



CZY CHOROBY RZADKIE SĄ TAK NAPRAWDĘ UNIKALNE?

Ewa Starostecka

Regionalne Centrum Chorób Rzadkich

Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych

INSTYTUT CENTRUM ZDROWIA MATKI POLKI

Co to są choroby rzadkie?

Choroby rzadkie (ang. *rare diseases*) lub rzadkie zaburzenia (ang. *rare disorders*), w Stanach Zjednoczonych Ameryki, są definiowane jako:

*"... takie, które dotyczą niewielkich populacji pacjentów, zazwyczaj mniejszych niż **200.000 osób**".*

W Europie rzadka choroba lub zaburzenie są uznawane za rzadkie, gdy występują u mniej niż 5: 10.000 mieszkańców czyli u **1 osoby na 2000 mieszkańców**

Istnieje około **7000 rzadkich chorób**, z których według *American Office of Rare Diseases Research*, około 80% ma podłoże genetyczne.

Szacuje się, że około połowa wszystkich chorób rzadkich występuje w **populacji dziecięcej**. Wiele z tych chorób ma charakter przewlekły i cechuje je ciężki, postępujący przebieg. Niosą ze sobą ból i cierpienie, prowadzą do niepełnosprawności i są obciążone wysokim wskaźnikiem śmiertelności

Na świecie może żyć ok. **350 milionów** ludzi z chorobami rzadkimi Ministerstwa Zdrowia, podaje, że cierpi na nie od **6% do 8%** populacji. Uwzględniając polskie dane demograficzne okazuje się, że na choroby rzadkie w Polsce choruje od **2,3-3 mln osób**"

Co to jest rzadka choroba?

- Choroby rzadkie to te , które dotyczą niewielką liczbę osób w porównaniu do całej populacji i spełniają pewne kryteria odnośnie swojej rzadkości.
- W Europie choroba uznawana jest za rzadką, jeśli dotyka **1 osobę na 2000**. Choroba może być rzadka w jednym regionie, a występować powszechnie w innym. Przykładem jest talasemia – anemia uwarunkowana genetycznie, która jest chorobą rzadką w Europie Północnej, a występuje często w basenie Morza Śródziemnego. Rodzinna gorączka śródziemnomorska jest chorobą rzadką we Francji, ale powszechną w Armenii. Jest też wiele powszechnych chorób, których warianty występują rzadko.
- Choroby rzadkie to choroby poważne, często przewlekłe i postępujące. Wiele chorób rzadkich ujawnia się przy urodzeniu lub w dzieciństwie np. rdzeniowy zanik mięśni, nerwiakowłókniakowatość, wrodzona łamliwość kości, chondrodysplazja czy zespół Retta.
- Jednakże ponad 50% rzadkich chorób ujawnia się klinicznie w wieku dorosłym, jak choroba Huntingtona, choroba Crohna, choroba Charcot-Marie-Tooth, stwardnienie zanikowe boczne, mięsak Kaposiego

Co to są choroby ultrarzadkie?

Choroby ultrarzadkie (ang. *ultra-rare diseases*) cechuje jeszcze mniejsza chorobowość, wynosząca jedną tysięczną chorób rzadkich, czyli mniej niż 1 na 2000 000 osób

Choroby ultrarzadkie stanowią wyzwanie dla lekarzy, świata naukowego, jak również polityki zdrowotnej.

Brakuje bowiem nadal :

- specjalistycznych ośrodków oferujących diagnostykę, leczenie, rehabilitację i pielęgnację dla pacjentów z chorobami ultrarzadkimi i rzadkimi oraz prowadzących badania naukowe z tego zakresu
- rejestru osób z chorobami ultrarzadkimi i rzadkimi, który ułatwiłby naukowcom z całego świata prowadzenie badań globalnych (m.in. badania naturalnego przebiegu choroby, czy prowadzenie prób klinicznych)
- zainteresowania i życzliwości ze strony polityków i zespołów ds. chorób rzadkich; konkretnych działań i poprawy jakości diagnostyki, leczenia, rehabilitacji i opieki nad chorymi

