

Presentazione dei Nuovi Inibitori di PCSK9: quali prospettive

Giuseppe Danilo Norata,
Alberico Luigi Catapano

Dipartimento di Scienze Farmacologiche
e Biomolecolari, Università di Milano

Parole chiave

Ipercolesterolemia
PCSK9
Anticorpi Monoclonali

Riassunto

L'inibizione di PCSK9 attraverso anticorpi monoclonali rappresenta un nuovo approccio farmacologico per ridurre in modo massivo i livelli di colesterolo LDL e il rischio cardiovascolare nei pazienti con ipercolesterolemia familiare severa, ad alto rischio cardiovascolare o intolleranti alle statine.

Introduzione

Elevati livelli plasmatici di colesterolo LDL (LDL-C) si associano con l'aumento del rischio di malattie cardiovascolari (CV). Il *gold standard* per il trattamento dell'ipercolesterolemia è rappresentato dalle statine, farmaci che bloccando l'enzima idrossimetilglutaril coenzima A reduttasi aumentano l'espressione di recettore per le LDL nel fegato; questo favorisce un aumento della captazione di LDL circolanti e contribuisce alla diminuzione dei livelli di LDL-C. Questi effetti si traducono in una riduzione della morbidità e mortalità CV.

Nonostante la documentata efficacia delle statine, in numerosi pazienti – in particolare quelli caratterizzati da un alto rischio CV – i livelli ottimali di LDL-C, sono difficilmente raggiungibili con questa classe di farmaci. Nuovi approcci terapeutici sono stati recentemente approvati, come il mipomersen che agisce silenziando l'apolipoproteina B oppure la lomitapide che inibisce l'enzima MTP; entrambi questi farmaci riducono sensibilmente la sintesi epatica delle lipoproteine tuttavia presentano alcune criticità che al momento ne restringono l'utilizzo principalmente in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

L'efficacia delle statine, inoltre, è limitata dal fatto che parallelamente all'aumento di espressione di LDLR viene anche attivata come meccanismo di controllo negativo l'espressione di PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin 9*). PCSK9 è una proteina di 692 aminoacidi appartenente alla famiglia delle proproteine convertasi che è in grado di legare LDLR sia a livello intracellulare, sia sulla superficie della membrana plasmatica degli epatociti. Attraverso questo meccanismo, PCSK9 favorisce la degradazione di LDLR in epatociti, fibroblasti e macrofagi. Mutazioni del gene PCSK9 che ne aumentano l'attività (*gain of function*, GOF) sono state riscontrate in pazienti con ipercolesterolemia autosomica dominante (ADH), mentre mutazioni con perdita di funzione (LOF) sono state associate a bassi livelli di LDL-C e ridotto rischio CV, rivelando un ruolo importante di PCSK9 nella regolazione dei livelli di LDL-C. Anche diversi polimorfismi di PCSK9 correlati con il rischio CV sono stati riportati. Queste osservazioni hanno stimolato un'intensa attività di ricerca su PCSK9 negli ultimi dieci anni, rendendo questa proteina

