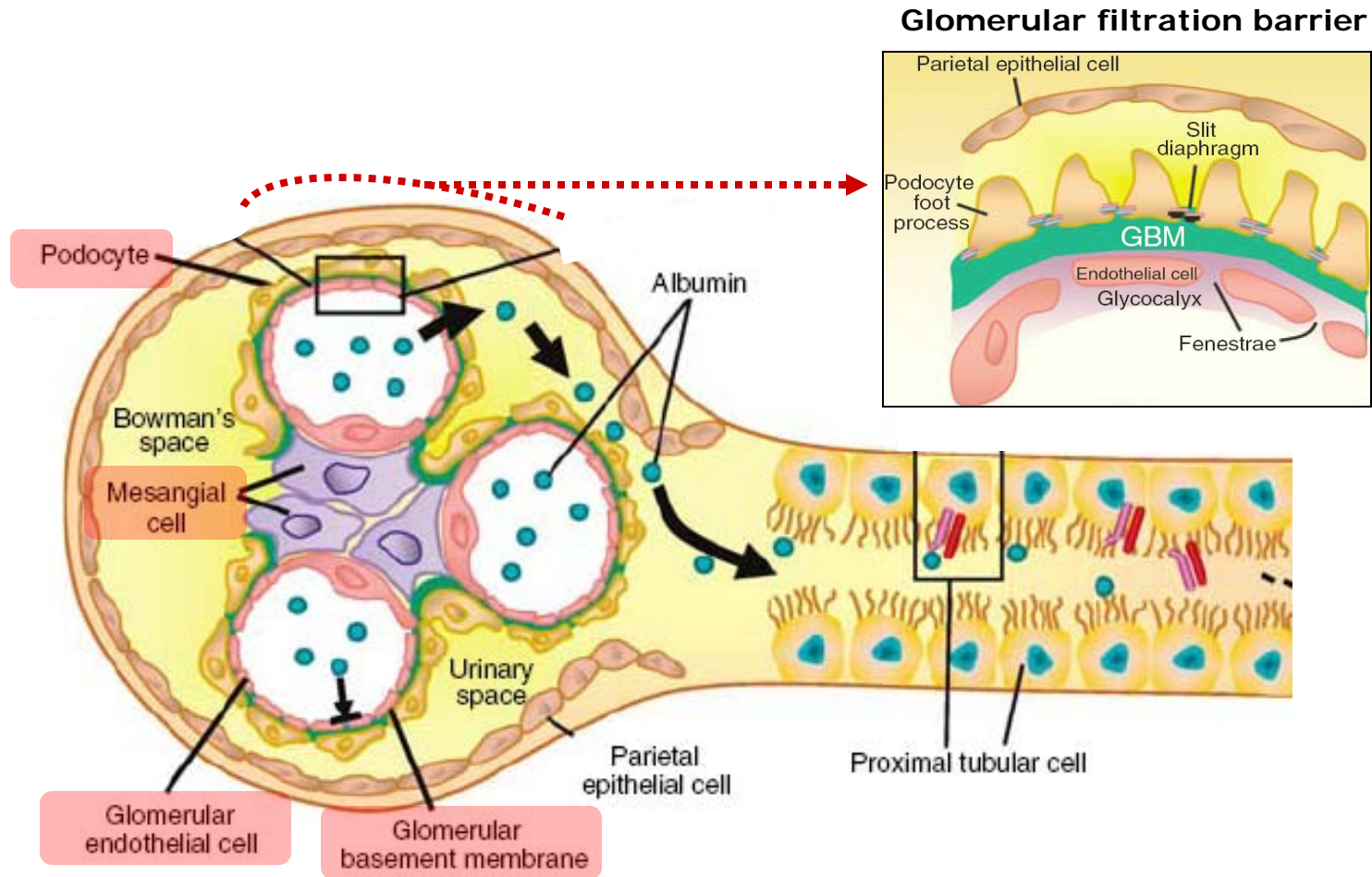


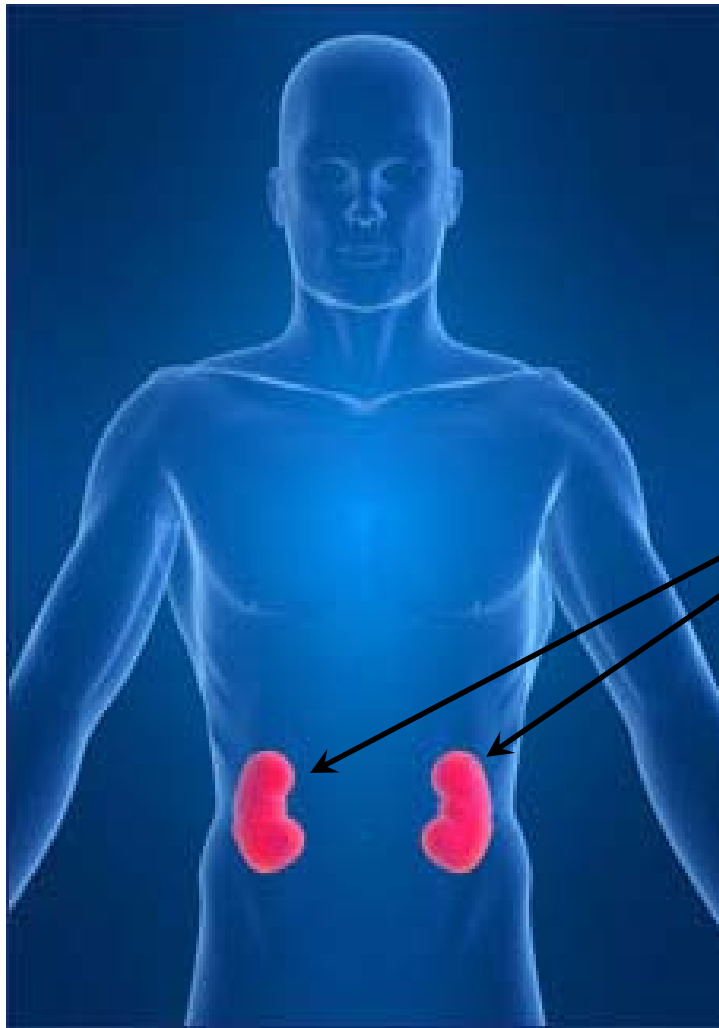
Παθογένεια ΧΝΝ στον ΣΔ

Ηλιάδης Φώτης

Δομή σπειράματος

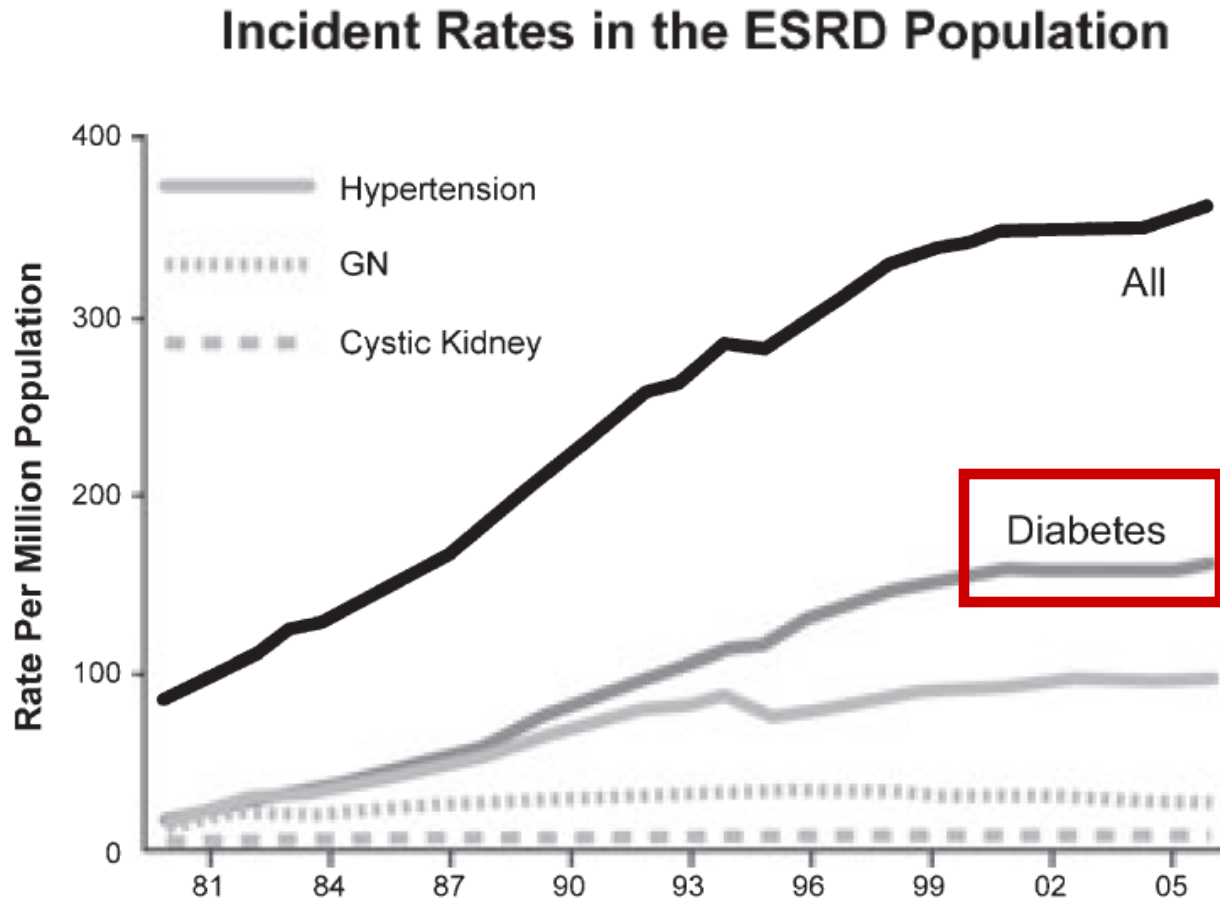


Ο ΣΔ προσβάλλει τους νεφρούς



Mogensen CE. In the Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus 2004

Ο ΣΔ αποτελεί τη συχνότερη αιτία ΧΝΝ τελικού σταδίου

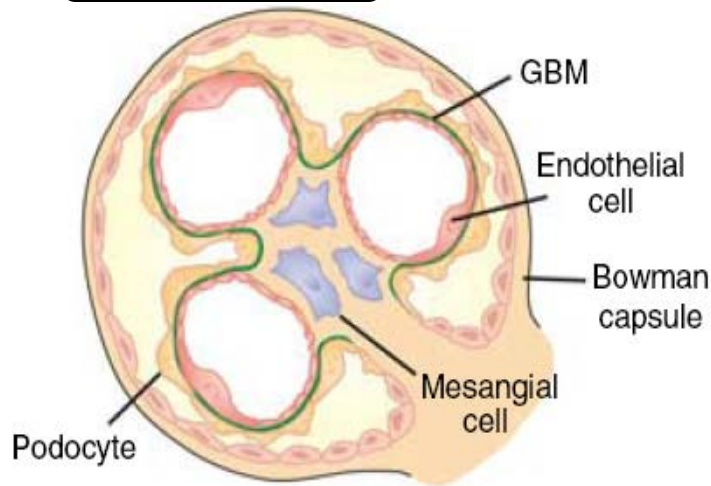


Παθογένεια διαβητικής νεφροπάθειας

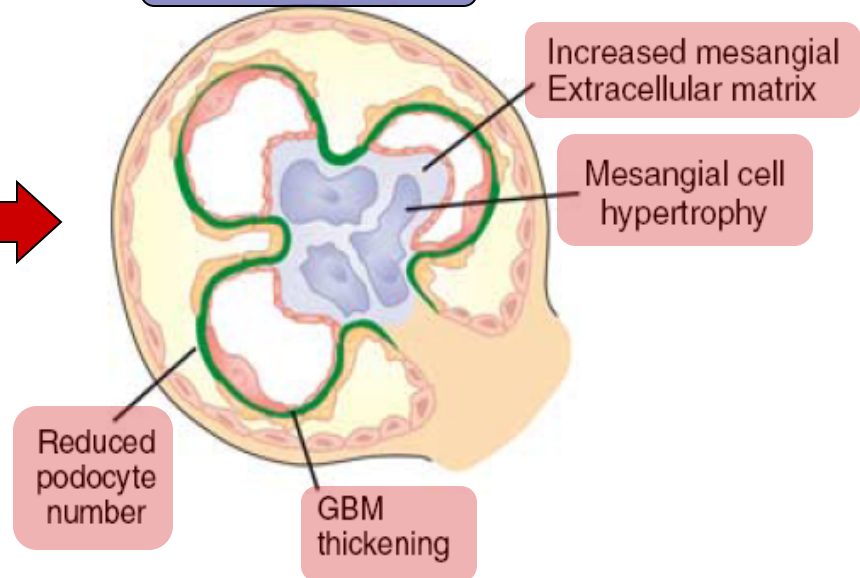
Diabetes Mellitus



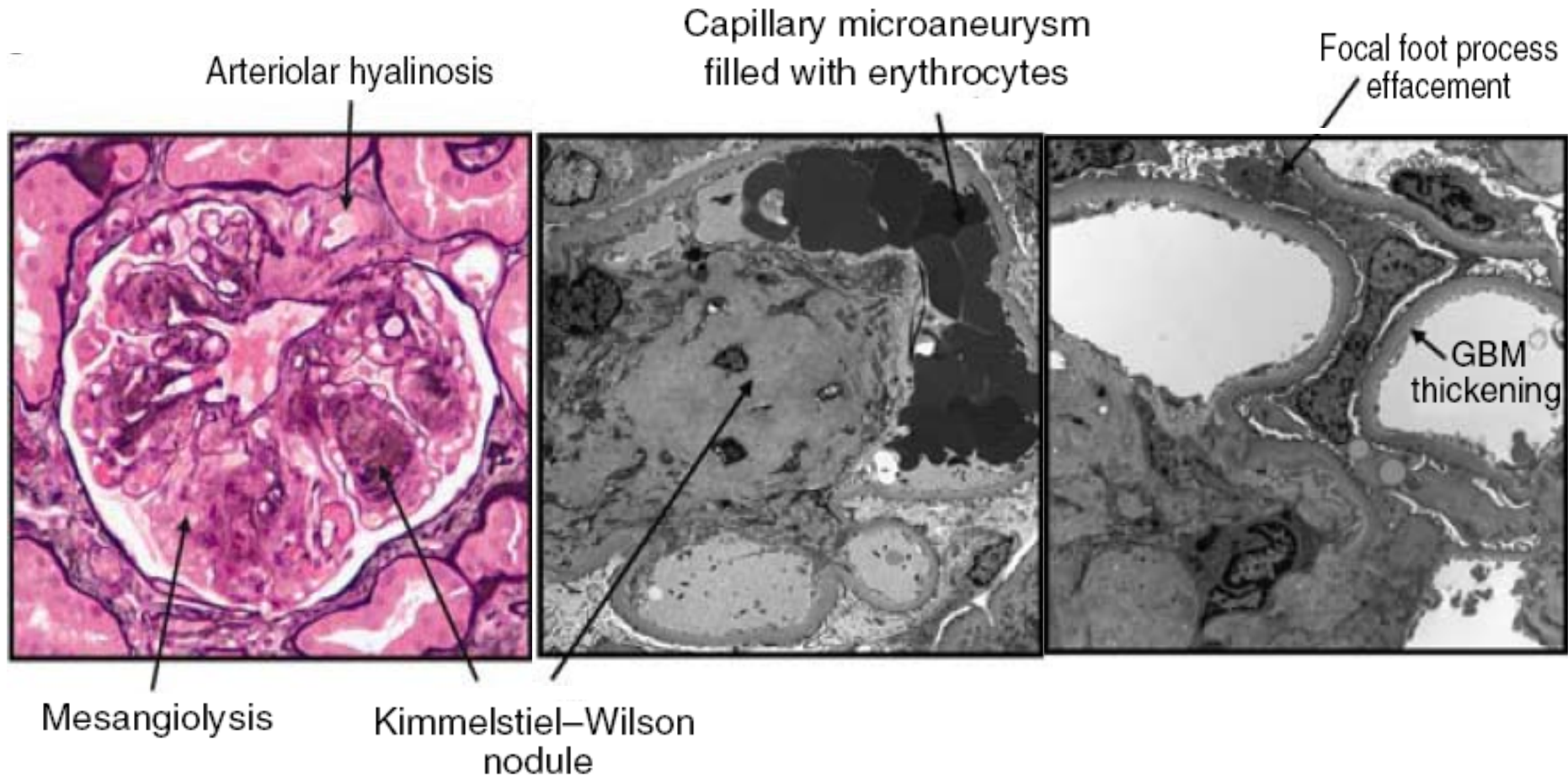
Normal glomerulus



Diabetic glomerulus



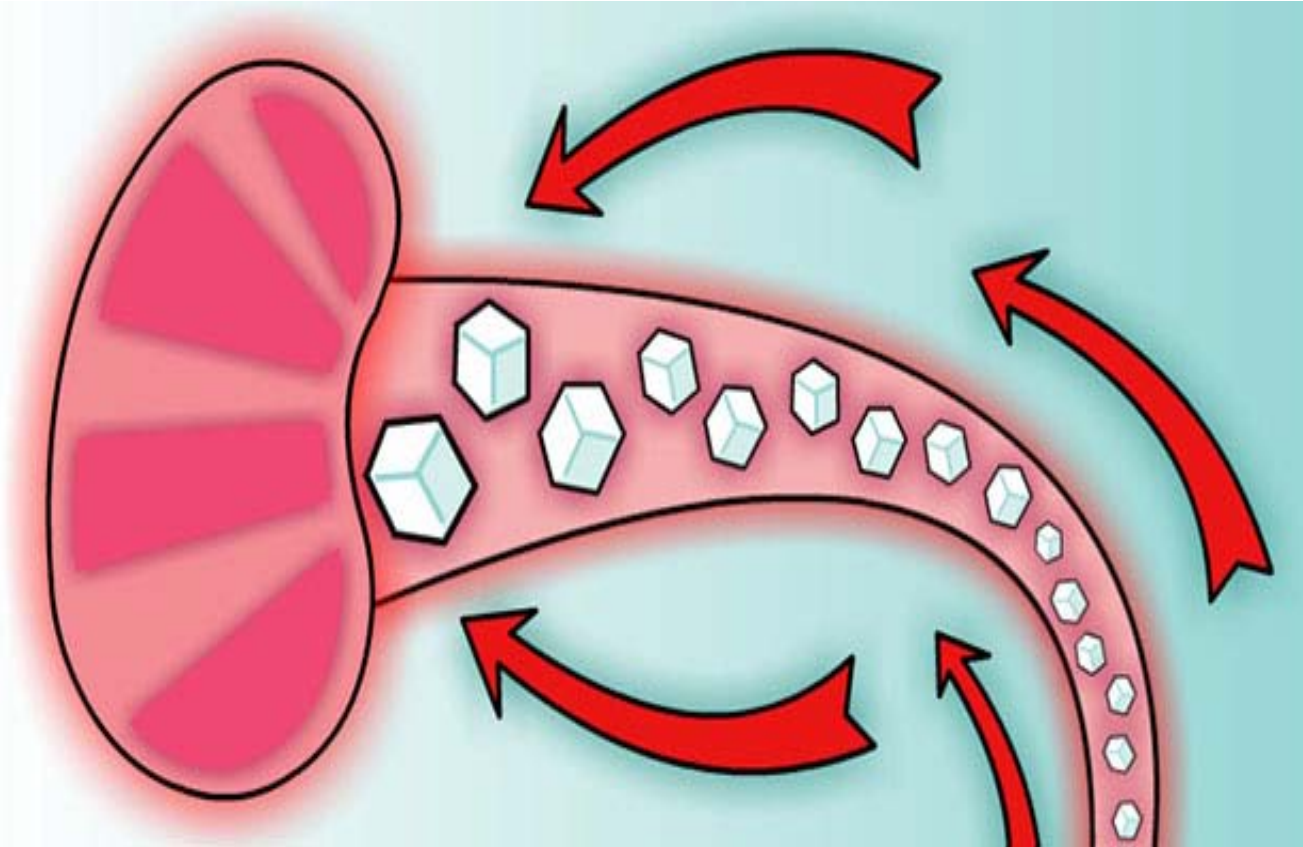
Παθογένεια διαβητικής νεφροπάθειας



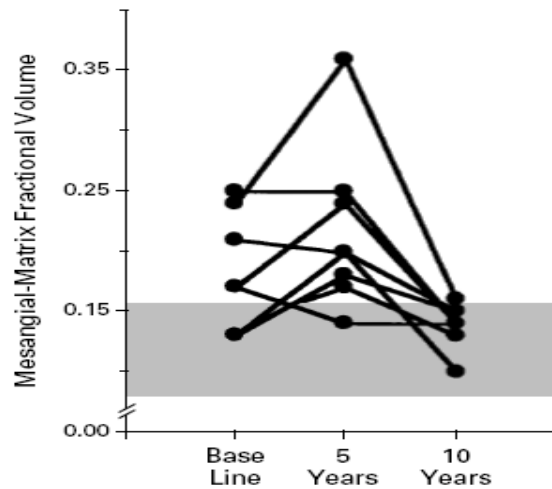
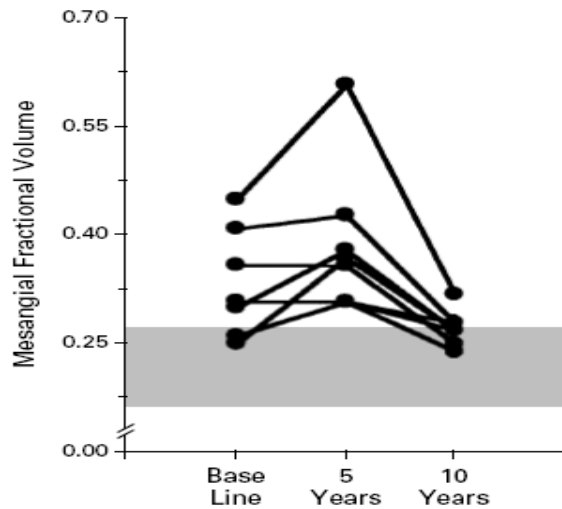
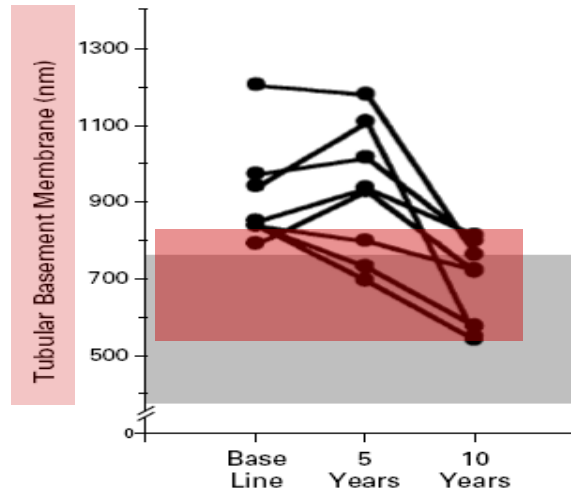
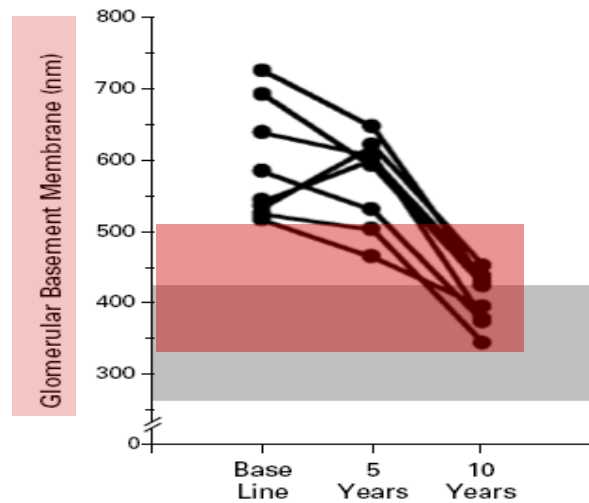
Παθογένεια διαβητικής νεφροπάθειας