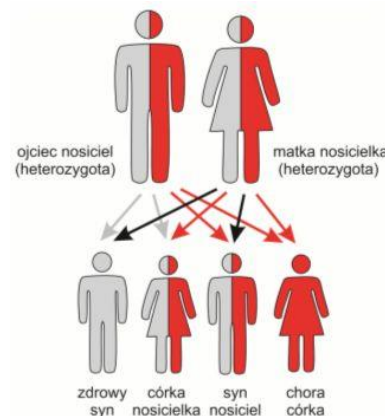


- **CHOROBY TE
RZADKIMI PROBLEMAMI NIE SĄ**

DLA PONAD 2.5 mln CHORYCH SPOTYKAJĄCYCH SIĘ NA
CODZIEŃ SIĘ Z TRUDNOŚCIAMI DIAGNOSTYKI
,LECZENIA, REHABILITACJI i zwykłego funkcjonowania w
społeczeństwie

- Choć do tej pory zdiagnozowano, w ramach definicji chorób rzadkich i bardzo rzadkich, od 5 do 8 tysięcy różnych jednostek chorobowych, wiedza na ich temat jest wciąż znikoma.
- Chorzy mają trudności z uzyskaniem właściwej diagnozy. Często mija bardzo dużo czasu zanim trafią do odpowiedniego specjalisty i rozpoczną leczenie. Czują się izolowani.

- Każdy człowiek jest nosicielem około 5-10 genów, które odpowiadają za powstawanie **rzadkich chorób**. Są to geny recesywne, co oznacza, że nie dają objawów choroby u wszystkich ludzi będących ich nosicielami. Dzieje się tak, ponieważ w parze genów znajduje się drugi, prawidłowy gen, który chroni przed zachorowaniem. Jeśli partner osoby z nieprawidłowym genem również jest nosicielem tego zmutowanego genu, ryzyko wystąpienia choroby rzadkiej u dziecka wrasta **do 25%**. Ryzyko posiadania tego samego nieprawidłowego genu mają partnerzy, którzy są ze sobą spokrewnieni, nawet o tym nie wiedząc.



- Znaczna część uwarunkowanych genetycznie zaburzeń metabolicznych dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny, ale spotykamy w tej grupie jednostki chorobowe spowodowane mutacjami w DNA mitochondrialnym.

~600 pozycji chorób rzadkich w Polsce

- ❖ Abetalipoproteinemia
- ❖ Betamannozydoza
- ❖ Choroba Canavan
- ❖ Dystrofia mięśniowa Duchenne'a i Beckera
- ❖ Eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit
- ❖ Fukozydoza
- ❖ Galaktozemia
- ❖ Hipofosfatazja
- ❖ Insulinoma wyspiak trzustki wydzielający insulinę
- ❖ Kwasica propionowa
- ❖ Leukodystrofia metachromatyczna
- ❖ Mukowiscydoza
- ❖ Niedokrwistość sierpowata
- ❖ Okresowe(napadowe) porażenie hipokaliemiczne
- ❖ Porfiria
- ❖ Rdzeniowy zanik mięśni – SMA
- ❖ Stwardnienie zanikowe boczne – SLA
- ❖ Tyrozynemia
- ❖ Wrodzona łamliwość kości
- ❖ Zespół Prader-Williego Zespół Rubinsteina-Taybiego
- ❖ Zespół Williamsa

- **Lizosomalne choroby spichrzeniowe (LCHS)**, to choroby występujące z częstotliwością 1 na 2000 urodzeń należą do bardzo rzadko występujących chorób wrodzonych, charakteryzujących się zaburzeniami procesów zachodzących w lizosomach. Opisanych zostało kilkanaście chorób spichrzeniowych, które pogrupowane zostały ze względu na rodzaj spichrzonej substancji. Wyróżniamy mukopolisacharydozy, gangliozydozy, lipidozy, glikogenozy i glikoproteinozy. Dodatkowo do LChS zaliczamy choroby związane z zaburzeniem transportu lizosomalnego oraz inne choroby wywołane defektami białek lizosomalnych.
- **Genetyka molekularna**
Wszystkie LChS są chorobami monogenowymi; z wyjątkiem trzech dziedziczą się autosomalnie recesywnie. Tymi wyjątkami są: choroba Huntera (mukopolisacharydoza typu II – MPS II), choroba Fabry'ego oraz opisana niedawno choroba Danona, która dziedziczy się jako cecha dominująca sprzężona z płcią.
- **Terapia LChS**
- Leczenie lizosomalnych chorób spichrzeniowych można podzielić na terapie enzymatyczne i nieenzymatyczne. Efekty enzymatycznej terapii zastępczej zależą od wieku ujawnienia się choroby, szybkości jej postępu i obecności objawów neurologicznych.
- Terapia nieenzymatyczna to min leczenie czaperonami, przeszczep komórek macierzystych

mukopolisacharydozy (MPS)

