

SÉROLOGICKÁ DIAGNOSTIKA CHLAMYDIOVÝCH INFEKČÍ A TOXOPLAZMÓZY

MUDr. Petr Hejnar

Ústav mikrobiologie LF UP, Olomouc

Etiologickými agens humánních chlamydiových infekcí jsou tři druhy těchto intracelulárních bakterií – *Chlamydia pneumoniae*, *C. trachomatis* a *C. psittaci*. Onemocnění způsobená *C. pneumoniae* a *C. psittaci* jsou většinou diagnostikována nepřímou – průkazem protilátek v séru vyšetřovaného pacienta. U povrchových urogenitálních zánětů, jejichž původcem je *C. trachomatis*, bývá výhodnější přímý průkaz agens. K detekci specifických imunoglobulinů se nejčastěji používá nepřímé mikroimunofluorescence a imunoenzymatických metod (především ELISA). Aktivita infekce se stanovuje na základě séropozitivity ve třídách IgA a IgM. IgA protilátky jsou typické pro reinfekce a chronické perzistující infekce, IgM pro infekce primární. Chlamydiový antigen lze prokázat přímým imunofluorescenčním testem nebo ELISA metodou.

Diagnostika toxoplazmózy je založena především na sérologických vyšetřeních. Využívá se hlavně komplement-fixační reakce a ELISA metody. Primární infekce *Toxoplasma gondii* je v akutní fázi charakterizována strmým vzestupem IgA a IgM, pozvolněji stoupá hladina IgG. Poté titry IgA a IgM postupně klesají, IgG zůstávají zvýšené (odeznívající toxoplazmóza). Pro latentní infekci je typická přítomnost osamocených IgG protilátek v nízkých až středních hladinách. Imunosuprimovaní nemocní jsou ohroženi reaktivací infekce. I u zdravých osob se vzácně lze setkat s reinfekcí jiným kmenem *T. gondii*. Zvláštní pozornost je třeba věnovat otázce toxoplazmózy v těhotenství.

Klíčová slova: chlamydie, *Toxoplasma gondii*, sérologická diagnostika.

SEROLOGIC DIAGNOSIS OF CHLAMYDIA INFECTIONS AND TOXOPLASMOSIS

There are three species of intracellular bacteria – *Chlamydia pneumoniae*, *C. trachomatis*, *C. psittaci* – resulting in human Chlamydia infections. Diseases caused by *C. pneumoniae* and *C. psittaci* are diagnosed mostly indirectly – by identification of antibodies in serum of a patient. Direct detection of an agent is preferable in case of superficial urogenital infections caused by *C. trachomatis*. Methods of indirect micro-immunofluorescence and enzymeimmunoassay (mainly ELISA) are most often used for detection of specific immunoglobulins. Activity of an infection is determined by levels of Ig A and Ig M classes. Ig A antibodies are typical for re-infections and chronic persistent infections, Ig M for primary infections. Chlamydia antigen can be proved by direct immunofluorescence or ELISA method.

Diagnostics of toxoplasmosis is based above all upon serology. Complement fixation reaction and ELISA method are mainly used. Primary infection by *Toxoplasma gondii* in acute phase is being characterized by steep increase of IgA and IgM, IgG level rises slowly. Then levels of IgA and IgM start to decrease gradually, IgG level continues to be increased (abating toxoplasmosis). The typical finding for latent infection is presence of low and mid-increased levels of isolated IgG antibodies. Patients with immunosuppression are threatened with reactivation of infection. Even healthy persons can rarely encounter a reinfection by other strain of *T. gondii*. A special attention must be given towards toxoplasmosis in pregnancy.

Key words: Chlamydia, *Toxoplasma gondii*, serologic diagnostics.

