

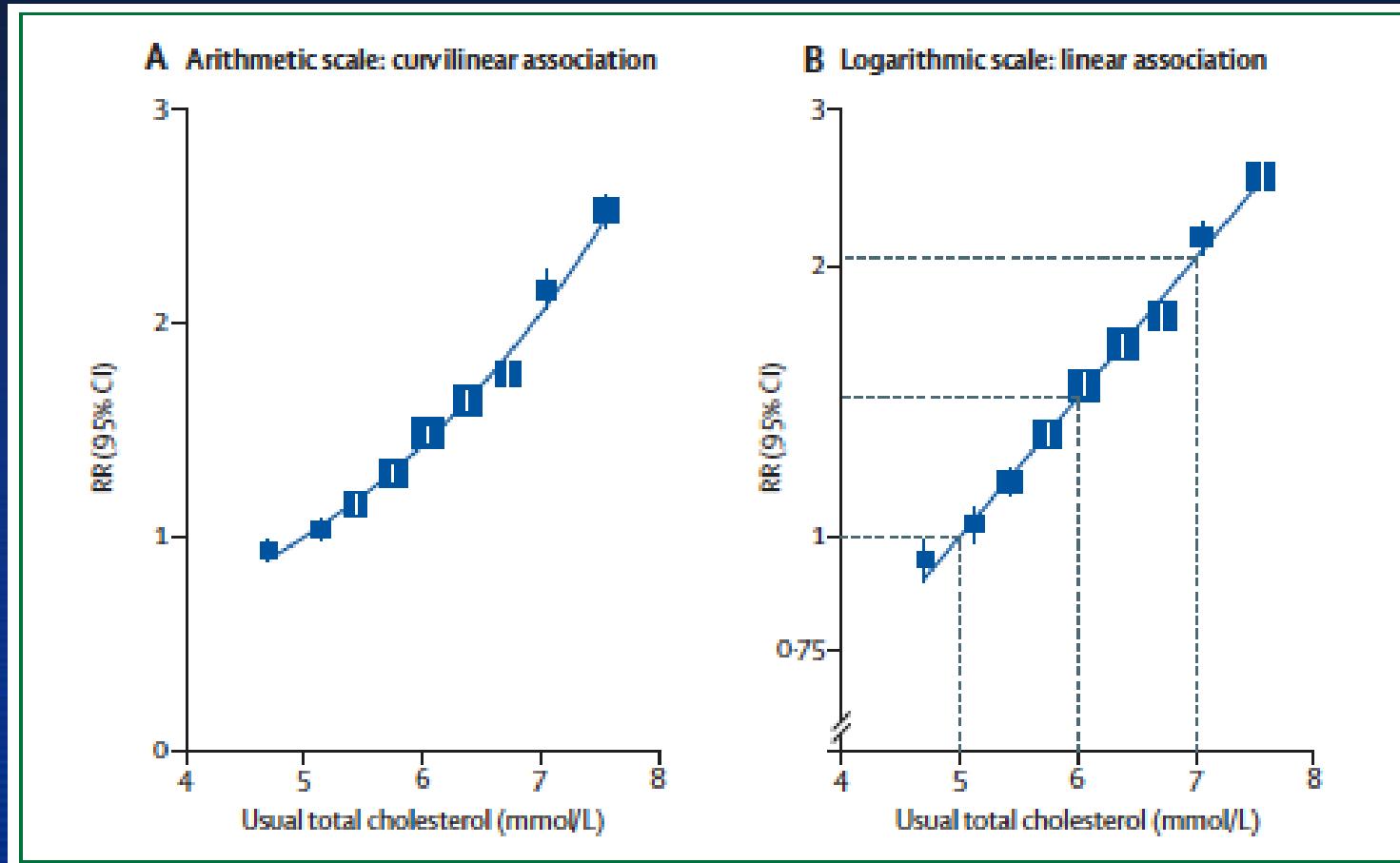
Nutraceutici e controllo della colesterolemia

Andrea Poli

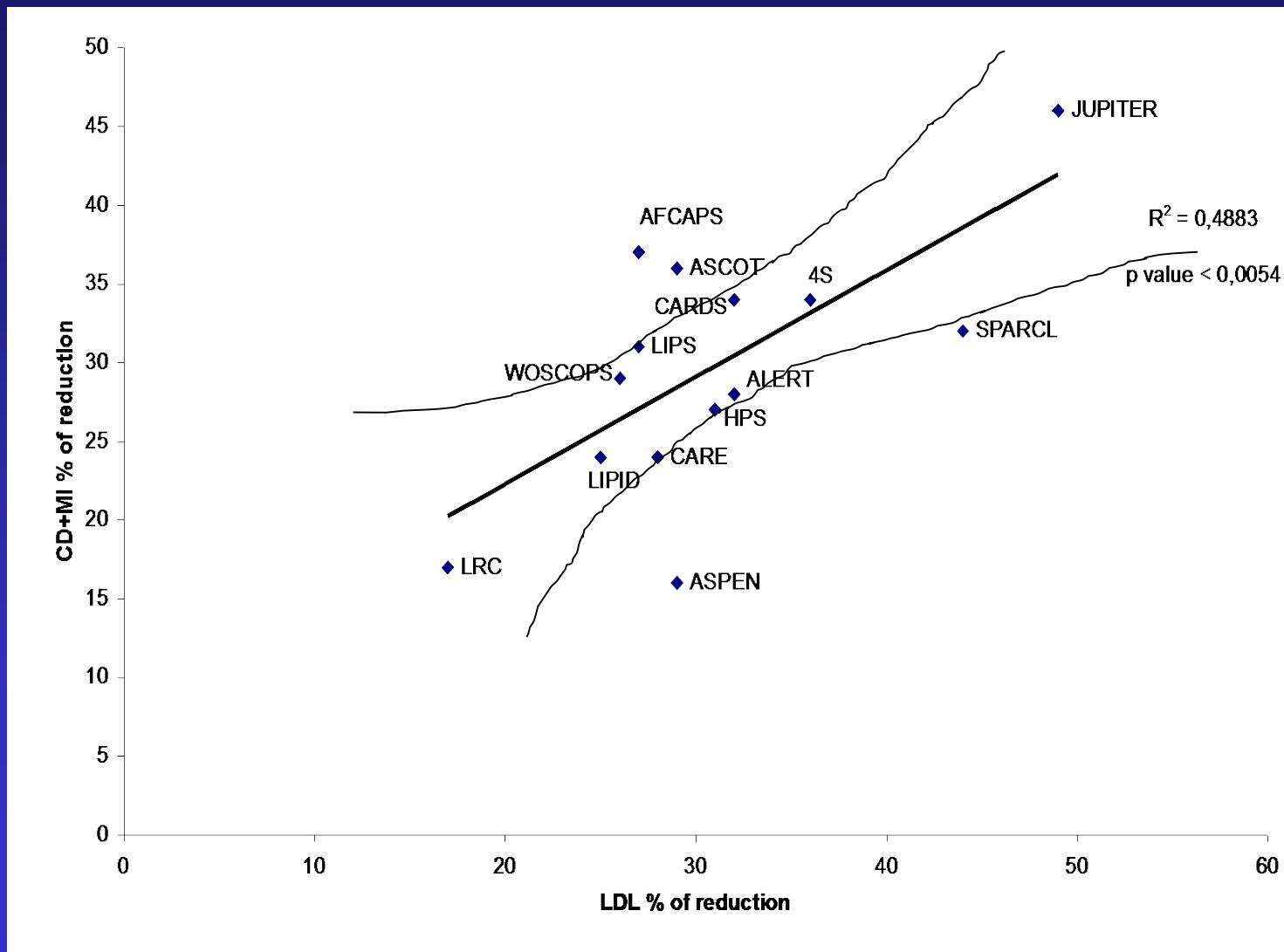
NFI - Nutrition Foundation of Italy

- Hanno senso?
- Abbiamo bisogno di studi di intervento con end-point clinici?
- Quando e con chi usarli?

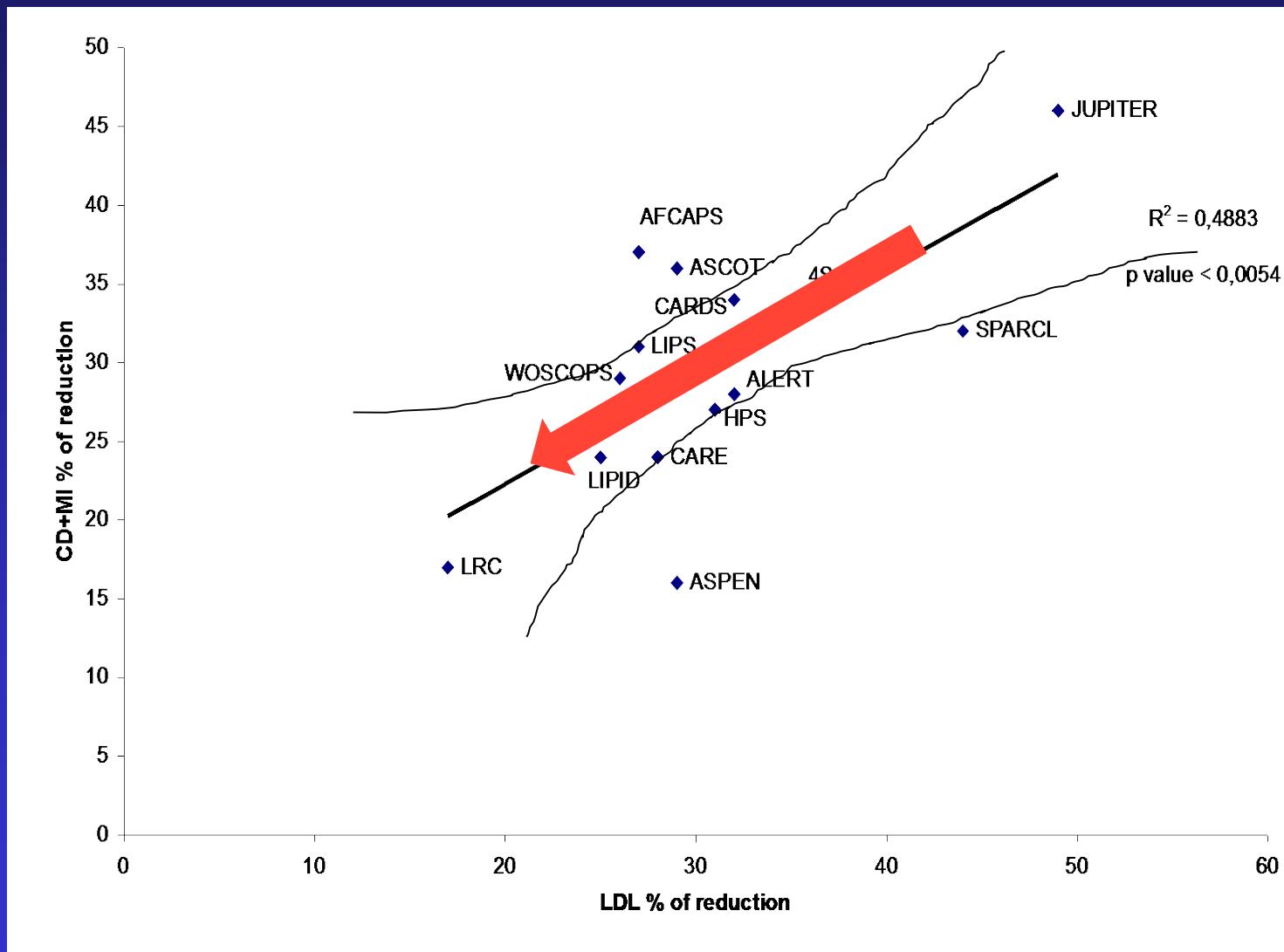
Colesterolemia ed eventi CV: due scale per una relazione molto stretta