MPS I, MPS II, MPS IIIA, MPS IIIB, MPS IIIC, MPS IIID, MPS IVA, MPS IVB, MPS VI, MPS VII

glikoproteinozy

aspartyloglikozaminuria

fukozydoza

alfa-mannozydoza

beta-mannozydoza

mukolipidoza I (sialidoza)

choroba Schindlera

sfingolipidozy

choroba Fabry'ego

choroba Farbera

choroba Gauchera

gangliozydoza GM1

choroba Taya i Sachsa

choroba Sandhoffa

choroba Krabbego

leukodystrofia metachromatyczna

choroba Niemann i Picka, typy A i B

inne lipidozy

choroba Niemann i Picka typ C

choroba Wolmana

neuronalna lipofuscynoza ceroidowa

glikogenozy spichrzeniowe

choroba Pompego

mnogie niedobory enzymatyczne

mnogi niedobór sulfataz

galaktosialidoza

mukolipidoza II/III

mukolipidoza IV

zaburzenia transportu lizosomalnego

cystynoza

choroba spichrzeniowa kwasu sialowego

inne choroby wywołane defektami białek lizosomów

choroba Danona

niedobór hialuronidazy

Co może nam pomóc w rozpoznaniu choroby rzadkiej ?

- Wiedza i doświadczenie specjalistów z różnych dziedzin medycyny np. hematologa/hepatologa -choroba Gauchera, kardiologa/neurologa –choroba Fabre go
- **Diagnostyka biochemiczna, obrazowa, genetyczna**
- **Badanie populacyjne przesiewowe noworodków**

DEFINICJA BADAŃ PRZESIEWOWYCH

- Badanie przesiewowe jest postępowaniem profilaktycznym mającym na celu wstępną identyfikację choroby przed wystąpieniem jej objawów klinicznych tj. w fazie przed rozwojem zmian lub uszkodzeń nieodwracalnych
- Leczenie przed objawowe może uchronić dziecko przed istotnymi skutkami choroby np. upośledzeniem umysłowym, lub istotnie złagodzić przebieg choroby

BADANIE PRZESIEWOWE NOWORODKÓW

Tu nakleić kod paskowy
Nie dotykać powierzchni krążków!
Nie używać bibuł uszkodzonych!

Dane matki
Pesel: _____
Nazwisko: _____
Imię: _____

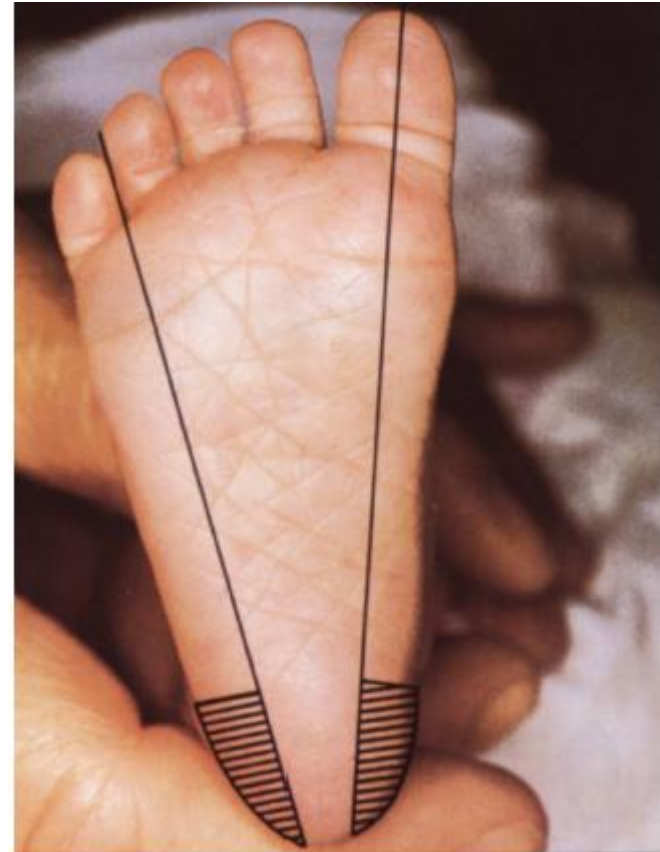
Dane dziecka
Płeć: _____
Data urodz.: _____ Godz.: _____
Data pobr.: _____ Godz.: _____
Ciężar: _____ Hbd: _____
Apgar: _____ Transfuzja? data: _____
Antybiotyki? _____
Karmienie: Piers ☐ Butelka ☐ Pozajelitowo ☐
Adres do kontaktu _____
Telefon: _____
Pobrał: _____

Whatman 1053781
REF IVD

Wyrażam zgodę na wykonanie diagnostycznych badań molekularnych w kierunku mukowiscydozy z krwi pobranej na bibułę.