Chlamydiové infekce u člověka způsobují tři druhy těchto intracelulárních bakterií. Nejrozšířenější *Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae* způsobuje převážně respirační infekce, ale i artritidy. Diskutován je její vztah k atroskleróze, astmatu, některým typům nádorů a k jiným onemocněním. Dalším pro člověka významným druhem je *C. trachomatis* – etiologické agens trachomu, infekce urogenitálního traktu s následnými poruchami plodnosti, konjunktivitid, proktitid, faryngitid a artritid. I tato species je podezírána z účasti na vzniku několika typů zhoubných nádorových onemocnění. Nejmenší význam má zoonotropopogenní druh *C. psittaci*, jehož primárním hostitelem jsou ptáci a savci. Člověk je infikován aerogenně zejména zaschlým trusem ptáků, infekce se často rozvine do podoby pneumonie s charakteristicky prolongovaným průběhem. Typický pro chlamydie je oligo- či asymptomatický chronický zánětlivý proces s významnou fibroprodukcí. Bezpříznakovost je však často pouze zdánlivá, neboť infikovaný jedinec má příznaky, které se nedávají do souvislosti s chlamydiemi. U pacientů s HLA B 27 se častěji vyskytují klinické symptomy (2, 5, 9, 11, 16–18).

Sérologická diagnostika chlamydiových infekcí je možná jednak přímo (průkazem antigenu), jednak nepřímou průkazem protilátek v séru či jiných biologických materiálech. V případě infekcí způsobených druhy *C. pneumoniae* a *C. psittaci* má větší význam diagnostika nepřímá. V případě *C. trachomatis* je nutno rozlišovat, zda se dosud jedná o proces povrchový, omezený na sliznice (uretritid), a nebo zda již došlo k jeho průniku hlouběji (prostatitid, salpingitid). Řada povrchových zánětů není pro imunitní systém dostatečným podnětem pro tvorbu protilátek a jejich detekce v séru může selhat. Větší naděje na úspěch má tedy průkaz antigenu, případně pátrání po lokálních protilátkách (například v cervikálním sekretu). U hlouběji lokalizovaných procesů je důležitější stanovení sérových imunoglobulinů, protože antigen lze na periférii prokázat jen ojediněle (1, 2, 5, 16–18).

I. Průkaz protilátek

Používají se tři druhy testů: komplement-fixační reakce (KFR), nepřímý mikroimunofluorescenční test (MIFT) a imunoenzymatické metody (především ELISA). Antigen

používaný v KFR má pouze rodovou specifitu a neumožňuje tedy odlišit jednotlivé druhy chlamydií. KFR se v současné době považuje za obsolentní, protože její citlivost je velmi nízká. MIFT byl donedávna jediným testem, který umožňoval detekci species-specifických protilátek. Jako antigen v tomto případě slouží čistěná elementární tělíska jednotlivých druhů chlamydií. MIFT je akceptován jako zlatý standard v sérologické diagnostice chlamydiových infekcí, jeho hodnocení však vyžaduje značné zkušenosti, je časově náročné a může být subjektivní. Poměrně často také dochází ke zkříženým reakcím mezi jednotlivými species. V České republice se nyní nejvíce používá ELISA metody. Ta většinou neumožňuje určení druhu chlamydie (podobně jako v KFR se používá genus-specifického lipopolysacharidového antigenu), i když se už na trhu objevují první species-specifické ELISA soupravy. Ve srovnání s MIFT je jejich senzibilita stejná nebo i vyšší, zvláště v případě časných stadií akutních infekcí (primární infekce, reinfekce) (5, 10–12, 16–18).

Aktivita chlamydiové infekce se většinou stanovuje na základě séropozitivity ve třídách IgA a IgM. Imunoglobuliny A jsou spíše než pro akutní stadia primoinfekce typické pro chronické perzistující infekce a reinfekce. IgM se vyskytuje hlavně v akutní fázi primární infekce (sérokonverze lze většinou prokázat už v 1. týdnu po začátku klinických příznaků) a poté vymizí. Občas však také mohou dlouhodobě přetrvávat u chronických infekcí nebo se znovu objevit při reinfekci. Samotné IgG protilátky v nízkých až středních titrech jsou považovány za anamnestické a obvykle je lze prokazovat po léta. Jejich trvale vysoké hladiny však mohou signalizovat i chronickou fázi onemocnění (u osob s defekty v tvorbě IgA). Pro chronickou perzistující chlamydiovou infekci jsou ale nejtypičtější vysoké hladiny IgA a IgG, prokazovány bývají rovněž cirkulující imunokomplexy obsahující mikrobiální komponenty (chlamydiový lipopolysacharid). Reinfekce je charakterizována rychlou reakcí IgA a vzestupem anamnestických IgG (5, 10–12, 16–18). Tabulka 1 shrnuje interpretace jednotlivých sérologických nálezů.