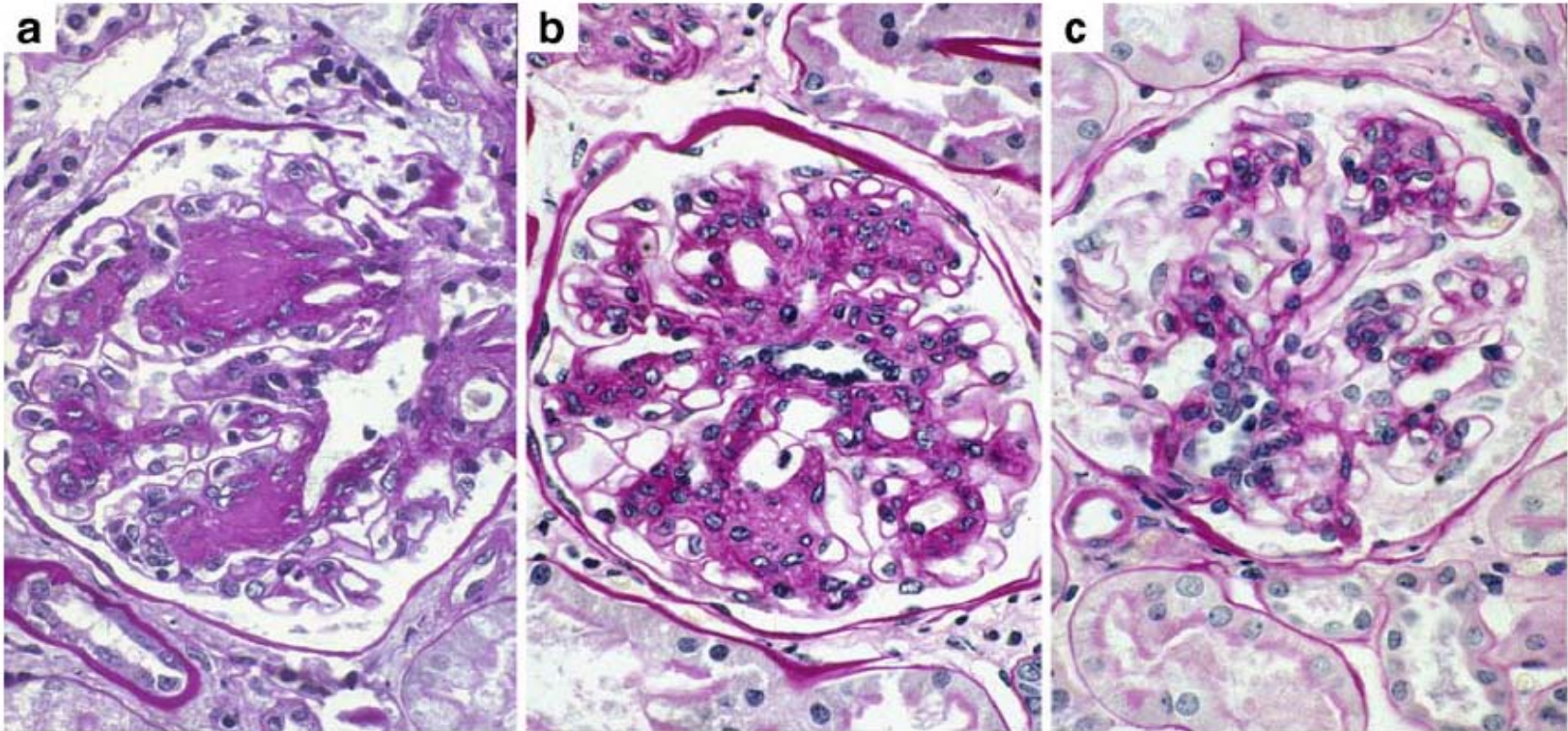
Υπεργλυκαιμία: κύριος παράγοντας



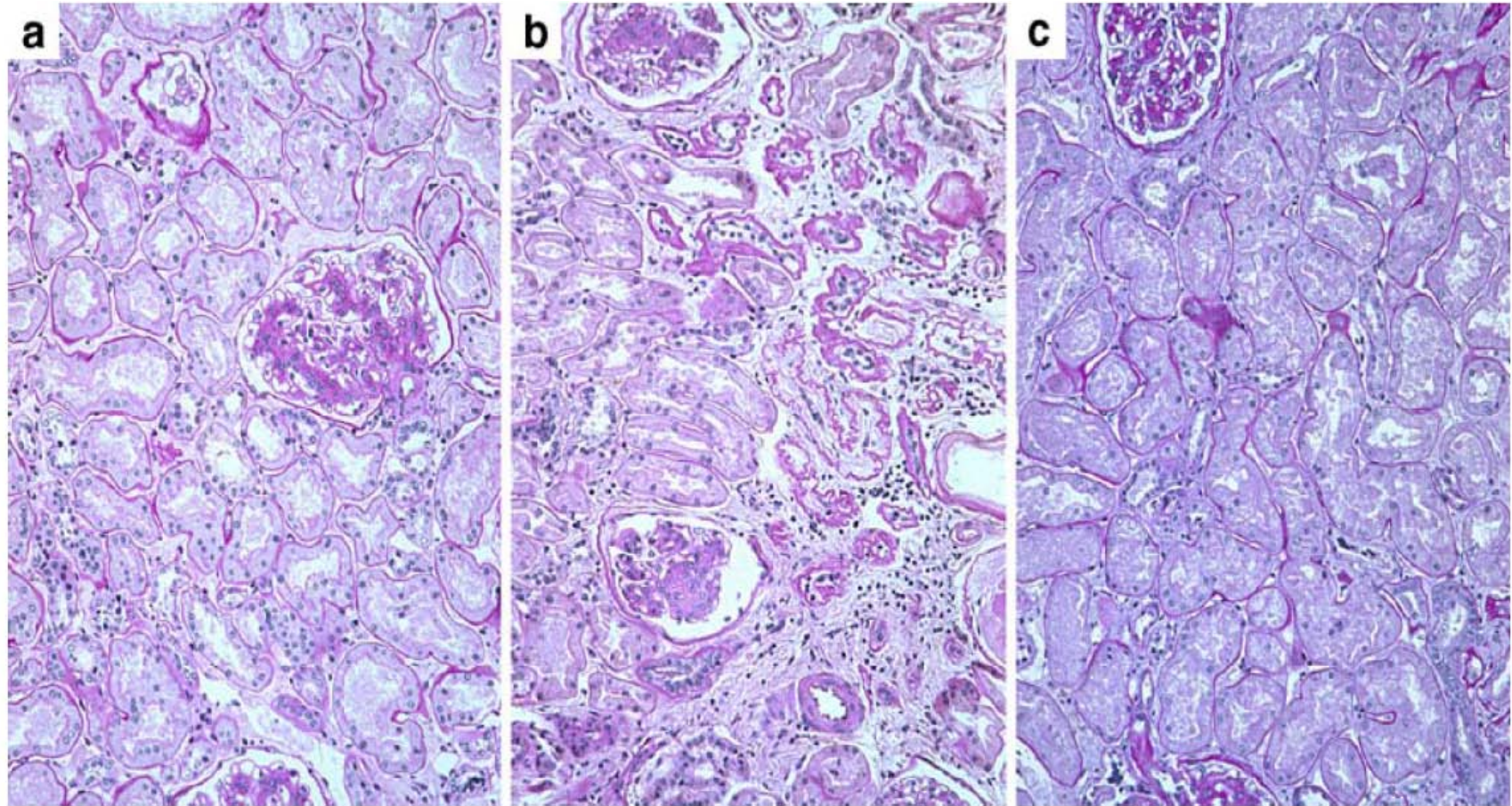
Υποστροφή νεφρικών βλαβών 10 έτη μετά από μεταμόσχευση παγκρέατος



Σημαντική μείωση της αύξησης του μεσαγγείου 10 έτη μετά από μεταμόσχευση παγκρέατος σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1



Υποστροφή της διάμεσης ίνωσης και της ατροφίας των σωληναρίων 10 έτη μετά από μεταμόσχευση παγκρέατος σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1



Υπεργλυκαιμία



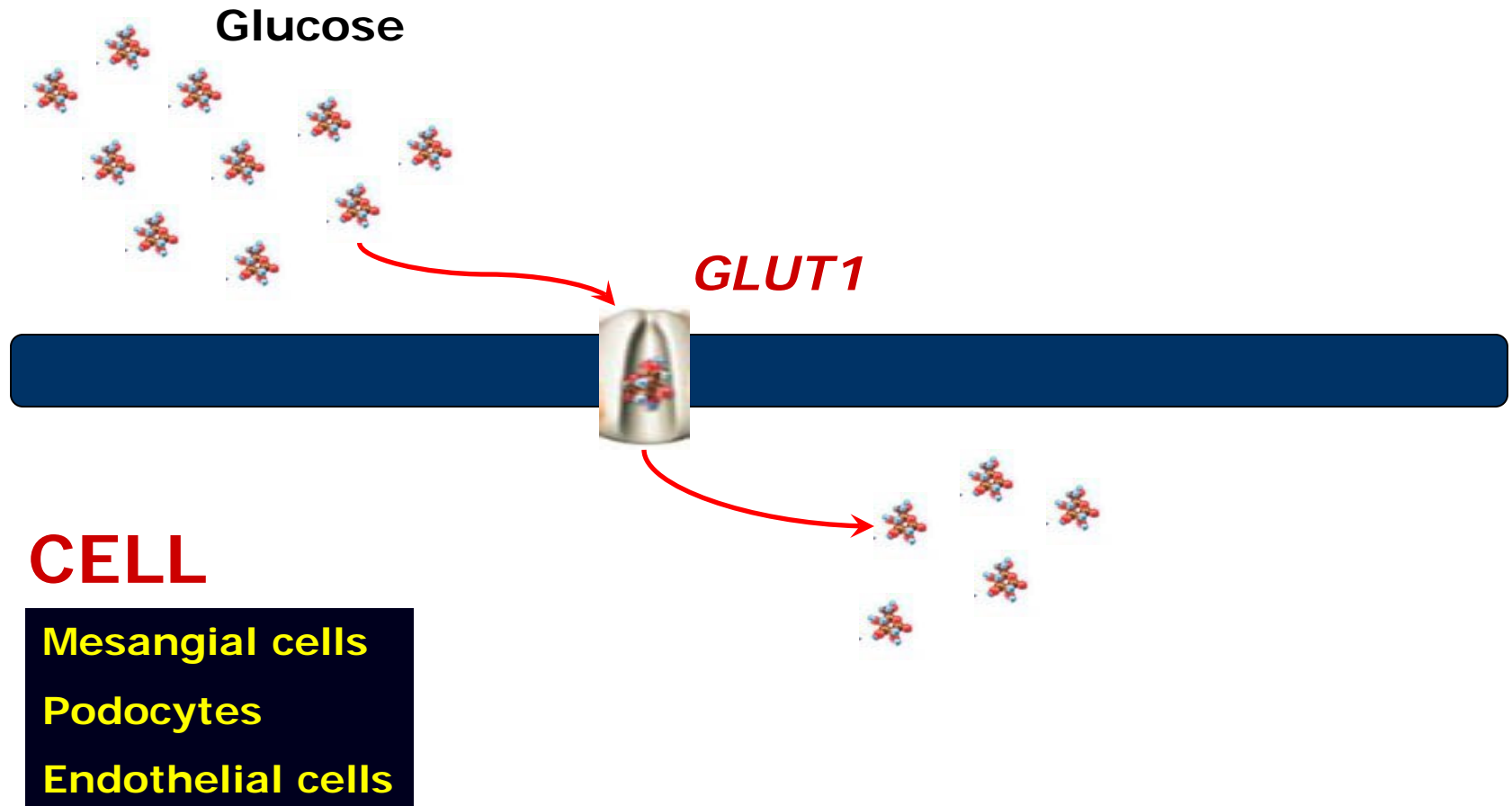
Διαβητική Νεφροπάθεια

Glucose



CELL

Ενδοκυττάρια είσοδος γλυκόζης: Διευκολυνόμενη διάχυση



GLUT-1: υψηλής συγγένειας μεταφορέας

Michaelis constant (K_m) ~ 2 mmol/L

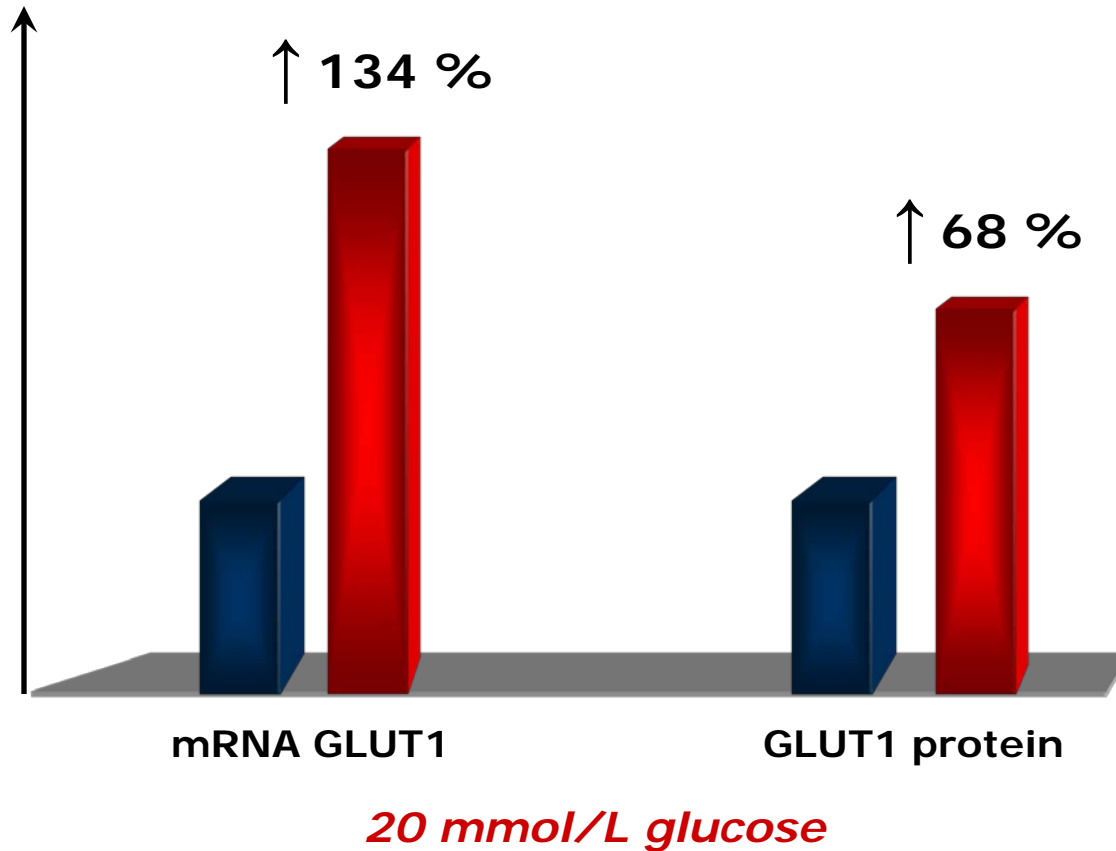
Οι GLUT-1 γλυκοζομεταφορείς έχοντας χαμηλή K_m (σταθερά Michaelis ~ 2 mmol/L) εισάγουν τη γλυκόζη ενδοκυττάρια ακόμα και κάτω από φυσιολογικές συγκεντρώσεις γλυκόζης.

Η είσοδος της γλυκόζης εντός των σπειραματικών κυττάρων είναι ανεξάρτητη από τον βαθμό της υπεργλυκαιμίας και επηρεάζεται κυρίως από τον αριθμό των GLUT-1 γλυκοζομεταφορέων που βρίσκονται στην επιφάνεια τους.

Το επίπεδο της έκφρασης τους στην επιφάνεια των κυττάρων καθορίζει και την είσοδο της γλυκόζης

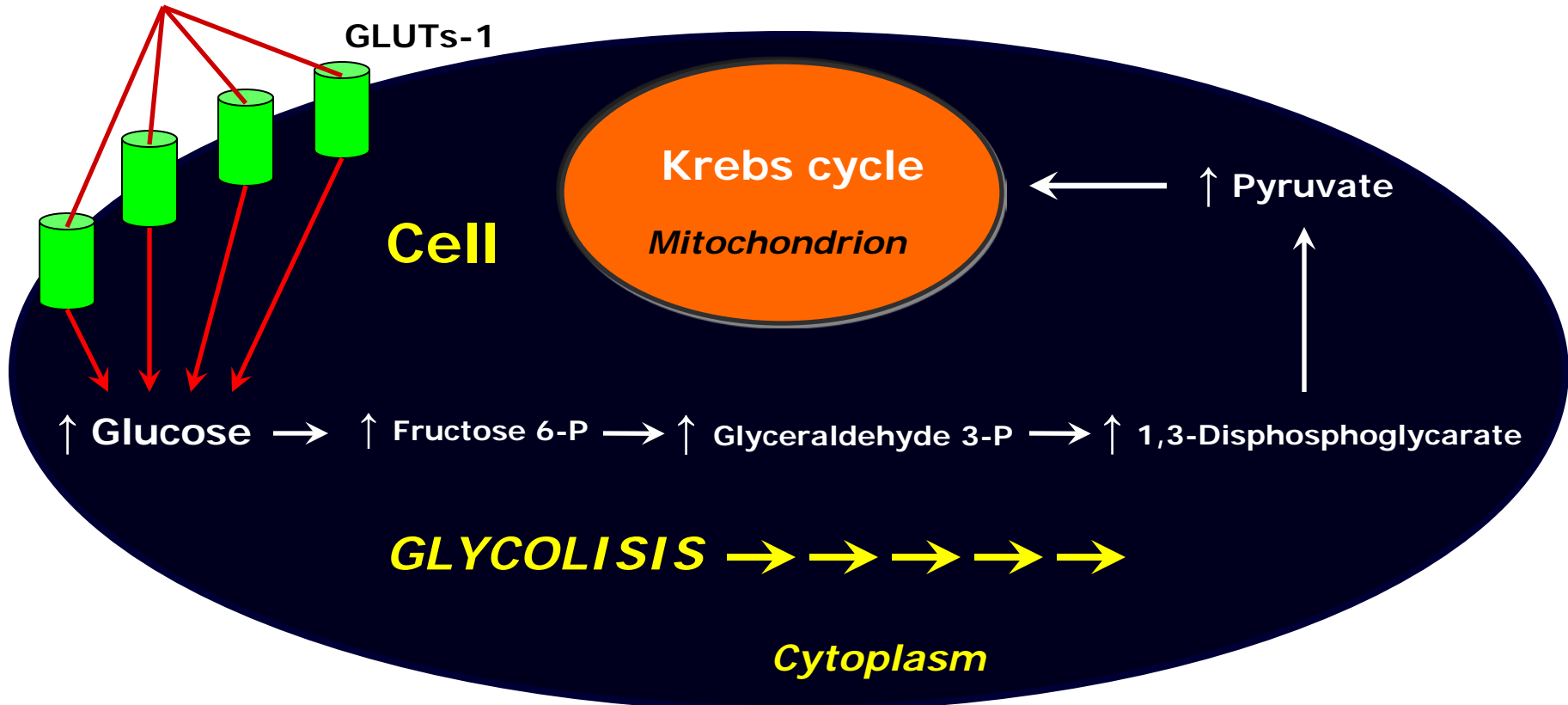
Άρα μήπως η υπεργλυκαιμία δεν είναι ικανή να προκαλέσει νεφρική βλάβη ;

Η γλυκόζη διεγείρει την έκφραση των GLUT1 στα μεσαγγειακά κύτταρα

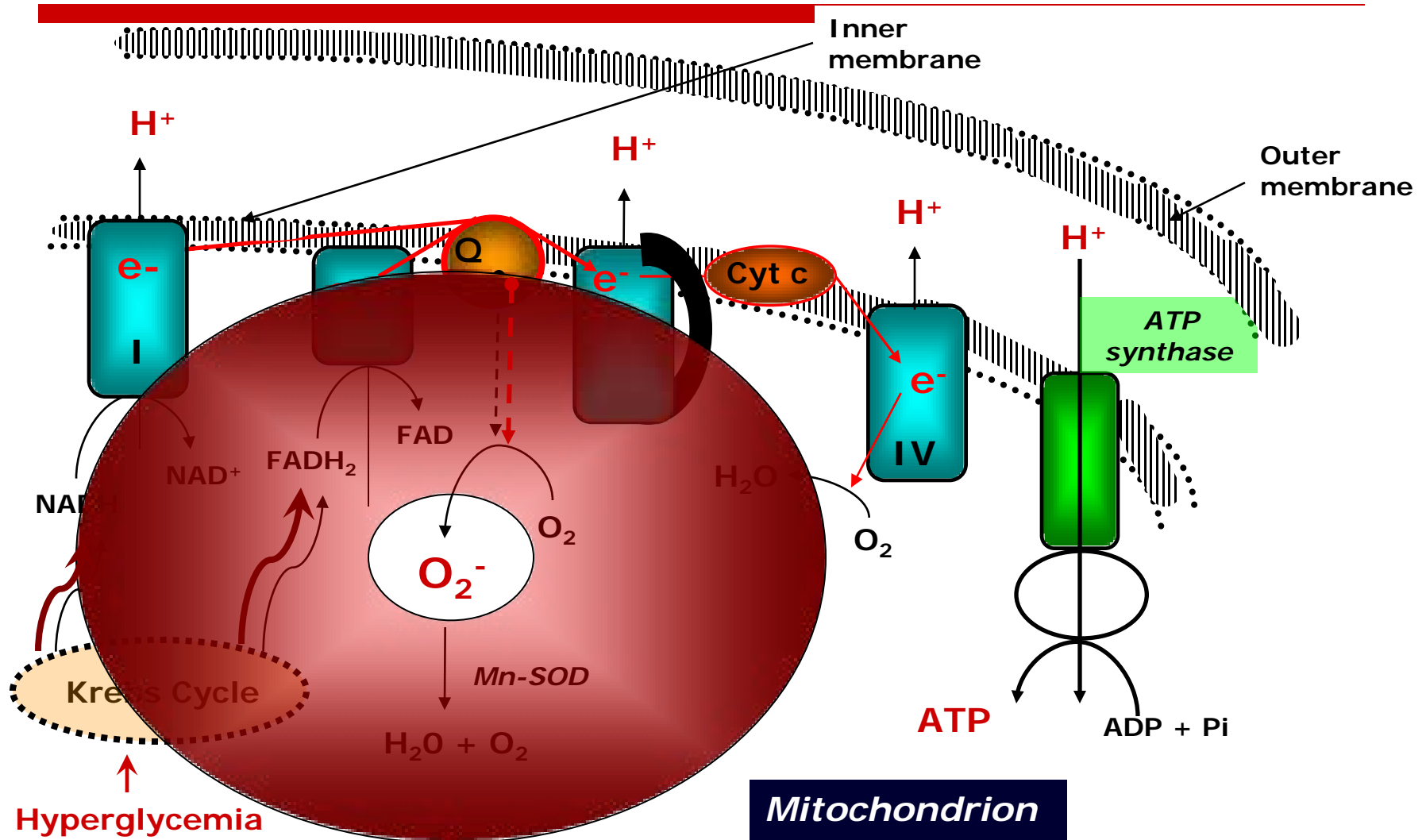


Η υπεργλυκαιμία προάγει τον μεταβολισμό της γλυκόζης

Hyperglycemia



Αναπνευστική αλυσίδα: Παραγωγή ROS



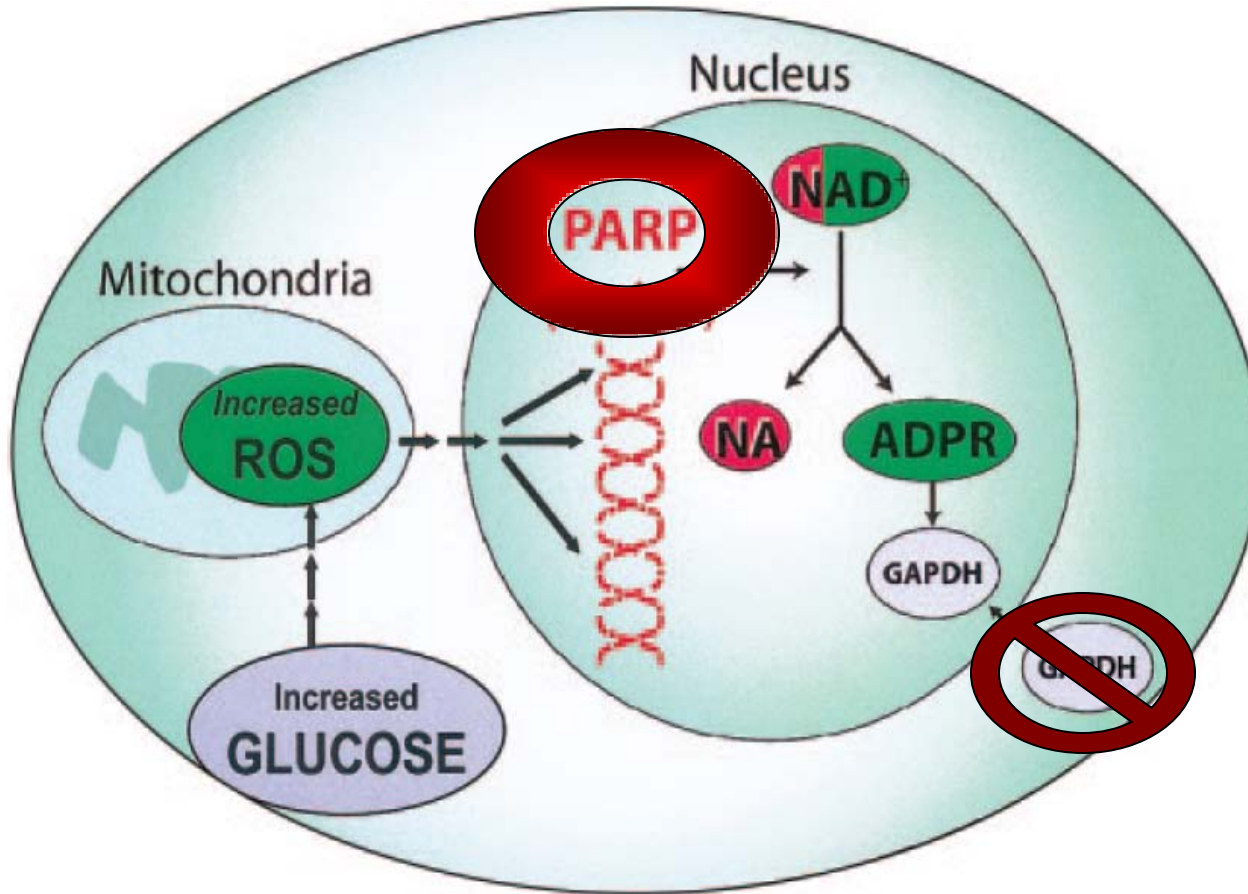
Annu Rev Biochem 1992;61:1175–1212, J Biol Chem 1990;265:11409–11412,

FEBS Lett 1997;416:15–18, Nature 2000;404:787–790, J Clin Invest 2001;108:1341–1348

ROS: το σημείο κλειδί

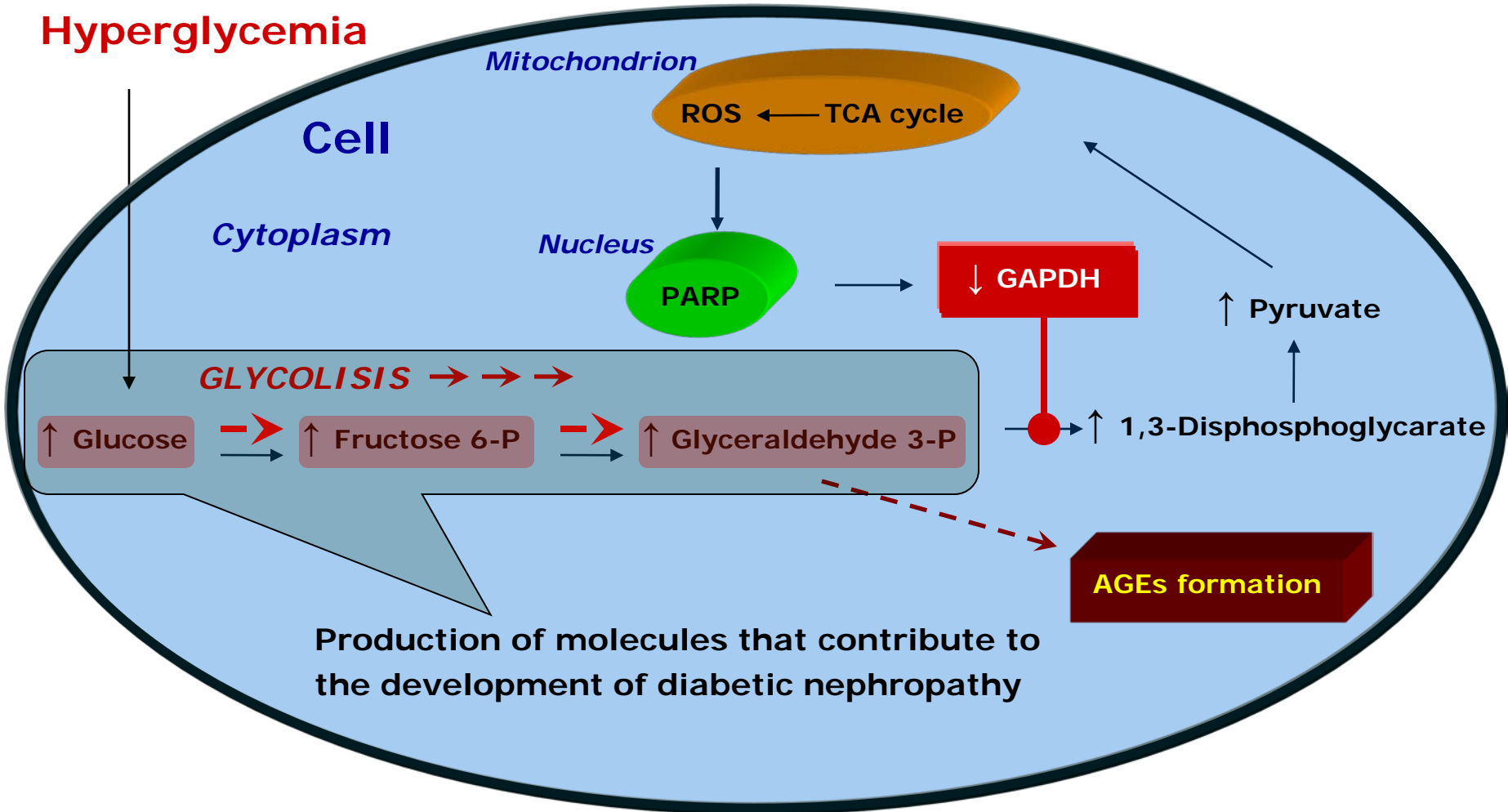


ROS: PARP ενεργοποίηση → GAPDH αναστολή

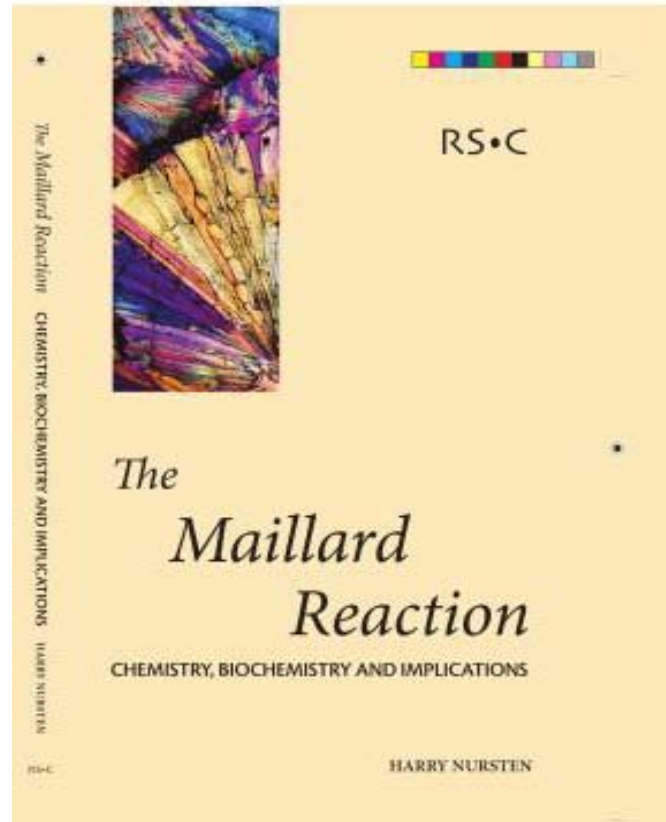


Μεταβολικοί οδοί υπεργλυκαιμικής βλάβης

Hyperglycemia



Σχηματισμός AGEs

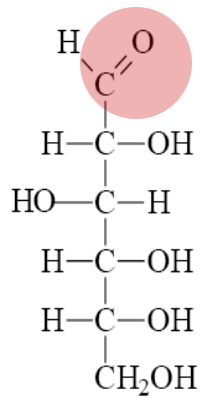
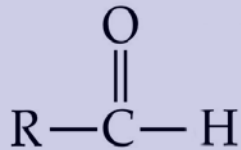


