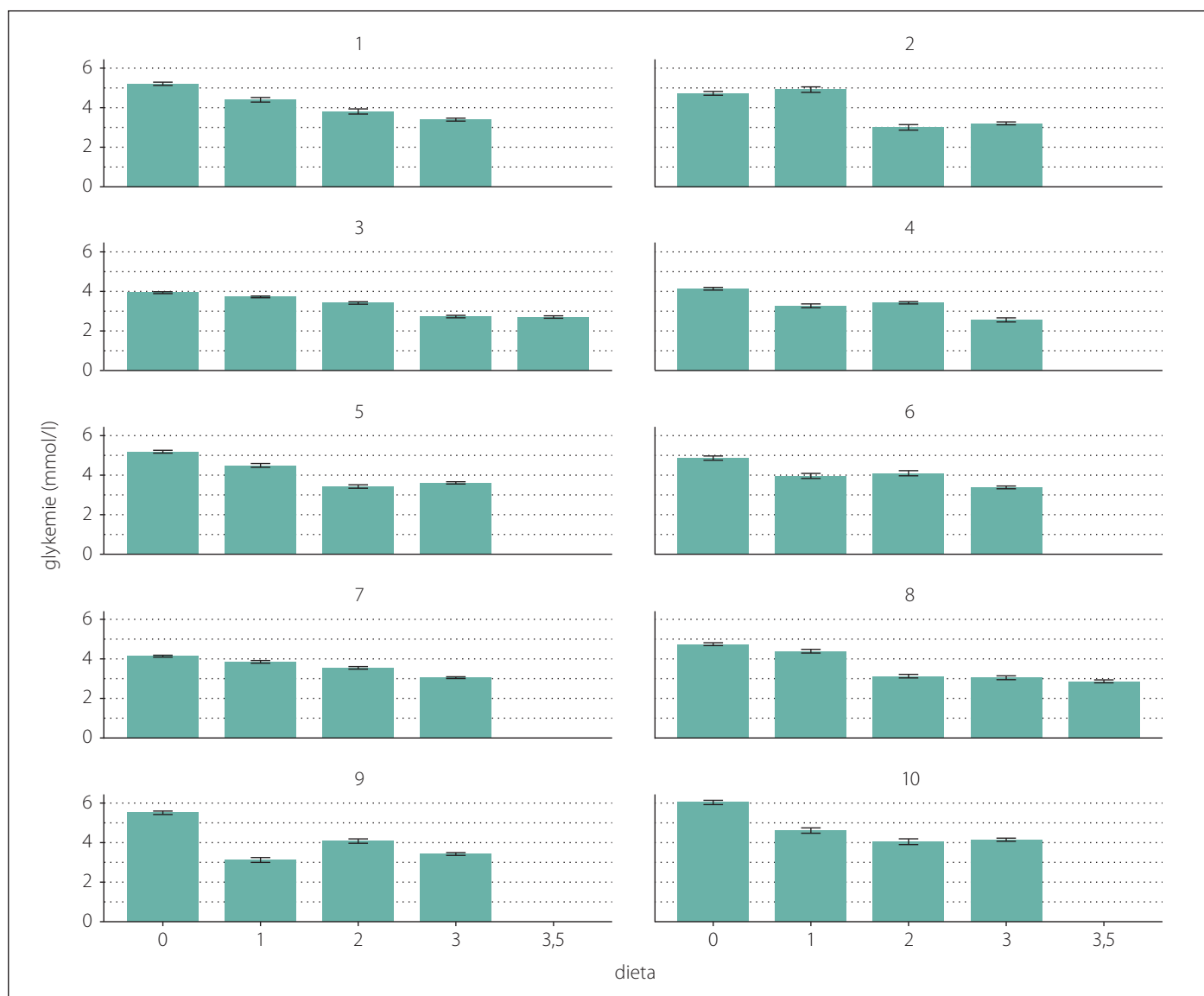
Fig. 1. Example of blood glucose dynamics during CGM measurement before and during the initiation of KD in one of the patients (final ketogenic ratio 3 : 1).

CGM – continuous glucose monitoring, KD – ketogenic diet

Primárními, již publikovanými výstupy byly: srovnání ranních glykemií nalačno (průměrná hodnota všech pacientů) při KD s různými

KP a srovnání glykemií během celého sledování (průměr hodnot všech pacientů) při dodržování KD s postupně narůstajícím

KP. Sekundárním výstupem byl procentuální podíl doby strávené v hypoglykemii: glykémie $\leq 3,5$ mmol/l (resp. $\leq 2,5$ mmol/l) [20].



Obr. 2. Střední hodnoty všech glykemií pro jednotlivé ketogenní poměry u jednotlivých pacientů.

Dieta 0 = obvyklá strava; Dieta 1 = 1 : 1; Dieta 2 = 2 : 1; Dieta 3 = 3 : 1; Dieta 3,5 = 3,5 : 1

Fig. 2. Mean of all glucose values for ketogenic ratios in individual patients.

Diet 0 = normal diet; Diet 1 = 1 : 1; Diet 2 = 2 : 1; Diet 3 = 3 : 1; Diet 3.5 = 3.5 : 1

Ranní glykemie nalačno byla definována jako glykemie před prvním jídlem v období mezi 5:00–6:00 h.