Linear 1% : 1% relationship between LDL reduction and Fatal + Non-Fatal Myocardial infarction reduction in 14 RCT with hypolipidemic drugs

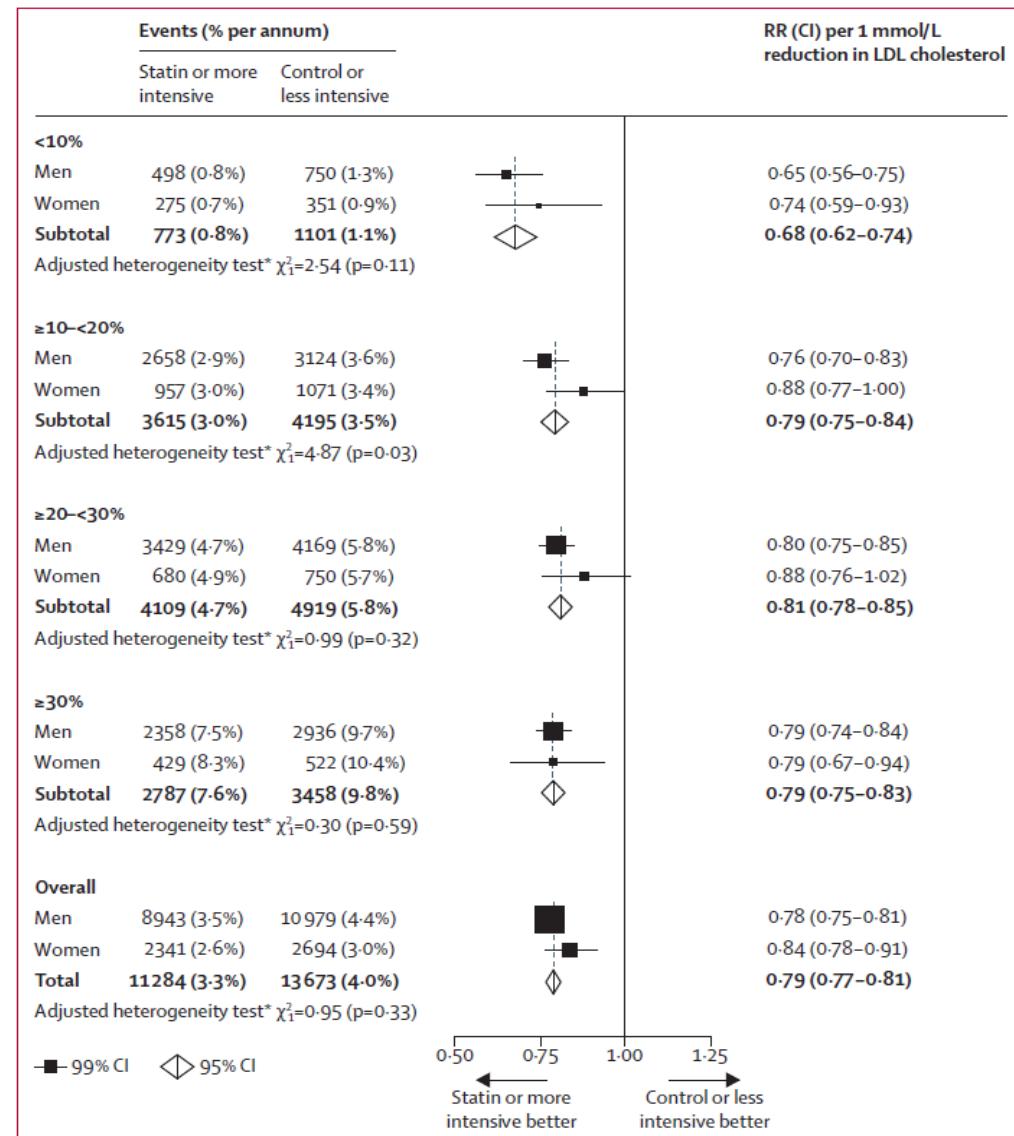


Linear 1% : 1% relationship between LDL reduction and Fatal + Non-Fatal Myocardial infarction reduction in 14 RCT with hypolipidemic drugs



Riduzione del rischio di eventi cardiovascolari in relazione alla riduzione del colesterolo-LDL

Effetto sugli eventi CV maggiori di una riduzione di 1,0 mmol/L (38,7 mg/dL) del colesterolo-LDL, a seconda del rischio stimato a 5 anni al baseline, in una meta-analisi di 174 000 partecipanti in 27 trials randomizzati



Interventi differenti per lo stesso valore di LDL-colesterolo

| Total CV risk (SCORE) % | LDL-C levels | | | | |
|--|--|---|---|---|---|
| | <70 mg/dL <1.8 mmol/L | 70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.6 mmol/L | 100 to <155 mg/dL 2.6 to <4.0 mmol/L | 155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L | ≥190 mg/dL ≥4.9 mmol/L |
| <1 | No lipid intervention | No lipid intervention | No lipid intervention | No lipid intervention | Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled |
| Class ^a /Level ^b | I/C | I/C | I/C | I/C | IIa/A |
| ≥1 to <5 | No lipid intervention | No lipid intervention | Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled | Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled | Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled |
| Class ^a /Level ^b | I/C | I/C | IIa/A | IIa/A | I/A |
| ≥5 to <10, or high-risk | No lipid intervention | Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled | Lifestyle intervention and concomitant drug intervention | Lifestyle intervention and concomitant drug intervention | Lifestyle intervention and concomitant drug intervention |
| Class ^a /Level ^b | IIa/A | IIa/A | IIa/A | I/A | I/A |
| ≥10 or very high-risk | Lifestyle intervention, consider drug | Lifestyle intervention and concomitant drug intervention |
| Class ^a /Level ^b | IIa/A | IIa/A | I/A | I/A | I/A |

Interventi differenti per lo stesso valore di LDL-colesterolo

| Total CV risk (SCORE) % | LDL-C levels | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | <70 mg/dL <1.8 mmol/L | 70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.6 mmol/L | 100 to <155 mg/dL 2.6 to <4.0 mmol/L | 160 mg/dL | ≥190 mg/dL ≥4.9 mmol/L | |
| <1 | No lipid intervention | No lipid intervention | No lipid intervention | No lipid intervention | No lipid intervention | Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled |
| Class ^a /Level ^b | I/C | I/C | I/C | I/C | I/C | a/A |
| ≥1 to <5 | No lipid intervention | No lipid intervention | Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled |
| Class ^a /Level ^b | I/C | I/C | IIa/A | IIa/A | IIa/A | A |
| ≥5 to <10, or high-risk | No lipid intervention | Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled | Lifestyle intervention and concomitant drug intervention |
| Class ^a /Level ^b | IIa/A | IIa/A | IIa/A | IIa/A | IIa/A | A |
| ≥10 or very high-risk | Lifestyle intervention, consider drug | Lifestyle intervention and concomitant drug intervention |
| Class ^a /Level ^b | IIa/A | IIa/A | IIa/A | IIa/A | IIa/A | A |

Il Riso Rosso



E' il prodotto della fermentazione del riso per opera del *Monascus purpureus*, un micete.

Il *M. purpureus* produce diverse molecole tra cui un pigmento rosso, sostanze batteriostatiche, steroli, acidi grassi mono- e poli-insaturi e le **monacoline** (0.2%).

Le **monacoline** competono strutturalmente a livello della HMGCoA reduttasi con l' HMGCoA, precursore del mevalonato, inibendo la sintesi del colesterolo e riducendo la colesterolemia LDL attraverso un aumento della sintesi di recettori per le LDL.

La monacolina K è chimicamente indistinguibile dalla Lovastatina.

Il Riso Rosso



E' il prodotto della fermentazione del riso per opera del *Monascus purpureus*, un micete.

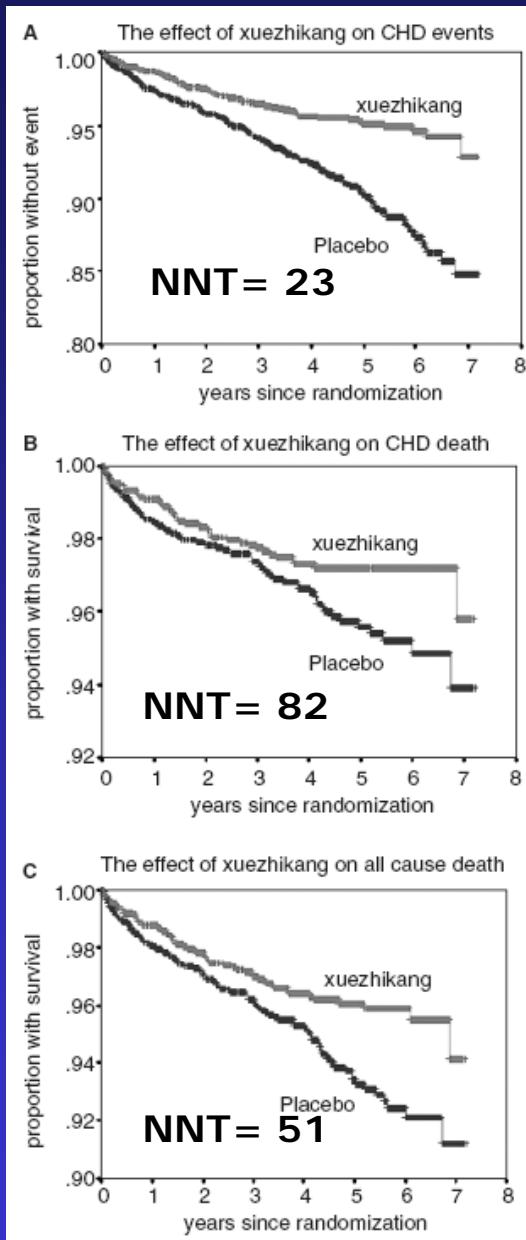
- **260 diverse formulazioni di riso rosso sul mercato italiano**
- **5.000.000 di pezzi venduti nel 2016**

Le monacolinas, come la monacolina K, riducono il colesterolo totale, prevenendo la sintesi del colesterolo e riducendo la colesterolemia LDL attraverso un aumento della sintesi di recettori per le LDL.

