

DIABETICKÁ AUTONOMNÍ NEUROPATIE – KLINICKÝ VÝZNAM, DIAGNOSTIKA A LÉČBA

MUDr. Jana Hosová, MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc., MUDr. Petr Bouček

Klinika diabetologie Centra diabetologie Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha

Diabetická autonomní neuropatie je poměrně častá komplikace diabetu. Zůstává dlouhou dobu bez klinických příznaků, a proto bývá zřídka diagnostikovaná a léčená. Pokročilá forma ohrožuje nemocného náhlou smrtí v důsledku arytmie, infarktu myokardu a progresu srdečního selhání. Významně zvyšuje mortalitu postižených. Autonomní neuropatie mohou být postiženy všechny tkáně s autonomní inervací. S klinickými projevy postižení se nejčastěji setkáváme u kardiovaskulárního systému, gastrointestinálního traktu a urogenitálního systému.

Klíčová slova: diabetes mellitus, autonomní neuropatie, diagnostika, léčba.

DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY – CLINICAL IMPACT, DIAGNOSIS AND THERAPY

Diabetic autonomic neuropathy is considered to be quite common complication of diabetes mellitus. It usually remains silent for a long time, without clinical signs, and therefore it has been seldom diagnosed and treated. An advanced form threatens a patient by sudden death due to arrhythmia, myocardial infarction and progression of congestive cardiac failure. Diabetic autonomic neuropathy significantly rises mortality rates in patients suffering from this disorder. All tissues with autonomic innervation can be affected. Autonomic neuropathy is present in cardiovascular system, gastrointestinal and urogenital tracts.

Key words: diabetes mellitus, autonomic neuropathy, diagnosis, therapy

Úvod

Autonomní neuropatie (AN) je závažná komplikace diabetu. Dříve se na ni nahlíželo jako na součást periferní neuropatie, dnes je díky přesnějším diagnostickým metodám a svému prognostickému významu považována za samostatnou jednotku, což platí především pro kardiovaskulární AN. 5–10letá mortalita při potvrzené kardiovaskulární AN je 25–50 % (17). Uvádá se, že přibližně 20–40 % nemocných s diabetem má kardiovaskulární AN (23).

Autonomní nervový systém zahrnuje inervaci hladkých svalů vnitřních orgánů, arteriol, jako i některých endokrinních a exokrinních tkání. AN se projevuje jako porucha motorické, senzorické a reflexní funkce různých systémů (7). V klinické praxi se nejčastěji setkáváme s asymptomatickým průběhem funkčních nebo strukturálních změn autonomního nervového systému. Symptomatická AN postihuje nemocné s dlouhým trváním diabetu (22). Často bývají přítomny i ostatní chronické komplikace diabetu, jako např. retinopatie (14) a nefropatie (19). Periferní somatická a AN nemusí existovat současně. Chronická bolestivá forma diabetické neuropatie, při které jsou postižena tenká nemyelinizovaná vlákna, může být přítomná bez ohledu na přítomnost AN.

Patogeneze

Patogeneze diabetické neuropatie je složitá a etiologicky není jednotná. V centru jednoznačně stále stojí delší časové období trvající **hyperglykémie**. Hyperglykémie se svými metabolickými abnormalitami – zvýšeným výskytem pozdních produktů glykace, zvýšeným oxidačním stresem, zvýšenou aktivitou polyolové cesty a poruchou metabolismu volných mastných kyselin má za následek endoteliální změny, což vede ke zvýšení kontraktility a reaktivity hladké svaloviny cév, sníženému průtoku v nervech a ischemii (6). V poslední době jsou stále častěji diskutované i imunologické mechanismy a neurotrofické faktory.

Klinická symptomatologie postižení jednotlivých systémů

AN se rozděluje na dvě formy: **subklinickou** (prokázatelnou pouze speciálními testy AN) a **klinickou** (projevující se typickými příznaky postižení jednotlivých orgánů). Nejčastěji se setkáváme se šesti **systémovými projevy** (kardiovaskulární, gastrointestinální, urogenitální, sudomotorické, pupilární a endokrinní abnormality).