Statistická analýza

Při analýze dat z CGM narážíme na komplikaci způsobenou skutečností, že monitor má spodní práh detekce glykemie, pod kterým již nedává konkrétní hodnoty, ale pouze informaci o tom, že v daném pětiminutovém intervalu byla glykemie pod hodnotou 2,21 mmol/l. Ze statistického pohledu jde o cenzorování zleva, které nelze zanedbat (opomenutím cenzorování by došlo k systematickému zkreslení výsledků). Proto byl k výpočtům použit Gaussovský, zleva cenzorovaný model fitovaný na

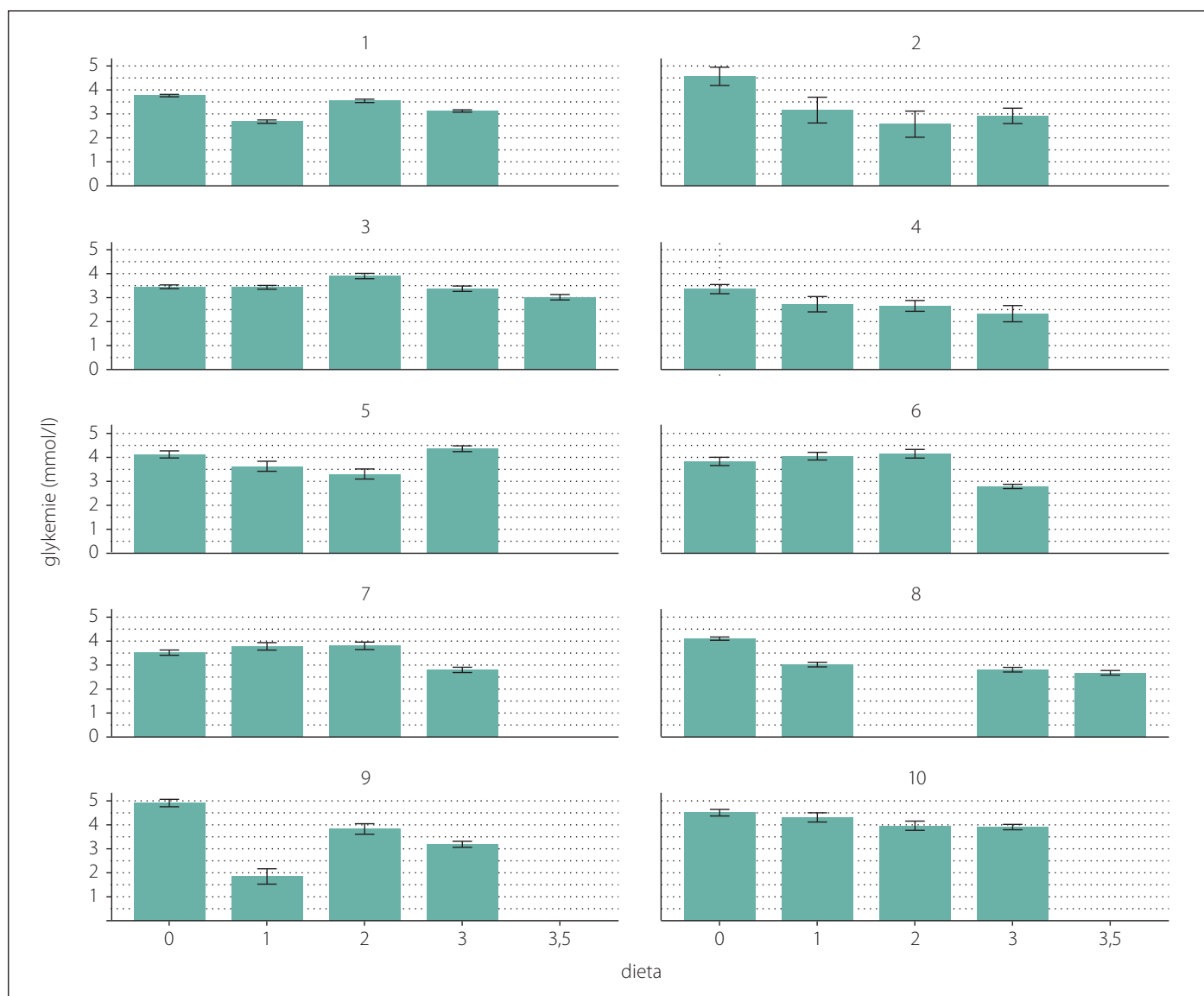
základě metody maximální věrohodnosti [22] ve statistickém prostředí R [23] s pomocí knihovny survival [24]. Pro odhad a testování vztahu glykemie ke KP jsme konzistentně použili obecný lineární Gaussovský model s cenzorováním zleva. Smyslem provedených analýz je zjistit střední hodnoty glykemie pro různé KP u jednotlivých pacientů, ale i detailně prozkoumat závislost glykemie na hodnotě KP (otestovat, zda jde o závislost statisticky významnou, a pokud ano, tak ji kvantitativně charakterizovat).

Výsledky

Charakteristiky jednotlivých pacientů jsou uspořádány v tab. 1. Příklad záznamu celého

průběhu kontinuální monitorace koncentrace glukózy u jednoho pacienta je zobrazen na obr. 1.