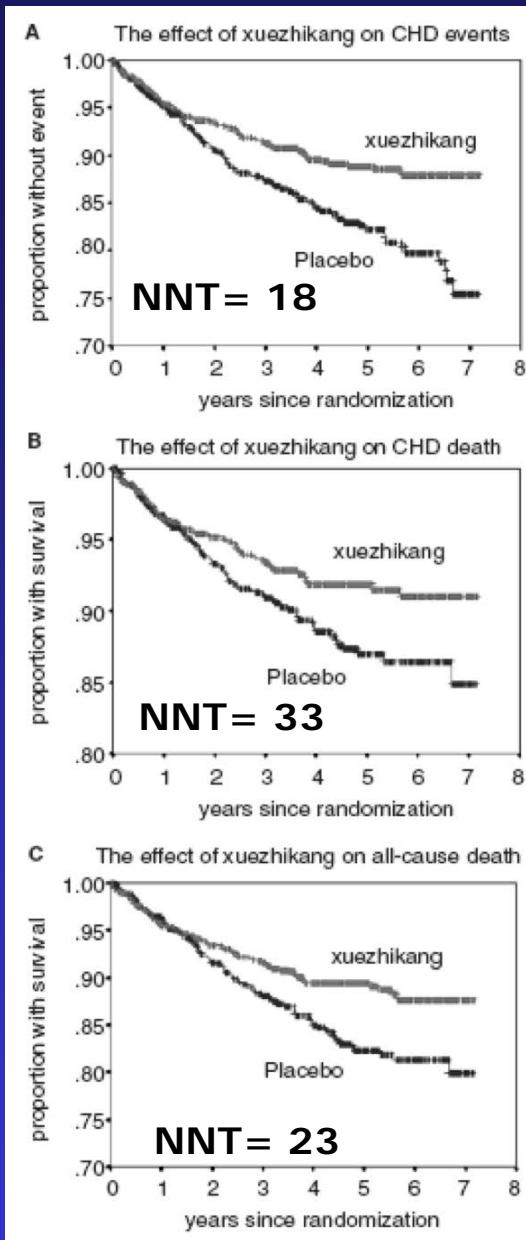
La monacolina K è chimicamente indistinguibile dalla Lovastatina.

China Coronary Secondary Prevention Study

4,780 patients in secondary prevention
1,445 aged 65 to 75
7 years follow-up

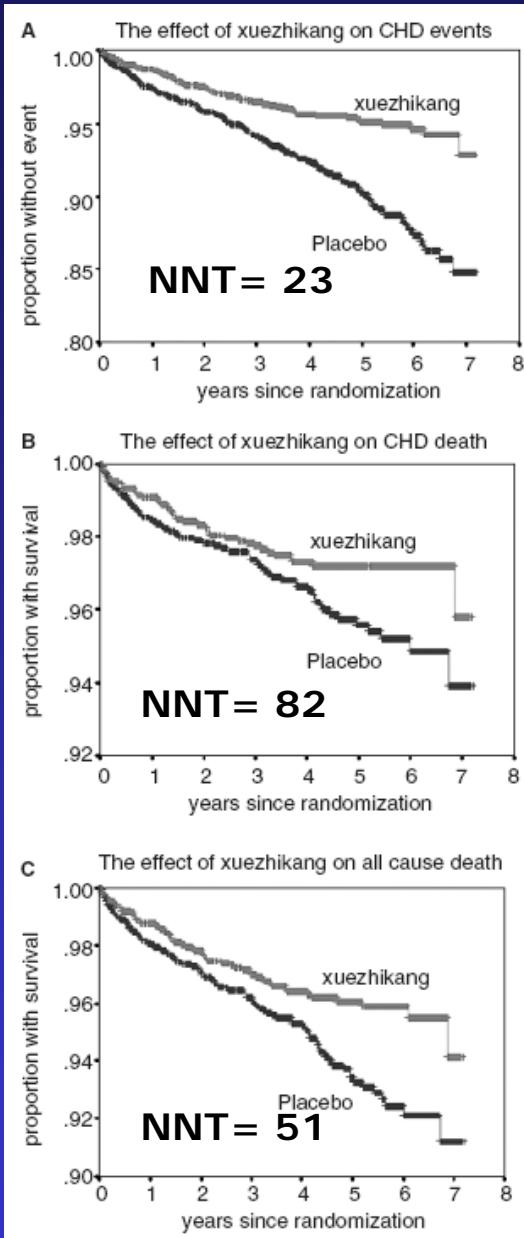


Adult patients

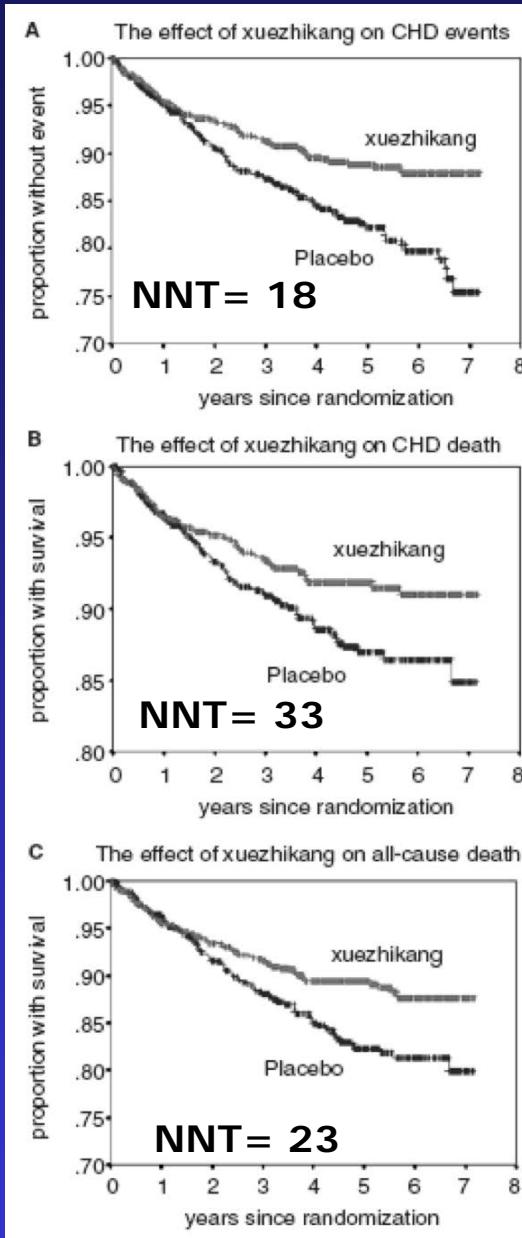


Elderly patients

China Coronary Secondary Prevention Study



Adult patients



Elderly patients

4,780 patients in secondary prevention
1,445 aged 65 to 75
7 years follow-up

Problemi etici?
Problemi scientifici?



Ministero della Salute

ALTRI NUTRIENTI E ALTRE SOSTANZE AD EFFETTO NUTRITIVO O FISIOLOGICO (*)

Revisione febbraio 2017

2. ALTRE SOSTANZE CON APPORTO MASSIMO GIORNALIERO DEFINITO

Monacolina da riso rosso fermentato (*Monascus purpureus*) mg 10

Avvertenza supplementare:

Per l'uso del prodotto si consiglia di sentire il parere del medico.

Non usare in gravidanza, durante l'allattamento e in caso di terapia con farmaci ipolipidemizzanti

Riso rosso fermentato? Attenzione al fornitore!

Table 2. Total Monacolin, Monacolins K and KA, and Citrinin Content per 600-mg Capsule of 12 Commercially Available Red Yeast Rice Products

| Red Yeast Rice Product in 600-mg Capsules | Monacolin Level, mg/cap | | | | Citrinin, ppm | Citrinin, µg/cap |
|--|-------------------------|-----------------------------|--------------|--|---------------|------------------|
| | Total Monacolins | Monacolin K (Lovastatin) | Monacolin KA | | | |
| A | 5.30 | 2.53 | 1.96 | | ND | 0.0 |
| B | 2.16 | 1.02 | 0.61 | | ND | 0.0 |
| C | 4.18 | 1.74 | 1.63 | | ND | 0.0 |
| D | 1.65 | 1.12 | 0.22 | | 24 | 14.3 |
| E | 6.03 | 3.63 | 1.22 | | ND | 0.0 |
| F | 0.31 | 0.10 | 0.00 | | 189 | 114.2 |
| G | 6.18 | 2.50 | 2.30 | | ND | 0.0 |
| H | 11.15 | 10.09 | 0.52 | | ND | 0.0 |
| I | 1.60 | 0.99 | 0.23 | | 75.5 | 57.5 |
| J | 3.97 | 2.66 | 0.46 | | ND | 0.0 |
| K | 1.36 | 0.97 | 0.19 | | 119 | 70.4 |
| L | 6.13 | 3.12 | 2.07 | | ND | 0.0 |
| Mean (SD) | 4.17 (3.00) | 2.54 (2.60) | 0.95 (0.84) | | 34.0 (62.1) | 21.4 (38.2) |
| Median | 4.08 | 2.12 | 0.57 | | 0.00 | 0.00 |

Riso rosso fermentato? Attenzione al fornitore!