1. Kardiovaskulární AN

Syndrom kardiální denervace – typickým příznakem je **klidová tachykardie** a **fixovaná, neměnná srdeční frekvence** (jako je vidět u pacientů po transplantaci srdce, minimálně reagující na fyziologické stimuly). Tepová frekvence se pohybuje okolo 100/minutu. Příčinou je poškození parasympatiku. Po přidružení poškození sympatiku se tepová frekvence zpomaluje, a proto tepová frekvence jako jediný ukazatel není spolehlivé diagnostické kritérium (23). V roce 1973 byla poprvé popsána **snížená variabilita srdeční frekvence při hlubokém dýchání**. Typickým projevem kardiovaskulární AN je **porucha diurnální variace srdeční frekvence** s rychlejší srdeční akcí v nočních hodinách. **Prodloužení QT_c intervalu** (QT_c > 440 msec) na klidovém EKG je typickým projevem diabetické AN (4). Také **QT disperze** na klidovém EKG je zvýšená u nemocných s diabetem s kardiovaskulární AN. Byla zjištěna velmi dobrá korelace mezi **arteriální hypertenzí** a diabetickou AN (1). **Dysfunkce levé komory** – u pacientů s kardiovaskulární AN je i přes nepřítomnost ischemické choroby srdeční často přítomna systolická a částečně i diastolická dysfunkce levé komory. Tyto změny společně s intersticiální myokardiální fibrózou a diabetickou mikroangiopatií tvoří patologickou jednotku nazývanou „diabetická kardiomyopatie“. **Němý infarkt myokardu, nemá ischemie** – nemá ischemie je způsobená jak diabetickou kardiovaskulární AN, tak i autonomní dysfunkcí při koronární ischemii (2).

Posturální hypotenze – signifikantní pro diagnózu je pokles systolického krevního tlaku o více než 30 mmHg. Je charakterizovaná slabostí, mdlobami, vertigem, zhoršením zraku, někdy až synkopou po přechodu do vertikální polohy.

Intolerance zátěže – je přítomna již u nemocných s asymptomatickou kardiovaskulární AN. Projevuje se snížením kapacity tolerované zátěže. Závažnost kardiovaskulární AN negativně koreluje se vzestupem tepové frekvence v kterémkoliv čase při zátěži a s maximálním vzestupem tepové frekvence během zátěže.

Peroperační labilita – kardiovaskulární morbidita i mortalita diabetických nemocných s AN je během operace a po ní přibližně 2–3krát vyšší než u nemocných bez diabetu. Hodnota tepové frekvence i krevního tlaku může při uvedení do celkové anestézie prudce poklesnout. Studie prokazují pozitivní korelaci mezi závažností kardiovaskulární AN a stupněm poklesu krevního tlaku během operace.

Vazomotorické abnormality – sympatická denervace periferních cév vede k vazodilataci následkem otevření arteriovenózních spojek. Průtok krve v kostech je zvýšený, to může vést k lokální osteopenii a vzniku patologických fraktur drobných kostí nohy. Bortí se nožní klenba a vzniká **Charcotova osteoartropatie**, která je často spojená s neuropatickými nehojícími se vředy planty (22). Sympatická denervace je i příčinou degenerace hladkých svalů tunica media arterií, což vede ke vzniku **mediokalcinózy**. Mediokalcinóza nevede k ischemii, ale rigidní arteriální stěna může výrazně ovlivňovat neinvazivní cévní vyšetření.