Problémem může být, že protilátky signalizující aktivní infekci nacházíme poměrně často (asi v 25 %) u zdravých osob – dárců krve. Nejčastěji se jedná o IgA + IgG pozitivitu (5). V těchto případech je vhodné vyloučit infekci *C. trachomatis*. Další opatření zřejmě nejsou nutná.

Podobně jako v případě sérologické diagnostiky jiných infekcí platí, že etiologii akutně probíhajícího onemocnění (primoinfekce, reinfekce) potvrzuje průkaz signifikantního vzestupu titrů protilátek. Verkooyen et al. (16) v této souvislosti doporučují následující kritéria:

- nejméně trojnásobný vzestup titru IgG a/nebo IgA

Tabulka 1. Hodnocení sérologicky pozitivních nálezů u chlamydiových infekcí

Sérologický nález	Interpretace	Alternativní interpretace (méně pravděpodobná)
IgG (nízké titry) ¹	anamnestické protilátky	—
IgG (střední titry) ¹	anamnestické protilátky	chronická perzistující infekce
IgG (vysoké titry) ¹	chronická perzistující infekce	anamnestické protilátky
IgA, IgG (nižší titry) ¹	reinfekce	primární infekce chronická perzistující infekce
IgA, IgG (vysoké titry) ¹	chronická perzistující infekce	reinfekce
IgA ²	reinfekce chronická perzistující infekce	primární infekce
IgA, IgG, IgM	primární infekce	reinfekce chronická perzistující infekce
IgG, IgM	primární infekce	reinfekce chronická perzistující infekce
IgM ²	časné stadium primární infekce	reinfekce chronická perzistující infekce
IgA, IgM ²	časné stadium primární infekce	reinfekce chronická perzistující infekce

1 na tyto nálezy připadá více než 75 % všech séropozitivit (5)

2 v případě těchto nálezů se může jednat o „falešnou“ či nespecifickou pozitivitu. Je vhodné pokusit se o průkaz sérokonverze ve třídě IgG

- a/nebo titr IgM ≥ 16 (MIFT), případně dvojnásobný vzestup titru IgM (ELISA)
- nebo dvojnásobný vzestup titru IgG v kombinaci s dvojnásobným vzestupem IgA

Co se týká urogenitálních infekcí způsobených *C. trachomatis*, značný význam pro zpřesnění diagnostiky má detekce lokálních protilátek, zejména ve třídě IgA. U žen se převážně odebrá cervikální sekret, u mužů seminální tekutina (1, 2).

II. Průkaz antigenu

Chlamydiový antigen lze prokázat například přímým imunofluorescenčním testem nebo ELISA metodou. Dostupné jsou různé citlivé a různé specifické soupravy, jejichž použití je převážně omezeno na vyšetřování materiálu z urogenitálního traktu. Nevýhodou je, že protilátky proti lipopolysacharidu chlamydií mohou zkříženě reagovat s jinými gramnegativními bakteriemi. V poslední době se však objevují nové, tzv. amplifikované immunoeseje, jejichž citlivost se v porovnání s ligázovou nebo polymerázovou řetězovou reakcí pohybuje mezi 85–90 % při téměř sto procentní specifitě. K odběru je nutno použít speciálních tamponů mikroabradujících epitelální buňky (6, 13, 18).

Rutiní diagnostika toxoplazmózy je převážně založena na sérologických vyšetřeních, protože přímý průkaz *T. gondii* u člověka (například pomocí polymerázové řetězové reakce) je velmi obtížný. V České republice se k diagnostice využívá ELISA metody a komplement-fixační reakce (KFR), případně nepřímé imunofluorescence. ELISA metoda má výhodu ve snadné proveditelnosti a hodnocení, umožňuje stanovení jednotlivých tříd toxoplazmových protilátek. Většina pracovišť v České republice ale stále používá KFR jako základní metodu. Jejimi výhodami jsou stabilita výsledků, nízká cena a možnost eliminace případných nespecificky pozitivních nálezů získaných ELISA testy. V KFR jsou de-

tekovány tzv. celkové protilátky ve třídách IgG a IgM, změny jejich titrů jsou během onemocnění charakteristické a ve shodě s dynamikou IgA a IgM. Antigen pro tuto reakci je připravován tween-eterovou extrakcí *T. gondii* a je velmi kvalitní (4, 7, 8, 14, 15).