Table 2. Total Monacolin, Monacolins K and KA, and Citrinin Content per 600-mg Capsule of 12 Commercially Available Red Yeast Rice Products

| Red Yeast Rice Product in 600-mg Capsules | Monacolin Level, mg/cap | | | Citrinin, ppm | Citrinin, µg/cap |
|--|-------------------------|-----------------------------|--------------|---------------|------------------|
| | Total Monacolins | Monacolin K (Lovastatin) | Monacolin KA | | |
| A | 5.30 | 2.53 | 1.96 | ND | 0.0 |
| B | 2.16 | 1.02 | 0.61 | ND | 0.0 |
| C | 4.18 | 1.74 | 1.63 | ND | 0.0 |
| D | 1.65 | 1.12 | 0.22 | 24 | 14.3 |
| E | 6.03 | 3.63 | 1.22 | ND | 0.0 |
| F | 0.31 | 0.10 | 0.00 | 189 | 114.2 |
| G | 6.18 | 2.50 | 2.30 | ND | 0.0 |
| H | 11.15 | 10.09 | 0.52 | ND | 0.0 |
| I | 1.60 | 0.99 | 0.23 | 75.5 | 57.5 |
| J | 3.97 | 2.66 | 0.46 | ND | 0.0 |
| K | 1.36 | 0.97 | 0.19 | 119 | 70.4 |
| L | 6.13 | 3.12 | 2.07 | ND | 0.0 |
| Mean (SD) | 4.17 (3.00) | 2.54 (2.60) | 0.95 (0.84) | 34.0 (62.1) | 21.4 (38.2) |
| Median | 4.08 | 2.12 | 0.57 | 0.00 | 0.00 |

DRUG SAFETY

Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system

Correspondence Gabriela Mazzanti, Department of Physiology and Pharmacology 'Vittorio Erspamer', Sapienza University of Rome, Piazzale Aldo Moro 5, 00185 Rome, Italy. Tel.: +39 06 4991 2903; E-mail: gabriela.mazzanti@uniroma1.it

Received 8 March 2016; **Revised** 11 October 2016; **Accepted** 23 October 2016

Gabriela Mazzanti¹, Paola Angela Moro², Emanuel Raschi³ , Roberto Da Cas⁴ and Francesca Menniti-Ippolito⁴

Effetti collaterali da RYR (Monascus) in Italia

- 52 reports (su 55 AR) relativi al RYR raccolti tra aprile 2002 e settembre 2015
- 13 ospedalizzazioni; tutti risolti positivamente
- Una Rabdomiolisi, 10 casi di danno epatico, 19 casi di mialgia e/o aumento CK

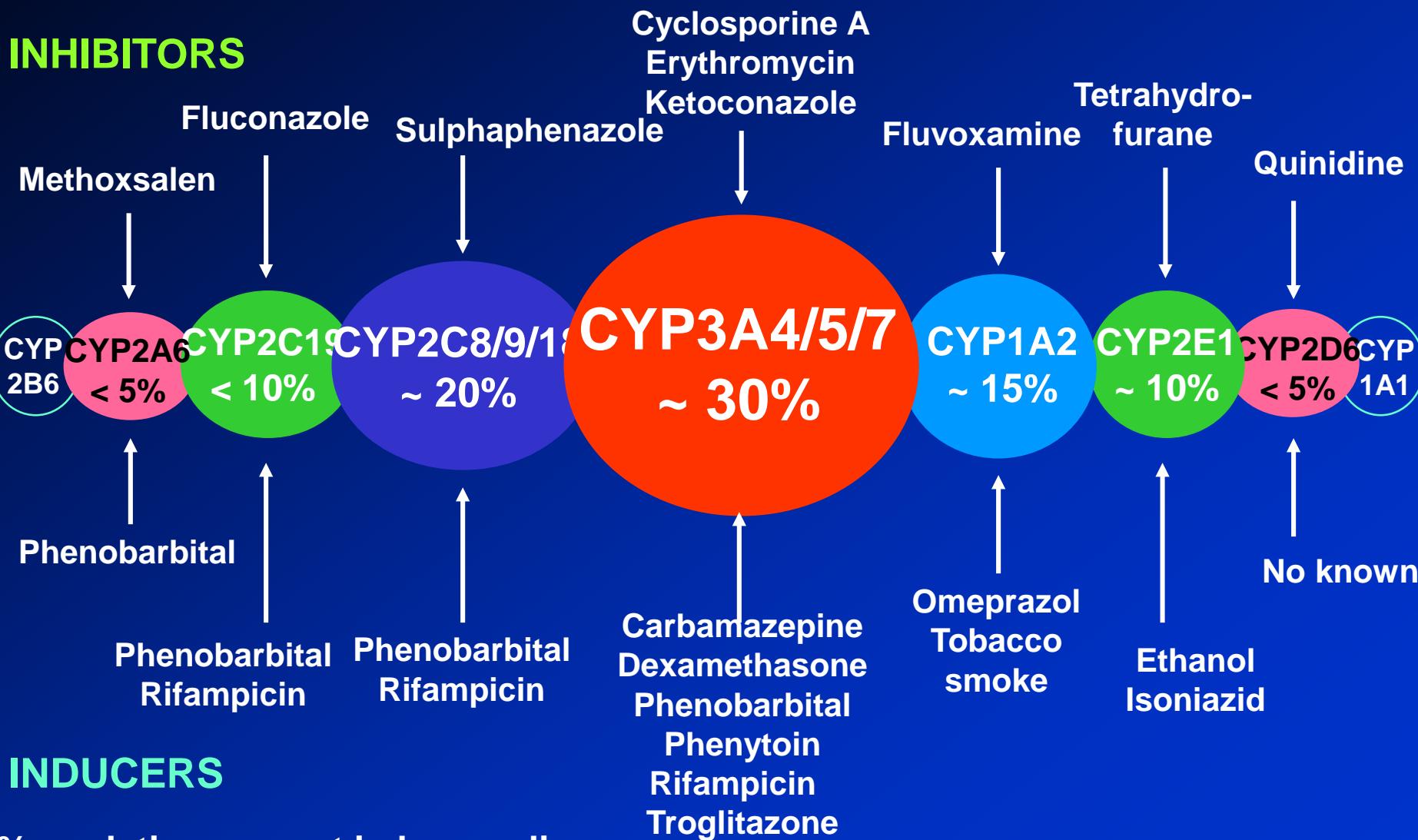
Human Cytochrome P450 Isoenzymes Known to Oxidize Clinically Used Drugs

| CYP2C9 | CYP2C19 | CYP2D6 | CYP3A4 |
|--------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| Alprenolol | Diazepam | Amitriptyline | Amiodarone |
| Diclofenac | Ibobrufen | Bufuralol | Atorvastatin |
| Fluvastatin | Mephénytoïn | Codeine | Cerivastatin |
| Hexobarbital | Methylphenobarbital | Debrisoquine | Clarithromycin |
| desmethyl Diazepam | Omeprazol | Dextromethorphan | Cyclosporine A |
| Tolbutamide | Proguanyl | Encainide | Diltiazem |
| Warfarin | Phenytoïn | Flecainide | Erythromycin |
| Rosuvastatin | Rosuvastatin | Imipramine | Ketoconazole |
| | | Metoprolol | Itraconazole |
| | | Mibepradil | Lovastatin |
| | | Nortriptyline | Mibepradil |
| | | Perhexiline | Midazolam |
| | | Perphenazine | Nefazodone |
| | | Propafenone | Nifedipine |
| | | Propanolol | Protease inhibitors |
| | | Sparteine | Sildenafil |
| | | Thioridazine | Simvastatin |
| | | Timolol | Terbinafine |
| | | | Verapamil |
| | | | Warfarin |

Modified from: Brower et al., In: Evans W.E. (Ed). Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring, 3rd ed., 1992

Human Hepatic P450 Enzymes with Model Inhibitors and Inducers

INHIBITORS



HA SCOPERTO L'ALBERO DELLA VITA IL

l'adattogeno autoctono padano

Il GINPENT® così è stato brevettato da Giovanni Ambrogio, vissuto di Lenno e ricercatore appassionato di piante con particolari proprietà, è una pianta, consigliata dai tempi remoti dai contadini orientali che ne masticavano le foglie per godere dei benefici che ne traevoano.

CHE COS'È ...
I principi attivi presenti nel GINPENT® hanno assunto il nome di "gipenosidi" sostanze in grado di lavorare a vari livelli migliorando il funzionamento di molti organi e apparati del nostro sistema corporeo. Per questo sue molteplici attività migliorative il GINPENT® è da catalogare nelle piante adattogeniche. Gli adattogeni sono in grado di aumentare in modo specifico la resistenza e la capacità di difesa del nostro organismo, stimolando a reagire positivamente di fronte a situazioni patologiche.

Gli adattogeni vengono considerati dei farmaci vegetali perché aiutano a mantenere l'OMEOSTASI (equilibrio) dell'organismo e sono in grado di aumentare la produzione di energia a livello cellulare aiutandoci a combattere lo "STRESS OSSIDATIVO" [invecchiamento] provocato dai radicali liberi.

Un integratore a base di GINPENT® e riso rosso fermentato è in grado di migliorare in maniera significativa importanti dislipidemie che devono essere trattate per lunghi periodi con la dieta.

PRODOTTO ITALIANO

Nelle Migliori Farmacie, Para-Farmacie, Erboristerie
o direttamente On-line

Un integratore a base di XXXXX e Riso Rosso Fermentato è in grado di migliorare in maniera ottimale un'importante e pericolosa patologia, l'ipercolesterolemia, **senza provocare particolari azioni iatogene sul nostro organismo.** Il XXXXX può rappresentare un'interessante offerta di benessere per noi e la sua assunzione può essere effettuata in associazione a qualsiasi terapia, senza provocare interazioni farmacologiche o effetti collaterali dannosi al nostro organismo

**POSITION STATEMENT DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI DIABETOLOGIA (SID)
E DELLA SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLA ARTERIOSCLEROSI (SISA)**

**NUTRACEUTICI
PER IL TRATTAMENTO
DELL'IPERCOLESTEROLEMIA**

**Position statement of the Italian Society
of Diabetology (SID) and the Italian Society
for the Study of Arteriosclerosis (SISA)
Nutraceuticals for the treatment
of hypercholesterolemia**

ANGELA A. RIVELLESE¹, MATTEO PIRRO²

Con la collaborazione di: Cristina Bianchi (SID), Claudia Vetrani (SID),
Massimo R. Mannarino (SISA), Franco Bernini (SISA)

¹ Delegato SID, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia,
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

² Delegato SISA, Unità di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina,
Università degli Studi di Perugia

Entità della riduzione del colesterolo-LDL, livelli di evidenza scientifica e forza della raccomandazione per i diversi nutraceutici

| | Riduzione del colesterolo LDL | Livello dell'evidenza | Forza della raccomandazione |
|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Fibra | + | I | A |
| Fitosteroli | + | I | A |
| Derivati della soia | +/- | II | C |
| Policosanoli | | VI | D |
| Riso rosso fermentato | ++ | I | A |
| Berberina | ++ | * | * |

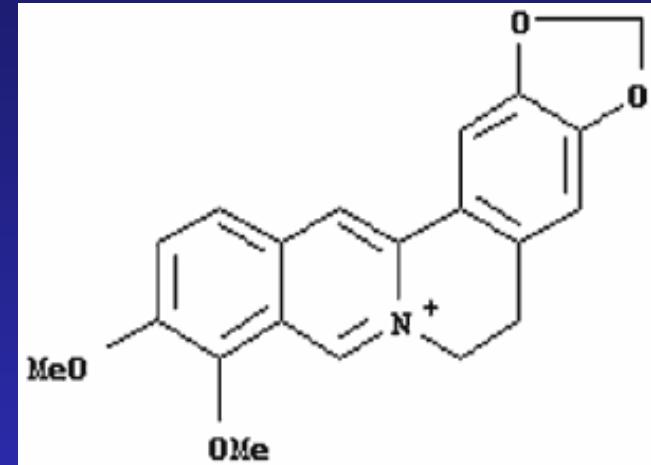
*: quasi tutti gli studi sono stati condotti in soggetti di etnia asiatica