Imię i nazwisko matki (prawnego opiekuna) _____

Data i czytelny podpis _____



Pobierać tylko z miejsc zaznaczonych

Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2022

- Dzięki programowi chcemy jeszcze lepiej wykrywać choroby wrodzone u noworodków. Im szybciej uda się to zrobić, tym większa szansa na skuteczne leczenie i uniknięcie problemów zdrowotnych (w tym trwałego kalectwa, a nawet śmierci). Za pomocą testów można wykryć chorobę wrodzoną, przed wystąpieniem objawów.
- Szacuje się, że w Polsce rodzi się ponad 400 dzieci rocznie z wadami metabolicznymi.
- Łączna częstość występowania tych chorób wynosi około 1:1 000 urodzeń żywych.

Do kogo skierowany jest program ?



Badaniami przesiewowymi objęte są wszystkie noworodki urodzone w Polsce, niezależnie od posiadanego ubezpieczenia i niezależnie od miejsca urodzenia- klinika ,prywatny szpital , dom



- Dzięki testom jesteśmy w stanie zapobiec rozwojowi 29 chorób u noworodków w Polsce.
- Szacuje się, że w Polsce chorobami wrodzonymi objętymi badaniami przesiewowymi rodzi się około **400 dzieci rocznie**. Oznacza to, że prowadzone badania przesiewowe dla 29 chorób, obejmujące całą populację noworodków, pozwalają uratować około 400 dzieci rocznie. W ramach realizacji Programu, w latach 2015-2020, wykryto **1 675** noworodków z chorobami wrodzonymi objętymi badaniem przesiewowym. Należy podkreślić, że część chorób stanowi zagrożenie życia i zdrowia, jeżeli pozostanie nierozpoznana.

- Wrodzone wady metabolizmu to ponad **1500** defektów biochemicznych przemiany aminokwasów, węglowodanów, tłuszczu, witamin lub pierwiastków śladowych. Większość z nich jest powodowana zmniejszeniem aktywności białka niezależnie od tego czy jest ono enzymem, receptorem, nośnikiem transportowym lub elementem strukturalnym.

- Następstwa kliniczne wrodzonych wad metabolicznych ujawniają się w okresie noworodkowym lub w późniejszym okresie rozwoju dziecka. Objawy kliniczne okresu noworodkowego mają zwykle ciężki przebieg podobny do posocznicy i występują kilka godzin po urodzeniu zwykle **zdrowego noworodka**. **Zaburzenia łaknienia, trudności w ssaniu, zaburzenia oddychania, bezdech, wymioty drgawki, śpiączka - to objawy wymagające szybkiej, natychmiastowej diagnostyki w kierunku zespołów intoksykacji metabolicznej.** U części noworodków i niemowląt charakterystyczny zapach moczu może być wskazówką do diagnostyki wrodzonych wad metabolizmu np. zapach syropu klonowego w chorobie syropu klonowego czy spoconych stóp w kwasicy izowalerianowej.

Badania przesiewowe noworodków metodą TANDEM MS



1. Fenylketonuria PKU
2. Hipotyreoza
3. Mukowiscydoza CSF
4. Choroba syropu klonowego MSUD
5. Homocystynuria HCY
6. Hipermetioninemia
7. Cytrulinemia CIT
8. Tyrozynemia I TYR I
9. Deficyt dehydrogenazy acyl-CoA średnio-łańcuchowych kwasów tłuszczowych MCAD
10. Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksy acyl-CoA długo-łańcuchowych kwasów tłuszczowych LCHAD
11. Deficyt dehydrogenazy acyl-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych VLCAD
12. Deficyt wielu dehydrogenaz-acylo-CoA GAII (MADD)
13. Deficyt palmitoilotransferazy karnitynowej typu I CPT I
14. Deficyt palmitoilotransferazy karnitynowej typu II CPT II
15. Deficyt translokazy karnityny CACT
16. Deficyt transportera karnityny (Pierwotny deficyt karnityny) CUD
17. Deficyt wielu karboksylaz MCD
18. Acyduria glutarowa I GA I
19. Acyduria propionowa PA
20. Acyduria metylomalonowa MMA
21. Acyduria izowalerianowa IVA
22. Deficyt liazy HMG-CoA HMG
23. 3-metylokrotonylo-glicynuria MCC
24. Wrodzony przerost nadnerczy
25. Deficyt biotynidazy