2. Gastrointestinální AN

AN je poměrně častou příčinou dysfunkce gastrointestinálního traktu (u 20–60 % nemocných s diabetem). U všech příznaků je nutné vyloučit organickou příčinu potíží a vedlejší účinek léků. AN může postihnout kteroukoliv část gastrointestinálního traktu. K projevům postižení patří **dysfagie a odynofagie** (3), **gastroparéza** projevující se pocitem plnosti dlouho po jídle, v těžkých případech úporným zvracením. Gastroparéza může vyvolávat labilní kompenzaci diabetu následkem nekoordinovaného vyprazdňování žaludku. I aktuální hodnota glykémie ovlivňuje rychlost vyprazdňování žaludečního obsahu, hyperglykémie ho zpomaluje, hypoglykémie zrychluje (12). Dalším projevem je **atonie žlučníku** s jeho asymptomatickým až trojnásobným zvětšením, slabou kontrakcí se stázou cholesterolu a žlučových solí, což je důležitý rizikový faktor v patogenezi cholecystolitíazy (11). **Chronické průjmy** jsou typickým projevem AN, jde o vodnaté stolice hnědé barvy, bez příměsí hlenu a krve, bez bolestí a bez malabsorpce (22). Nejčastějším příznakem je **chronická zácpa**, která postihuje až 60 % diabetiků (11). Komplikací průjmu i zácpy může být megakolon. **Inkontinence stolice** se objevuje zejména v noci, typické je snížení tonu análního sfinkteru.

3. Urogenitální AN

AN močového měchýře – **neurogenní měchýř** – vede ke ztrátě pocitu plnosti močového měchýře (22). Následkem toho je zvýšení kapacity měchýře, prodlužování in-

tervalů mezi močením, velké ranní porce moči. Vzniká tzv. paradoxní ischurie, kdy je močový měchýř nedokonalě vyprazdňován a současně je přítomna inkontinence moči. Tento stav je často komplikován uroinfekcí.

Sexuální poruchy jsou poměrně časté, s výskytem až u 50 % mužů. **Erektilní dysfunkce** je klasifikována jako nemožnost dosažení erekce dostatečné k pohlavnímu styku. Při **retrográdní ejakulaci** dochází k výronu ejakulátu do močového měchýře. Sexuální dysfunkce u žen způsobená AN se může projevovat například **sníženou lubrikační schopností**.

4. Sudomotorické poruchy

Tato porucha autonomního nervového systému významně přispívá k patogenezi diabetické nohy. Následkem poškození sympatických nervových vláken inervujících potní žlázy dochází ke ztrátě pocení – **anhidróze na dolních končetinách**. Suchá kůže je zranitelnější, ragády mohou být vstupní branou pro vznik infekce. Jako kompenzační hyperhidróza se objevuje **zvýšené pocení na horní polovině těla**. Profúzní pocení se vyskytuje po některých druzích jídla, ojediněle se objevuje i bez hypoglykémie v nočních hodinách (22).

5. Pupilární abnormality

Následkem poruchy autonomní inervace zornice se zmenšuje velikost pupily a vznikají poruchy pupilárního reflexu. Pacient potřebuje delší čas na přizpůsobení se sníženému osvětlení. Klinicky tato forma neuropatie, která je většinou symetrická na obou očích, nemá velký význam (22).

6. Endokrinní abnormality

Asymptomatická hypoglykémie. Pokles glykémie je doprovázen reakcí sympatiku s 10–15násobným vzestupem plazmatických hladin adrenalinu, menší je současný vzestup noradrenalinu a glukagonu. Později se zvyšuje koncentrace ACTH, kortizolu, prolaktinu a růstového hormonu. Pacienti s autonomní neuropatií ztrácejí varovné příznaky hypoglykémie. Příčinou je snížená reakce zejména adrenalinu, ale i noradrenalinu a glukagonu na hypoglykémii. Naopak platí, že nemocní s diabetem léčení inzulinovou pumpou nebo intenzifikovaným inzulinovým režimem, mívají podobně sníženou reakci adrenalinu a glukagonu jako nemocní s autonomní neuropatií (21). Podle některých prací, se zdá, že autonomní neuropatie není rozhodující při vzniku asymptomatické hypoglykémie (8).