Výsledky analyzující odhady střední hodnoty glykemie pro jednotlivé dietní poměry jsou znázorněny graficky, obr. 2 ukazuje střední hodnoty glykemie ze všech dostupných dat jednotlivých pacientů, obr. 3 ukazuje střední hodnoty glykemie nalačno (spočtené z dat časového období mezi 05:00 a 06:00 ráno). Číselné hodnoty glykemií příslušející ke grafům lze nalézt v tab. 2 a 3. Tyto hodnoty se pohybovaly od 6,03 (interval spolehlivosti [confidence interval; CI] 95%: 5,92–6,14) mmol/l při běžné stravě po 2,56 (CI 95%: 2,46–2,66) mmol/l při keto-



Obr. 3. Střední hodnoty glykemií nalačno (mezi 05:00 a 06:00 ráno) pro jednotlivé ketogenní poměry u jednotlivých pacientů. Dieta 0 = obvyklá strava; Dieta 1 = 1 : 1; Dieta 2 = 2 : 1; Dieta 3 = 3 : 1; Dieta 3,5 = 3,5 : 1

Fig. 3. Mean fasting glucose values (between 05:00 a.m. and 06:00 a.m.) for individual ketogenic ratios in individual patients. Diet 0 = normal diet; Diet 1 = 1 : 1; Diet 2 = 2 : 1; Diet 3 = 3 : 1; Diet 3.5 = 3.5 : 1

genním poměru 3,5 : 1 v rámci všech měřených hodnot a od 4,91 (CI 95%: 4,75–5,06) mmol/l 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 a 6:00 ráno).

Vztah mezi KP a změnou glykemie

Následující analýza se zabývá (lineárním) trendem závislosti mezi glykemií a KP. Směrnice lineárního vztahu „glykemie = a + b × KP“ (tedy odhady parametru b) jednotlivých pacientů jsou pro všechny hodnoty glykemií zobrazeny v obr. 4 a pro hodnoty nalačno z časového období mezi 5:00 a 6:00 ráno v obr. 5. Podstatou této ana-

lyzy 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). Příslušné odhady absolutních členů a směrnice lze nalézt v tab. 4 a 5 (pro všechny hodnoty) a v tab. 6 a 7 (pro období nalačno z časového období mezi 05:00 a 06:00 ráno).

Žádný z pacientů či jejich opatrovníků nehlásil příznaky hypoglykemie.

Diskuze

Studie, jejíž subanalýzu zde předkládáme, je první prací popisující systematicky využívanou CGM při léčbě nediabetických pacientů s farmakorezistentní epilepsií KD, v tomto případě při jejím zahájení u dětských pacientů.

V již recentně publikovaném výstupu studie [20] jsme u této skupiny pacientů prokázali významné rozdíly v průměrných koncentracích glukózy v souvislosti s jednotlivými poměry lipidů a sacharidů, které pozitivně korelovaly s množstvím sacharidů (resp. netučných potravin). Výsledky také poukázaly na konzistentní trend snižování hodnot glykemie se zvyšujícím se KP.

Tab. 2. Odhad střední hodnoty všech dostupných glykemických dat pro jednotlivé poměry živin u jednotlivých pacientů a 95% konfidenční interval

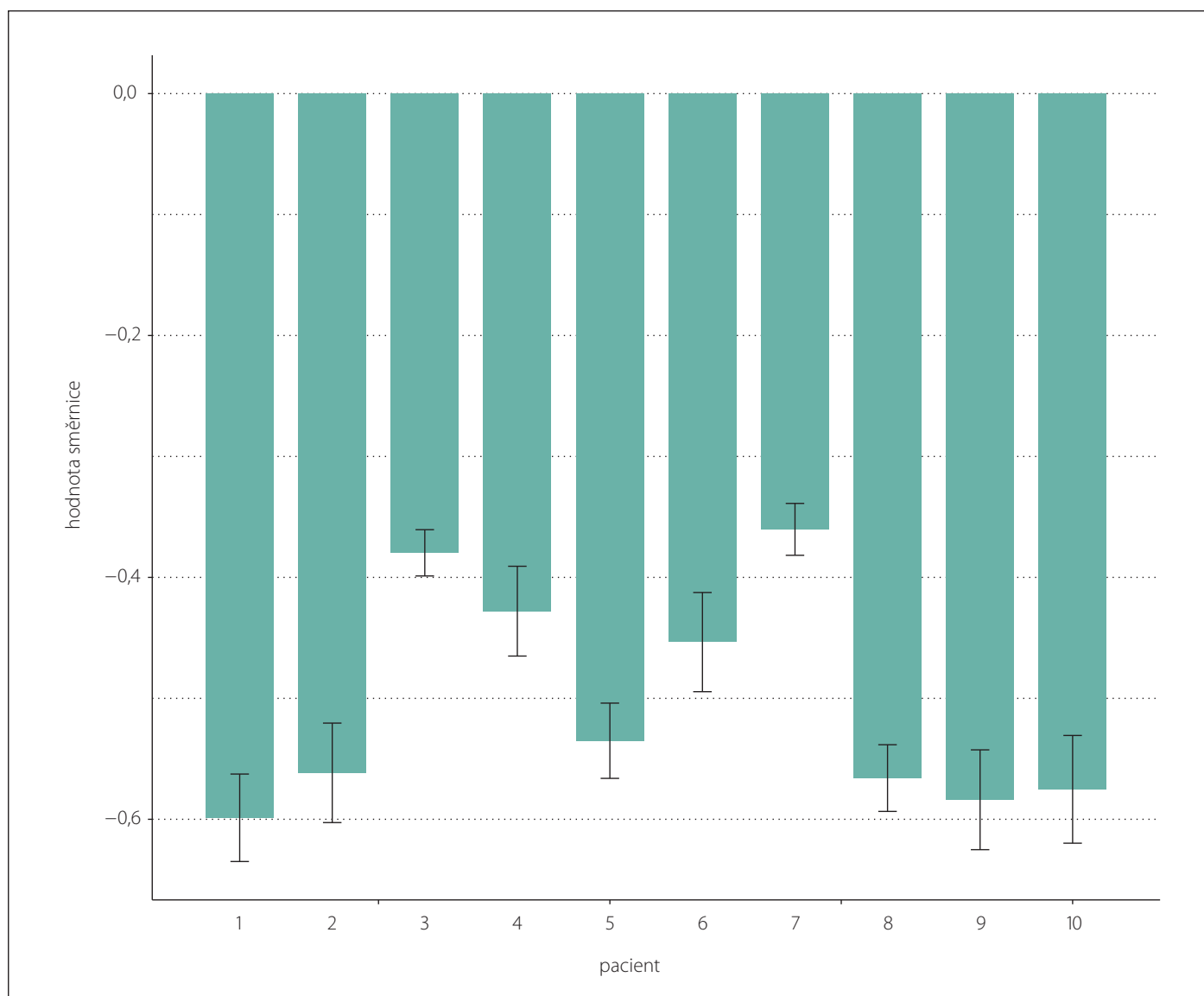
Číslo pacienta	Dieta	Odhad střední hodnoty glykemie	Spodní a horní hranice 95% konfidenčního intervalu	
1	0	5,21	5,13	5,29
1	1	4,40	4,28	4,51
1	2	3,81	3,68	3,94
1	3	3,40	3,32	3,47
2	0	4,73	4,63	4,82
2	1	4,91	4,77	5,05
2	2	3,00	2,87	3,14
2	3	3,21	3,13	3,28
3	0	3,94	3,89	3,98
3	1	3,72	3,68	3,77
3	2	3,42	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