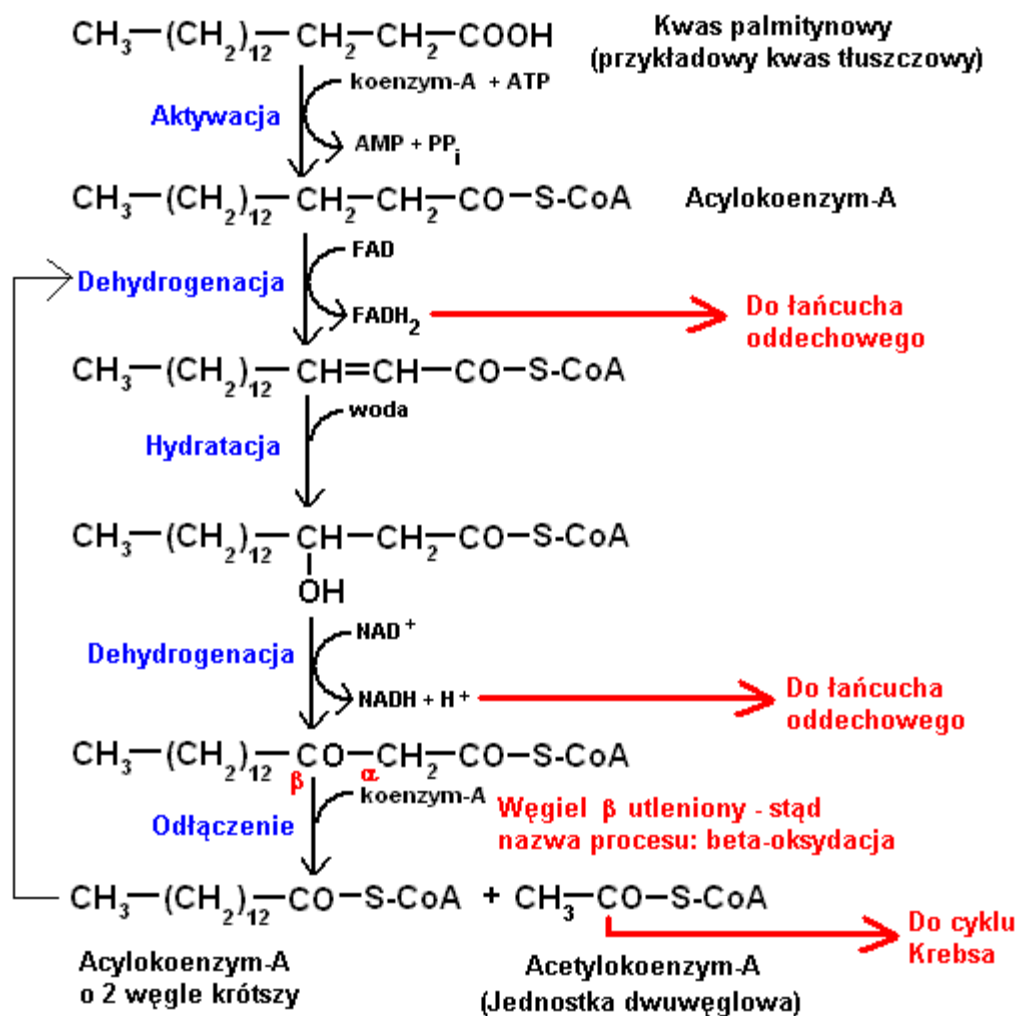
TANDEMOWA SPEKTROMETRIA MAS (MS/MS) W BADANIACH PRZESIEWOWYCH NOWORODKÓW I WCZESNEJ DIAGNOSTYCE WAD METABOLICZNYCH

- ✓ TMS to metoda o wysokiej czułości i dokładności i selektywności umożliwiająca oznaczanie ilościowe związków mało i średniocząsteczkowych w złożonych mieszaninach bez konieczności uprzedniej ich separacji. Ma to szczególne znaczenie przy oznaczaniu mikromolowych ilości substancji we krwi, moczu lub innych płynach ustrojowych.
- ✓ Istotną cechą tej metody jest równoczesne oznaczanie z jednej próbki całego spektrum substancji. Umożliwia to **badanie rzadkich chorób metabolicznych**, dla których nie jest opłacalne wykonywanie klasycznych badań przesiewowych prowadzonych dla każdej choroby osobno, na podstawie analizy z kropli krwi pobranej na bibułę.