Primární infekce *T. gondii* je v akutní fázi charakterizována strmým vzestupem protilátek tříd IgA a IgM, pozvolněji stoupá hladina imunoglobulinů G. Po odeznění akutní fáze titry IgA a IgM pomalu klesají, titry IgG obvykle zůstávají zvýšené. Hovoříme o tzv. odeznívající toxoplazmóze (chronické fázi infekce). Pro latentní toxoplazmózu (kompletní encystace parazita ve tkáních) je charakteristická nepřítomnost IgA a IgM, protilátky třídy IgG jsou prokazatelné v nízkých až středních titrech a přetrvávají celoživotně. Séropozitivní je přibližně třetina naší populace. Popsaný průběh sérologické odpovědi na toxoplazmovou infekci je typický, v praxi se však lze setkat s odchylkami. Mnohdy je obtížné stanovit přesnou diagnózu z jediného vzorku séra, a proto se doporučuje opakování odběru za 2–3 týdny. U imunosuprimovaných osob může dojít k reaktivaci infekce, která bývá doprovázena vzestupem titrů protilátek. Vzhledem k tomu, že se jedná o pacienty s poruchami funkcí imunitního systému, výsledky jednotlivých metod a výskyt jednotlivých imunoglobulinů nemusejí být v souladu. Nejen u imunosuprimovaných nemocných se v poslední době diskutuje o možnosti reinfekce (superinfekce) jiným, zřejmě antigeně značně odlišným, kmenem *T. gondii*. Ta bývá rovněž signalizována signifikantním vzestupem titrů protilátek (3, 4, 7, 8, 14, 15).

Imunoglobuliny M jsou nejlepším markerem akutní infekce, neboť se v séru objevují jako první. Zpravidla vymizí do 9 měsíců po nákaze. Poměrně často však mohou dlouhodobě přetrvávat (u 14 % pacientů jsou prokazatelné i po více než 3 letech, obvykle v nízkých hladinách). Sledováním poklesu IgM je možno se orientovat, ve které fázi se infekce právě nachází. Protilátky třídy IgM mohou absentovat u imunokompromitovaných, u očních forem toxoplazmózy a u některých novorozenců s kongenitální infekcí. IgA protilátky jsou důležitým potvrzením akutní infekce. Nastupují skoro současně s IgM, pravidelně vymizí do 9 měsíců. Ve srovnání s IgM neodhalí až 10 % akutních infekcí, protože je pacienti nevytvorí. Imunoglobuliny G, jsou-li přítomny ve vyšších hladinách, svědčí spíše pro odeznívající než pro akutní infekci. Izolovaná IgG pozitivita značí i v nízkých hladinách nesterilní imunitu. K určení fáze infekce je možno využít stanovení avidity IgG protilátek (v průběhu infekce se postupně vytvářejí IgG se stále pevnější vazbou antigenu). Toxoplazmózu se prakticky nikdy nepodaří zachytit v samém počátku akutní fáze. Nízké titry celkových protilátek (≤ 32 v KFR) proto převážně (v 90 %) signalizují latentní infekci a ojediněle chronickou

Tabulka 2. Interpretace výsledků sérologických testů na průkaz toxoplazmózy

IgA	Sérologický nále z		Interpretace	Alternativní interpretace
	IgG	IgM		
-	+	-	anamnestické protilátky, latentní infekce	-
+	+	+	akutní infekce ¹	subakutní infekce ¹
-	+	+	chronická infekce ^{2,3}	akutní-subakutní infekce ^{2,3,4}
+	+	-	subakutní infekce ⁵	chronická infekce ⁵
+/-	-	+	samotný počátek akutní infekce ^{5,6}	-
+	-	+/-	samotný počátek akutní infekce ^{5,6}	-

1 dle výšky hladin jednotlivých imunoglobulinů

2 nízké titry IgM a vysoké IgG svědčí spíše pro chronickou infekci a naopak

3 často nelze určit z jediného vzorku séra

4 u osob s poruchami tvorby IgA (asi 10 % nemocných)