Diagnostika kardiovaskulární AN

Vzhledem k nezanedbatelné morbiditě i mortalitě diabetických nemocných s kardiovaskulární AN je nutná časná diagnostika. Stále platí, že zlatým standardem diagnostiky kardiovaskulární AN je **baterie kardiovaskulárních reflexních testů** (tabulka 1) navržená Ewingem (9) a využívající **variabilitu srdeční frekvence (VSF) při hlubokém dýchání, při Valsalvově manévru, při ortostáze, reakci systolického krevního tlaku na aktivní ortostázu a izometrický handgrip**. Izometrický handgrip se však neužívá pro jeho nízkou senzitivitu. Autonomní neuropatii diagnosti-

kujeme jednoznačně, když jsou dva testy VSF patologické. Nejtěžší formou je současná porucha VSF i krevního tlaku (ortostatická hypotenze). I když je možné v běžné klinické praxi hodnotit VSF na klidovém (alespoň 30 cm dlouhém) EKG záznamu měřením vzdálenosti jednotlivých R-R intervalů pomocí pravítka, dostáváme tím jenom velmi orientační výsledek. Normální klidová variace frekvence srdce je 1,5 mm a více při rychlosti posunu EKG papíru rychlosti 25 mm/s (15, 18).

Tato vyšetření jsou nyní doplňována a v některých případech i nahrazována metodou **spektrální analýzy VSF**, která na rozdíl od Ewingovy baterie zobrazuje jak vlivy vagu, tak i sympatiku. Bylo vyvinuto počítačové snímání a hodnocení tepové frekvence. V naší zemi se nejvíce používá telemetrický přenos EKG signálu pomocí systému VariaPulse TF3 event. novým systémem VariaCardio TF 4 (Sima Media, Olomouc). Spektrální analýza signálu srdeční aktivity podává v nízkofrekvenční složce informaci o subsystému sympatiku a vagu, ve vysokofrekvenční složce o respiračně vázané aktivitě vagu. K posouzení dynamiky změn v činnosti sympatiku a vagu je nejčastěji používán manévry: stoj – leh – stoj (16).

Léčba AN

Těsná kompenzace diabetu je považována za nejúčinnější prostředek prevence vzniku AN jak u DM 1. typu, tak u DM 2. typu. Studie DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) jednoznačně prokázala účinnost intenzifikovaného inzulínového režimu oproti konvenčnímu na prevenci kardiovaskulární AN, když došlo ke snížení počtu případů jejího vzniku téměř na polovinu (20). Nedávno publikovaná studie (10) prokázala zpomalení progresu AN u pacientů s diabetem 2. typu s pozitivní mikroalbuminurií intenzivní léčbou hyperglykémie, hyperlipidémie, hypertenze (ACE inhibitory a antagonisty Ca^{2+} kanálů), užíváním antiagregancií a antioxidantů oproti neinterventované skupině. Úspěšná transplantace pankreatu zlepšila odpověď adrenalinu a normalizovala rozpoznávání hypoglykemických symptomů u pacientů s dlouhotrvajícím diabetem 1. typu a AN (13). U pacientů s incipientní kardiovaskulární AN existuje reverzibilní metabolická komponenta AN, která je identifikovatelná pouze spektrální analýzou VSF, za 1 rok po zahájení těsné kompenzace diabetu dochází k normalizaci nálezů (5).

U současných **inhibitorů aldózo-reduktázy** (*tolrestat, sorbinil a jiné*) nebylo prokázáno příznivé působení na autonomní neuropatii. Aldózo-reduktáza je klíčový enzym polyolové metabolické cesty, která vede k poškození nervových vláken. Dochází v nich ke zpomalení rychlosti vedení signálu.

Látka s antioxidačními účinky – **kyselina alfa-lipoová** (*Thioctacid*) v dávce 800 mg/den per os po dobu 4 měsíců zlepšuje AN u nemocných s diabetem.

V řadě případů je terapie AN pouze symptomatická.

Tabulka 1. Základní parametry Ewingovy baterie kardiovaskulárních reflexních testů

KV reflexní testy	Parametry	
1. Hluboké dýchání	I-E, I/E	rozdíl a podíl průměrné SF v inspiriu a expiriu v průběhu 4 dechových cyklů
2. Valsalvův manévry	VR (Valsalva ratio)	podíl nejdelšího R-R intervalu po expiriu ku nejkratšímu v průběhu expira proti odporu
3. Ortostatická zkouška	$\text{RR}_{\text{max}}/\text{RR}_{\text{min}}$ 30:15 BI (%) (brake index)	podíl maximálního ku minimálnímu R-R intervalu podíl 30tého ku 15tému intervalu R-R 100x nejdelší – nejkratší /průměrný RR interval při ortostáze
4. Reakce sTK při ortostáze	pokles syst. TK	pokles systolického krevního tlaku při ortostáze

Kardiovaskulární AN

Klidová tachykardie – používají se malé dávky kardioselektivních betablokátorů (bez ISA) (23).