BADANIA PRZESIEWOWE METODĄ TANDEM MS 2021 rok



Zaburzenia β -oksydacji kwasów tłuszczowych



Rzadkie wady metaboliczne
(możliwe do identyfikacji w systemie badań
przesiewowych metodą TANDEM MS)

- MCAD (Deficyt dehydrogenazy średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych) 1 : 9 000 - 15 000
- LCHAD (Deficyt dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych) 1 : 180 000
- VLCAD (Deficyt dehydrogenazy acyl-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych 1:390 000

- Dla wszystkich rzadkich chorób nauka umie odpowiedzieć na niektóre tylko pytania. Wiedza o naturalnej historii tych chorób jest pogłębianą dzięki tworzeniu rejestrów niektórych z nich. Badacze coraz częściej organizują sieci współpracy, aby dzielić się wynikami badań i umożliwiać postęp w nauce **Orphanet**.
- Polityka europejska, w wielu krajach daje nadzieję na nowe perspektywy w rozwoju badań nad chorobami z tej grupy.



Choroby rzadkie w świetle prawodawstwa Unii Europejskiej uzyskały swój szczególny status kiedy Komisja Europejska w dniu 29 kwietnia 1999 r. (nr 1295/1999/EC), przyjęła wspólnotowy program działania w dziedzinie rzadkich chorób w ramach działań w zakresie zdrowia publicznego (1999-2003). *Rozporządzenie nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z 16 grudnia 1999 r.* zaznacza, że pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci. Na mocy Decyzji Parlamentu Europejskiego i Rady UE (nr 1350/2007/WE) ustanawiającej drugi program działań w dziedzinie zdrowia na lata 2008 – 2013 wydano *Zalecenie Rady UE z dnia 8 czerwca 2009 r. w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób* (2009/C 151/02), które zaleca Państwom Członkowskim ustanowienie i realizację planów dotyczących rzadkich chorób.

NARODOWY PLAN DLA CHORÓB RZADKICH

Działania operacyjne na lata 2017-2019

- W Ministerstwie Zdrowia przygotowano projekt dokumentu "Plan dla chorób rzadkich. Działania operacyjne na lata 2017-2019", który ma całościowo uregulować wsparcie dla osób cierpiących na choroby rzadkie oraz ich rodzin. W ramach planu została wypracowana lista koniecznych do przeprowadzenia działań wraz ze sposobem i harmonogramem ich realizacji, jak m.in. wzmocnienie kształcenia studentów, **aktualizowanie wiedzy wśród personelu medycznego**, a także zwiększenie świadomości społeczeństwa na temat chorób rzadkich.



NARODOWY PLAN DLA CHORÓB RZADKICH 2021

- **Plan dla Chorób Rzadkich jest próbą zadośćuczynienia za wieloletnie zaniedbania w zakresie dostępności do diagnostyki (nierazadko długotrwałej i skomplikowanej) oraz leczenia i opieki dla pacjentów z chorobami rzadkimi. Mimo unijnych rekomendacji, Plan dla Chorób Rzadkich** zawiera blisko 40 zadań, które zostaną zrealizowane w latach 2021-2023. W tym czasie zdecydowanie poprawi się sytuacja pacjentów z **chorobami rzadkimi** w Polsce
- Pierwszym obszarem działania ma być wskazanie lub utworzenie ośrodków eksperckich dla poszczególnych chorób rzadkich, tak aby pacjenci nie musieli w systemie poszukiwać odpowiednich specjalistów.
- Drugim obszarem planu ma być diagnostyka szczególnie z wykorzystaniem diagnostyki genetycznej Narodowy Fundusz Zdrowia przeznaczy na ten cel od 30-50 mln zł rocznie.
- Trzecim zakresem uwzględnionym w Planie jest poszerzenie dostępu do leczenia: poszerzenie wachlarza nowoczesnych opcji terapeutycznych ma być możliwe dzięki pieniądзом pochodzącym z Funduszu Medycznego