5 vzácný, spíše raritní nále z

6 pro vyloučení nespecifické IgA/IgM pozitivity je nutno prokázat sérokonverzi ve třídě IgG

fázi onemocnění. Teprve se stoupajícími titry celkových imunoglobulinů stoupá šance na záchyt akutní toxoplazmózy (7, 8, 14, 15). Tabulka 2 shrnuje hodnocení sérologických nálezů v diagnostice toxoplazmózy.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat otázce toxoplazmózy v těhotenství. Obecně platí, že k přenosu infekce na plod může dojít pouze tehdy, došlo-li k primární infekci *T. gondii* během gravidity a nebo bezprostředně před otěhotněním. Ohroženy jsou tedy séronegativní ženy. Ty by se měly podrobit vyšetření v I. (co nejdříve po potvrzení gravidity), II. a III. trimestru. Pokud se u nich ve II. či III. trimestru zjistí sérologická pozitivita, znamená to, že se v průběhu těhotenství nakazily. Je třeba provést prenatální vyšetření a zahájit terapii. Ukazuje se však, že velmi vzácně mohou být ohroženy i ženy s anamnestickými protilátkami (latentní infekci), a to reinfekcí antigeně odlišným kmenem *T. gondii*. Je tedy zřejmě vhodné po dobu těhotenství sledovat i ty séropozitivní ženy, které žijí ve zvláště ohrožujícím prostředí – chov koček apod. (3, 4, 7, 8).

Při oční toxoplazmóze bývají hladiny sérových protilátek nízké, protože lokální proces nevyvolává výraznější systémovou odpověď. Jsou dokonce popisovány případy histologicky prokázané toxoplazmové chorioretinitis u sérologicky negativních pacientů. Za rozhodující lze tedy považovat oftalmologický nále z změn na očním pozadí. Při transplantacích může dojít k přenosu cyst *T. gondii* od dárce s latentní infekcí. Pokud je příjemce orgánu sérologicky negativní, může u něho propuknout akutní, život ohrožující infekce. V těchto případech je proto nezbytné správně stanovit také diagnózu latentní toxoplazmózy u dárce i příjemce transplantátu. Další riziko u transplantovaných pacientů s latentní infekcí představuje imunopresivní léčba, jejímž důsledkem může být reaktivace onemocnění. Její průběh však bývá obvykle mírnější než v případě primární infekce séronegativního příjemce (7, 8, 14).