Ketogenní poměr: Dieta 0 = obvyklá strava; Dieta 1 = 1 : 1;
Dieta 2 = 2 : 1; Dieta 3 = 3 : 1; Dieta 3,5 = 3,5 : 1

Tab. 3. Odhad střední hodnoty glykemií na lačno (mezi 05:00 a 06:00 ráno) pro jednotlivé poměry živin 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

Ketogenní poměr: Dieta 0 = obvyklá strava; Dieta 1 = 1 : 1;
Dieta 2 = 2 : 1; Dieta 3 = 3 : 1; Dieta 3,5 = 3,5 : 1



Obr. 4. Odhad vztahu mezi KP a změnou glykemie pro všechny hodnoty glykemií.

Lineární model glykemie = $a + b \times \text{KP} + \text{náhodná chyba}$ s potenciálně zleva cenzorovanými daty spočtený ze všech dostupných glykemií jednotlivých pacientů, odhady směrnice (parametru b) a jejich 95% konfidenční intervaly.

KP – ketogenní poměr

Fig. 4. Estimation of the relationship between KR and change in glycemia for all glyceimic values

Linear model of glycemia = $a + b \times \text{KR} + \text{random error}$ with potentially left-censored data calculated from all available glyceimic values of individual patients, slope (parameter b) estimates, and their 95% confidence intervals.