NARODOWY PLAN DLA CHOROÓB RZADKICH 2021

- Finansowanie świadczeń z zakresu wielkoskalowych badań genomowych w chorobach rzadkich-WES (ang. Whole Exome Sequencing) Badanie WES sekwencjonuje cały egzom człowieka, czyli wszystkie znane na ten moment geny (ok. 23 000 – analizowane są sekwencje kodujące genów), które mogą prowadzić do rozwoju objawów chorób o podłożu genetycznym. Dzięki badaniu WES możliwa jest szeroka diagnostyka różnicowa – sprawdzenie w jednej analizie (z jednej próbki od pacjenta) setek genetycznych przyczyn występujących u pacjenta niepokojących objawów. Oznacza to znaczne skrócenie ścieżki diagnostycznej i uniknięcie tzw. odysei diagnostycznej
- Najnowocześniejsze badanie genetyczne oparte na technologii NGS (Sekwencjonowanie Nowej Generacji)., dzięki czemu **możliwe jest przeszukanie wszystkich genów za jednym razem**, co zwiększa szanse na znalezienie patogennej mutacji.

NARODOWY PLAN DLA CHOROÓB RZADKICH 2021

- Paszport dla pacjenta z chorobą rzadką

INFORMACJA DLA RODZICÓW/OPIEKUNÓW/LEKARZY

- Informacja ogólna o chorobie z częstością występowania i czasem pojawienia się pierwszych objawów klinicznych choroby
- Informacja o potencjalnych dla chorego niebezpieczeństwach –
okres przedłużonego głodzenia(wymioty ,biegunka ,gorączka ,brak apetytu w przebiegu infekcji, wydłużone przerwy w karmieniu ,przygotowanie do zabiegów operacyjnych
- Objawy : apatia, nadmierna senność, hipoglikemia drgawki, hepatomegalia, zespół Rey’o podobny stanowią stan zagrożenia życia dla pacjenta uprzednio zdrowego

Postępowanie terapeutyczne w trakcie choroby:

- W przypadku trudności z karmieniem należy poić dziecko często (np. co 2 godz w dzień i w nocy roztworem 15%polimeru glukozy –Fantomalt (dostępny w aptece bez recepty)
- Jeżeli próby doustnego nawadniania /karmienia są nadal nieskuteczne należy udać się **niezwłocznie do najbliższego szpitala**



Informacja dla lekarza pediatri (POZ ,Izbie przyjęć ,SOR)

- Pacjent z wrodzoną chorobą metaboliczną w chwili dekompensacji nie może czekać w kolejce-musi zostać przyjęty natychmiast!!!
- Lekiem najważniejszym w stanie dekompensacji jest 10%glukoza ,którą należy podać niezwłocznie nie czekając na wyniki badań laboratoryjnych
glukoza w szybkim bolusie iv(200 mg/kg tj 2 ml/kg 10% glukozy lub 1ml/kg 20% glukozy przez kilka min,
- Kontynuuj stały wlew 10% glukozy 7-10 mg/kg/min(8mg/kg/min=5 ml/kg/h) z dodatkiem elektrolitów
- Skontaktuj się z lekarzem prowadzącym chorobę podstawową



**TELEFONY
ALARMOWE**

Numery, które warto znać!

LECZENIE

Amiono acidopatie

- Phenylketonuria
- Homocystinuria
- Tyrosinemia
- MSUD
- Hypervalinemia
- Branched chain keto aciduria
- Hyperleucin-/isoleucinemia

Kwasice organiczne

- Methylmalonic acidemia
- Isovaleric acidemia
- Propionic acidemia
- Glutaric aciduria
- 3-Methylcrotonyl-CoA-carboxylase defic.
- 3-Hydroxy-3-methylglutaric aduria
- Hyperlysinemia
- Hyperleucinemia

Zaburzenia cyklu mocznikowego

- Hyperammonemia
- Argininemia
- Hyperornithinemia
- Citrullinemia



*DZIĘKUJĄC PAŃSTWU ZA
UWAGĘ życzę , przede
wszystkim zdrowia ,a
gdyby pojawił się kiedyś
„dziwny „wynik badania
laboratoryjnego i sprawiał
kłopoty to jest „koło
ratunkowe” – telefon do
zaprzyjaźnionych
specjalistów pediatrii
metabolicznej*