Finanční podpora: Výzkumný záměr MŠMT
č. MSM 151100002

Literatura

- Crusius S, Fislage R, Krause A, Böttcher M. Chlamydia-specific local IgA antibodies in cervical secretions and urine of patients with gynecological diseases. In: Proceedings 3rd Meeting of the European Society for Chlamydia Research, p. 371. Austrian Society for Dermatology and Venerology, Vienna 1996.
- Eggert-Cruse W, Clusmann C, Zwick EM, Batschulat K, Beck C, Petzoldt D. Complications of Chlamydia trachomatis infection in males. In: Proceedings 4th Meeting of the European Society for Chlamydia Research, pp. 225-228. Societá Editrice Esculapio, Helsinki 2000.
- Fortier B, Aissi E, Ajana F, Dieusart P, Denis P, Martin de Lassalle E, Lecomte-Houcke M, Vinatier D. Spontaneous abortion and reinfection by Toxoplasma gondii. *Lancet* 1991; 338: 444.
- Hejnar P, Kodym P. Možnost superinfekce parazitickým prvokem Toxoplasma gondii u sourozenců s latentní toxoplazmózou. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2000; 6: 299-301.
- Hejnar P, Krátká J. Prävalenz von IgA-, IgG- und IgM-Antikörpern gegen Chlamydien mit Hilfe von rekombinanten ELISA-Testen von medac bei Patienten der Universitätsklinik Olomouc und Bedeutung des IgM-Nachweises für die Diagnostik aktiver Infektionen. *Mikrobiologie* 2000; 10: 209-212.
- Chernesky M, Jang D, Copes D, Patel J, Biers K, Sproston A, Mahony J, Kapala J. Use of an enzyme amplified immunoassay (IDEIA PCE) and LCR to detect Chlamydia trachomatis in cervical swabs. In: Proceedings 4th Meeting of the European Society for Chlamydia Research, p. 89. Societá Editrice Esculapio, Helsinki 2000.
- Kodym P, Tolarová V. Vyšetřování na toxoplazmózu a interpretace výsledků: komentář k návrhu standardních metodik. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)* 1997; 6 (10): 26-29.
- Kodym P, Tolarová V. Laboratorní diagnostika toxoplazmózy. *Remedia Klin Mikrobiol* 1998; 2: 224-226.
- Korych B. Chlamydie a jimi vyvolané infekce. *Remedia Klin Mikrobiol* 1998; 2: 72-74.
- Mazzoli S, Tofani N, Fantini A, Semplici F, Bandini F, Salvi A, Vergassola R. Chlamydia pneumoniae antibody response in patients with acute myocardial infarction and their follow-up. *Am Heart J* 1998; 135: 15-20.
- Saikkku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmäki E, Ekman MR, Manninen V, Mänttári M, Frick MH, Huttunen JK. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki heart study. *Ann Int Med* 1992; 116: 273-278.
- Sodja I. Sérologie chlamydií. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)* 1996; 5 (2): 17-18.
- Sary A. Diagnosis of genital Chlamydia trachomatis infections. In: Proceedings 4th Meeting of the European Society for Chlamydia Research, pp. 61-64. Societá Editrice Esculapio, Helsinki 2000.
- Sýkora J, Pokorný J, Zástěra M. Význam komplement-fixační reakce pro diagnostiku akutní fáze uzlinové formy toxoplazmózy. *Čas Lék Čes* 1992; 131: 178-182.
- Valkoun A, Štefánek M, Nádorník V, Kodym P. Diagnostika získané toxoplazmózy pomocí simultánního stanovení specifických imunoglobulinů třídy M, A a E. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 1995; 44: 107-110.
- Verkooyen RP, Van Lent NA, Mousavi Joulandan SA, Snijder RJ, Van den Bosch JM, Van Helden HP, Verbrugh HA. Diagnosis of Chlamydia pneumoniae infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease by micro-immunofluorescence and ELISA. *J Med Microbiol* 1997; 46: 959-964.
- Žampachová E. Chlamydia pneumoniae jako původce respiračních infekcí. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 1998; 4: 54-56.
- Žampachová E. Diagnostika infekcí způsobených Chlamydia trachomatis. Souhrn více než desetiletých zkušeností. *Remedia Klin Mikrobiol* 1998; 2: 75-78.

NOVÉ KNIHY

Hypoglykemický syndrom

Jan Škrha

ISBN 80-7169-992-6, 116 stran, cena 138 Kč

„Hypoglykemická reakce patří k jedné z nejčastějších komplikací inzulínové terapie. Je projevem uměle navozené dočasné nerovnováhy mezi aktuální hladinou inzulínu v krvi a dostupností glukózy pro buňky. V současnosti se významně zvyšuje zájem o studium hypoglykemie jako poruchy CNS. Důsledky akutní a chronické neuroglykopenie mohou pacienty vážně poškozovat. Zatím je stále ještě neuskutečněným ideálem fyziologický stav, kdy je glykemie regulována změnou sekrece endogenního inzulínu. V současnosti považujeme hypoglykemii za nejběžnější a nejzávažnější komplikaci inzulínové terapie.

Moderní studie dokládají nepříznivé důsledky opakované hypoglykemie. Především v souvislosti s hypoglykemií může dojít ke změnám mozkových dysfunkcí od mírné změny kognitivních funkcí, změn chování, poruch osobnosti až k rozsáhlému poškození mozku a dokonce i k smrti. Je proto vždy nutné přistupovat ke každému diabetikovi individuálně, protože není výjimkou, že pro mnohé diabetiky i jejich rodiny se někdy hypoglykemie stává nejobávanějším průvodním projevem terapie...

...Jedná se o výbornou monografii, která splňuje cíl, který si vytkla - poskytnout podrobné up-to-date informace o tak závažném problému, jakým hypoglykemie bezesporu je. I přes vysokou odbornou úroveň textu je psaná srozumitelně a její studium nevyžaduje žádnou jinou než postgraduální úroveň čtenáře. Jednotlivé kapitoly na sebe logicky navazují bez zbytečného opakování informací. Kniha je doplněna názornými tabulkami a grafy. Aktuální a složitou problematiku hypoglykemického syndromu zvládl autor na vysoké teoretické i prakticko-medicínské úrovni.“

Z recenzního posudku prof. MUDr. Jaroslava Rybky, DrSc.

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