Posturální hypotenze – léčba je obtížná pro nutnost zvýšení dávek léků do takové míry, aby požadované zvýšení posturálního tlaku nezhoršilo často přítomnou hypertenzi. Doporučuje se režimové opatření – zvýšení žilního návratu k srdci (elastické bandáže od prstů k tříslům), mírné cvičení (plavání), zvýšená poloha hlavy při spaní, před změnou polohy z lehu do stoje zůstat chvíli sedět. Vhodné je zvýšení přívodu soli na 2–6 g/den a dostatečná hydratace. Dále je nutno vysadit léky, které kolapsové stavy zhoršují – některá psychofarmaka, diuretika a vazodilatancia. Lékem volby je **fludrokortison** (*Fludrocortison, Florinef*). Patří mezi mineralokortikoidy bez glukokortikoidního účinku. Jeho účinek je komplexní. Retinuje sodík a tím zvyšuje intravazální objem, dále působí vazokonstrikčně na částečně denervované cévy a snižuje jejich distenzibilitu tím, že zvyšuje obsah vody v jejich stěnách. K nežádoucím účinkům patří hypertenze, hypokalémie, městnavé srdeční selhávání a periferní otoky. Alternativním lékem může být alfa 1-adrenergní agonista (**midodrin hydrochloridum** – *Gutron*). Ke zvýšení tlaku dochází zvýšením periferní rezistence pomocí arteriol a venokonstrikci kapacitního řečiště. Redukuje hlavně objemové řečiště dolních končetin a splanchniku.

Gastrointestinální AN

Diabetická gastroparéza – prvním krokem v léčbě je rozdělení jídla do malých porcí s omezením tuku. Medikamentózně se uplatňuje **metoclopramid** (*Cerucal, Degan*).

Diabetická enteropatie – při bakteriální superinfekci se podávají širokospektrální antibiotika (tetracyklin, ampicilin, doxycyklin, erytromycin) nebo metronidazol. Malabsorpce způsobená žlučovými solemi se léčí cholestyraminem. Při hypermotilitě se podává **loperamidi hydrochloridum** (*Imodium, Enterobene*), **diphenoxylati hydrochloridum** (*Reasec*). Indikované je i použití **metoclopramidu**.

Závěr

Abnormální variabilita srdeční frekvence je prediktorem náhlé smrti v důsledku arytmií, infarktu myokardu a progresu srdečního selhání. Porozumění mechanismu spojení mezi abnormální variabilitou srdeční frekvence a zvýšenou mortalitou by mohlo vést k vypracování specifických strategií léčby, jež by mohly snížit riziko úmrtí u vysoce rizikových pacientů.