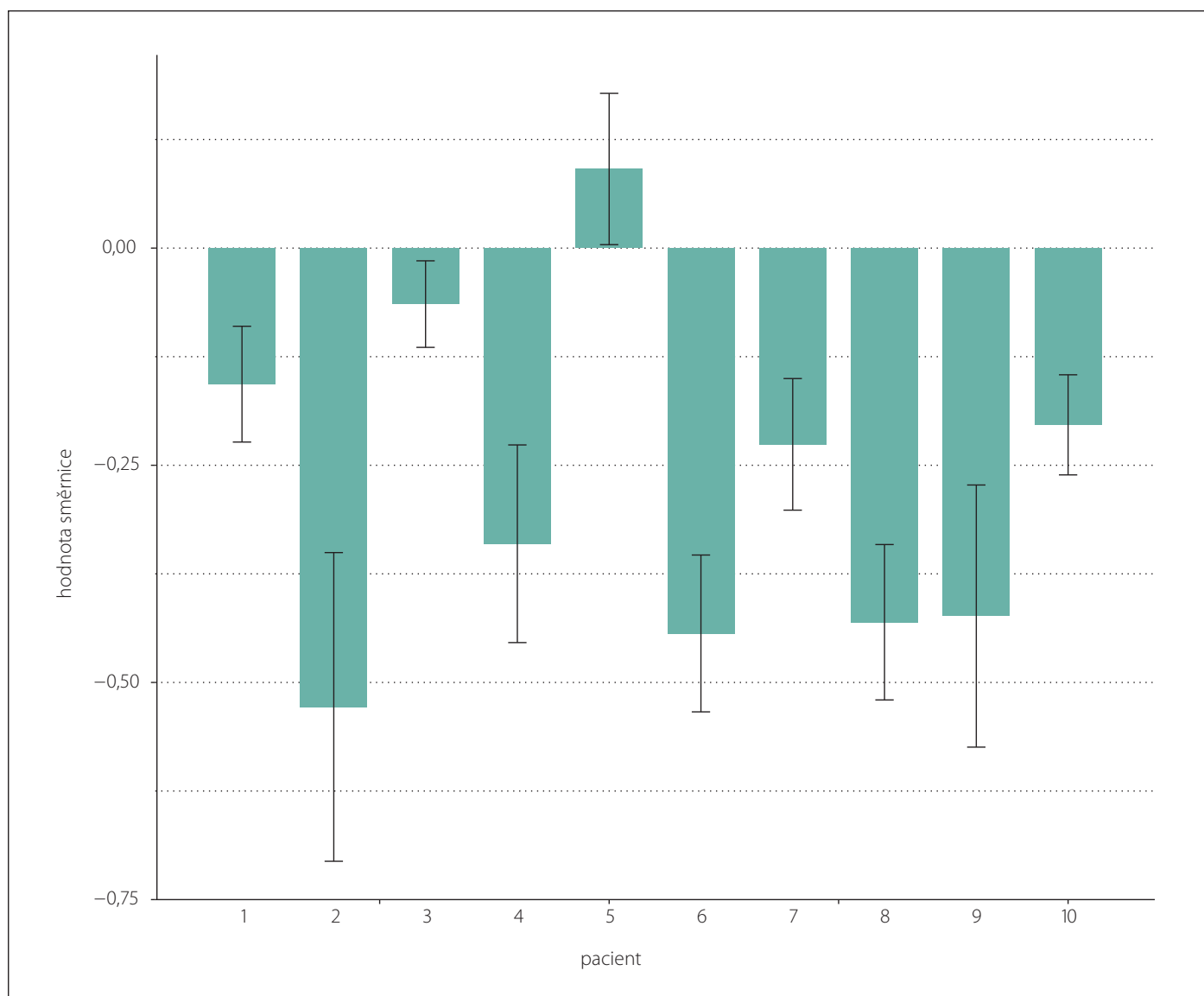
KR – ketogenic ratio

Současně se výrazně zvyšovalo riziko hypoglykemie. V rámci KD v léčbě farmakorezistentní epilepsie byla provedena jediná studie systematictější sledující glykemie. Bergqvist et al. před dvěma dekádami sledovali rozdíly mezi protokolem s lačněním a protokolem s postupným navyšováním KP (totožným s protokolem, který jsme použili my) v iniciační fázi KD. Glykemie byly měřeny po 4 h a analyzovány v obou skupinách. Hodnoty glykemií nebyly číselně publikovány, jsou znázorněny pouze v grafu, ze

kterého je zřejmé, že byl též zachycen pokles glykemií spojený navyšováním KP a hypoglykemie. Nicméně analýza dat za jednotlivé pacienty provedena nebyla [7].

Cílem této subanalýzy bylo zobrazit změny koncentrace glukózy v podobě jejích středních hodnot pro jednotlivé poměry živin v dietě samostatně u jednotlivých pacientů s cílem najít vztah mezi poměrem živin a změnou glykemie a přitom posoudit homogenitu sledovaných charakteristik mezi individuálními pacienty.

Příklad záznamu jednoho z pacientů na obr. 1 ilustruje trend postupně se snižující glykemie s narůstajícím KP. Tento trend lze pak na obr. 2 vysledovat i u většiny pacientů v podobě stanovených středních hodnot glykemie pro jednotlivé poměry. Obr. 2 zobrazuje všechny naměřené glykemie počínaje normální stravou a konče nejvyšším poměrem, na který byl pacient nastaven. Výsledky středních hodnot glykemie prokazují, že minimálně devět pacientů během iniciace diety zažívalo epizody hypoglykemie.



Obr. 5. Odhad vztahu mezi KP a změnou glykemie pro hodnoty glykemií nalačno.

Lineární model glykemie = $a + b \times \text{KP} + \text{náhodná chyba}$ s potenciálně zleva cenzorovanými daty spočtený ze všech dostupných glykemií jednotlivých pacientů, odhady směrnice (parametru b) a jejich 95% konfidenční intervaly.

KP – ketogenní poměr

Fig. 5. Estimation of the relationship between KR and change in glucose for fasting glucose values.

Linear model of glycemia = $a + b \times \text{KR} + \text{random error}$ with potentially left-censored data calculated from all available glycemic values of individual patients, slope (parameter b) estimates, and their 95% confidence intervals.

KR – ketogenic ratio

Rozmezí 3,5–5,5 mmol/l je formálně považováno za normální glykemie nalačno během téměř celého života zdravého jedince. Výjimkou je období po narození, kdy glykemie klesá a může se pohybovat v rozmezí 1,4–6,2 mmol/l. Přibližně do 72 h se však stabilizuje ve výše uvedeném normálním rozmezí [25,26].

Normální rozmezí glykemie je za fyziologických podmínek udržováno komplexním působením několika hormonů (inzulin, glukagon, kortizol a růstový hormon). Jeho hod-

nota je individuální, může se měnit v čase i u jednoho člověka a je ovlivněna vnějšími příčinami, např. dietou, vč. té ketogenní.

Sacharidy jsou považovány za evolučně starší energetické substráty pro mozek. Bylo prokázáno, že i ketony mohou být využívány mozkem a při hladovění se stávají pro mozek hlavním zdrojem energie [27,28].