Described by Louis Camille Maillard in 1912

Diabetes Care 29:1420-1432, 2006

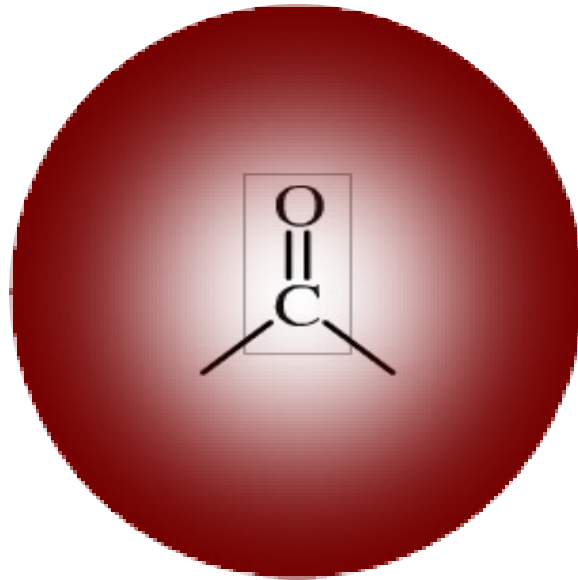
Σχηματισμός AGEs

Aldehydes

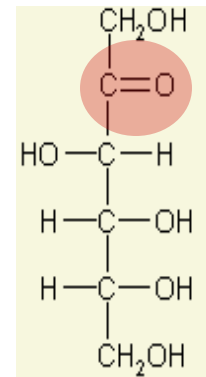
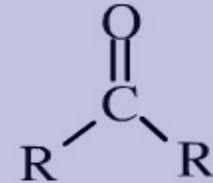