Vantaggi e svantaggi dei nutraceutici con azione ipocolesterolemizzante

| | Vantaggi | Svantaggi |
|-----------------------|--|--|
| Riso rosso fermentato | <ul style="list-style-type: none">- Riduzione C-LDL 16-25%- Buon profilo di tollerabilità- Riduzione del rischio CV | <ul style="list-style-type: none">- Variabilità di composizione e purezza dei prodotti da banco- Acquisto autonomo del paziente e rischio di mancata supervisione medica- Costo superiore rispetto a statina generica- Possibili effetti collaterali a dosi elevate |
| Berberina§ | <ul style="list-style-type: none">- Riduzione C-LDL 20%- Maggiore profilo di tollerabilità nel paziente intollerante a statine- Effetto favorevole su TG, C-HDL e glicemia | <ul style="list-style-type: none">- Variabilità di assorbimento intestinale- Acquisto autonomo del paziente e rischio di mancata supervisione medica- Costo superiore rispetto a statina generica |

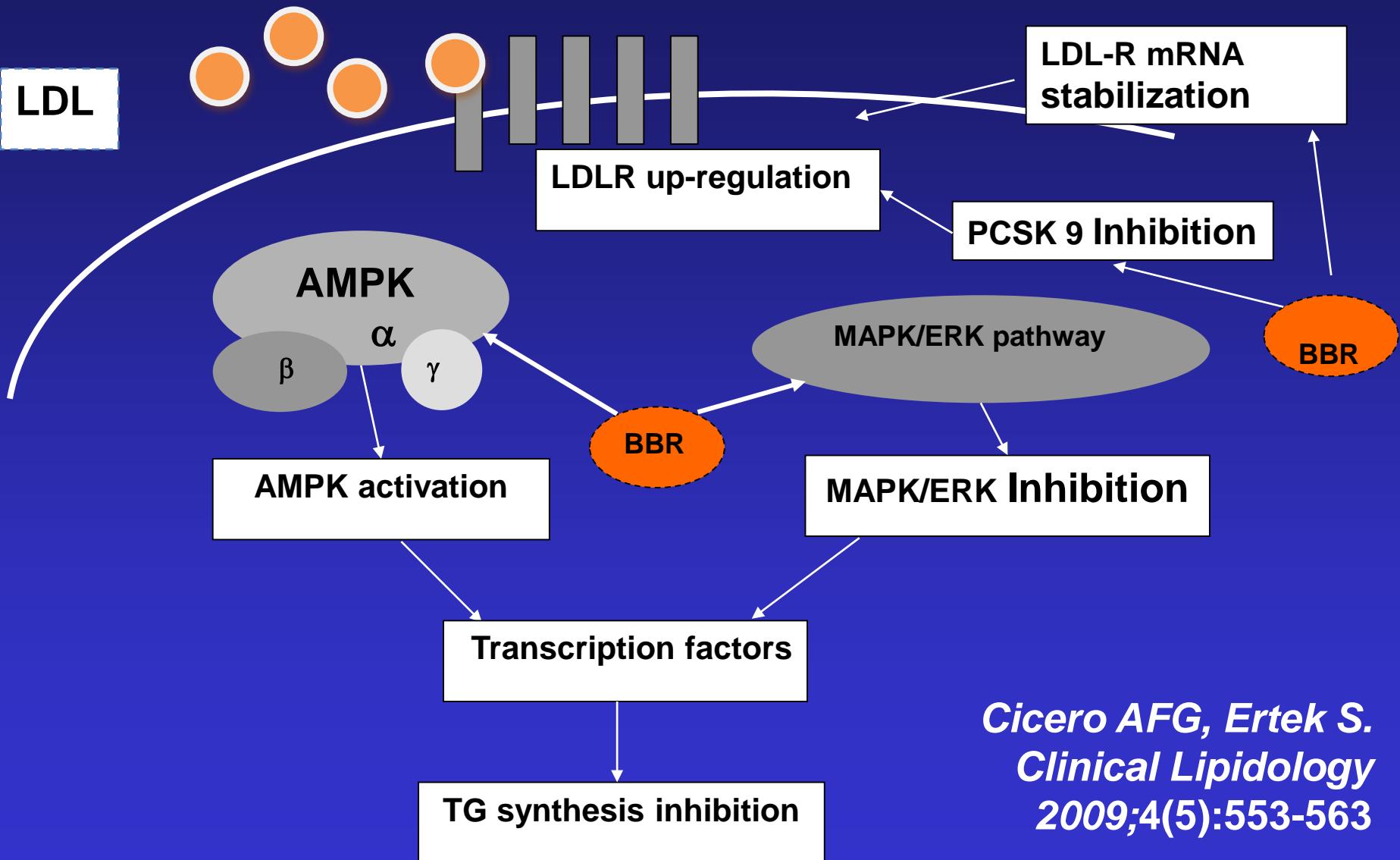
Berberine

- Alkaloid substance available in different plants (*Hydrastis canadensis*, *Coptis chinensis*, *Berberis aquifolium*, *Berberis vulgaris*, *Berberis aristata*)
- Traditional uses: intestinal disinfectant (active vs. *E. coli*, *V. cholera*, *G. lamblia*, *E. histolytica*, *T. vaginalis*, *L. donovani*)
- It has a broad metabolic effect (genetic modulation?)
- It significantly reduces both LDL-C (20-30%) and TG (20-30%)
- It has a high tolerability profile for dosages <1000 mg/day



Kong W et al.
Nature Med 2004;
10(12): 1344-1351.

Berberine: effects on lipid metabolism



Cicero AFG, Ertek S.
Clinical Lipidology
2009;4(5):553-563

Berberine vs ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia

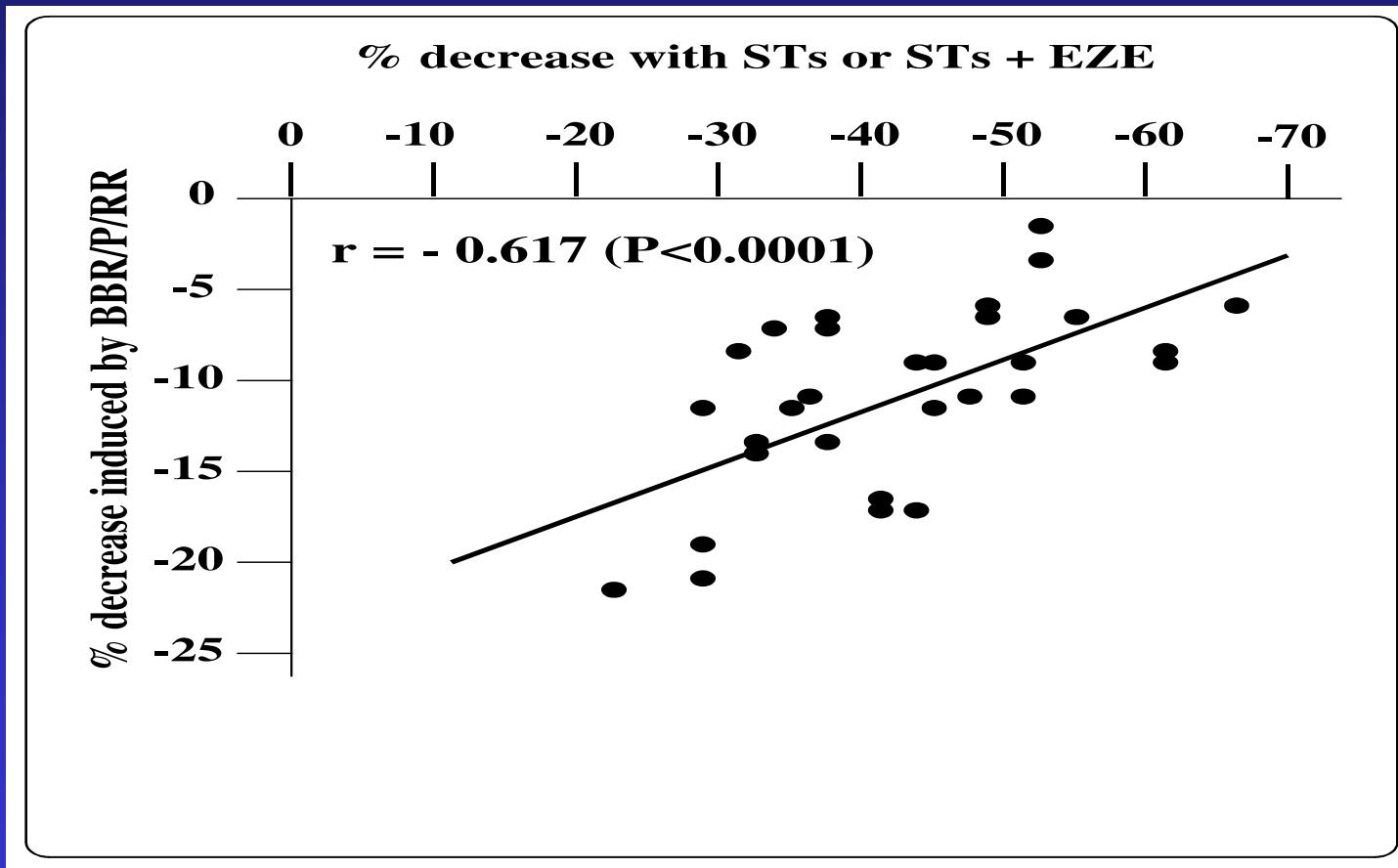
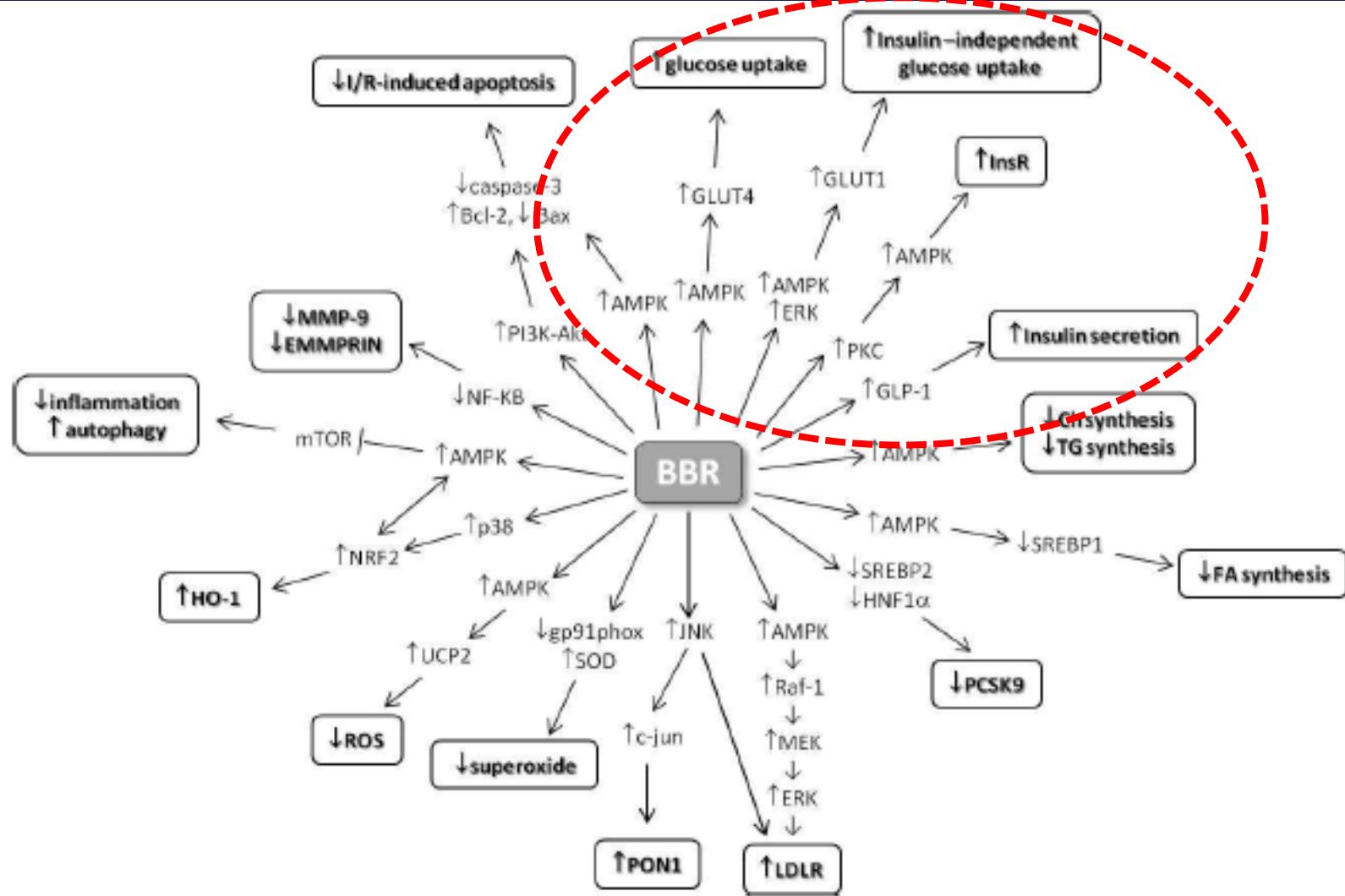