Literatura

1. Airaksinen KEJ, Salmela PI, Linnaluoto M et al. Abnormalities in cardiovascular autonomic reflexes in type 1 diabetes: clinical correlates. *Am J Noninvas Cardiol* 1992; 6: 242-246.
2. Airaksinen KEJ. Diabetic autonomic neuropathy and silent coronary artery disease. *Noninvas Cardiol* 1995; 4: 174-178.
3. Atkinson M, Hosking DJ. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *Clin Gastroenterol* 1983; 12: 633-650.
4. Bellavere F, Ferri M, Guarini et al. Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death? *Br Heart J* 1988; 59: 379-383.
5. Burger AJ, Weinrauch LA, D'Elia JA, Aronson D. Effects of glycemic control on heart rate variability in type I diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 1999; 84: 687-691.
6. Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: S31-S37.
7. Clarke BF, Ewing DJ, Campbell IW. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1979; 17: 195-212.
8. Cryer PE. Iatrogenic hypoglycemia as a cause of hypoglycemia-associated autonomic failure in IDDM, a vicious cycle. *Diabetes* 1992; 41: 255-260.
9. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982; 285: 916-918.
10. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617-622.
11. Hartford JD, Skyler JS, Barkin JS. Diabetes and gastrointestinal system. In: Rifkin H, Porte D Jr. (eds). *Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus: theory and practice*. New York, Elsevier Sci Publ 1990: 824-837.
12. Horowitz M, Wishart JM, Jones KL et al. Gastric emptying in diabetes: an overview. *Diabetic Med* 1996; 13: S16-S22.
13. Kendall DM, Rooney DP, Smets YF et al. Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptom recognition during hypoglycemia in patients with long-standing type I diabetes and autonomic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: 249-257.
14. Krolewski AS, Barzilay J, Warram JH et al. Risk of early-onset proliferative retinopathy in IDDM is closely related to cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes* 1992; 41: 430-437.
15. Lacigová S, Rušavý Z. Autonomní neuropatie u diabetiků. Diagnostické a terapeutické možnosti. *DMEV* 1998; 3: 105-112.
16. Opavský J, Salinger J. Vyšetřovací metody funkcí autonomní nervové soustavy – přehled podle potřeby klinické praxe. *Noninvas Cardiol* 1995; 4 (3): 139-153.
17. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1993; 10: 820-824.
18. Rušavý Z, Ambler Z, Chlup R, Krahulec B, Lacigová S. Diabetická neuropatie. Konsenzuální konference. 1. vyd. Praha, Galen 1998.
19. Spallone V, Menzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl. 2): S67-S76.
20. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 561-568.
21. Vinik AI, Holland MT, LeBeau JM et al. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 1992; 15: 1926-1975.
22. Watkins PJ, Edmonds ME. Autonomic neuropathy. In: Alberti KGM, Zimmet P, DeFronzo RA (eds) *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Chichester, John Wiley & Sons 1997: 1497-1506.
23. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10: 339-383.

NOVÉ KNIHY

Epidemiologie a prevence ischemické choroby srdeční

Jaroslav Šimon a spolupracovníci

ISBN 80-247-0085-9, pevná vazba, 264 stran + 2 strany barevné přílohy, cena 270 Kč

Hlavním vzkazem, který vyplynul z epidemiologie studií, je poučení o etiologii ICHS a kardiovaskulárních chorob. Jejich výskyt v populaci dosáhl od roku 1945 rozměru epidemie. Rychlý nárůst incidence a prevence chorob od 60. let byl způsoben především zevními vlivy. Označujeme je jako obecné zdroje choroby závislé na životním stylu. Epidemie postihující populaci je tedy působena především tím, jaký životní styl je typický pro dotyčnou populaci. Genetická výbava jednotlivce vysvětluje, proč někteří lidé s rizikovým životním stylem a dostatečným obecným zdrojem choroby zůstávají nepostiženi a naopak někteří jednotlivci bez rizikových faktorů dostanou srdeční nebo mozkovou ataku v relativně mladém věku.

Poznatky o etiologii ICHS získané na základě epidemiologických studií přispěly významně jak lékařské praxi, tak i veřejnému zdravotnictví.

Kniha je členěna do čtyř základních kapitol, z nichž první dvě se zabývají etiologií choroby (interakce genetického pozadí a obecných zdrojů, faktory životního stylu a riziko chorob, fyziologické a biochemické faktory, nové nekonvenční rizikové faktory atd.). Třetí a čtvrtá kapitola se věnuje prevenci a socioekonomické problematice aterosklerózy a ICHS. Z důvodu praktického přístupu k prevenci je většina kapitol rozdělena do dvou oddílů tj. do části pojednávající především a teoretických a patogenetických aspektech a do části ke stejnému tématu, která je zaměřena vysloveně prakticky.

Z úvodu knihy prof. MUDr. Jaroslava Šimona, DrSc.

Objednávky: Grada publishing, tel. 02/2038 6511, 6512, fax 02/2038 6400, e-mail: obchod@gradapublishing.cz