Glucose

Carbonyl compounds



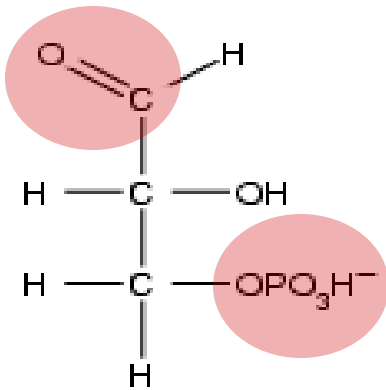
Ketones



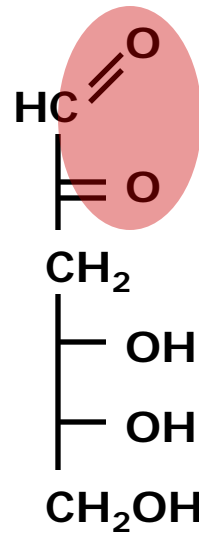
Fructose

Σχηματισμός AGEs

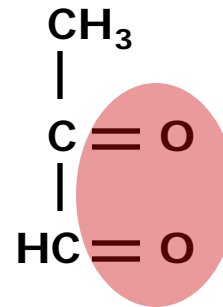
Dicarbonyl compounds



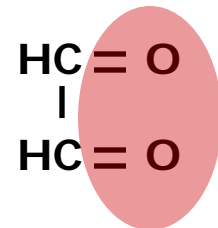
Glyceraldehyde 3-P



3-deoxyglucosone

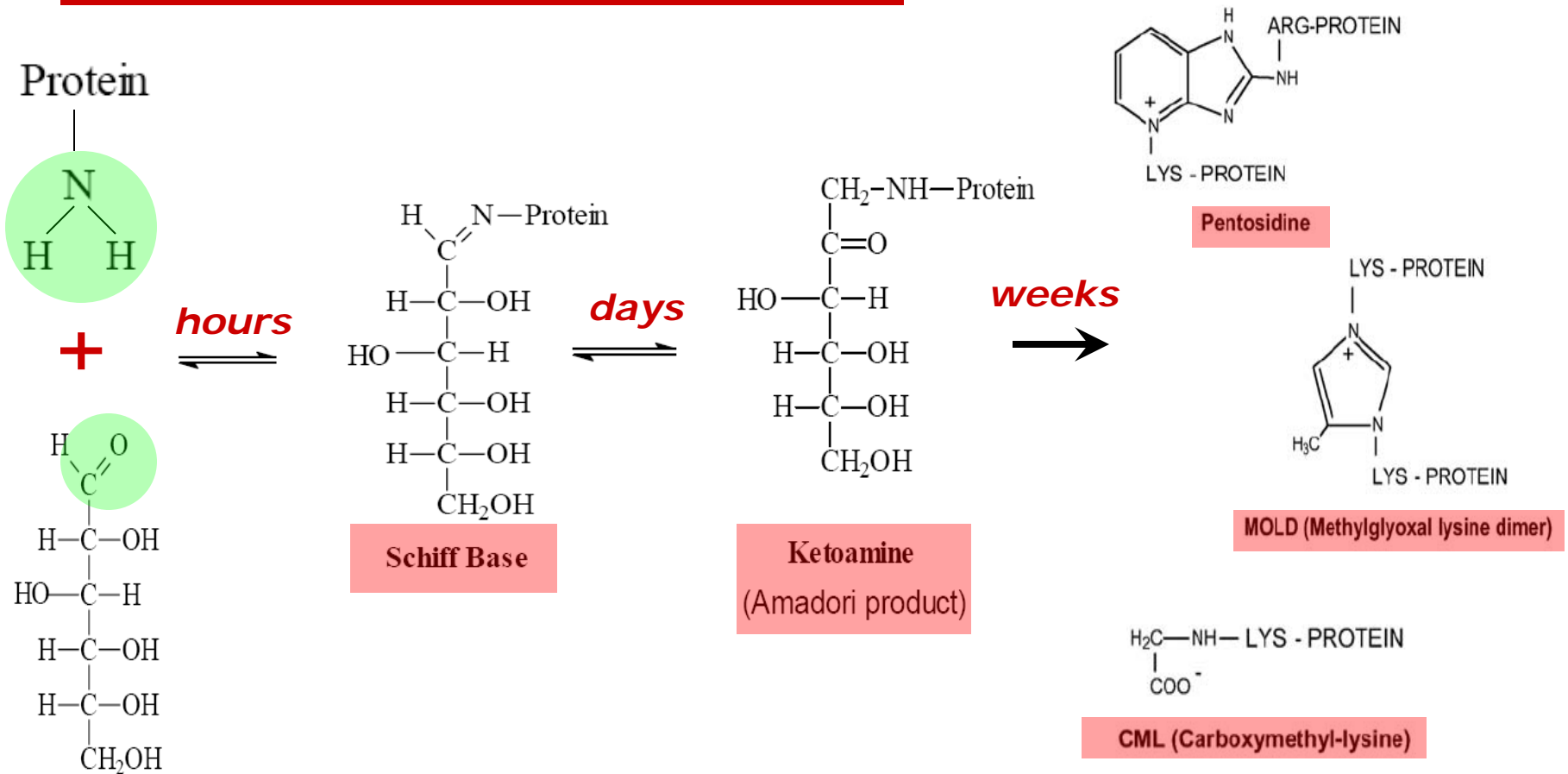


Methylglyoxal

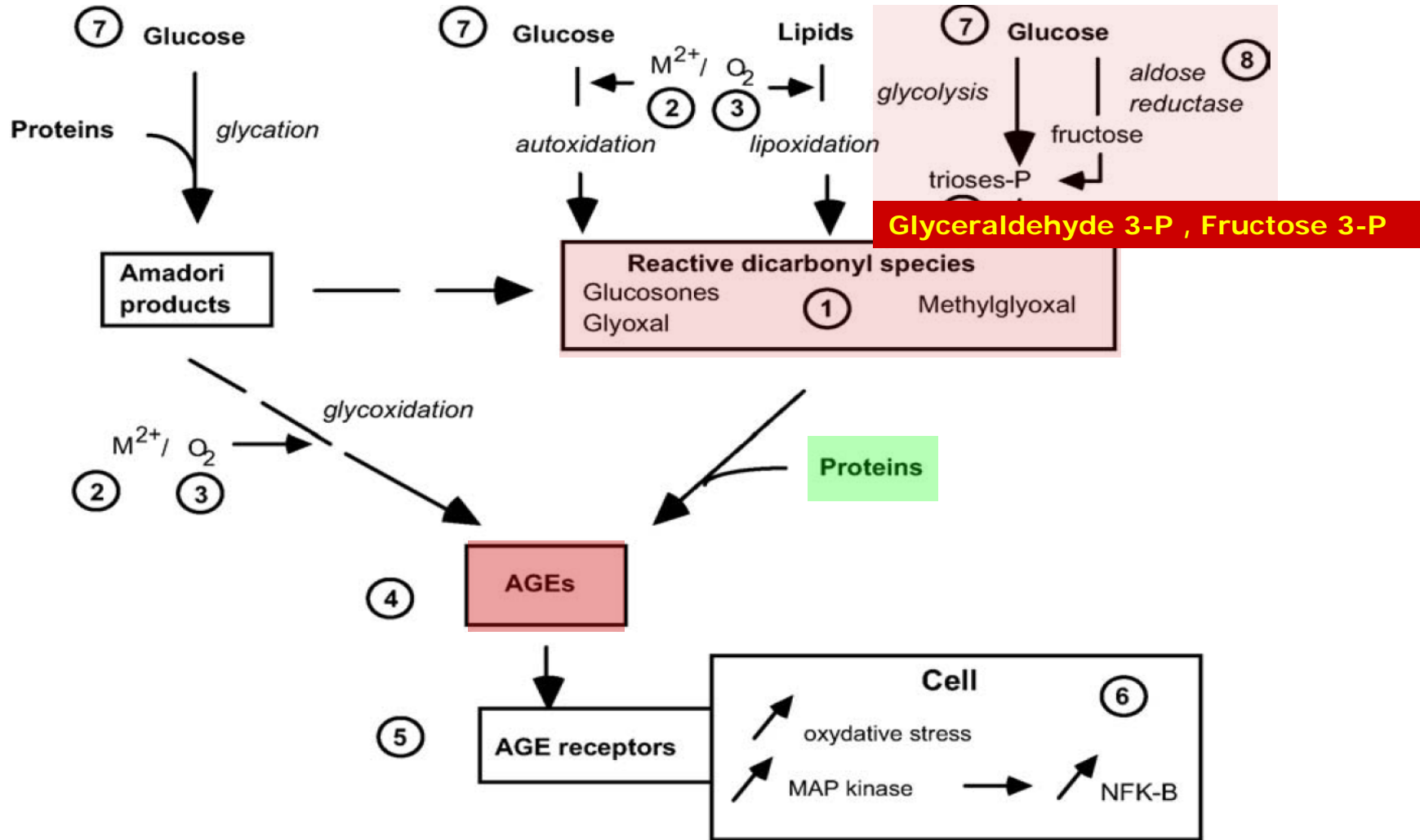


Glyoxal

Σχηματισμός AGEs



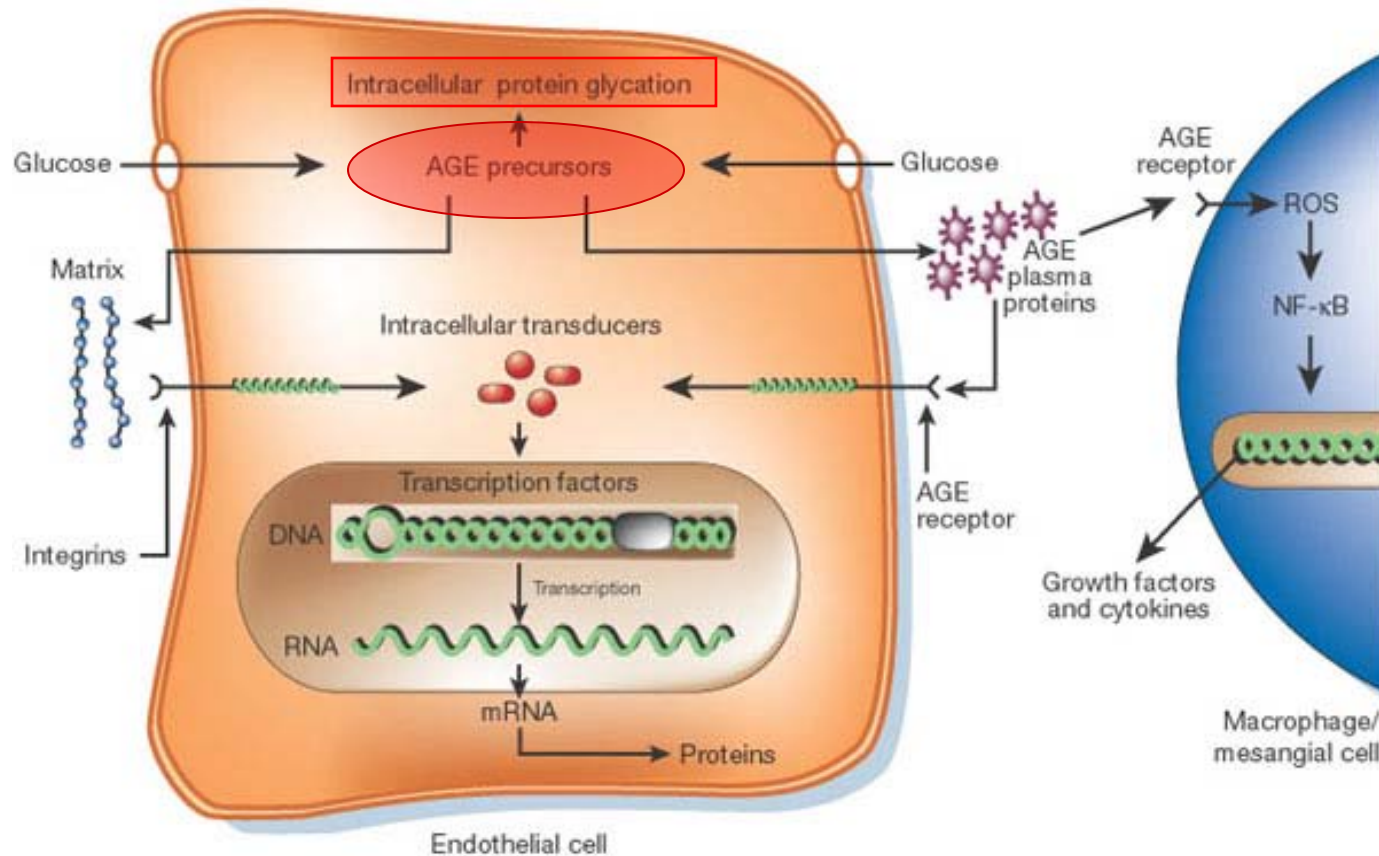
Κύριοι οδοί σχηματισμού των AGEs



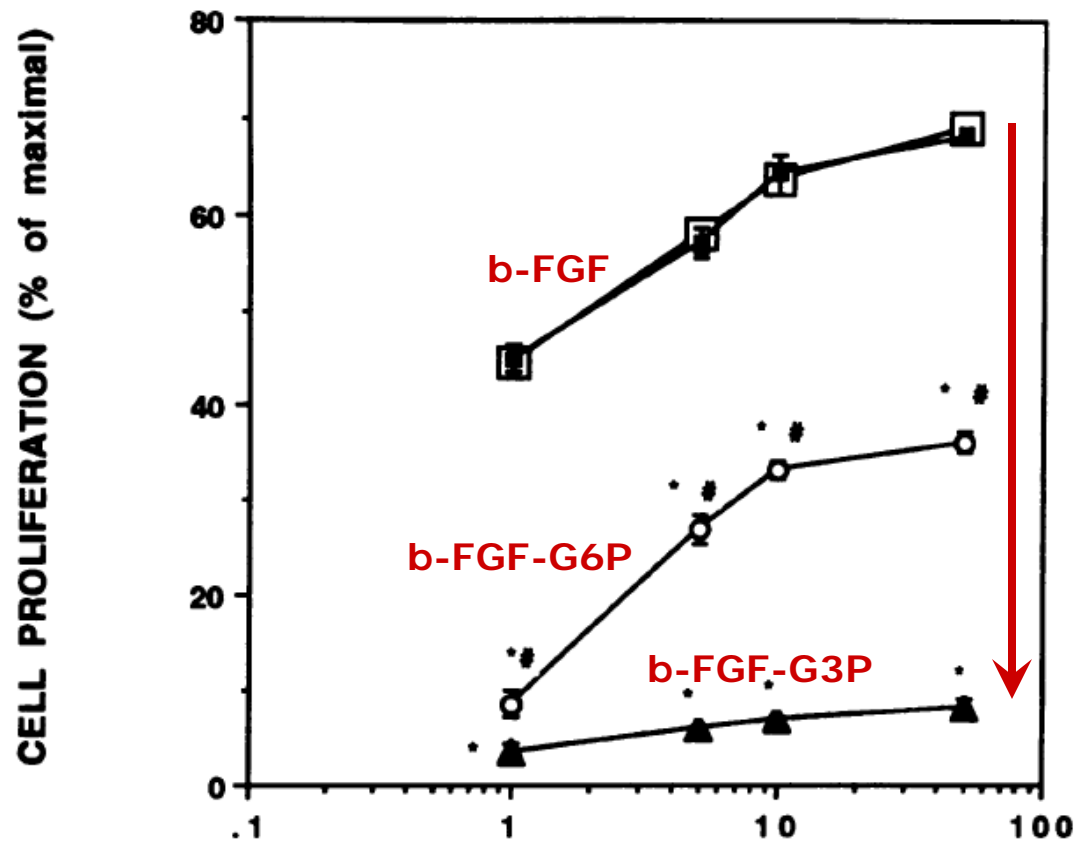
AGEs

Βλάπτουν τα κύτταρα με 3 μηχανισμούς

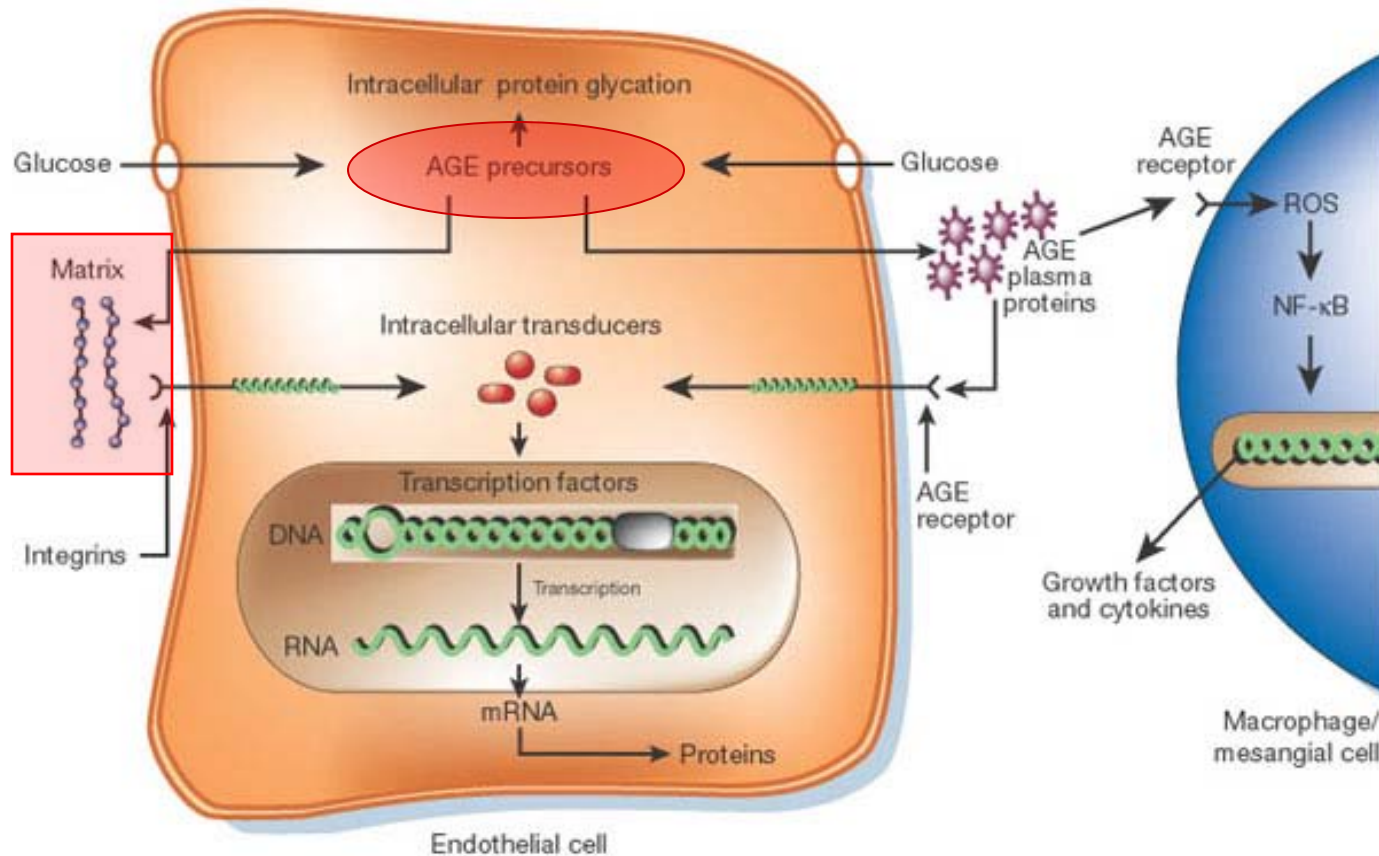
Οδοί AGEs

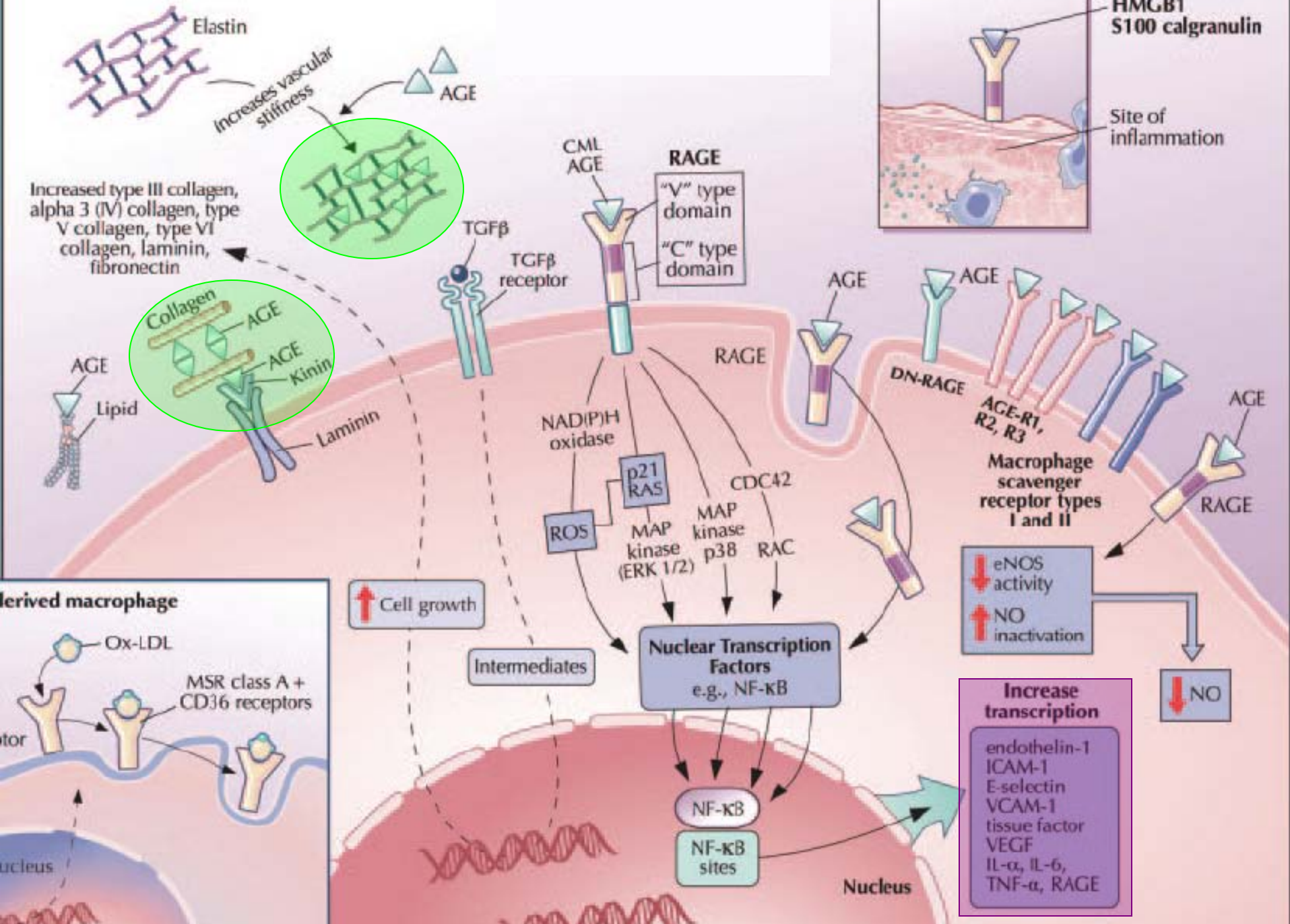


Μη ενζυματική γλυκοζυλίωση του b-FGF

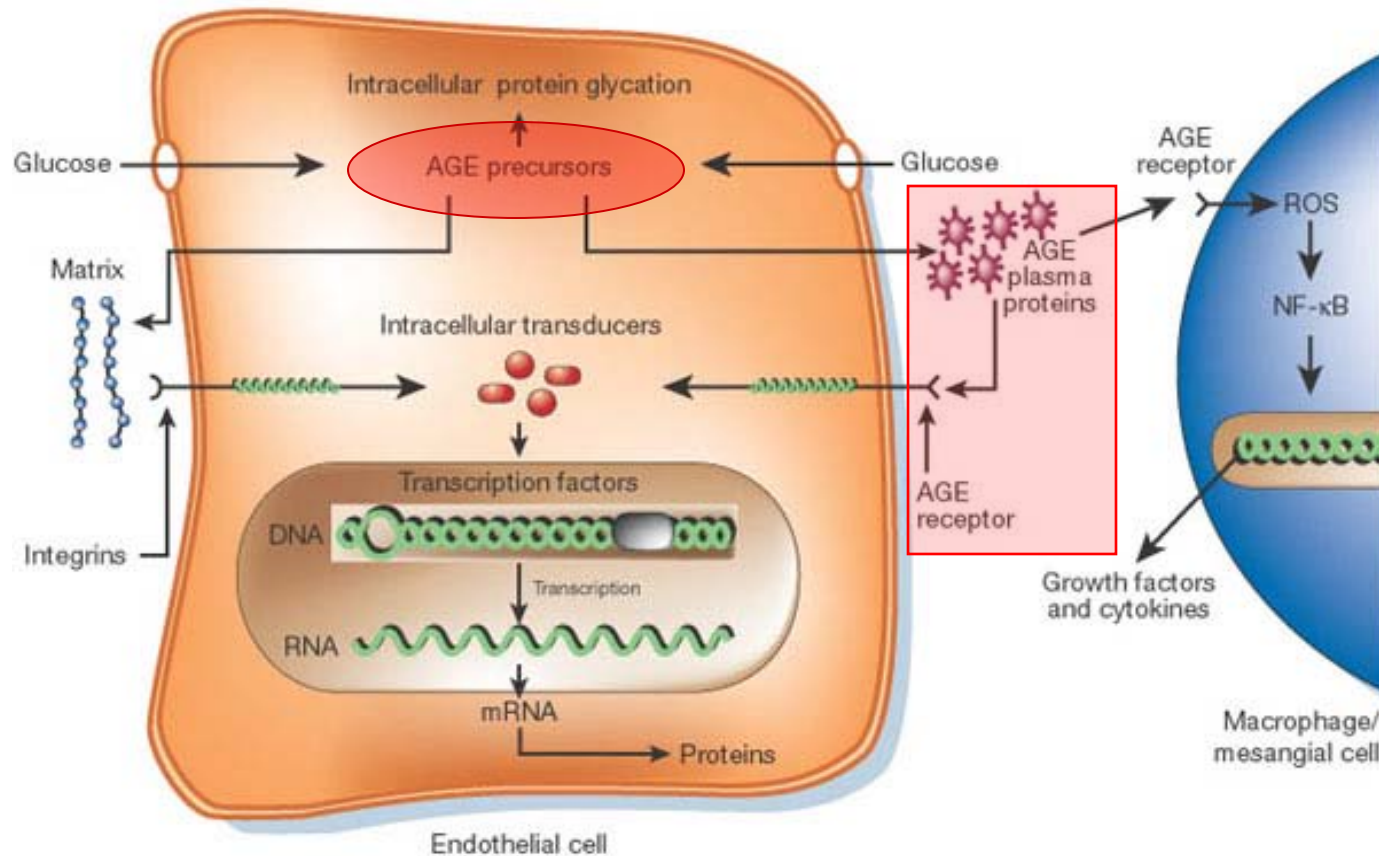


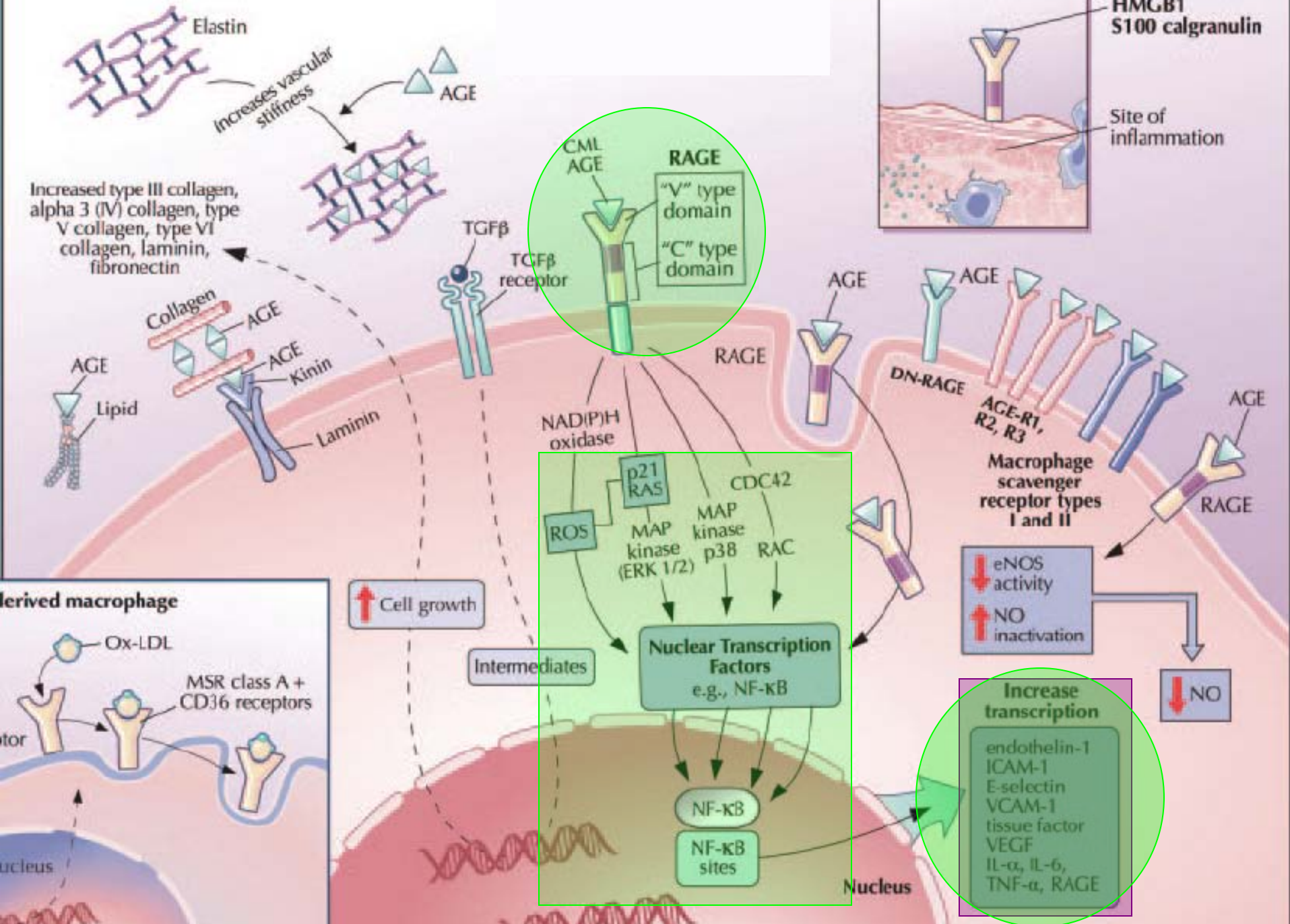
Οδοί AGEs





Οδοί AGEs

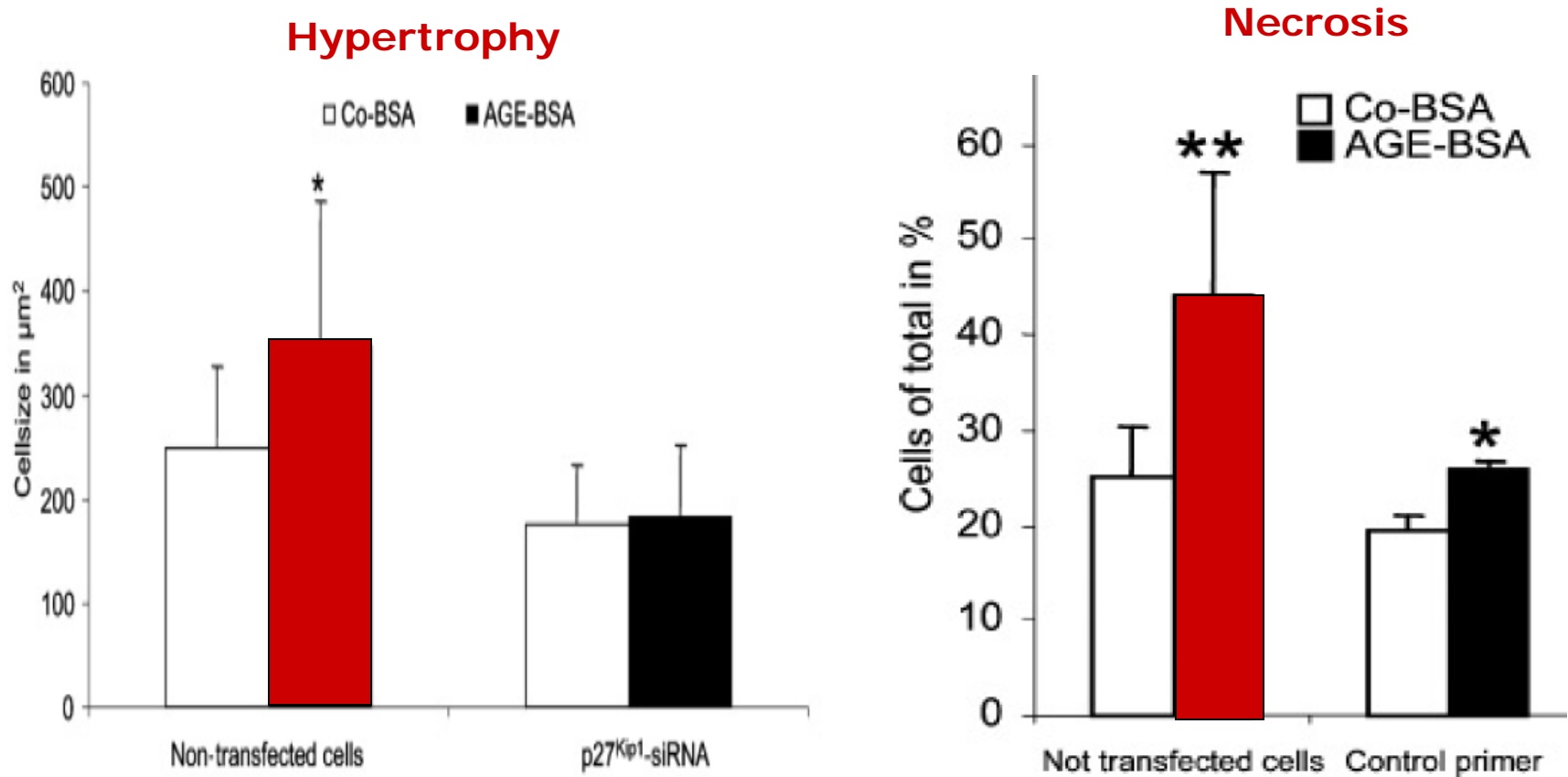




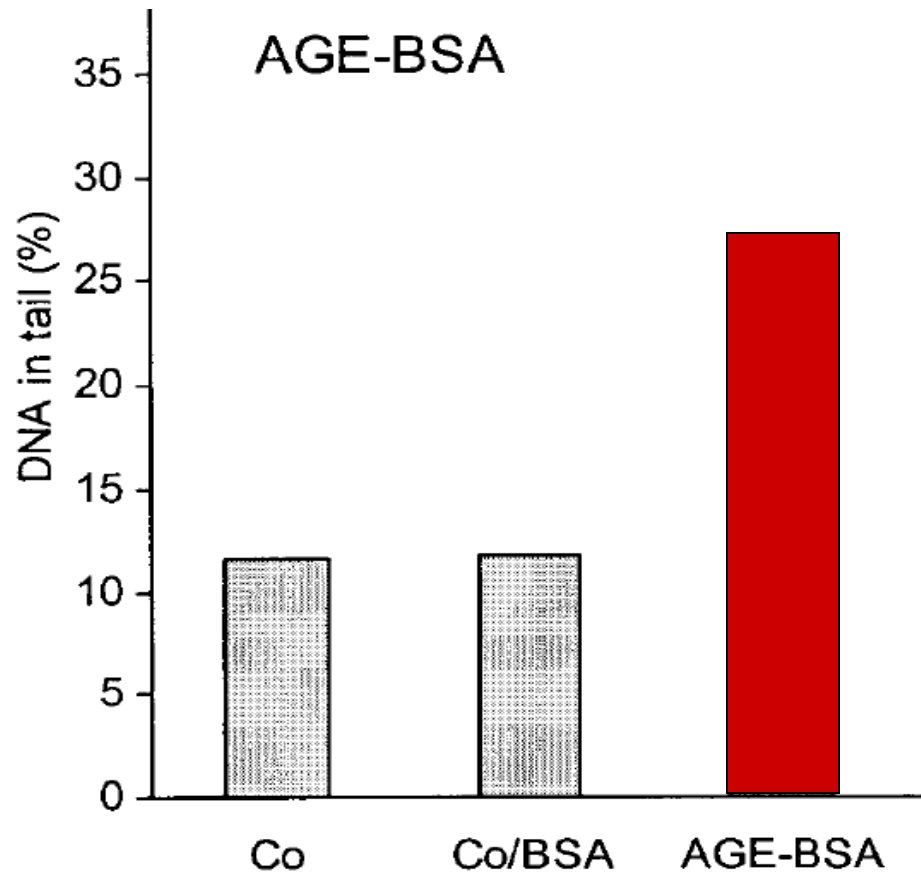
Κυτταροκίνες και κυτταρικά συμβάματα που σχετίζονται με AGE ή ενεργοποίηση RAGE

VCAM-1 ↑	Endothelial cells
ICAM-1 ↑	Endothelial cells
E-selectin ↑	Endothelial cells
PDGF ↑	Pancreatic cancer cells
eNOS ↓	Endothelial cells
Tissue factor ↑	Endothelial cells
TGF-β ↑	Mesangial cells, proximal tubular cells, vascular smooth muscle cells, macrophages
TNF-α ↑	Endothelial cells, mesangial cells, mononuclear macrophages
IGF-1 ↑	Mesangial cells
MCP-1 ↑	Mesangial cells, endothelial cells
CTGF ↑	Fibroblasts, mesangial cells
IL-6 ↑	Endothelial cells
PAI-1 ↑	Endothelial cells
RAGE ↑	Mesangial cells, endothelial cells, podocytes
VEGF ↑	Podocytes, endothelial cells, mesangial cells
ANG II-dependent cell activation ↑	Vascular smooth muscle cells
Type IV collagen expression ↑	Mesangial cells
Fibronectin ↑	Mesangial cells
Cell cycle progression ↓	Fibroblasts, mesangial cells

AGEs: Αναστολή πολλαπλασιασμού, υπετροφία και νέκρωση ποδοκυττάρων



AGEs : Τοξική επίδραση στο κυτταρικό DNA



Τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης και διαβητική νεφροπάθεια

Induction of cytokines and growth factors including

TGF- β 1, CTGF, VEGF, IGF-1, PDGF

TNF- α , IL-1 β , IL-6

Induction of oxidative stress

Extracellular matrix (ECM)

Intermolecular and intramolecular

Disruption of cell-matrix and matrix-matrix interactions

Increased ECM synthesis

Tubuloepithelial-mesenchymal transdifferentiation

Reduced metalloprotease activity

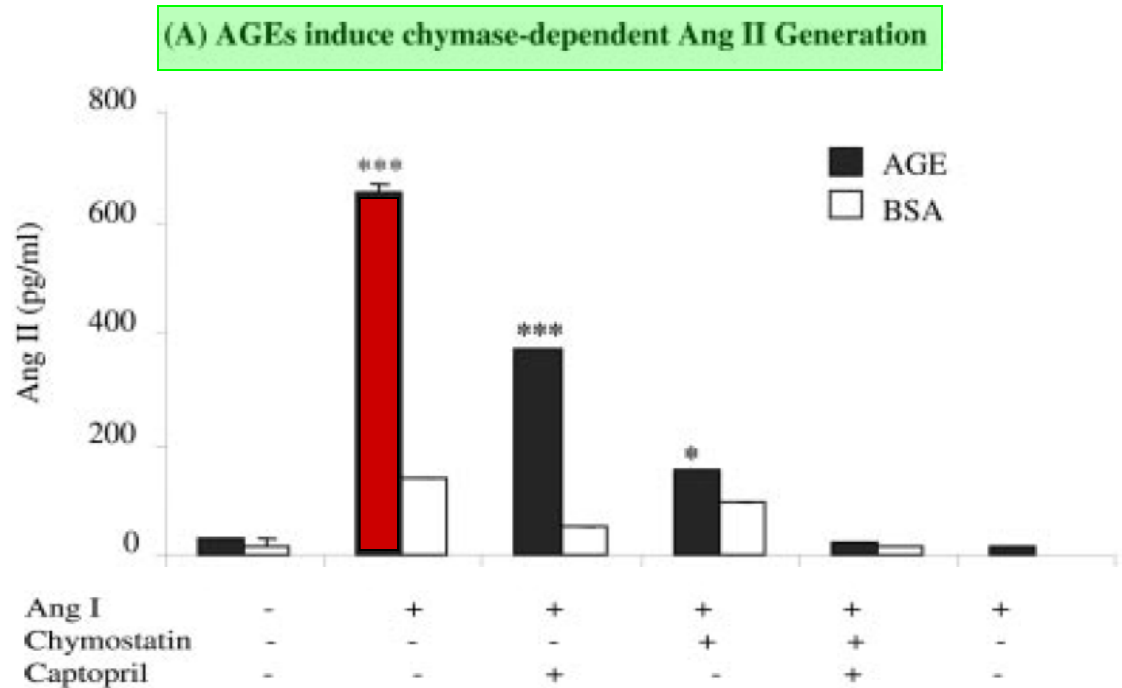
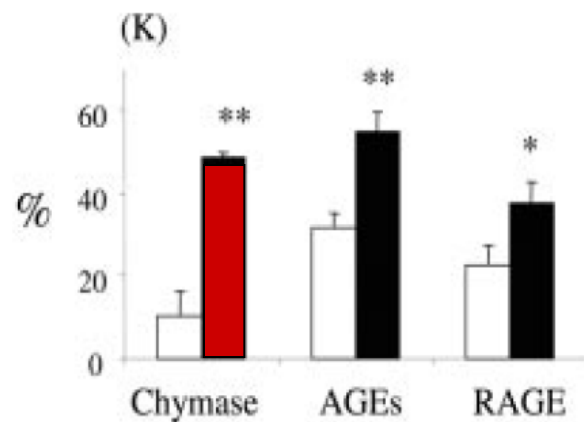