Soubor různých metabolických substrátů a jejich využití byl původně popsán v roce 1963 jako Randleův cyklus, nyní známý také jako cyklus glukóza-mastné kyseliny, který

vysvětluje vzájemný vztah mezi rychlostí oxidace glukózy a mastných kyselin [29].

Pokud se sníží ve stravě obsah jednoho substrátu, zvýší se oxidace jiného substrátu. Pokud se tedy sníží dostupnost sacharidů, zvýší se produkce a využití ketonů [30]. Považuje se za prokázané, že KD snižuje hodnoty glykemie ve srovnání s běžnou stravou [31,32].

Na obr. 3 jsou zobrazeni stejní pacienti, ale analyzovány jsou zde pouze glykemie nalačno (hodnoty v časovém období 5:00 až 6:00 ráno).

Tab. 4. Lineární model glykemie = $a + b \times$ ketogenní poměr + náhodná chyba s potenciálně zleva cenzorovanými daty spočtený ze všech dostupných glykemií jednotlivých pacientů, odhady absolutního členu (parametru a) a jejich 95% konfidenční intervaly.

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

Tab. 5. Lineární model glykemie = $a + b \times$ ketogenní poměr + náhodná chyba s potenciálně zleva cenzorovanými daty spočtený ze všech dostupných glykemií jednotlivých pacientů, odhady směrnice (parametru b) a jejich 95% konfidenční intervaly.

Číslo pacienta	Hodnota absolutního členu	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

Tab. 6. Lineární model glykemie = $a + b \times$ ketogenní poměr + náhodná chyba s potenciálně zleva cenzorovanými daty spočtený z lačných glykemií (mezi 05:00 a 06:00 ráno) jednotlivých pacientů, odhady absolutního členu (parametru a) a jejich 95% konfidenční intervaly.

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

Tab. 7. Lineární model glykemie = $a + b \times$ ketogenní poměr + náhodná chyba s potenciálně zleva cenzorovanými daty spočtený z lačných glykemií (mezi 05:00 a 06:00 ráno) jednotlivých pacientů, odhady směrnice (parametru b) a jejich 95% konfidenční intervaly.

Číslo pacienta	Hodnota absolutního členu	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

Výše popsaný trend je u většiny pacientů kvalitativně zachován, nicméně u některých pacientů je podstatně méně výrazný.

Rozdíl mezi obr. 2 a 3 odpovídá i rozdílu mezi obr. 4 a 5. Ty ukazují směrnici přímky proložené hypoteticky vztahem příslušného KP a změně glykemie. Obr. 4 je obrazem hodnot všech glykemií a obr. 5 hodnot glykemie nalačno (hodnoty v časovém období 5:00 až 6:00 ráno). Z grafů vyplývá, že změna glykemie nalačno je menší než změna glykemie, jsou-li do analýzy zahrnuty všechny

hodnoty glykemií. Těmto rozdílům odpovídá i výsledek analýzy průměrných hodnot všech glykemií v porovnání s glykemiemi nalačno publikované v předchozím výstupu této studie [20].

Interpretace těchto rozdílů není snadná, snad by se zde mohla uplatnit vyšší ranní hladina kortizolu v rámci cirkadiálního rytmu, která působí „prohyperglykemicky“ a udržuje glykemie na vyšších hodnotách. Též by bylo možné spekulovat o tom, že v lačných obdobích nad ránem může hor-

monální regulační systém ovládající hladinu glukózy působit efektivněji, protože není narušen příjmem stravy ani fyzickou aktivitou. Vzhledem k tomu, že jsme hladiny hormonů nestanovovali, nemáme pro tyto návrhy fyziologicky založených vysvětlení žádné vlastní podklady. Relativně recentní studie na myších však prokázaly např. zpomalenou odpověď sekrece glukagonu na hypoglykemie [33].

Ačkoli je metoda měření CGM zatížena určitou mírou nepřesnosti [34], výsledky uka-

zují nezanedbatelný podíl hypoglykemií, zejména při vyšším KP. Toto zjištění považujeme v našem sledování za nejdůležitější. Může naznačovat, že kompenzační mechanismus udržující glykémii v normálním rozmezí, tedy glukoneogeneze, není schopen dostatečně rychle reagovat na nízký obsah sacharidů v potravě a udržet glykémii v normálním rozmezí. V tomto ohledu se zdá možné, že by účastníkům studie prospěly pomalejší změny poměru živin v KD, nicméně relevantní data, která by takovou možnost podpořila, k dispozici nejsou. Zároveň se zdá, že glykémie ráno nalačno nemusí úplně reflektovat riziko hypoglykemií při iniciaci KD. Absence příznaků hypoglykemie u našich subjektů by mohla souviset se syndromem porušeného vnímání hypoglykemie, který je dobře známý u pacientů s diabetem mellitem [35,36]. Řada studií ukázala, že předchozí glykemie (stejně jako fyzická aktivita a doba spánku) snižuje reakci na následnou hypoglykémii [37]. 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 porušeného vnímání hypoglykemie mohl být považován za formu lidské adaptace na nedostatek sacharidů v potravě.