Tabella 8 - Principali evidenze derivanti da studi di intervento randomizzati e controllati (RCT) nell'uomo sull'effetto ipolipemizzante della berberina.

| Tipo di studio | Soggetti (Numero, Tipo) | Dose media (range) | Durata media (range) | Effetti osservati | Ref. |
|-----------------------|--|---------------------------|----------------------------------|---|-------------|
| Metanalisi di 14 RCT | n: 1068 Diabete tipo 2 | 0,5-1,5 g/die | 12 settimane (8-24 settimane) | ↓ C-LDL: -13/-22 mg/dl ↓ TG: -19/-45 mg/dl C-HDL: +0,8/+2,7 mg/dl | (128) |
| Metanalisi di 11 RCT | n: 874 Dislipidemia, diabete tipo 2 | 0,5-1,5 g/die | 15 settimane (8-52 settimane) | ↓ C-LDL: -25 mg/dl ↓ TG: -44 mg/dl C-HDL: +1,9 mg/dl | (129) |
| Metanalisi di 6 RCT | n: 451 Dislipidemia | 0,6-1,5 g/die | 11 settimane (8-17 settimane) | ↓ C-LDL: -25 mg/dl ↓ TG: -35 mg/dl C-HDL: +2,7 mg/dl | (130) |

↑: aumento, ↓: riduzione, C-HDL: colesterolo HDL, C-LDL: colesterolo LDL, TG: trigliceridi.

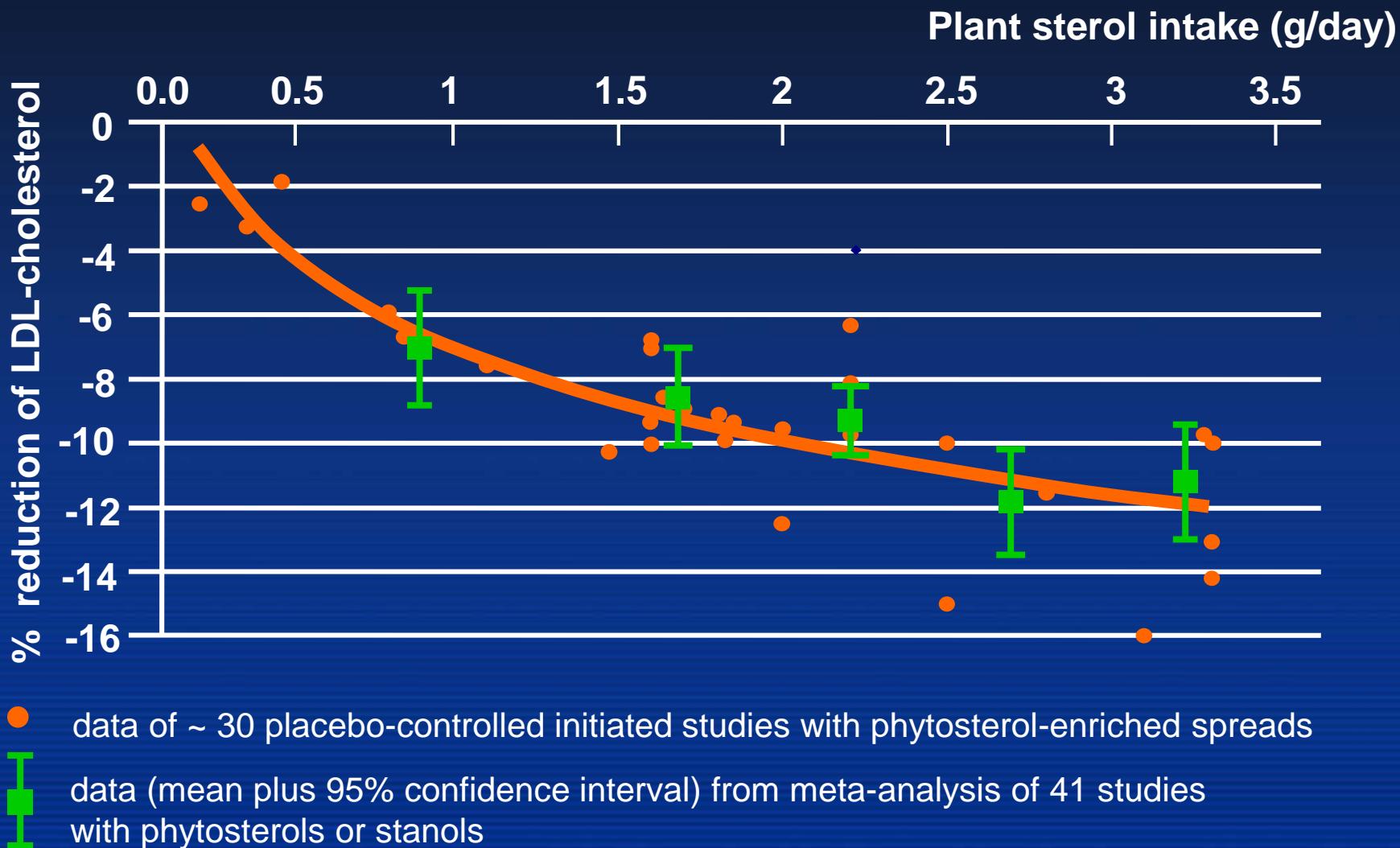
Berberina, possibili meccanismi di azione



Berberina: aspetti da approfondire

- Bassa biodisponibilità orale,
variabilità della risposta individuale
- Inibizione CYP 3A4, 2D6, 2D9
- Studi condotti prevalentemente in
soggetti asiatici

LDL Cholesterol lowering with plant sterols: dose-response relationship



Plant sterol/stanol intakes in various populations



Data from the Netherlands Cohort Study*

Total plant sterol intake: ♂ 280 mg/day ♀ 240 mg/day

Total plant stanol intake: ♂ 28 mg/day ♀ 23 mg/day



Data from the EPIC Norfolk population**

Total plant sterol intake: ♂ 310 ± 108 mg/day ♀ 303 ± 100 mg/day

Cholesterol intake: ♂ ♀ $260 \text{ mg} \pm 105 \text{ mg/day}$



Data from the national FINDIET survey***

Total plant sterol intake: ♂ 305 mg/day ♀ 237 mg/day

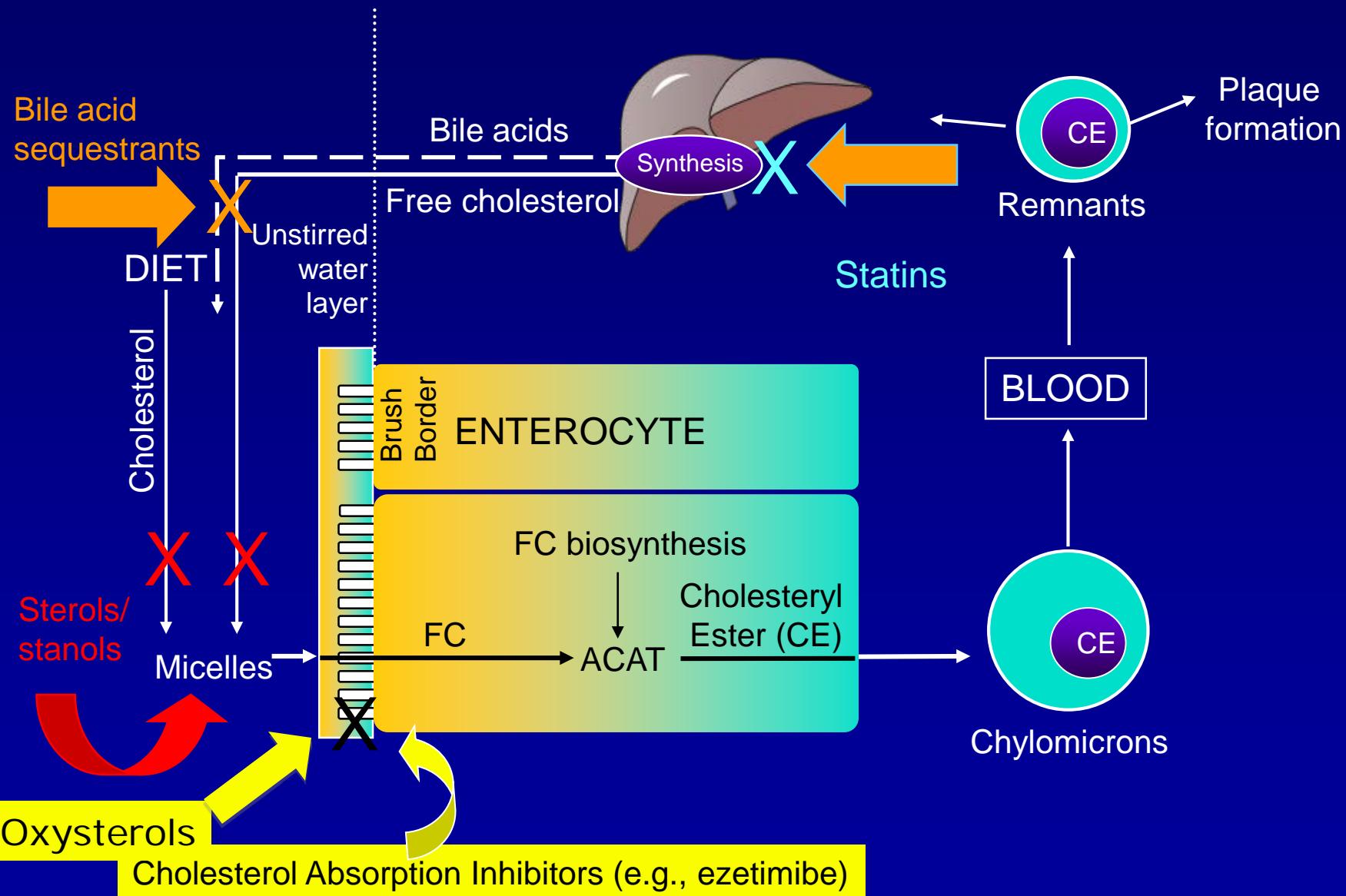
Cholesterol intake: ♂ 284 mg/day ♀ 201 mg/day