**Διαβητική
Νεφροπάθεια**

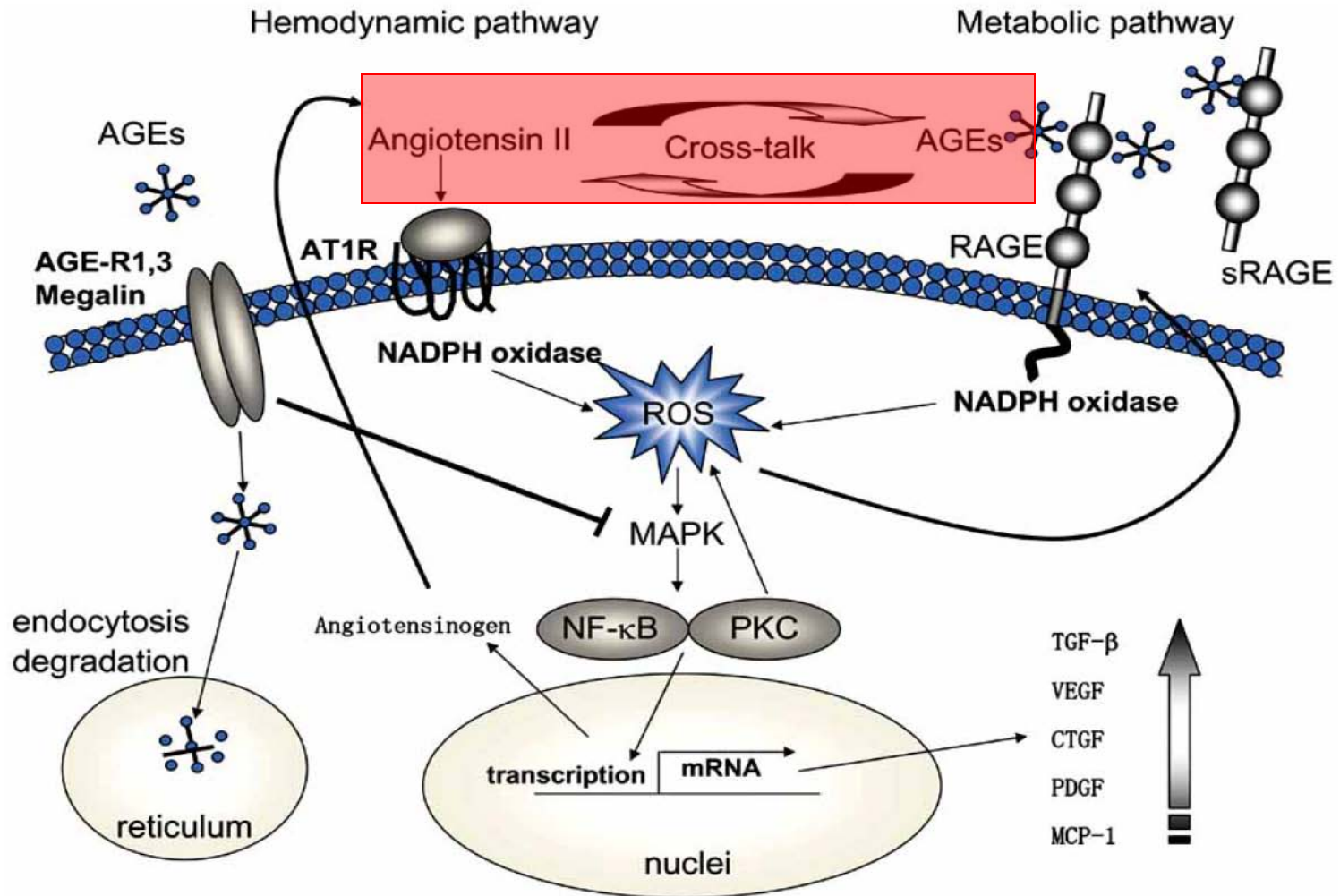
Disruption of vasorelaxation

Genotoxicity

AGEs: ενεργοποίηση της, εξαρτωμένης από την χυμάση, Αγγειοτενσίνης II

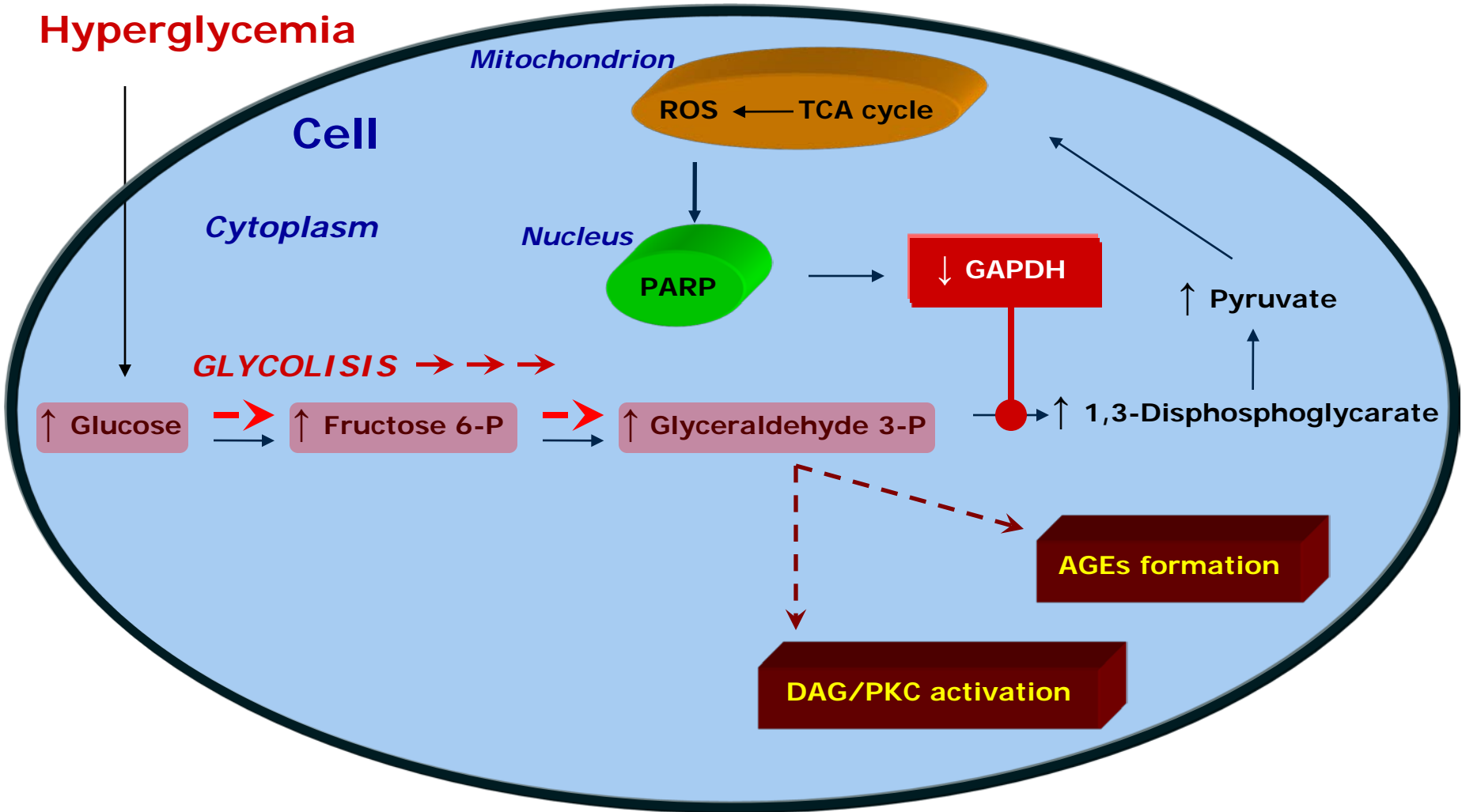


Διασύνδεση ανάμεσα στις αιμοδυναμικές και μεταβολικές οδούς



Μεταβολικοί οδοί υπεργλυκαιμικής βλάβης

Hyperglycemia



Ενεργοποίηση PKC

↑ Glyceraldehyde 3-P

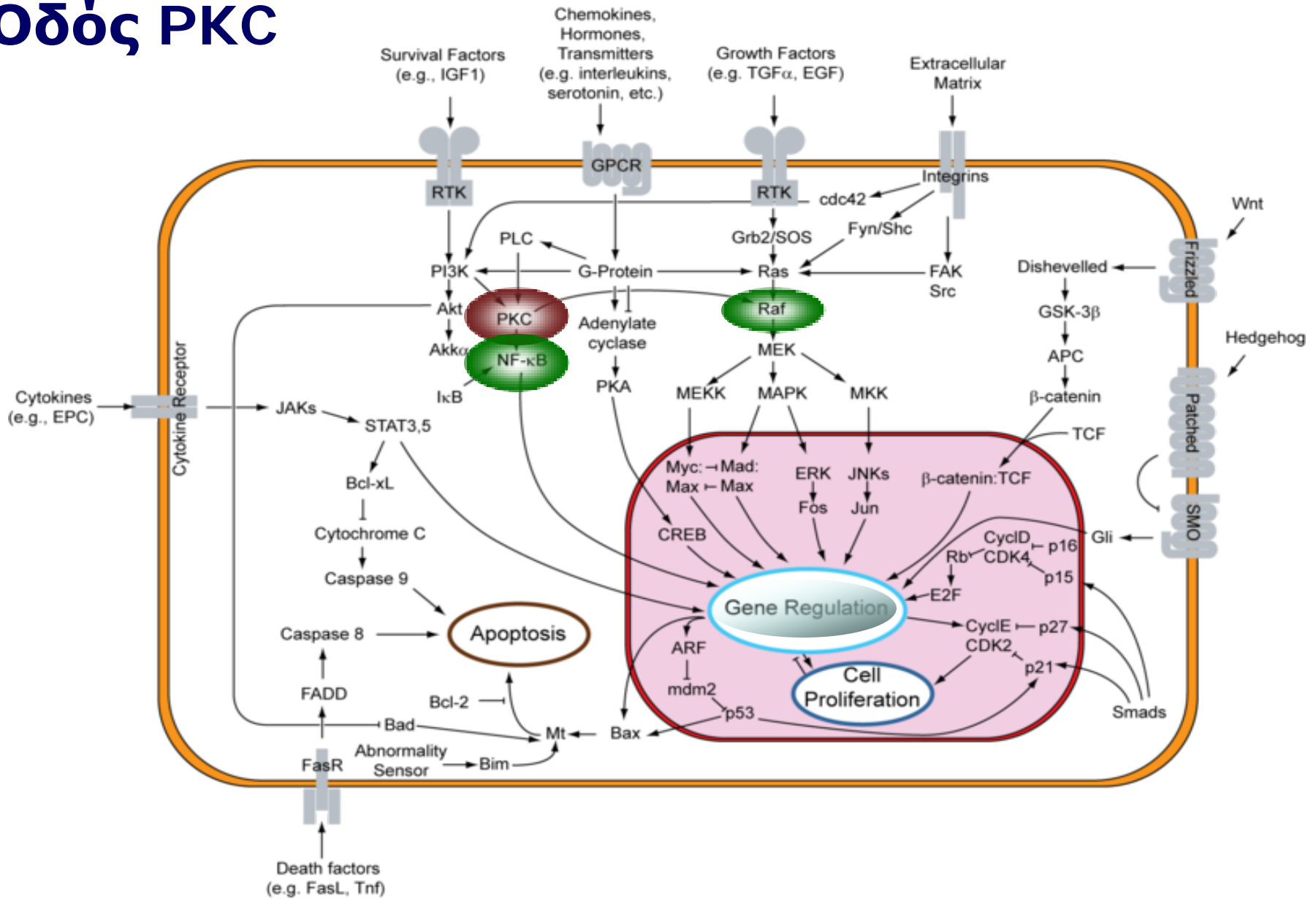


↑ DAG

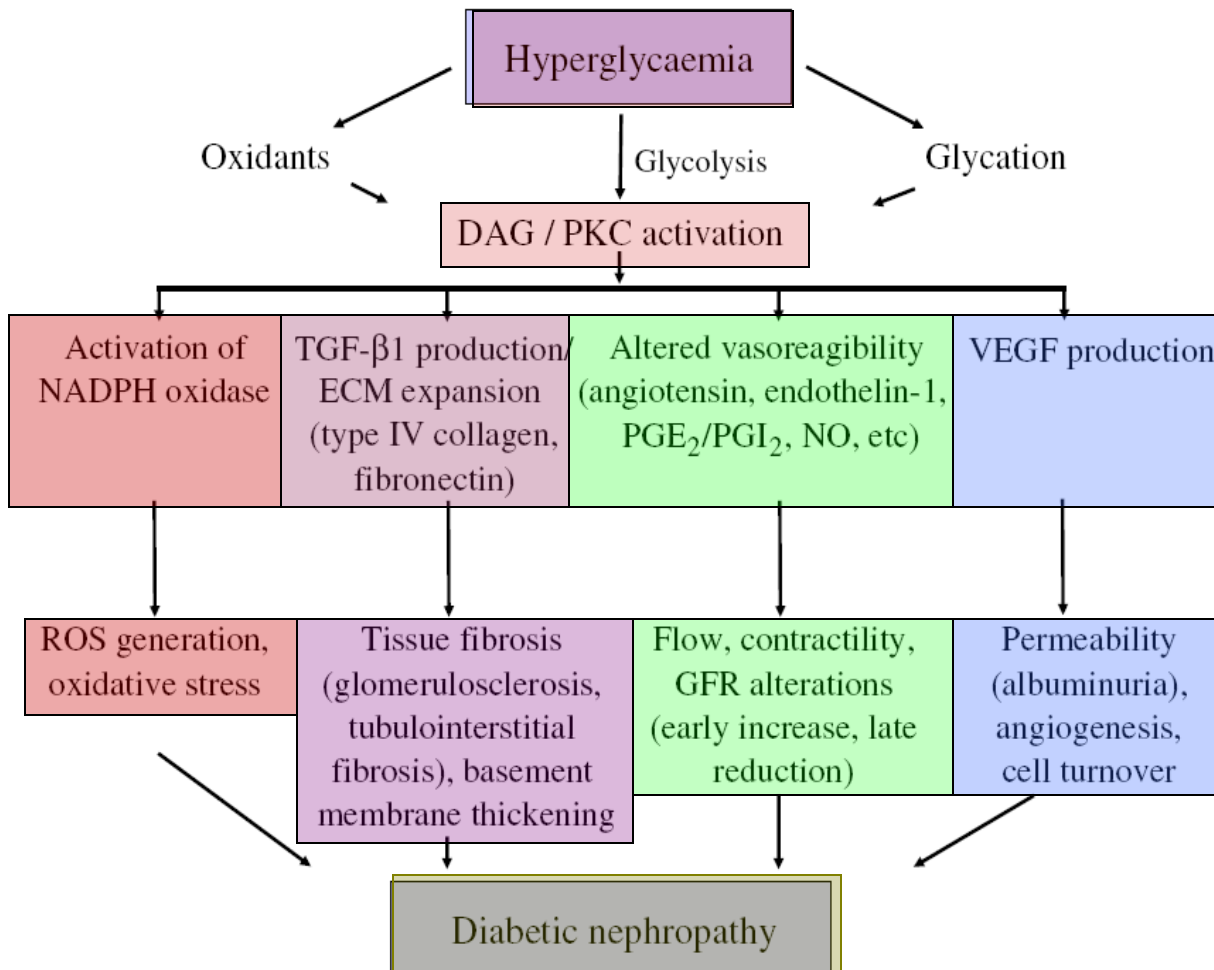


↑ PKC (α- και β1- isoforms)

Οδός PKC

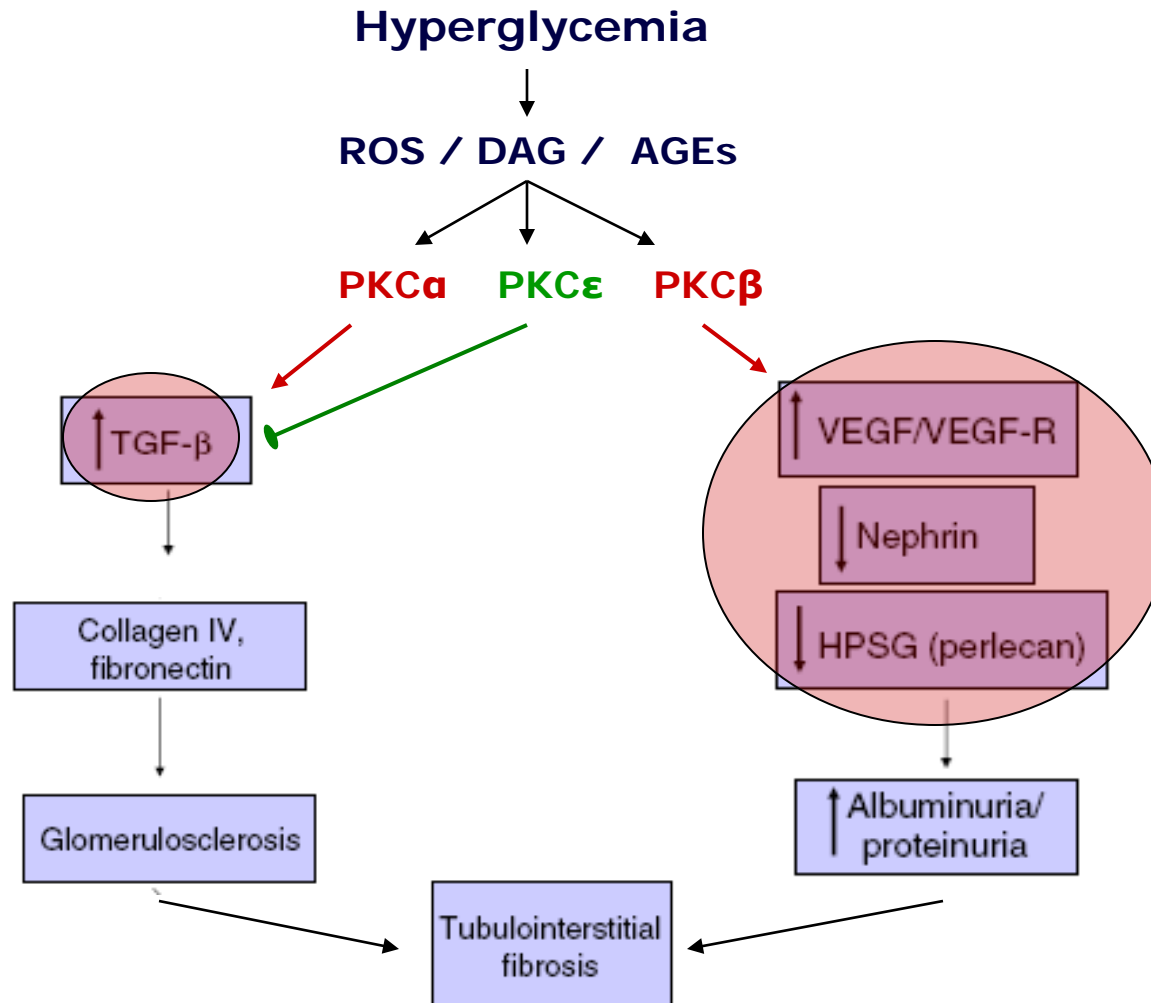


Protein kinase C στη διαβητική νεφροπάθεια

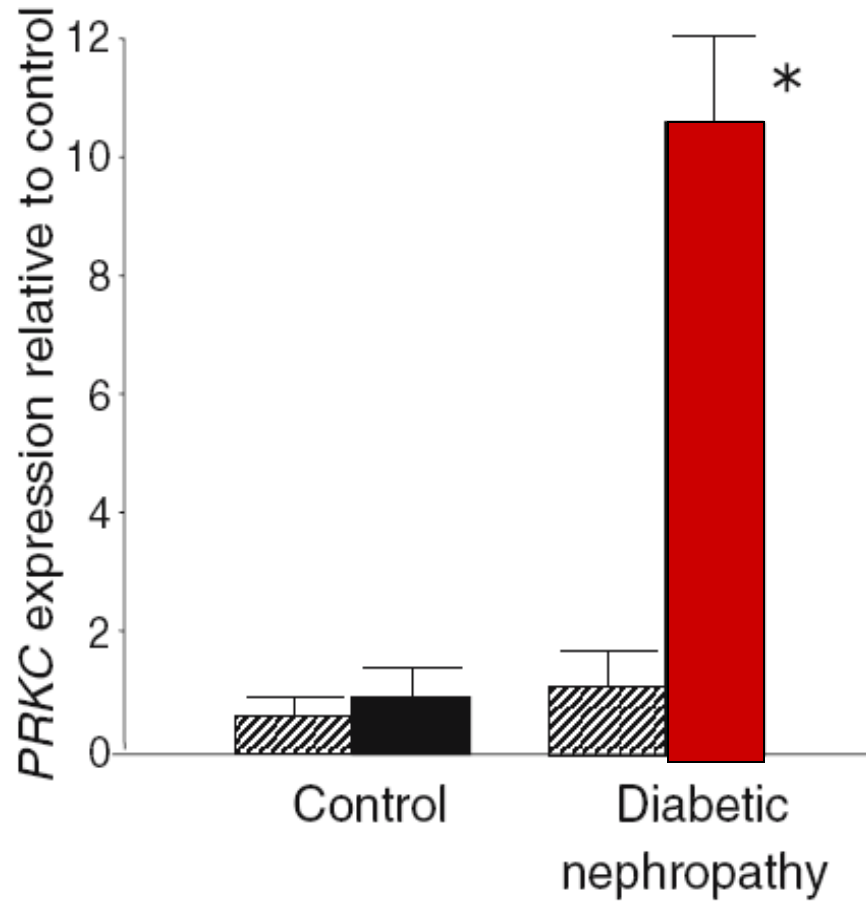


Diabetologia 52:765–775,2009 , J Clin Invest 1997;100:115-126, Science 1996;272:728-731, Circulation 2000;101:676-681, Diabetes 1993;42:118-126, Contrib Nephrol 1996;118:180-187, Pharmacological Research 2007;55:498-510.