Limitací studie je určitá nepřesnost CGM daná měřením v intersticiálním prostředí s mírným zaostáváním hodnot v porovnání s hodnotami koncentrace glukózy v krvi, které je spojené s rychlejší změnou glykemie (období jídla či fyzické námahy). Přesto věříme, že takto získaná data poskytují validní výsledky pro klinické závěry s ohledem na hypoglykémii, která má negativní konsekvence spočívající zejména v poruchách kognitivních funkcí [38], na druhou stranu KD prokazatelně vede k redukci počtu záchvatů u pacientů s farmakorezistentní epilepsií.

Závěr

Kontinuální monitorace glykemie umožňuje detailní pohled na změny koncentrace glukózy v intersticiálním prostředí. Analýza dat jednotlivých pacientů ukázala trend postupně se snižující glykemie s narůstajícím KP. Tento trend se zdá být silnější pro všechna získaná data v porovnání s glykemiemi nalačno (období 5:00 až 6:00 ráno). Většina pacientů během iniciace diety zažívala epizody asymptomatické hypoglykemie.

Etické aspekty

Studie byla provedena v souladu se zásadami Helsinské deklarace z roku 1975 (a jejími revizemi z let 2004 a 2008). Studie byla schválena lokální Etickou komisí IKEM a FTN v Praze (dne 15. 5. 2019, č.j. G-19-15) a od zákonných zástupců všech účastníků byl získán informovaný souhlas.

Finanční podpora

Podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní Thomayerova nemocnice – FTN, 00064190).

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem článku nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

- deCampo DM, Kossoff EH. Ketogenic dietary therapies for epilepsy and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019; 22(4): 264–268. doi: 10.1097/MCO.0000000000000565.
- Horák O. Ketogenní dieta – účinná nefarmakologická léčba dětské a adolescentní epilepsie. *Cesk Slov Neurol N* 2019; 82/115(1): 8–14. doi:10.14735/amcsnn20198.
- Freeman JM, Kelly MT, Freeman BF. The epilepsy diet treatment: an introduction to the ketogenic diet. New York: Demos 1994: 65–100.
- Kim DW, Kang HC. Benefits of the non-fasting ketogenic diet compared with the initial fasting ketogenic diet. *Pediatrics* 2004; 114(6): 1627–1630. doi: 10.1542/peds.2004-1001.
- Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG et al. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 6(6): CD001903. doi: 10.1002/14651858.CD001903.pub5
- Wirrell EC, Darwish HZ, Williams-Dyjur C et al. Is a fast necessary when initiating the ketogenic diet? *J Child Neurol* 2002; 17(3): 179–182. doi: 10.1177/088307380201700305.
- Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR et al. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia* 2005; 46(11): 1810–1819. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00282.x.
- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open* 2018; 21(2): 175–192. doi: 10.1002/epi4.12225.
- De Giorgis V, Tagliabue A, Bisulli F et al. Ketogenic dietary therapies in epilepsy: recommendations of the Italian League against Epilepsy Dietary Therapy Study Group. *Front Neurol* 2023; 14: 1215618. doi: 10.3389/fneur.2023.1215618.
- Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R et al. Ketogenic diet for drug resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11(11): CD001903. doi: 10.1002/14651858.CD001903.pub4.
- Rho JM. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neurosci Lett* 2017; 637: 4–10. doi: 10.1016/j.neulet.2015.07.034.
- Schwartz RM, Boyes S, Aynsley-Green A. Metabolic effects of three ketogenic diets in the treatment of severe epilepsy. *Devel Med Child Neurol* 1989; 31(2): 152–160. doi: 10.1111/j.1469-8749.1989.tb03973.x.
- Cai QY, Zhou ZJ, Luo R et al. Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies. *World J Pediatr* 2017; 13(6): 528–536. doi: 10.1007/s12519-017-0053-2.

- Schwartz RH, Eaton J, Bower BD et al. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Devel Med Child Neurol* 1989; 31(2): 145–151. doi: 10.1111/j.1469-8749.1989.tb03972.x.
- Schiller K, Avigdor T, Kortas A et al. Monitoring glucose concentrations in children with epilepsy on a ketogenic diet. *Healthcare (Basel)* 2022; 10(2): 245. doi: 10.3390/healthcare10020245.
- Brožová K, Holubová A, Bořilová P et al. Hypoglycemia during treatment with the ketogenic diet in a child with refractory epilepsy—results of continuous glucose monitoring. *Neuro Endocrinol Lett* 2021; 42(4): 277–281.
- Holubová A, Vlasáková M, Mužík J et al. Customizing the types of technologies used by patients with type 1 diabetes mellitus for diabetes treatment: case series on patient experience. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019; 7(7): e11527. doi: 10.2196/11527.
- Brož J, Janičková Žďárská D, Urbanová J et al. Current level of glycemic control and clinical inertia in subjects using insulin for the treatment of type 1 and type 2 diabetes in the Czech Republic and the Slovak Republic: results of a multinational, multicenter, observational survey (DIAINFORM). *Diabetes Ther* 2018; 9(5): 1897–1906. doi: 10.1007/s13300-018-0485-2.
- Mian Z, Hermayer KL, Jenkins A. Continuous glucose monitoring: review of an innovation in diabetes management. *Am J Med Sci* 2019; 358(5): 332–339. doi: 10.1016/j.amjms.2019.07.003.
- Brožová K, Michalec J, Brabec M et al. Dynamics of glucose concentration during the initiation of ketogenic diet treatment in children with refractory epilepsy: results of continuous glucose monitoring. *Epilepsia Open* 2023; 8(3): 1021–1027. doi: 10.1002/epi4.12778.14.
- 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>.
- Therneau TM, Grambsch PM. Modeling survival data: extending the cox model. New York: Springer 2000.
- R Core Team: R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for statistical computing. [online]. Available from: <https://www.R-project.org>.
- Therneau T. A package for survival analysis in R. R package version 3.5-7. [online]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>.
- Hoseth E, Joergensen A, Ebbesen F et al. Blood glucose levels in a population of healthy, breast fed, term infants of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83(2): F117–F119. doi: 10.1136/fn.83.2.f117.
- Hawdon JM, Ward-Platt MP, Aynsley-Green A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child* 1992; 67 (4 Spec No): 357–365. doi: 10.1136/adc.67.4_spec_no.357.
- Owen OE, Morgan AP, Kemp HG et al. Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest* 1967; 46(10): 1589–1595. doi: 10.1172/JCI105650.
- Sokoloff L. Metabolism of ketone bodies by the brain. *Annu Rev Med* 1973; 24: 271–280. doi: 10.1146/annurev.me.24.020173.001415.
- Randle P, Garland P, Hales C et al. The glucose fatty-acid cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 281(7285): 785–789. doi: 10.1016/s0140-6736(63)91500-9.
- Clanton RM, Wu G, Akabani G et al. Control of seizures by ketogenic diet-induced modulation of met-