*Normen *et al.*, Am J Clin Nutr, 2001

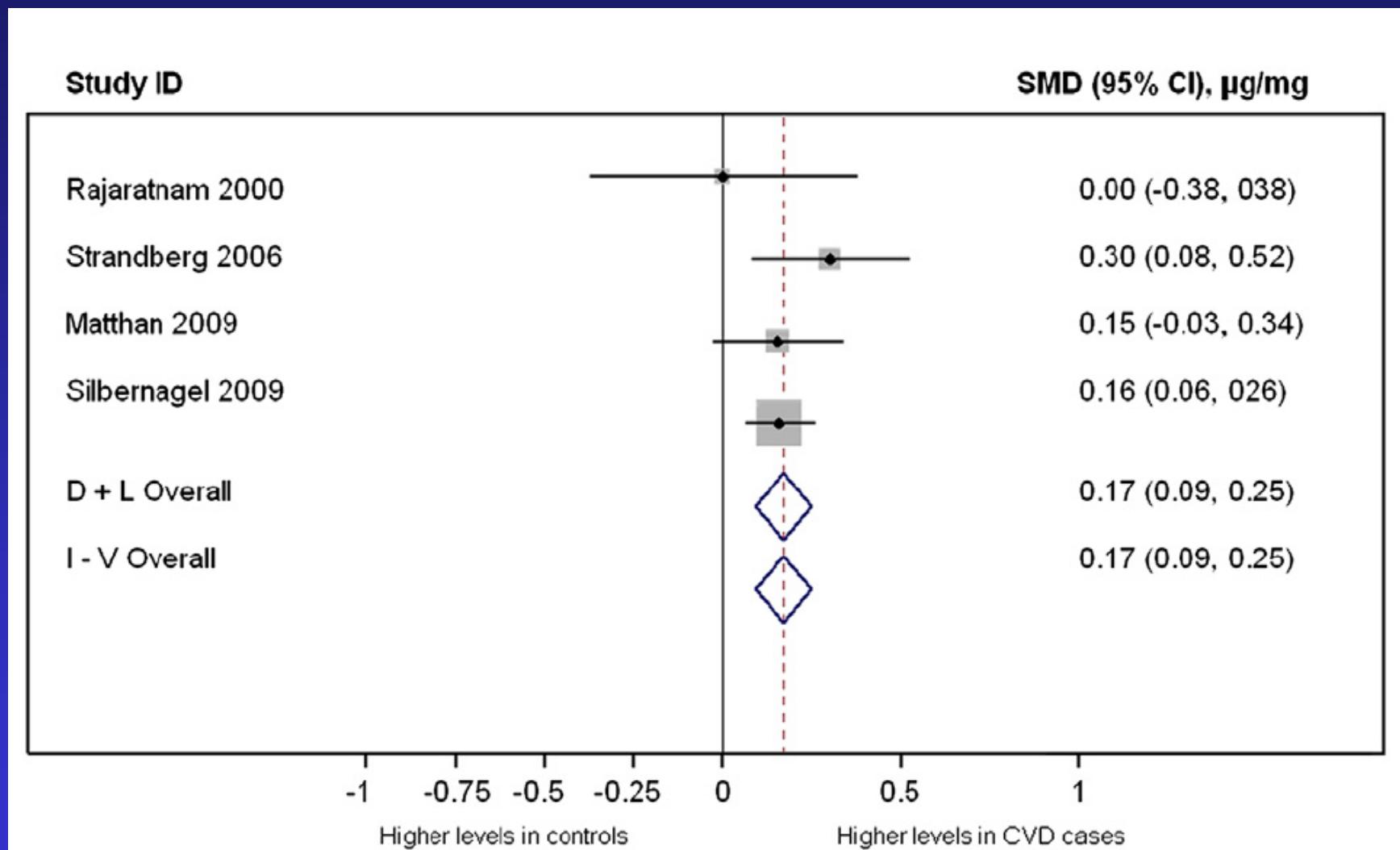
** Andersson *et al.*, Eur J Clin Nutr, 2004

*** Valsta *et al.*, Br J Nutr, 2004

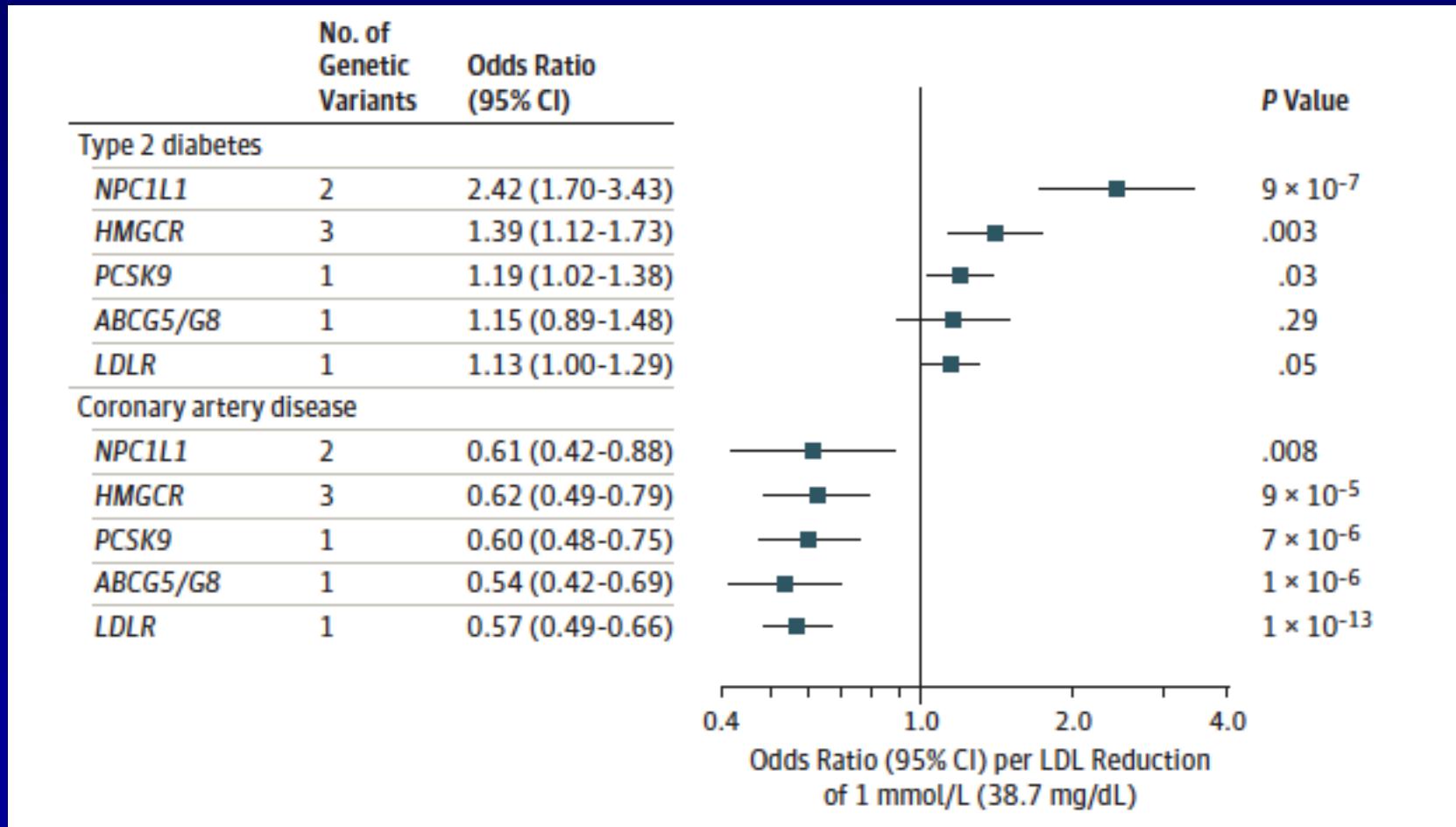
Cholesterol Absorption: an “unsafe” metabolic avenue?



Cholesterol Absorption Markers and CVD: a metanalysis



LDL-c lowering genetic variants and diabetes risk



Effect of Policosanol on Lipid Levels Among Patients With Hypercholesterolemia or Combined Hyperlipidemia: a controlled trial

| | Relative Change Mean % (SD)* | Comparison vs Placebo % Change (95% CI) | |
|-------------------|---------------------------------|---|---|
| | | Hodges-Lehmann Estimator† | Mean Difference Calculated by Parametric Test‡ |
| Placebo | -8.1 (13.8) | | |
| Policosanol, mg/d | | | |
| 10 | -5.2 (11.2) | -2.7 (-10.3 to 4.2) | -3.0 (-9.8 to 3.9) |
| 20 | -5.1 (12.3) | -3.0 (-10.2 to 5.0) | -3.1 (-10.2 to 4.1) |
| 40 | -2.0 (16.2) | -4.8 (-13.4 to 2.8) | -6.1 (-14.4 to 2.1) |
| 80 | -8.3 (12.4) | -0.8 (-7.2 to 6.6) | 0.2 (-6.7 to 7.1) |

Abbreviations: CI, confidence interval; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

*The relative change in LDL-C between pooled baseline and the last visit (for completers visit 6 at 12 weeks and for dropouts visit 5 at 6 weeks).