Protein kinase C στη διαβητική νεφροπάθεια

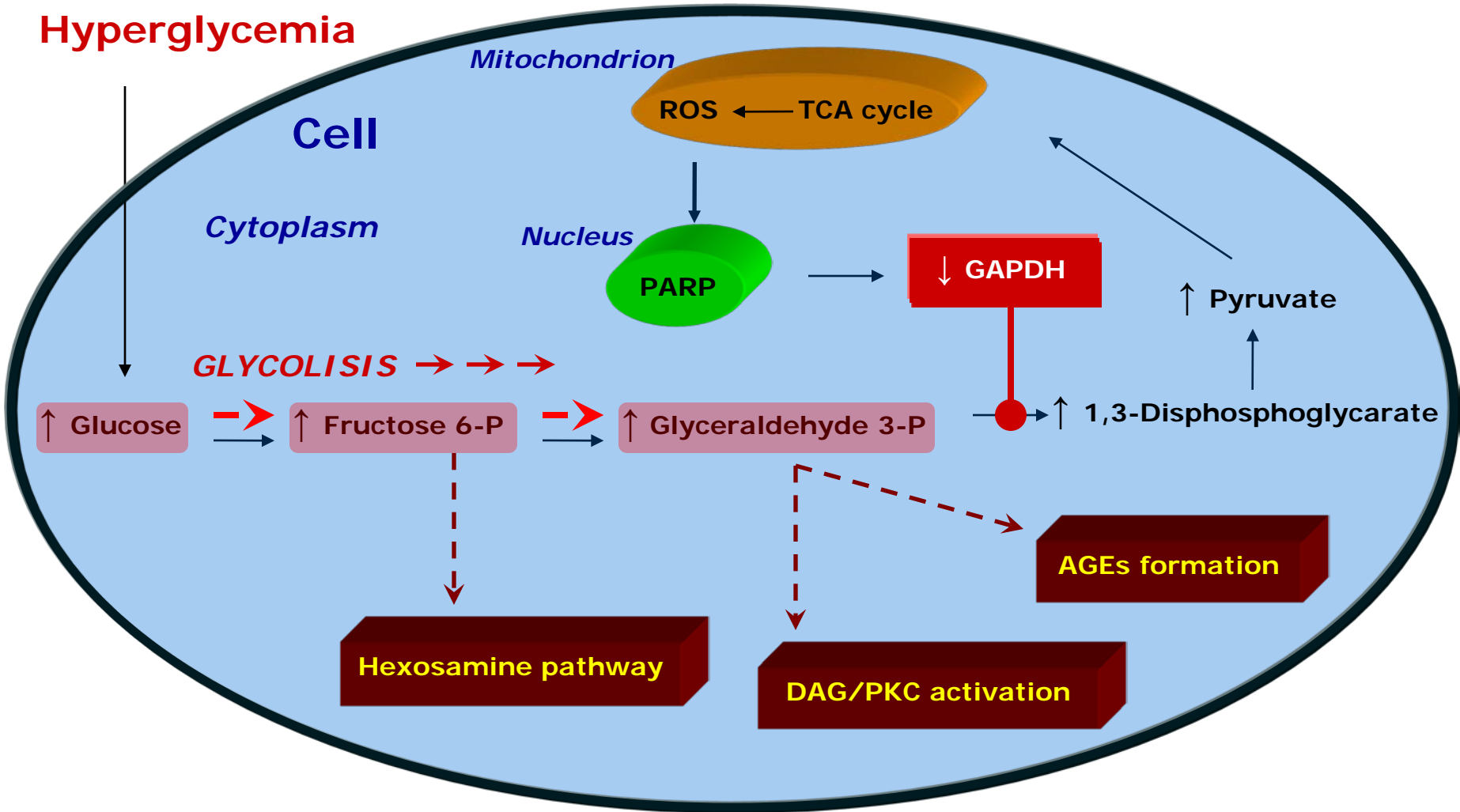


Αυξημένη μεταγραφή του γονιδίου της protein kinase C-β σε διαβητική νεφροπάθεια

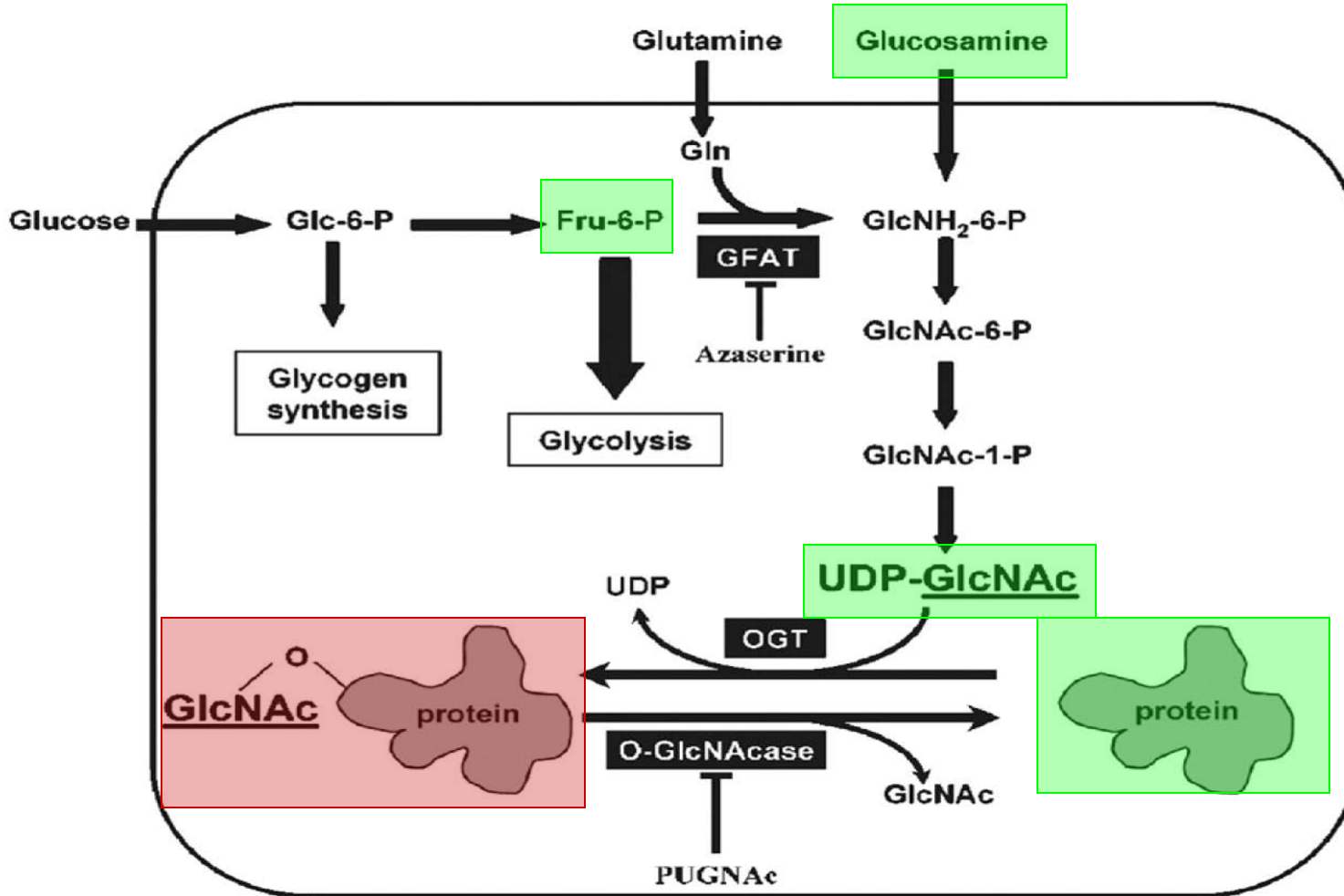


Μεταβολικοί οδοί υπεργλυκαιμικής βλάβης

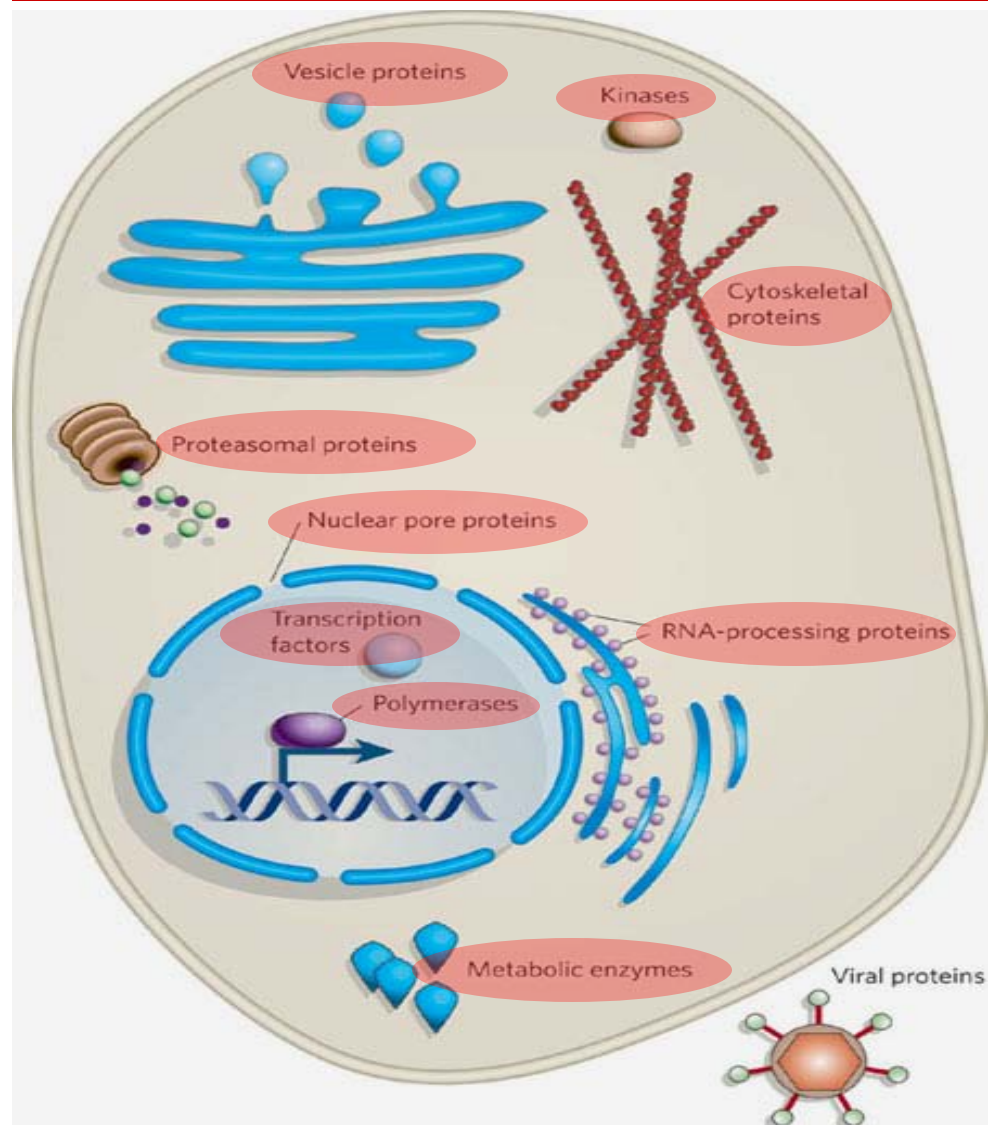
Hyperglycemia



Οδός εξοζαμίνης και πρωτεϊνική O-γλυκοζυλίωση

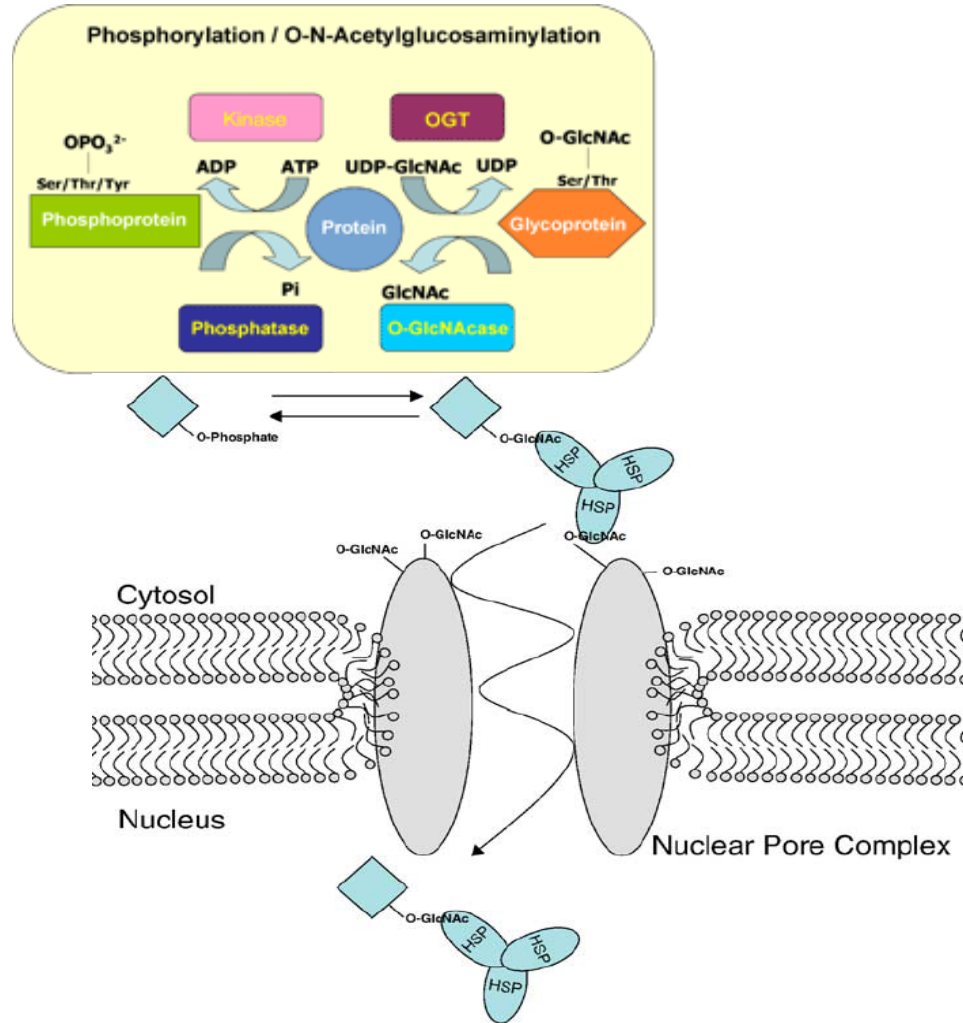


Μερικές από τις πρωτεΐνες που O-GlcNAcylated



J Biol Chem. 275(38):29179-82, 2000
Nature 446: 1017-1022, 2007

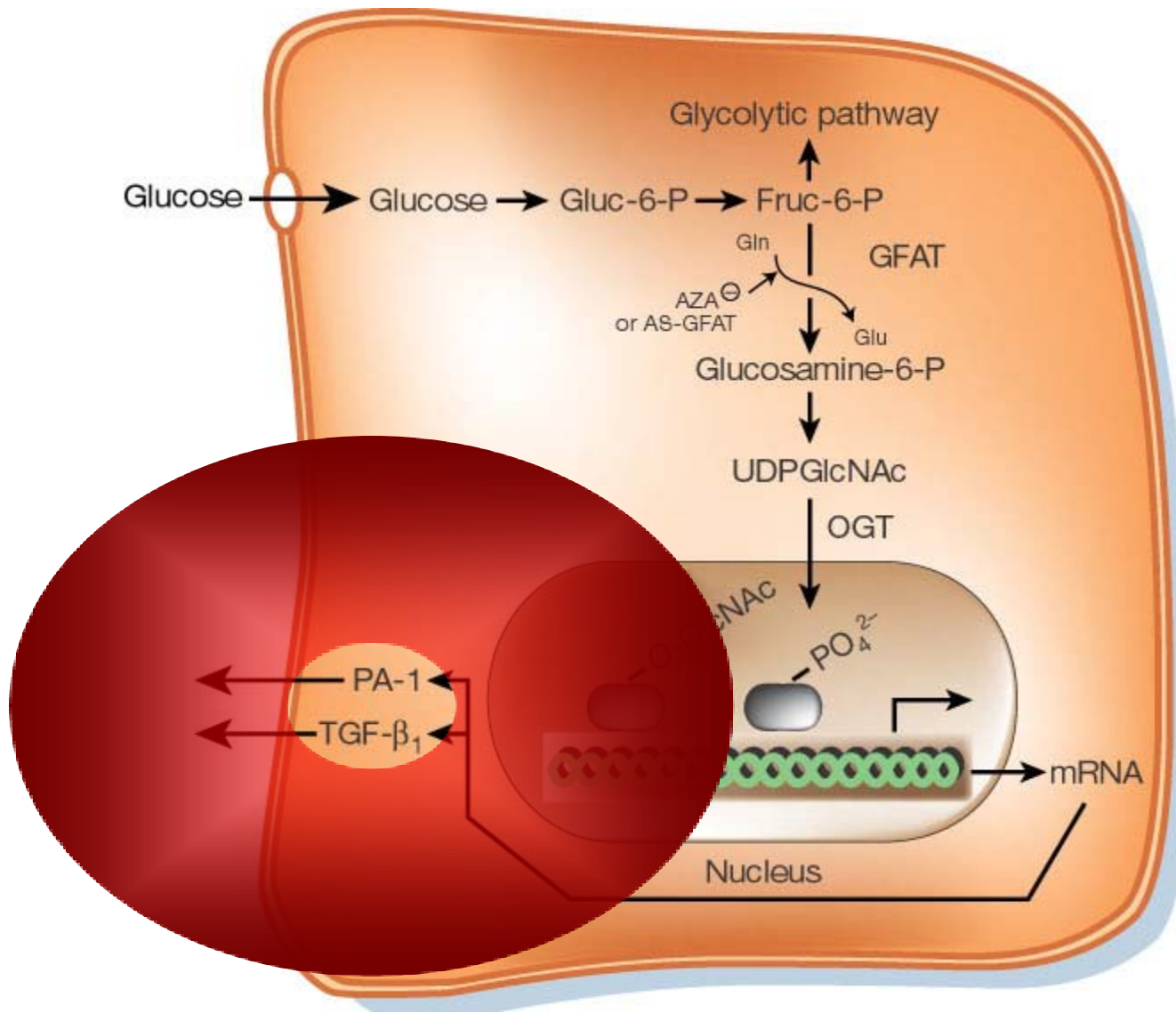
O-GlcNAc γλυκοζυλίωση: σήμα μεταφοράς των κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών μέσα στον πυρήνα?



Πρωτεΐνες που τροποποιούνται από O-GlcNAc

Category	Transcription Factors	Other	Metabolic enzymes	Viral proteins
Nuclear pore proteins (N)	Sp1			eNOS
	AP-1 (<i>c-fos</i> and <i>c-jun</i>) ^a			enolase ^a
	CTF ^a			glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase ^a
Chromatin	hepatocyte nuclear factor 1			phosphoglycerate kinase ^a
	<i>V-erbA</i>			pyruvate kinase ^a
Transcription factors	pancreas-specific transcription factor ^a			UDP-glucose pyrophosphorylase ^a
	serum response factor			glycogen synthase
	<i>c-Myc</i>			eukaryotic peptide chain initiation factor -2 α p67
	p53			OGT
	ER- α, β			CRMP-2
	β -catenin			ubiquitin carboxy hydrolase (UCH) L1
	NF- κ B			Glut-1
	ELF-1			Annexin 1 ^a
	PAX-6			nucleophosmin ^a
	enhancer factor 2D ^a			proteasome component C2
	human C1 transcription factor ^a			Q04323, UCH homolog ^a
	KIAA0144, Oct1 ^a			Sec23, human homolog
	Plakoglobin			Ran ^a
	YY1			peptidyl prolyl isomerase ^a
	PDX-1			Rho GDP-dissociation inhibitor 1 ^a
	CREB			phosphatase-2a inhibitor ^a
	RB			Gaba-receptor interacting protein-1 splice variants
	P107			SV-40 large T-antigen
				virion basic phosphoprotein
				NS26 rotavirus protein
				baculovirus gp41
				tegument protein
				HCMV UL32 (BPP)
				tegument protein

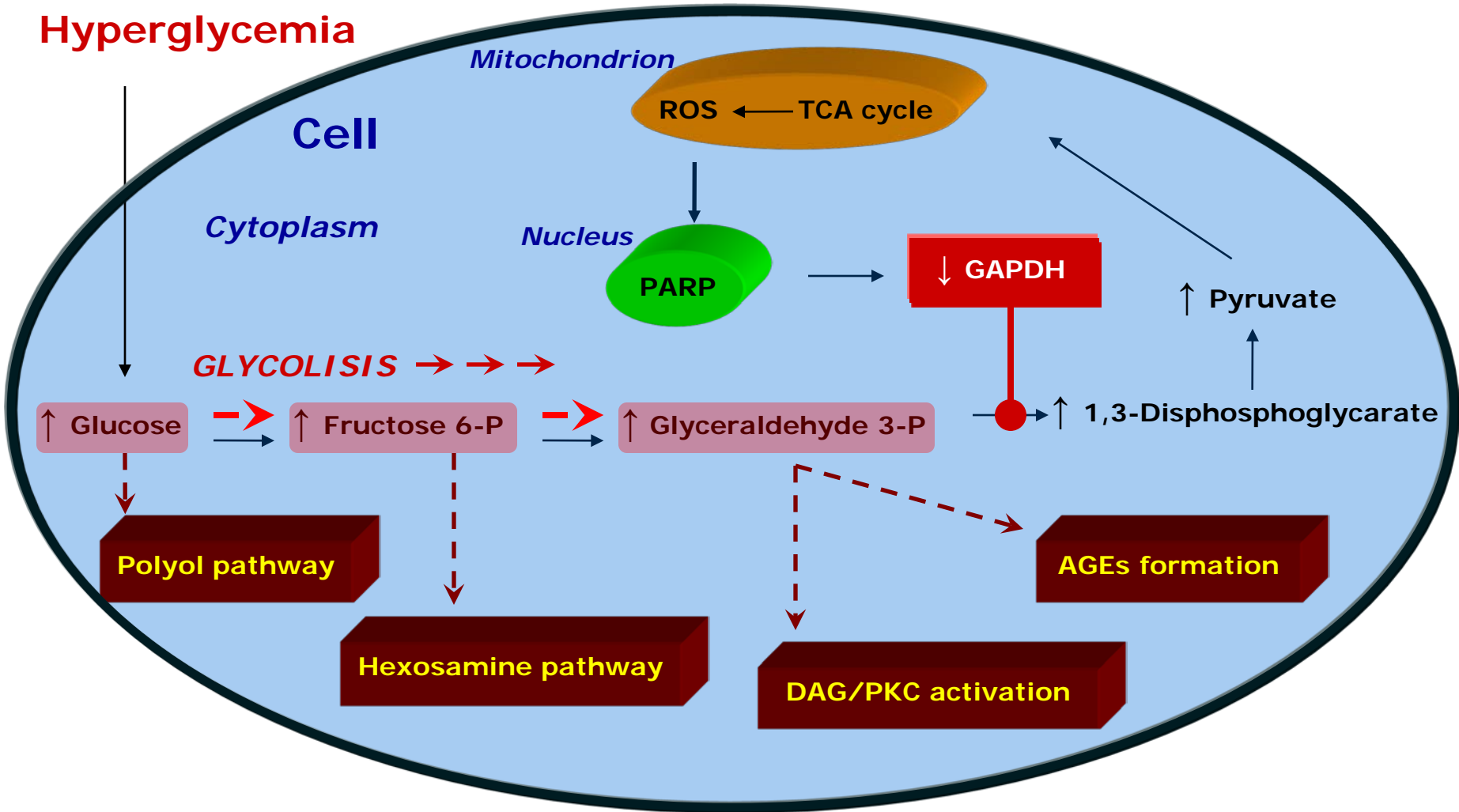
Μεταβολική οδός εξοζαμίνης



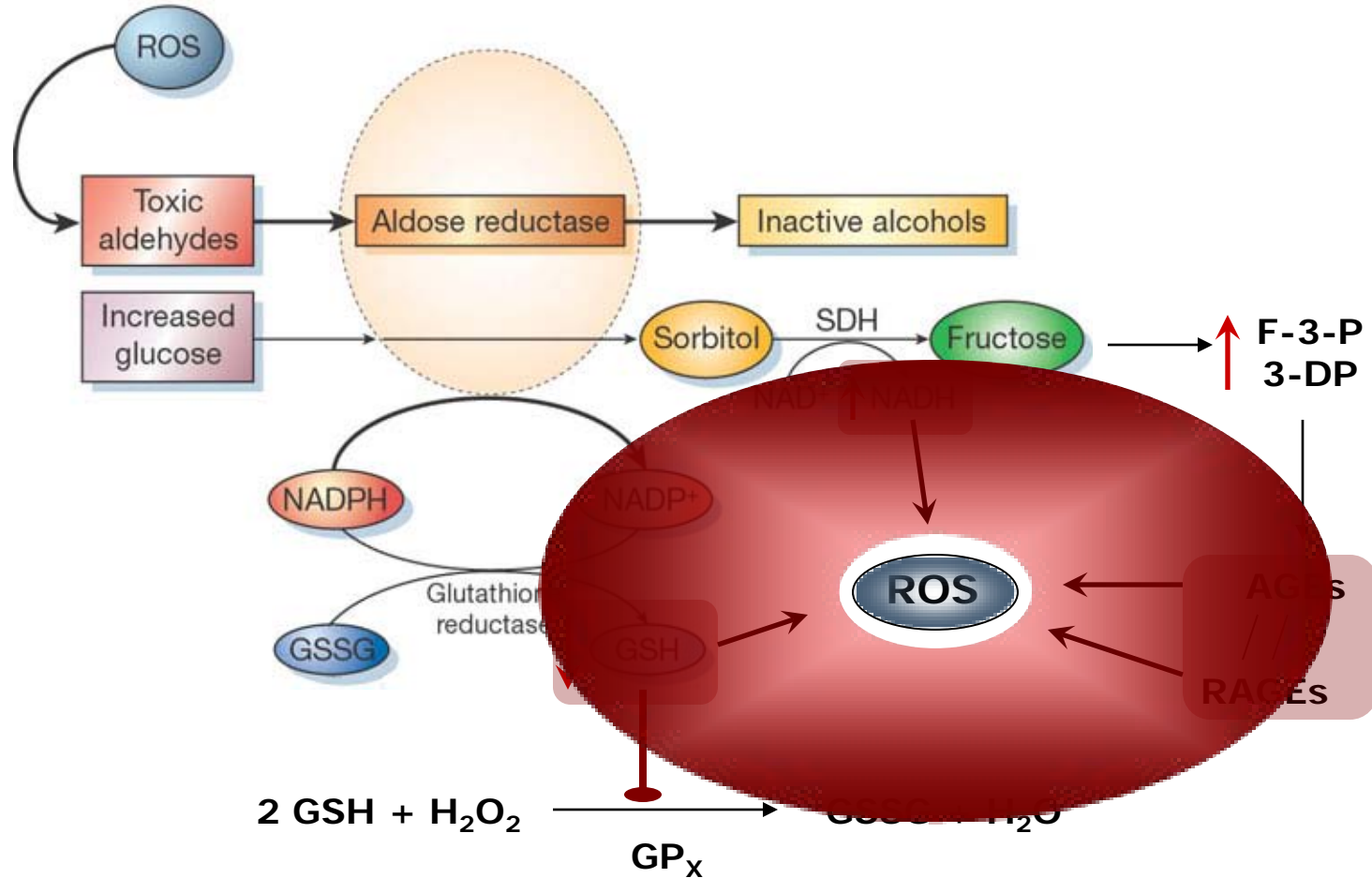
J Clin Invest 1998;101:160–169, J Biol Chem 1996;271:15237–15243,
FEBS Lett 2003;546:154–158, Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:12222–12226.

Μεταβολικοί οδοί υπεργλυκαιμικής βλάβης

Hyperglycemia

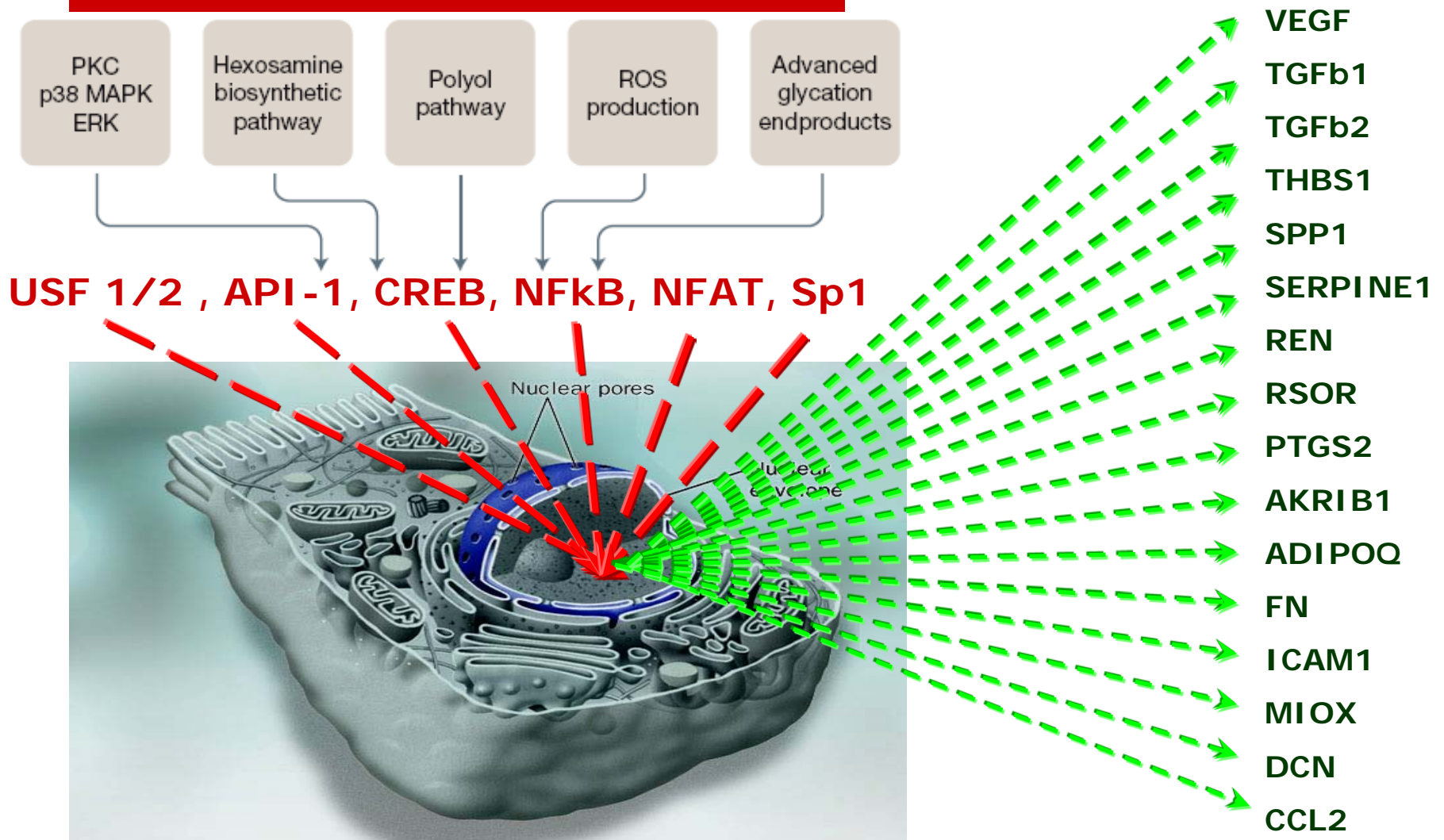


Οδός Πολυολών



Endocrine Reviews 2005;26:380–392, Diabetes 1984;33:196–199, APMIS 2007;115:81–103, J Am Soc Nephrol 2003;14:S233–S236.

Υπεργλυκαιμία: Χτύπημα στον πυρήνα !



TGF- β 1, VEGF

ICAM1, CCL2, MCP-1

CTGF, PDGF

Thrombospondin

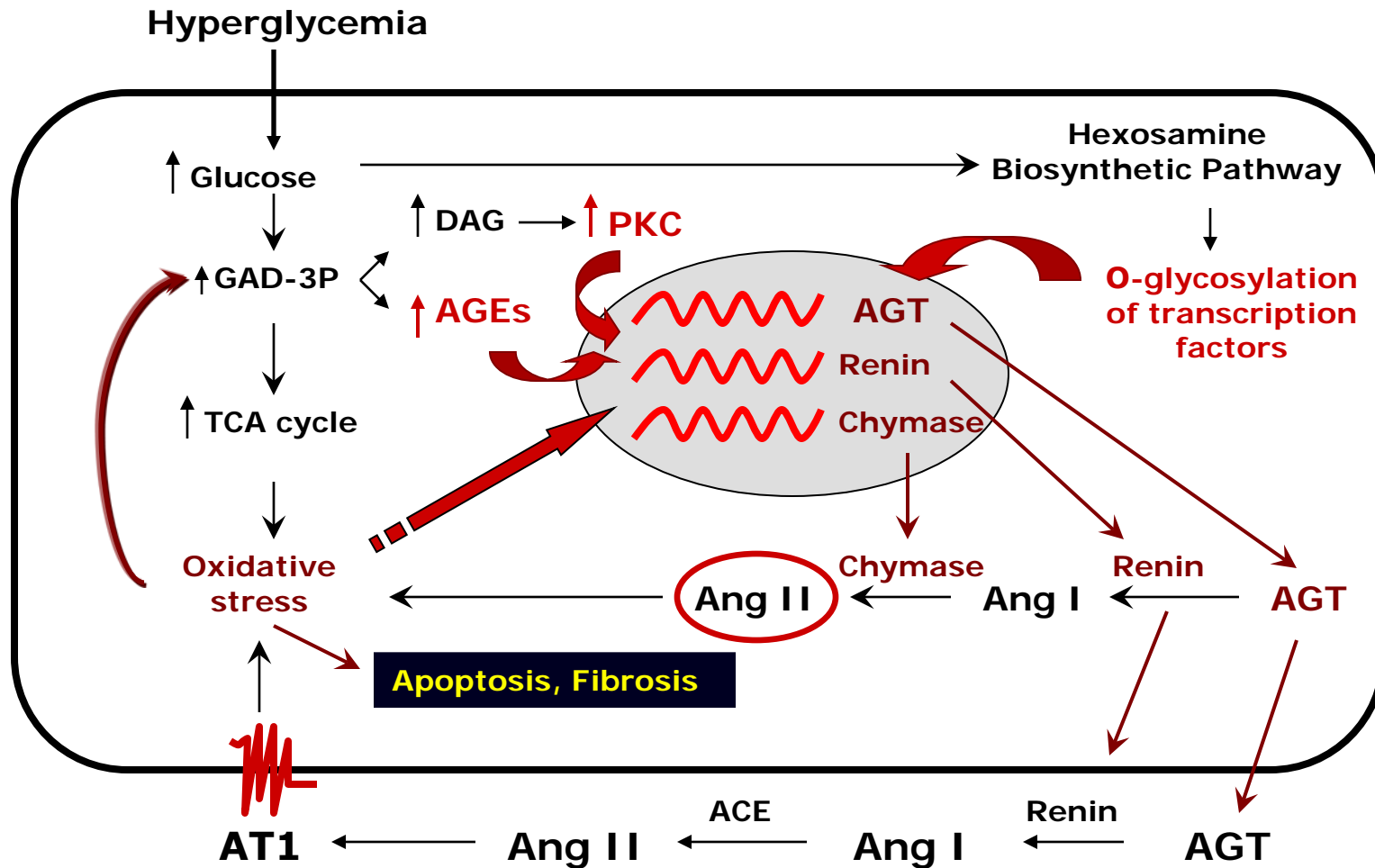
Osteopontin

PAI-1

Fibronectin

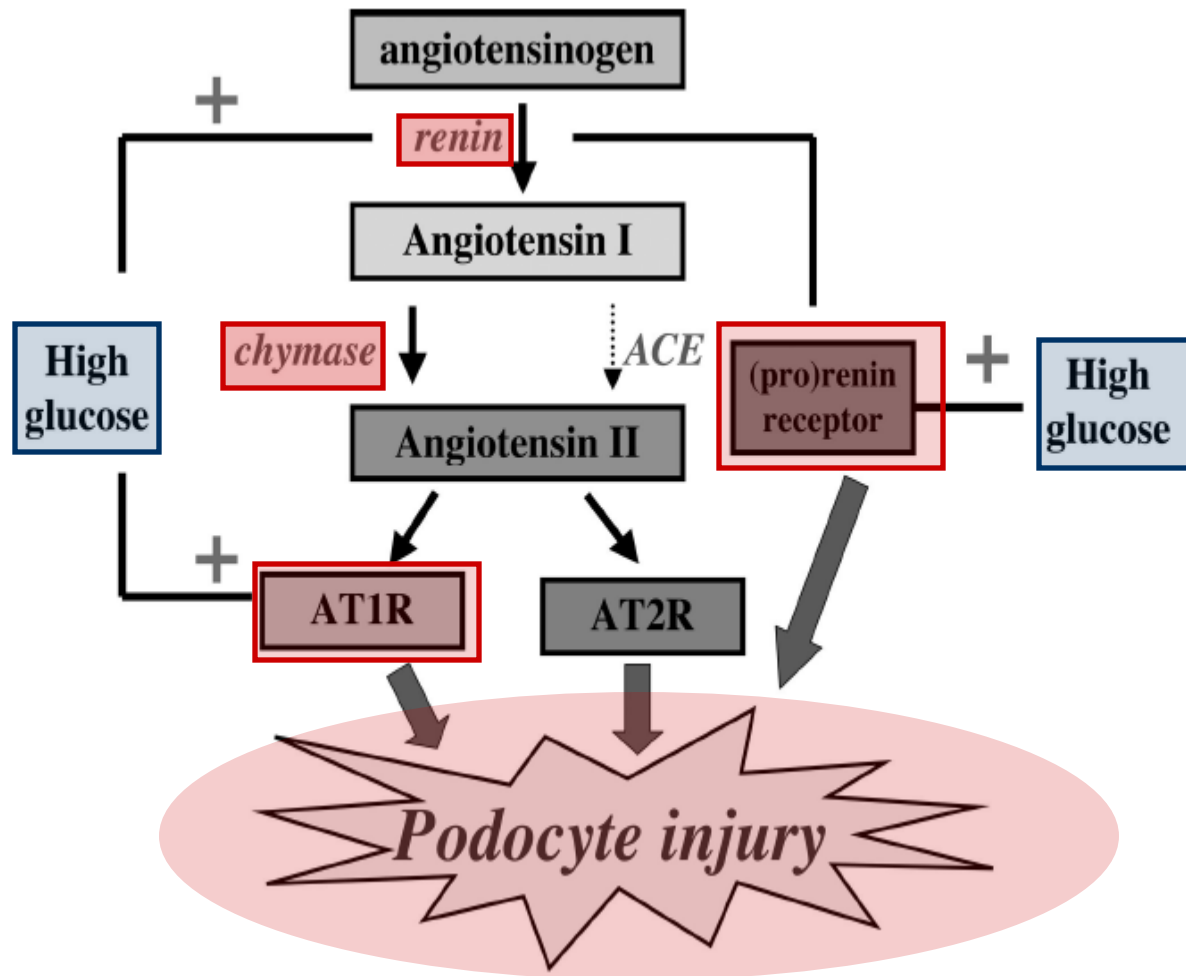
Extracellular matrix production, inflammation and glomerulosclerosis