abolic pathways. *Amino Acids* 2017; 49(1): 1–20. doi: 10.1007/s00726-016-2336-7.

31. Napoleão A, Fernandes L, Miranda C et al. Effects of calorie restriction on health span and insulin resistance: classic calorie restriction diet vs. ketosis-inducing diet. *Nutrients* 2021; 13(4): 1302. doi: 10.3390/nu13041302.

32. Paoli A. Ketogenic diet for obesity: friend or foe? *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11(2): 2092–2107. doi: 10.3390/ijerph110202092.

33. Locatelli CAA, Mulvihill EE. Islet health, hormone secretion, and insulin responsiveness with low-carbohydrate

feeding in diabetes. *Metabolites* 2020; 10(11): 455. doi: 10.3390/metabo10110455.

34. Christiansen M, Bailey T, Watkins E et al. A new-generation continuous glucose monitoring system: improved accuracy and reliability compared with a previous-generation system. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(10): 881–888. doi: 10.1089/dia.2013.0077.

35. Ly TT, Gallego PH, Davis EA et al. Impaired awareness of hypoglycemia in a population-based sample of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(10): 1802–1806. doi: 10.2337/dc09-0541.

36. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycemia: a review. *Diabetes Metab* 2010; 36 (Suppl 3): S64–S74. doi: 10.1016/S1262-3636(10)70470-5.

37. Seaquist ER, Teff K, Heller SR. Impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes: a report of an NIDDK workshop in October 2021. *Diabetes Care* 2022; 45(12): 2799–2805. doi: 10.2337/dc22-1242.

38. Michalec J, Brožová K, Otáhal J et al. Hypoglykemie jako komplikace léčby diabetes mellitus: akutní vliv na funkce centrálního nervového systému. *Cesk Slov Neurol N* 2024; 87/120: 89–95. doi: 10.48095/ccsnn202489.

Cestovní granty ČNS k účasti na 37. český a slovenský neurologický sjezd

Česká neurologická společnost ČLS JEP (ČNS) vypisuje pro rok 2024 cestovní grant na podporu účasti na **37. českém a slovenském neurologickém sjezdu** (ČSNS 2024), který se koná **27. – 29. 11. 2024 v Ostravě**.

Cestovní grant může být udělen během celého kalendářního roku, pokud není kapacita vyčerpána nebo není překročen termín možnosti přihlášení (tj. 15. 9. 2024).

Žádost o cestovní grant bude po odborné stránce posouzena organizačním a vědeckým výborem ČSNS.

Úspěšnému žadateli o cestovní grant bude automaticky uhrazen **registrační poplatek na ČSNS 2024** a bezplatně zajištěno ubytování (v případě pracoviště mimo Ostravu – místo konání akce) v termínu konání ČSNS 2024 na 2 noci ve 3* hotelu.

Kritéria pro přijetí žádosti

přihlášení k členství v ČNS ČLS JEP nejpozději v předcházejícím kalendářním roce a řádně uhrazené členské příspěvky časové omezení pro lékaře na období do 5 let od získání atestace v oboru, pro nelékaře na období do 10 let od ukončení magisterského studia nebo studia nižšího stupně

přihlášení k aktivní účasti na ČSNS 2024 (přihlášení prostřednictvím webových stránek sjezdu do 15. 9. 2024)
první autor sdělení

do 15. 9. 2024 zaslat na email sekretariat@czech-neuro.cz písemnou přihlášku s potvrzením, že jsou splněna výše uvedená kritéria. Žadatel dostane potvrzení přijetí přihlášky od sekretariátu výboru. Nestane-li se tak, je třeba potvrzení urgovat. Bez obdržení tohoto potvrzení je přihláška neplatná.

Žadatel o cestovní grant obdrží vyjádření o přidělení/nepřidělení cestovního grantu od sekretariátu ČNS do 1. 10. 2024.

Přehled úspěšných žadatelů bude zveřejněn na webových stránkách ČNS www.czech-neuro.cz a v elektronickém newsletteru ČNS.

Výbor ČNS