†The Hodges-Lehmann estimator is the median of all differences (N) calculated between 2 groups ($N = N_{\text{Pl}} \times N_{\text{Tx}}$, where N_{Pl} indicates the number of patients in the placebo group and N_{Tx} indicates the number in the respective treatment group being compared with placebo).

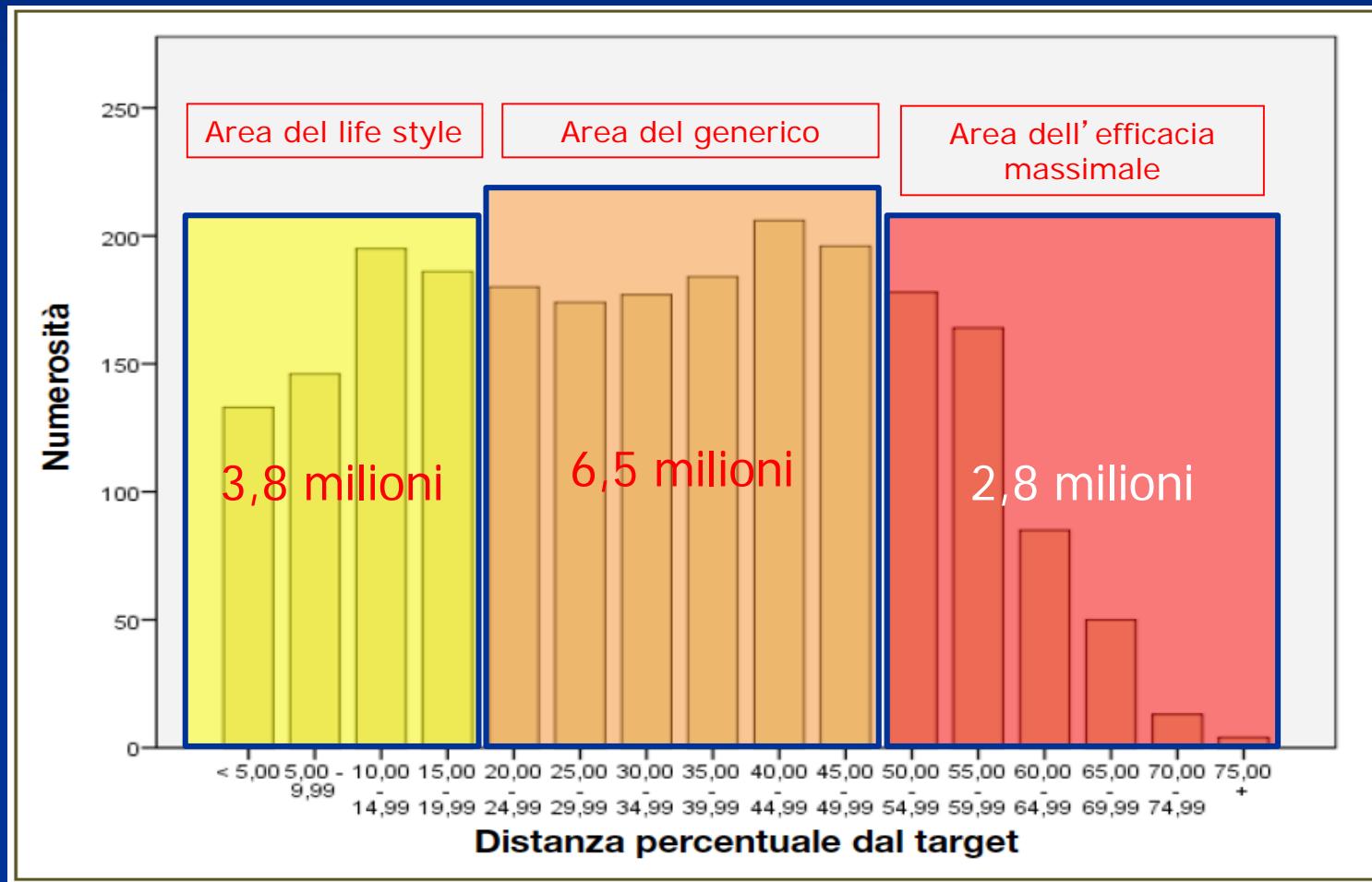
‡Mean differences were obtained by subtracting the differences of the 2 groups using the results in the intention-to-treat analysis (for completers, the results of visit 6 [12 weeks] and for randomized dropouts, the results of visit 5 [6 weeks, which is the last observation carried forward]).

Possibili indicazioni dei nutraceutici con azione ipocolesterolemizzante

| | Fibre | Fitosteroli | Derivati della soia | Policosanoli | Riso rosso fermentato | Berberina |
|---|-------|-------------|---------------------|--------------|-----------------------|-----------|
| Popolazione generale | + | - | + | - | - | - |
| Pazienti con ipercolesterolemia lieve-moderata e rischio CV non elevato | +/- | ++ | +/- | - | +++ | + |
| Pazienti con ipercolesterolemia lieve e sindrome metabolica | ++ | + | + | - | ++ | +++ |
| Pazienti intolleranti a più statine | + | +++ | + | - | ++ | ++ |
| In aggiunta alla terapia farmacologica per pazienti che non raggiungono livelli ottimali di C-LDL | + | ++ | + | - | ++ | ++ |

Rischio Cardiovascolare, distanza dal target e approccio terapeutico appropriato secondo la nota 13 del luglio 2014: i dati dello studio CHECK

C – Distanza dal target (*soggetti non a target, n=2271*)

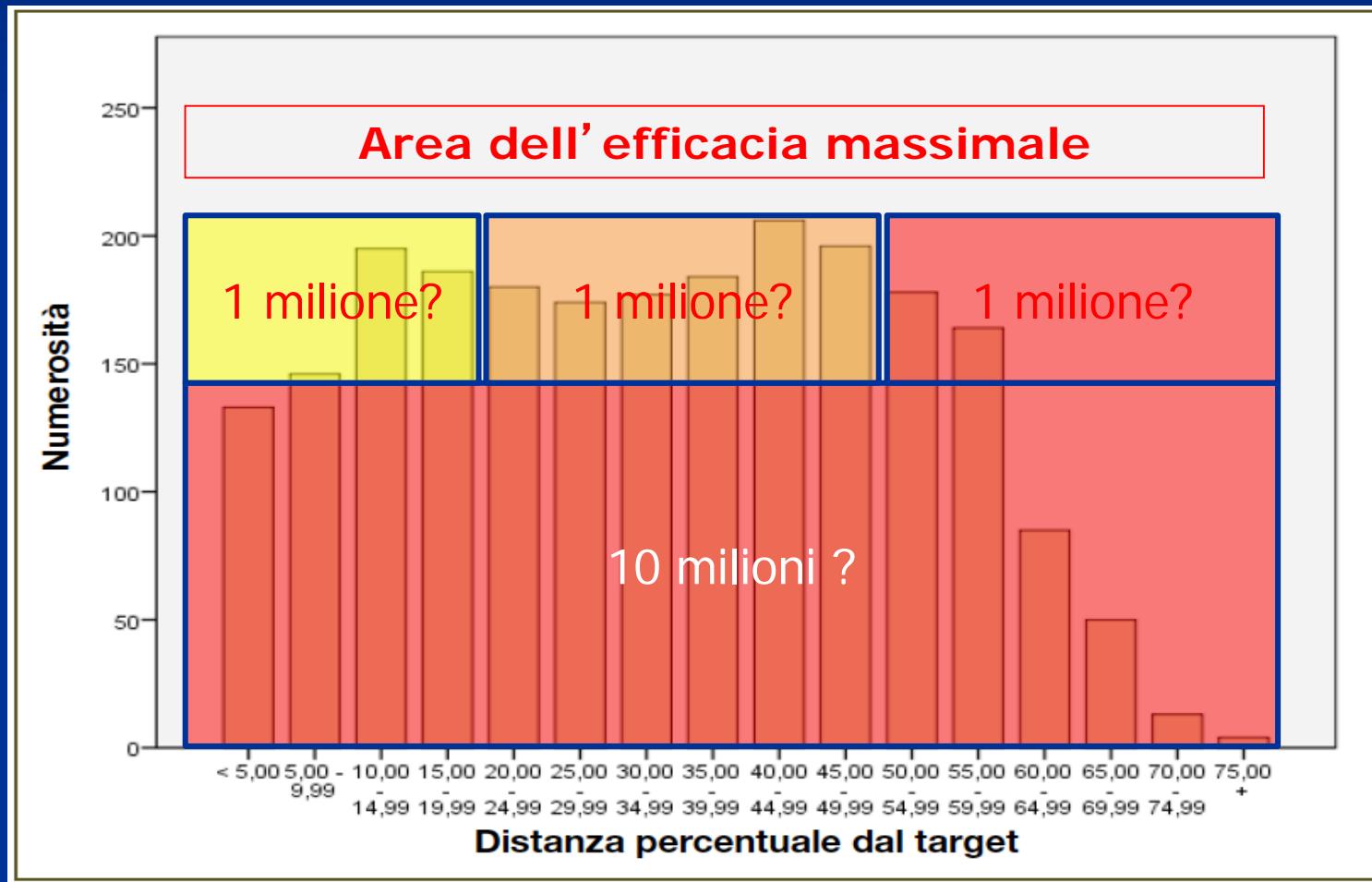


Le nuove Line Guida: quale target per quale paziente

| Recommendations | Class ^a | Level ^b | Ref ^c |
|--|--------------------|--------------------|-------------------------------|
| In patients at VERY HIGH CV risk ^d , an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C ^e is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL) is recommended. | I | B | 61, 62, 65, 68, 69, 128 |
| In patients at HIGH CV risk ^d , an LDL-C goal of <2.6 mmol/L (100 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C ^e is between 2.6 and 5.2 mmol/L (100 and 200 mg/dL) is recommended. | I | B | 65, 129 |
| In subjects at LOW or MODERATE risk ^d an LDL-C goal of <3.0 mmol/L (<115 mg/dL) should be considered. | IIa | C | - |

Rischio Cardiovascolare, distanza dal target e approccio terapeutico appropriato secondo le LG EAS/ESC 2016: i dati dello studio CHECK

C – Distanza dal target (*soggetti non a target, n=2271*)



In conclusione:

- Integratori mirati possono ridurre il colesterolo LDL nei soggetti a rischio intermedio con elevata efficacia
- Il ruolo degli integratori finalizzati al controllo della colesterolemia, secondo le nuove LG EAS, è da definire con attenzione
- Il medico dovrebbe riprendere il controllo della decisione di uso e del monitoraggio degli effetti di questi principi attivi