Η υπεργλυκαιμία αυξάνει την ενδονεφρική παραγωγή της αγγειοτενσίνης II

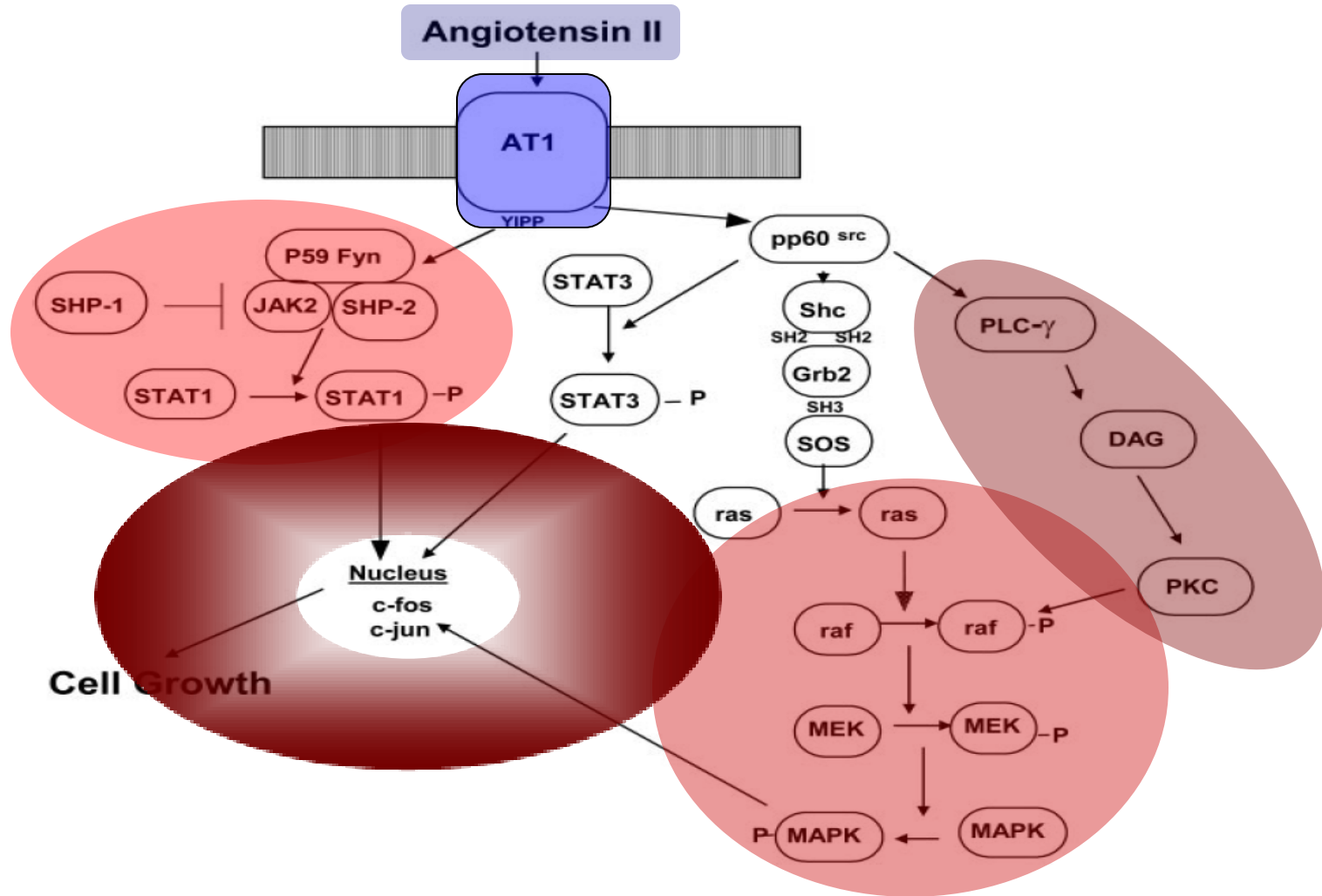


Am J Physiol Renal Physiol 294: F830–F839, 2008, Exp Biol Med 233:1035–1043, 2008, Pharmacol Rev 59:251–287, 2007, Diabetes 57:3297–3306, 2008, TRENDS in Endocrinology and Metabolism 18:208–214, 2007, Circulation 2006;113;1353–1360, Am J Physiol Renal Physiol 286: F1039–F1045, 2004, Endocrine Reviews 24(3):261–271, 2003

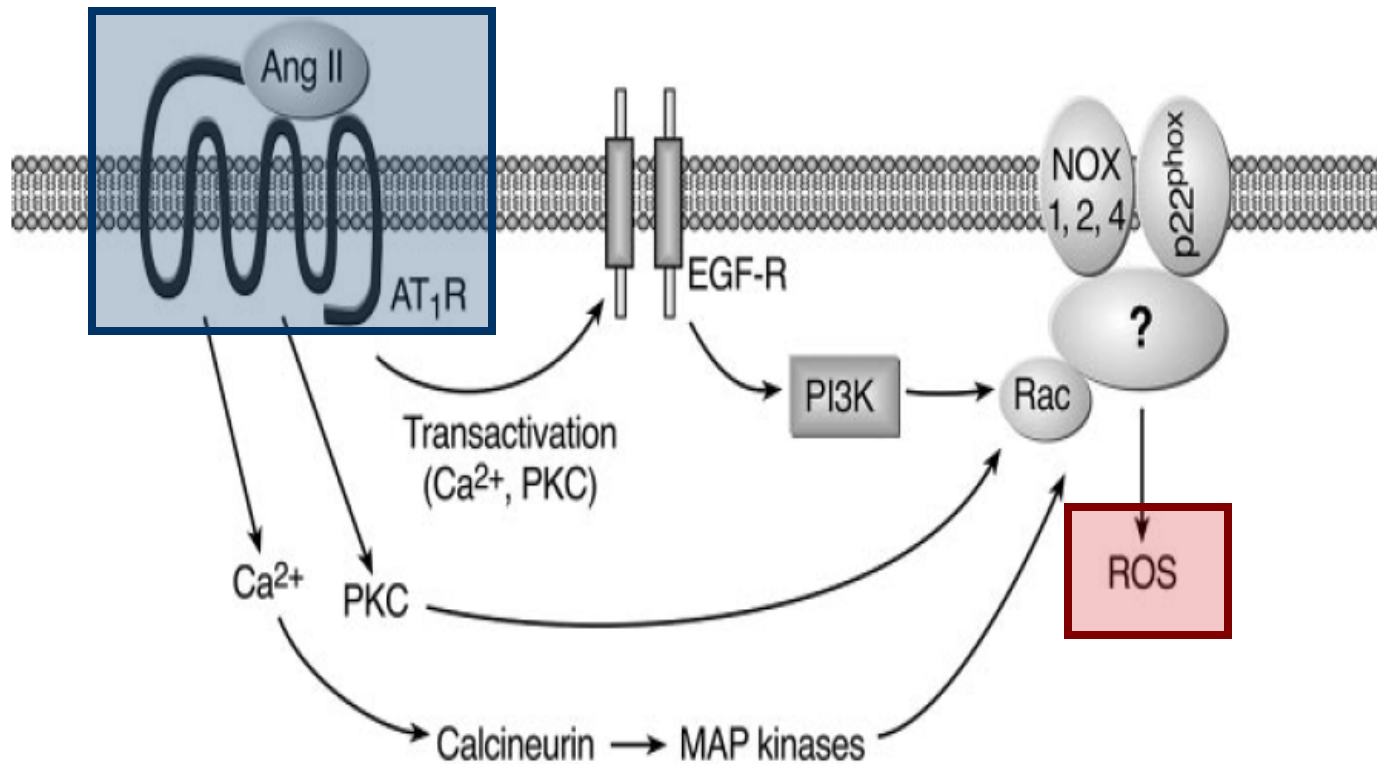
Η υπεργλυκαιμία προκαλεί ενεργοποίηση του τοπικού συστήματος αγγειοτενσίνης στα ποδοκύτταρα



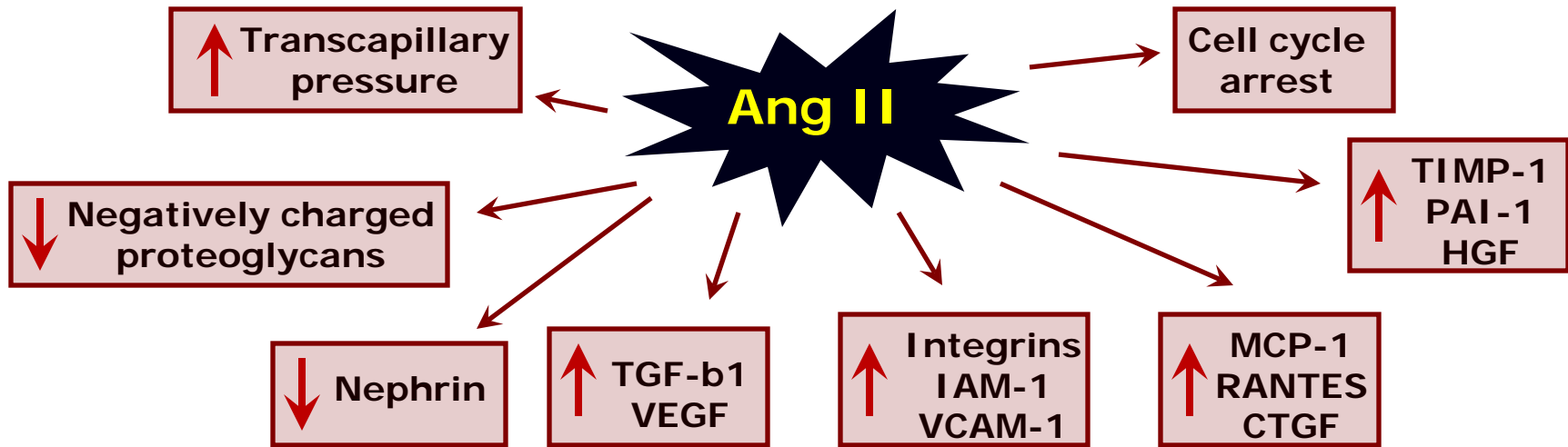
Σηματοδότες οδοί της Αγγειοτενσίνης II



Η Ang II προκαλεί ενεργοποίηση της NADPH οξειδάσης και παραγωγή ROS

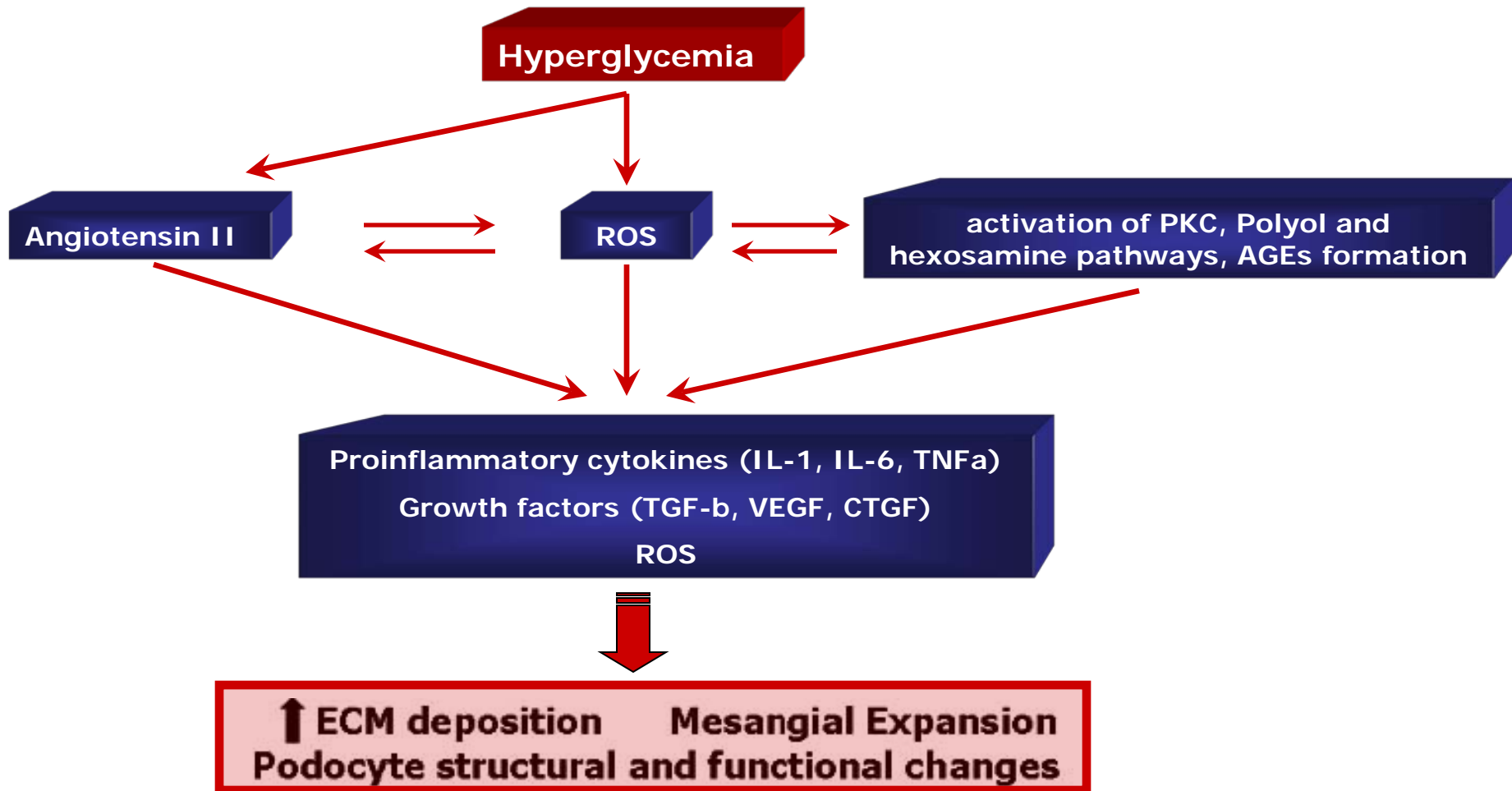


RAAS και Νεφρική Νόσος

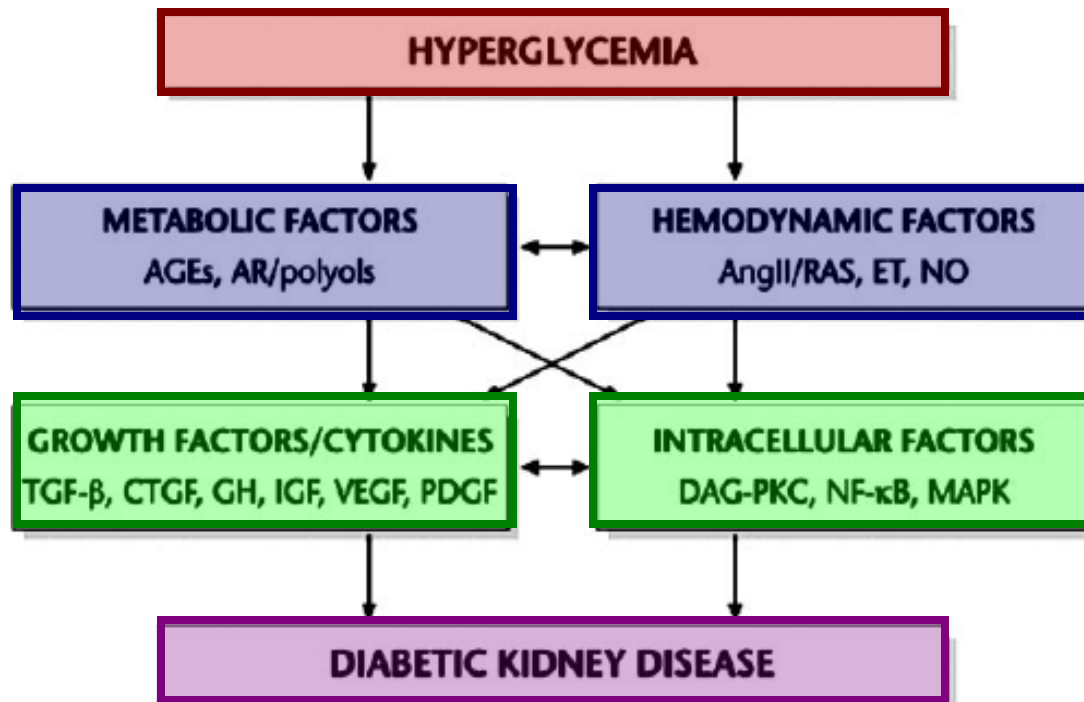


**Πρωτεϊνουρία – Φλεγμονή
Αυξητική δράση – Απόπτωση – Ίνωση**

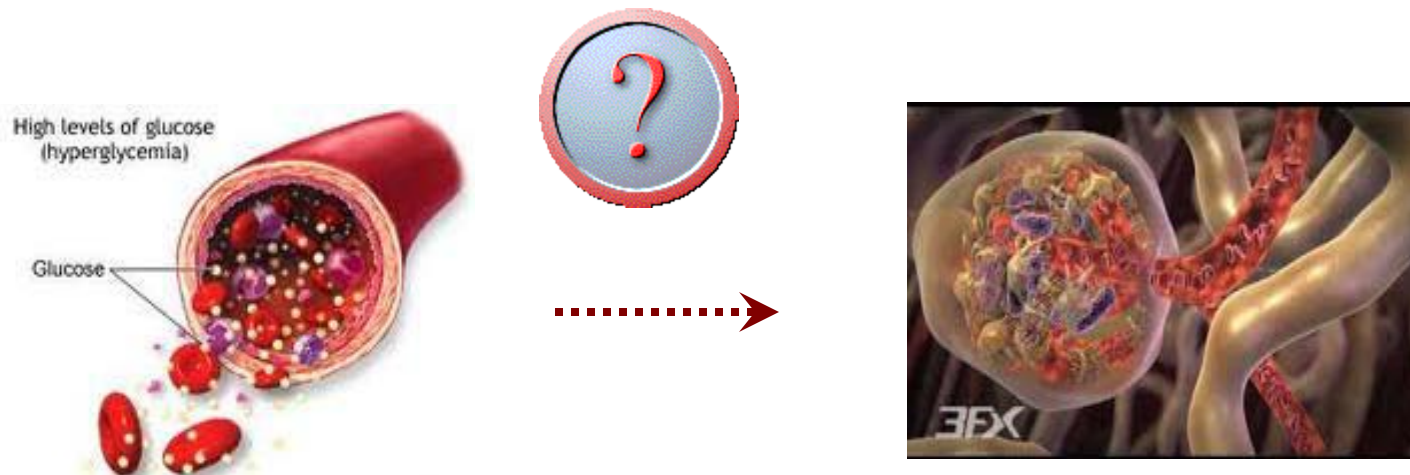
Μεταβολικοί οδοί παθογένεσης διαβητικής νεφροπάθειας



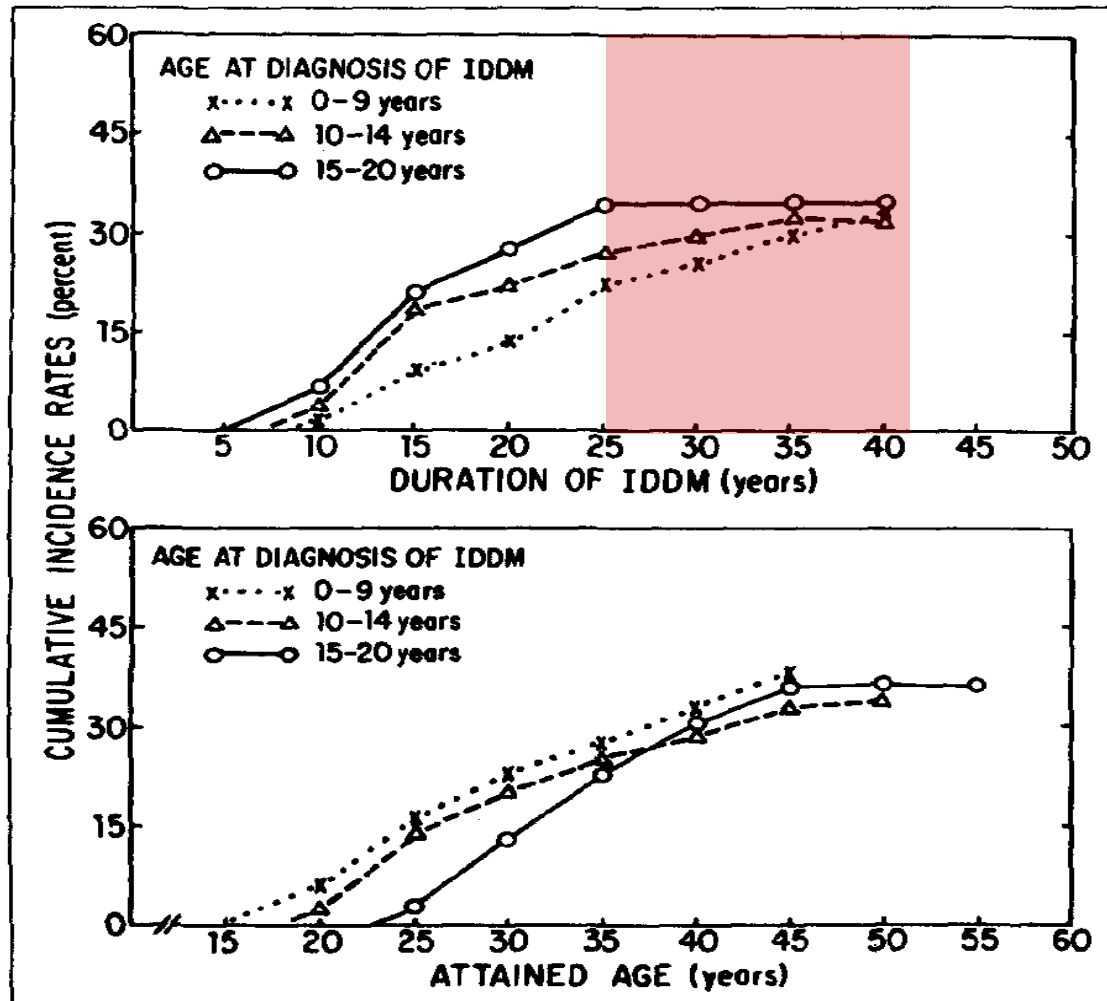
Αλληλεπίδραση μεταξύ μεταβολικών, αιμοδυναμικών, ενδοκυττάρων και αυξητικών παραγόντων



Η υπεργλυκαιμία από μόνη της δεν αρκεί για την εμφάνιση της διαβητικής νεφροπάθειας

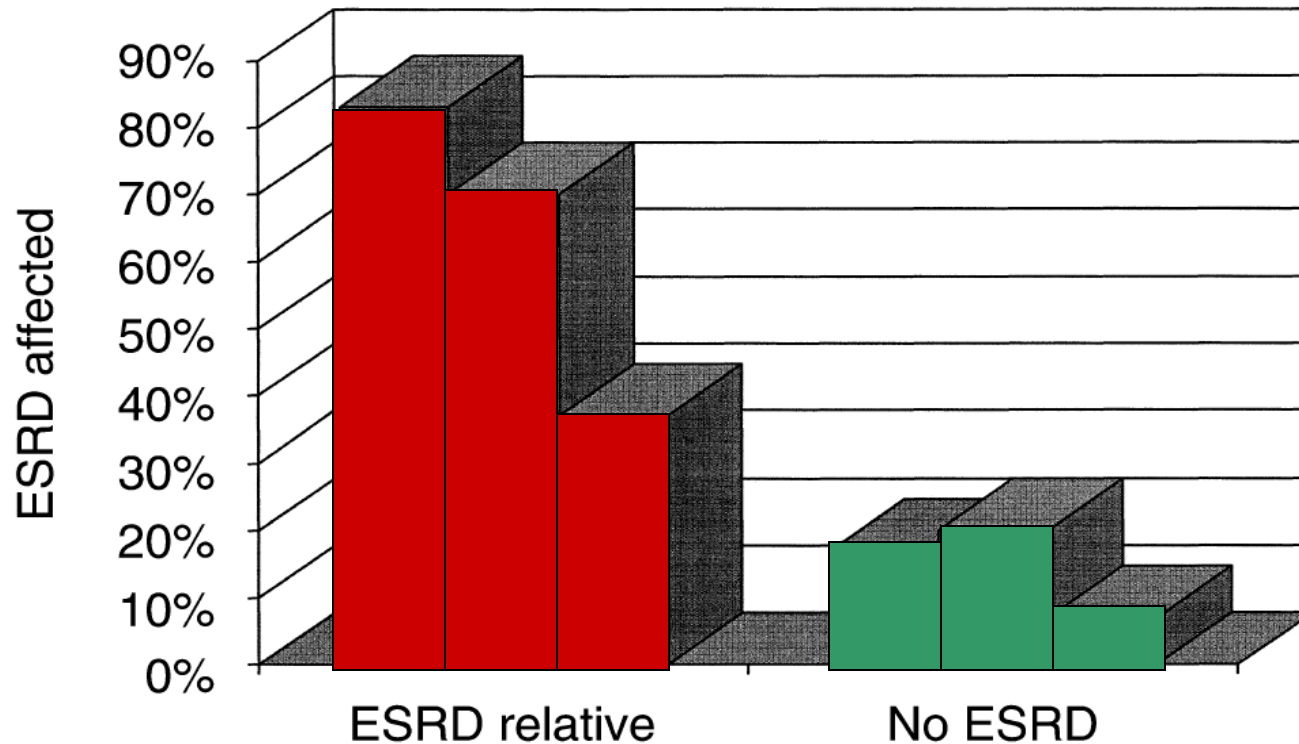


Η επίπτωση της ΔΝ αυξάνεται κατά τη διάρκεια των πρώτων 20-25 χρόνων από την έναρξη του διαβήτη και στη συνέχεια μηδενίζεται



Μόνο το 30%-40% των ασθενών με ΣΔ θα αναπτύξει τελικά ΔΝ και μάλιστα ανεξάρτητα της θεραπείας

Διαβητικοί με οικογενειακό ιστορικό είτε ΔΝ, είτε ΑΥ, είτε ΚΑΝ εμφανίζουν συχνότερα νεφρικές επιπλοκές, σε σχέση με τους διαβητικούς με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό



Επιλογή γονιδίων που ενέχονται στην παθογένεια της ΔΝ



MMP9, NPHS1, HSPG2, SELL, CNDP1, LAMNA, ELMO1

ACE, ANP, AGT

AKR1B1, GFPT2, SLC2A1, AGE

CCR5, IL1, IL6, IL1RN, TGFB, RANTES

APOE

NOS3, ENPP1, MnSOD

PPARG, TSC22, PRKCB, BDKRB2

P22phox, SLC12A3

Μέχρι σήμερα δεν έχει ταυτοποιηθεί ένα μόνο γονίδιο με καθοριστική επίδραση στην εμφάνιση της νόσου, αλλά μια ποικιλία από πολυμορφισμούς σε διάφορα γονίδια, με μικρότερη όμως επίδραση

Με τα υπάρχοντα εργαλεία, δυστυχώς δεν έχουμε καταφέρει να ανακαλύψουμε την κωδικοποιημένη εκείνη πληροφορία του γονιδιώματος που οδηγεί μια μερίδα διαβητικών ασθενών στη νεφρική ανεπάρκεια

Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΧΝΝ στον ΣΔ

Variable	Microalbuminuria (N events = 756)			Macroalbuminuria (N events = 219)			Creatinine clearance ≤60 ml/min per 1.73 m ² (N events = 584)			Doubling of plasma creatinine (N events = 58)		
	Order entered	HR (95% CI)	P	Order entered	HR (95% CI)	P	Order entered	HR (95% CI)	P	Order entered	HR (95% CI)	P
Age at diagnosis (per 5 years)	—	1.01 (0.97–1.06)	0.58	—	1.02 (0.94–1.12)	0.59	—	2.15 (1.98–2.34)	<0.0001	—	0.91 (0.77–1.07)	0.25
Sex (male)	—	1.18 (1.01–1.39)	0.041	—	1.47 (1.06–2.02)	0.020	—	0.550 (0.424–0.715)	<0.0001	—	0.87 (0.51–1.48)	0.61
Ethnicity	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
White Caucasian	—	1	—	—	1	—	—	1	—	—	1	—
Afro-Caribbean	—	1.21 (0.89–1.65)	0.22	—	1.05 (0.59–1.86)	0.87	—	1.26 (0.91–1.76)	0.17	—	0.40 (0.10–1.68)	0.21
Indian Asian	—	2.02 (1.59–2.60)	<0.0001	—	2.07 (1.36–3.15)	0.00066	—	1.93 (1.38–2.72)	0.00015	—	1.51 (0.59–3.90)	0.39
Urinary albumin (per 20 mg/l)	3	1.004 (1.002–1.007)	0.00066	1	1.009 (1.005–1.012)	<0.0001	5	1.009 (1.002–1.015)	0.0075	—	—	—
Plasma creatinine (per 10 μmol/l)	—	—	—	8	1.087 (1.005–1.175)	0.038	2	1.34 (1.28–1.40)	<0.0001	—	—	—
Smoking status (ever)	9	1.20 (1.01–1.42)	0.036	—	—	—	7	1.25 (1.03–1.52)	0.022	—	—	—
Waist (cm)	7	1.010 (1.004–1.016)	0.00042	4	1.016 (1.006–1.026)	0.0019	1	0.95 (0.94–0.96)	<0.0001	—	—	—
Height (cm)	—	—	—	—	—	—	3	1.05 (1.036–1.072)	<0.0001	—	—	—
Systolic blood pressure (per 10 mmHg)	1	1.15 (1.11–1.20)	<0.0001	3	1.15 (1.07–1.24)	0.00019	4	1.107 (1.06–1.16)	0.000012	1	1.39 (1.23–1.57)	<0.0001
A1C (%)	6	1.08 (1.03–1.12)	0.00031	6	1.10 (1.02–1.18)	0.011	—	—	—	—	—	—
LDL cholesterol (mmol/l)	—	—	—	7	1.17 (1.02–1.33)	0.022	—	—	—	—	—	—
HDL cholesterol (mmol/l)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	2.78 (1.01–7.68)	0.049
Plasma triglycerides (mmol/l)*	2	1.09 (1.04–1.14)	<0.0001	2	1.15 (1.09–1.21)	<0.0001	—	—	—	—	—	—
White cell count (10 ⁹ /l)	5	1.06 (1.02–1.10)	0.0012	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Previous retinopathy	8	1.25 (1.05–1.49)	0.012	—	—	—	7	1.255 (1.020–1.544)	0.032	—	—	—
Previous sensory neuropathy	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	1.84 (1.03–3.30)	0.039
Previous CVD	4	1.46 (1.23–1.73)	<0.0001	5	1.58 (1.16–2.15)	0.0041	—	—	—	—	—	—

Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΧΝΝ στον ΣΔ

the Swedish National Diabetes Register (NDR)

Variables	Albuminuria (Micro- or macroalbuminuria)			Glomerular filtration rate (MDRD) <60 mL/min/1.73 m ²			Creatinine clearance (Cockcroft–Gault) <60 mL/min		
	OR (95% CI)	Wald X ² (order)	P-value	OR (95% CI)	Wald X ² (order)	P-value	OR (95% CI)	Wald X ² (order)	P-value
Systolic blood pressure (mmHg)	1.25 (1.15–1.37)	27.0 (1)	<0.001	1.18 (1.06–1.31)	8.8 (6)	0.003			
HbA1c (DCCT, %)	1.23 (1.13–1.33)	23.9 (2)	<0.001						
Age (years)	1.27 (1.16–1.40)	26.1 (3)	<0.001	2.00 (1.75–2.28)	101 (1)	<0.001	4.26 (3.38–5.38)	151 (1)	<0.001
Female sex	0.65 (0.55–0.79)	20.5 (5)	<0.001	4.03 (2.97–5.48)	79.5 (4)	<0.001	6.23 (4.08–9.52)	71.5 (3)	<0.001
Smoker (%)	1.50 (1.21–1.86)	13.7 (6)	<0.001						
BMI (kg/m ²)	1.13 (1.04–1.24)	7.4 (7)	0.0064	1.19 (1.06–1.33)	9.1 (5)	0.0026	0.34 (0.27–0.42)	105 (2)	<0.001
Triglycerides (mmol/L)	1.12 (1.02–1.22)	5.8 (8)	0.016	1.20 (1.07–1.34)	10.3 (2)	0.0013	1.39 (1.19–1.61)	17.9 (5)	<0.001
HDL cholesterol (mmol/L)	0.90 (0.82–0.99)	4.0 (4)	0.045						
Creatinine (μmol/L)				2.11 (1.80–2.46)	86.9 (3)	<0.001	2.05 (1.65–2.55)	41.8 (4)	<0.001
Pulse pressure (mmHg)							1.31 (1.09–1.58)	8.4 (6)	0.004

Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΧΝΝ στον ΣΔ

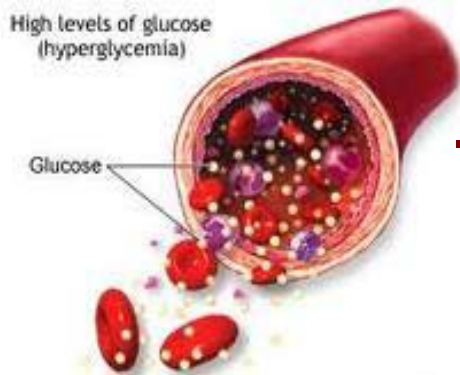
the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15)

	eGFR <60 versus ≥60 (reference)		Micro/macroalbuminuria versus normoalbuminuria (reference)	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Age (per years)	1.08 (1.06–1.10)	0.000	1.01 (1.00–1.02)	0.170
Male	0.89 (0.68–1.17)	0.386	1.31 (1.09–1.57)	0.004
BMI (per kg/m ²)	1.03 (0.99–1.06)	0.078	1.06 (1.03–1.08)	0.000
Duration of diabetes (per years)	1.02 (1.00–1.03)	0.037	1.00 (0.99–1.02)	0.504
A1C (per %)	0.79 (0.70–0.89)	0.000	1.26 (1.16–1.36)	0.000
Hypertension	1.46 (1.16–1.86)	0.002	2.12 (1.77–2.53)	0.000
Hyperlipidaemia	1.47 (1.15–1.86)	0.002	1.09 (0.91–1.31)	0.338
Smoking versus never	0.77 (0.62–0.97)	0.030	1.16 (0.95–1.42)	0.158
CVD	1.87 (1.37–2.55)	0.000	1.69 (1.29–2.29)	0.000
Retinopathy versus none				
simple	1.47 (1.11–1.91)	0.151	2.10 (1.72–2.56)	0.000
proliferative	2.11 (1.46–3.05)	0.000	3.72 (2.79–4.96)	0.000
Neuropathy (%)	1.17 (0.92–1.56)	0.174	1.45 (1.18–1.79)	0.000
Nephropathy versus normoalbuminuria			N.A.	N.A.
Microalbuminuria	1.01 (0.83–1.45)	0.506		
Macroalbuminuria	5.56 (4.00–7.76)	0.000		
eGFR <60 versus ≥60	N.A.	N.A.	1.91 (1.52–2.40)	0.000

Αρτηριακή Υπέρταση
Υπερλιπιδαιμία
Παχυσαρκία
Κάπνισμα

High levels of glucose
(hyperglycemia)

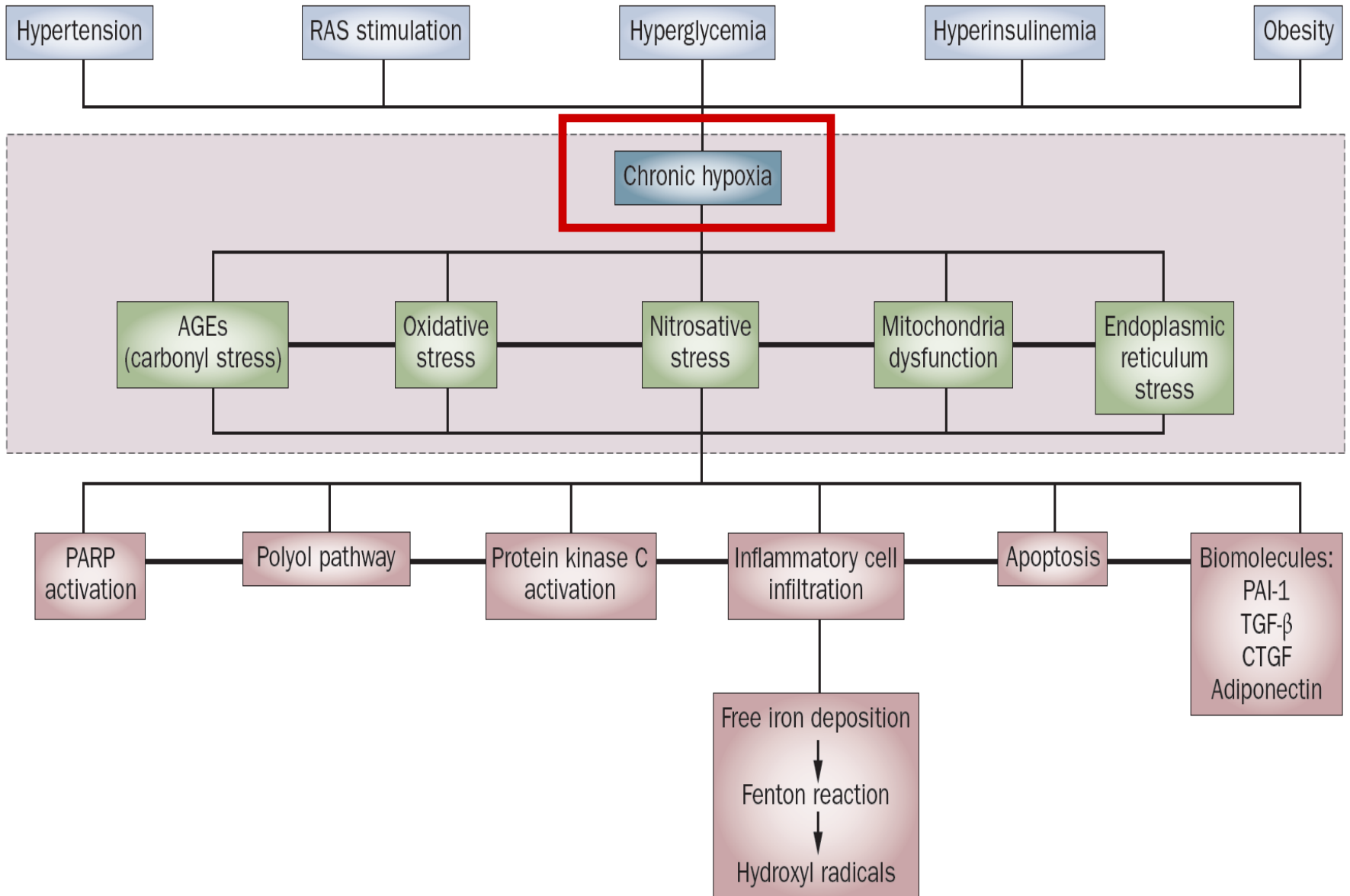
Glucose



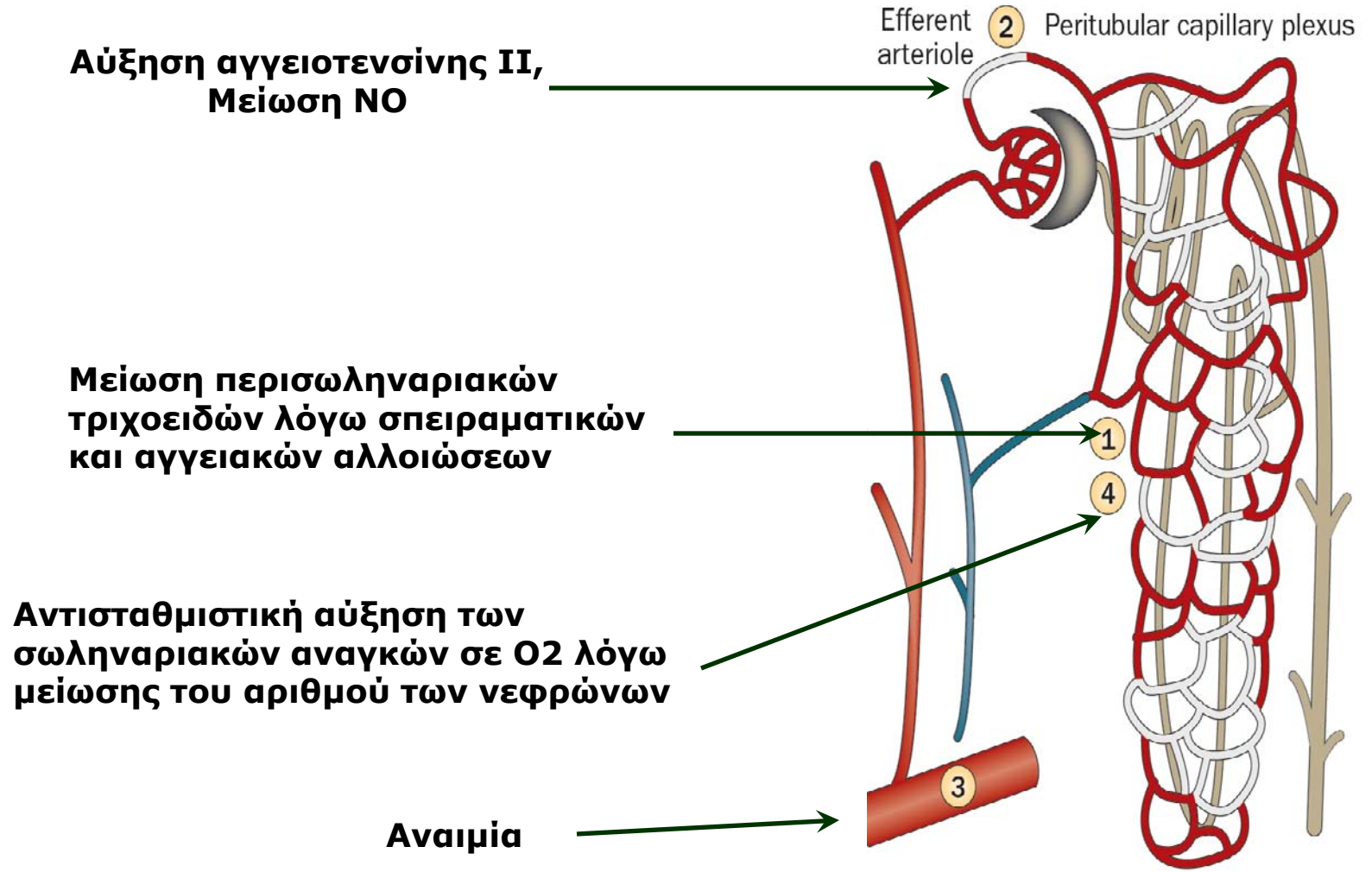
Γενετική Προδιάθεση



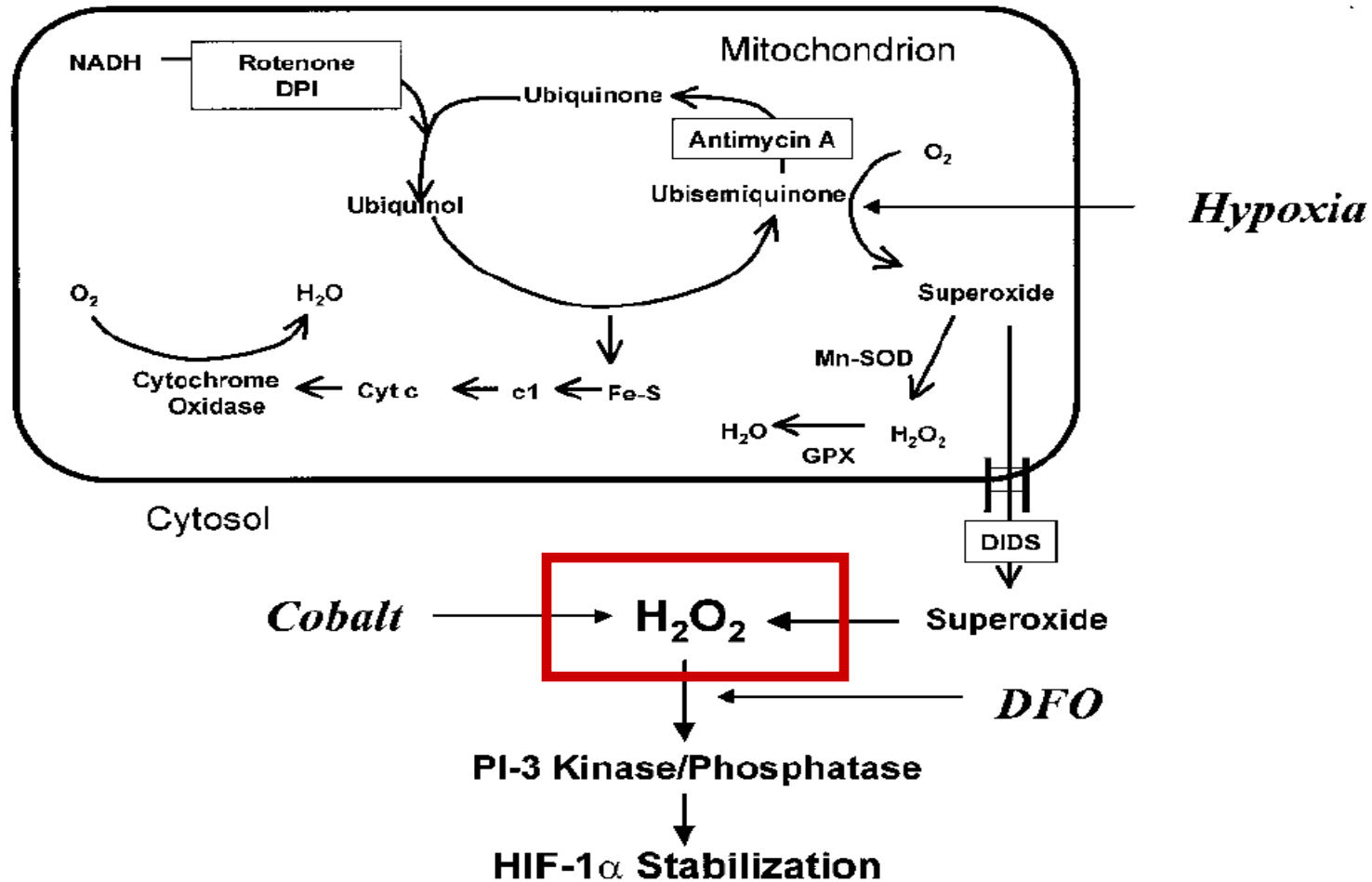
Διαβητική Νεφροπάθεια



Υποξία στη Διαβητική Νεφροπάθεια



Η υποξία οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ROS



Υπεργλυκαιμία - Αρτηριακή υπέρταση – Παχυσαρκία – Υπερλιπιδαιμία - Κάπνισμα

Υποξία

Angiotensin II

ROS

activation of PKC, Polyol and hexosamine pathways, AGEs formation

Proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF α)

Growth factors (TGF- β , VEGF, CTGF)

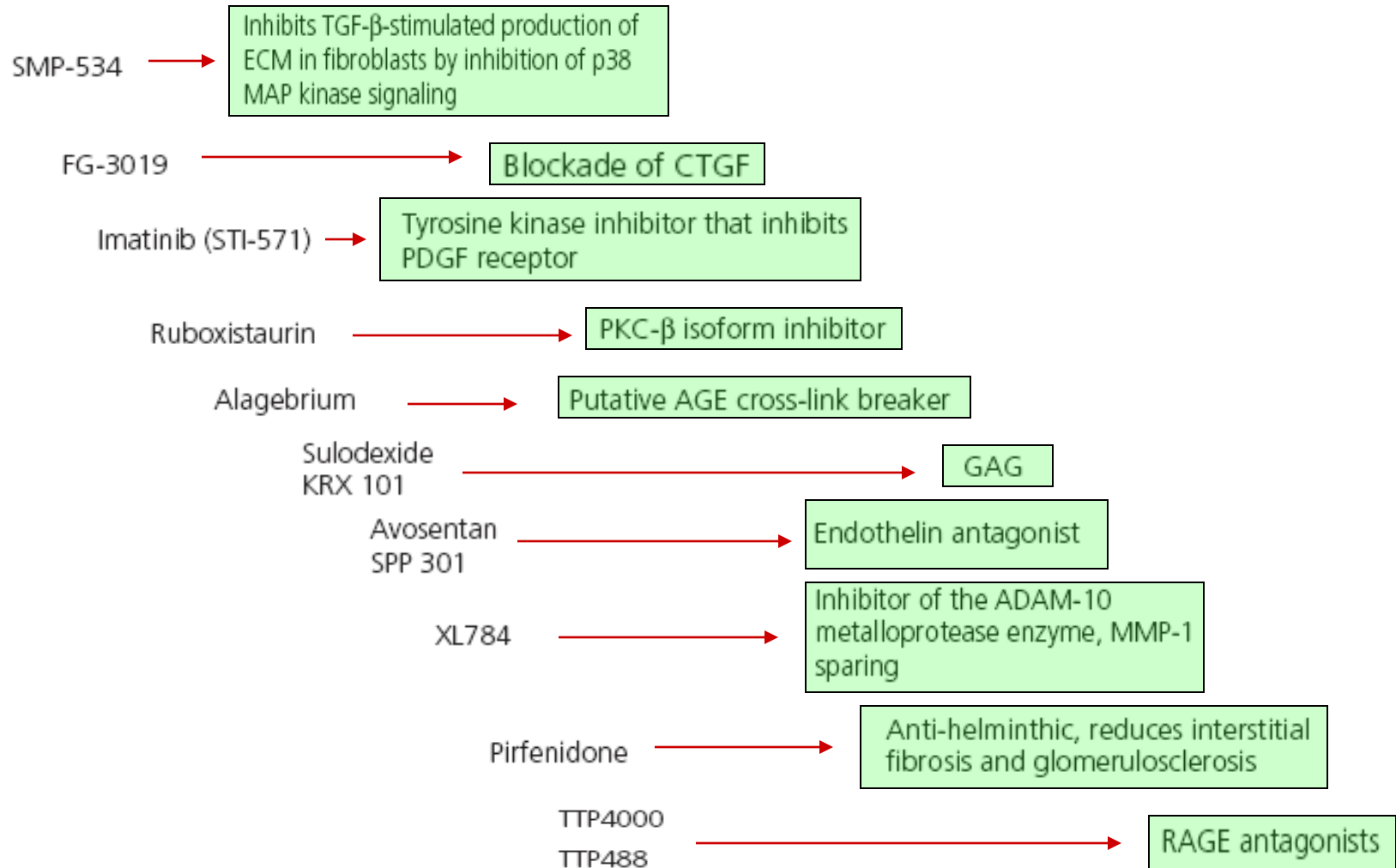
ROS

**↑ ECM deposition Mesangial Expansion
Podocyte structural and functional changes**

Προσοχή !!!

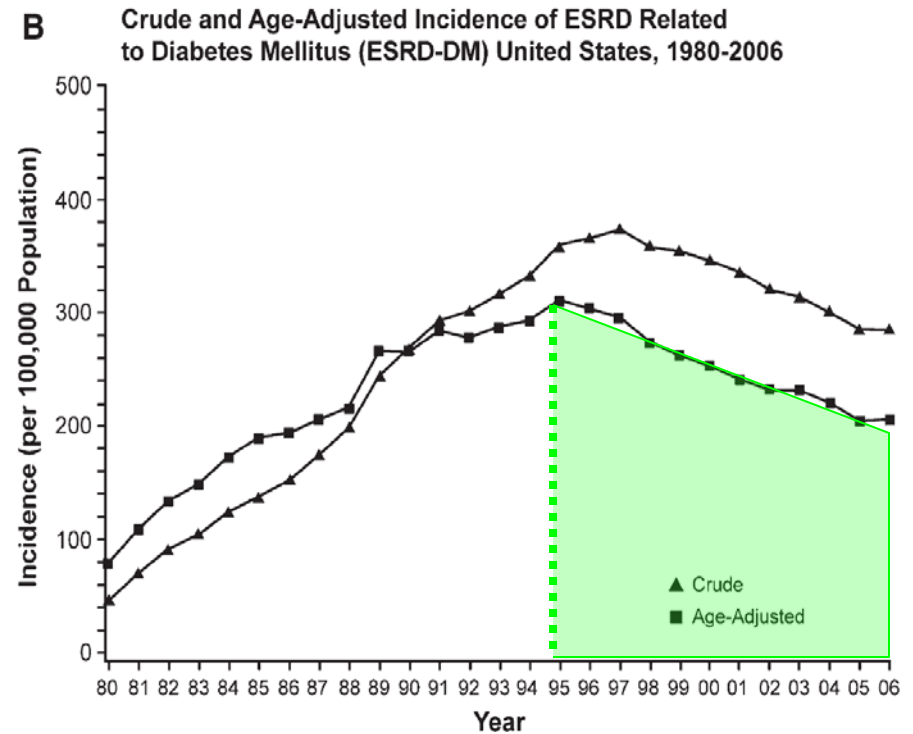
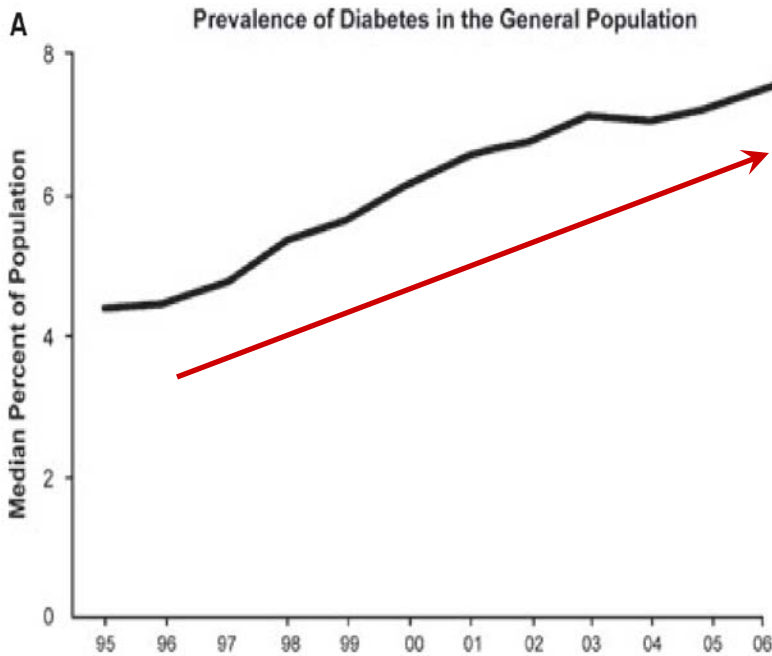
Θα πρέπει να τονισθεί ότι πολλές από τις παρατηρήσεις που αναφέρθηκαν έχουν προκύψει από μελέτες πειραματοζώων και μάλιστα in vitro και δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε ανθρώπους. Άρα οφείλουμε να ήμαστε ιδιαίτερα προσεκτικοί στη εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Φάρμακα, υπό ανάπτυξη, για την αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας





Επίτευξη προόδου στην εξέλιξη





**Επιθετική αντιμετώπιση
της υπεργλυκαιμίας,
αρτηριακής υπέρτασης
και της υπερλιπιδαιμίας**