Indirizzo per la corrispondenza

GIUSEPPE DANILLO NORATA
danilo.norata@unimi.it

ALBERICO LUIGI CATAPANO
alberico.catapano@unimi.it

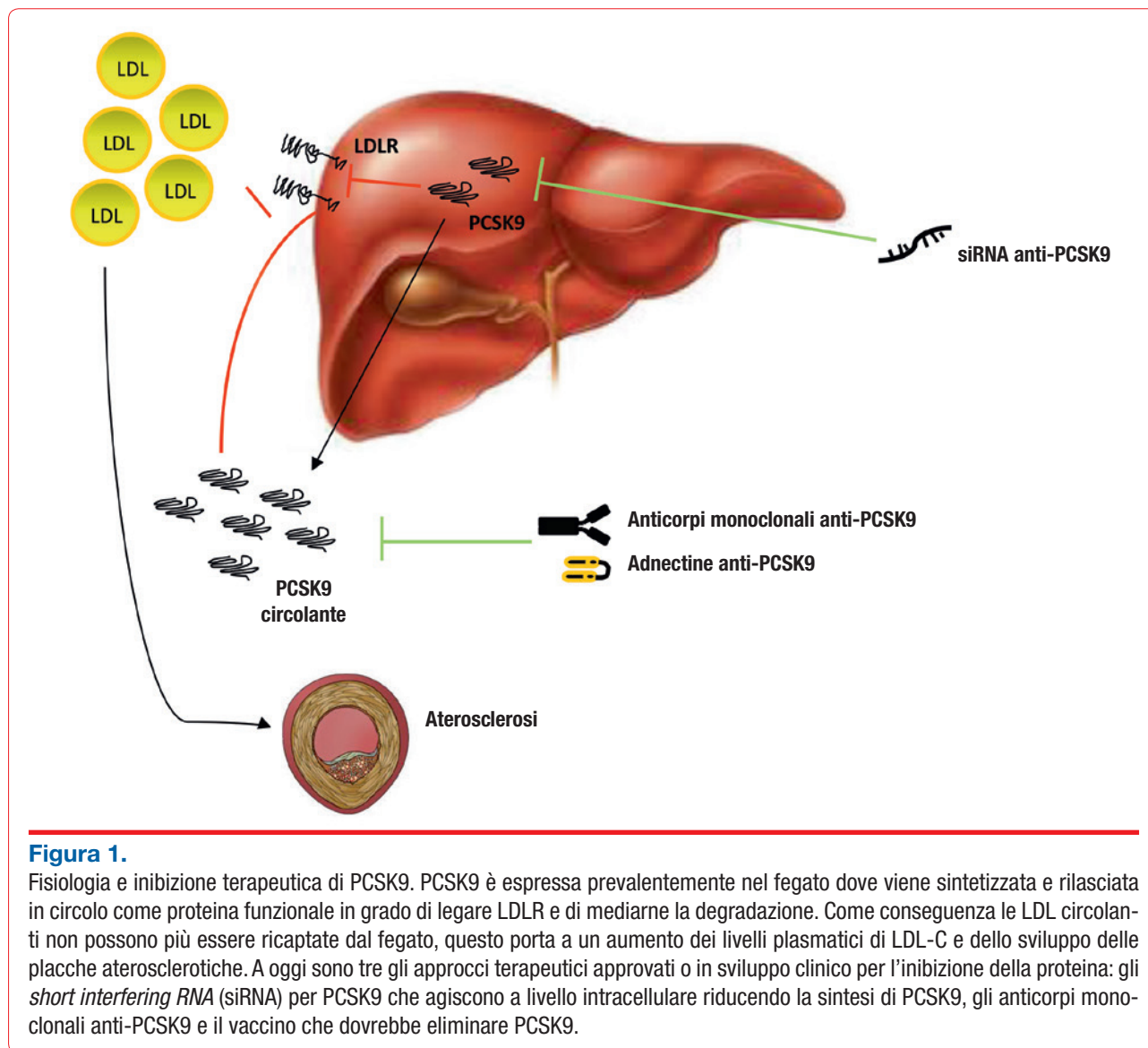


Figura 1.

Fisiologia e inibizione terapeutica di PCSK9. PCSK9 è espressa prevalentemente nel fegato dove viene sintetizzata e rilasciata in circolo come proteina funzionale in grado di legare LDLR e di mediarne la degradazione. Come conseguenza le LDL circolanti non possono più essere ricaptate dal fegato, questo porta a un aumento dei livelli plasmatici di LDL-C e dello sviluppo delle placche aterosclerotiche. A oggi sono tre gli approcci terapeutici approvati o in sviluppo clinico per l'inibizione della proteina: gli *short interfering RNA* (siRNA) per PCSK9 che agiscono a livello intracellulare riducendo la sintesi di PCSK9, gli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 e il vaccino che dovrebbe eliminare PCSK9.

uno dei più promettenti target per lo sviluppo di nuove terapie per il trattamento dell'ipercolesterolemia (Fig. 1).

PCSK9 come target farmacologico

L'approccio più promettente per l'inibizione di PCSK9 è rappresentato dall'utilizzo degli anticorpi monoclonali. Tra i diversi anticorpi monoclonali diretti contro PCSK9, alirocumab ed evolocumab sono stati approvati, a fine 2015, dall'Agenzia Europea del farmaco, mentre lo sviluppo clinico di bococizumab e LY3015014, anticorpi "umanizzati", è stato bloccato perché non hanno mostrato la stessa efficacia rispetto ad alirocumab ed evolocumab, che sono completamente umani. Resta da capi-

re se, i pochi aminoacidi di origine murina, favoriscano la sintesi di anticorpi neutralizzanti che ne riducono l'efficacia. Accanto all'utilizzo di anticorpi monoclonali, esistono altre strategie per bloccare PCSK9 attualmente nelle fasi iniziali di sviluppo clinico e comprendono strategie di silenziamento genico e un vaccino anti-PCSK9 (Tab. I).

Studi pre-clinici in modelli sperimentali hanno chiaramente mostrato come una singola somministrazione endovenosa di anticorpo monoclonale anti-PCSK9, raddoppi i livelli di LDLR nel fegato e diminuisca i livelli di colesterolo totale circolanti fino al 36%, ancora più impressionanti sono i risultati nei primati, dove i livelli di LDL-C vengono ridotti fino all'80%, un effetto che permane per circa 10 giorni. Numerosi studi pre-clinici

Tabella I. Principali strategie per inibizione di PCSK9 e fase di sviluppo clinico.

Molecola	Azienda responsabile dello sviluppo	Meccanismo	Fase clinica
Evolocumab	Amgen	Anticorpo anti-PCSK9	Approvato
Alirocumab	Sanofi-Regeneron	Anticorpo anti-PCSK9	Approvato
Bococizumab	Pfizer	Anticorpo anti-PCSK9	Sviluppo bloccato
LY3015014	Eli Lilly	Anticorpo anti-PCSK9	Sviluppo bloccato
ALN-PCS02	Alnylam	Silenziamento genico mediante siRNA	Fase II
Non disponibile	Pfizer	Vaccino anti-PCSK9	Fase I

hanno confermato l'efficacia della terapia di associazione degli anticorpi anti-PCSK9 quando aggiunti alle statine e anche alla combinazione statine/ezetimibe ponendo le basi per un rapido sviluppo clinico di questi farmaci. Negli studi di fase I, evolocumab, alirocumab o bococizumab hanno ridotto i livelli di LDL-C mediamente del 55-65% in soggetti con livelli di LDL-C compresi in un ampio range (70 e 200 mg/dl) sia in monoterapia che in associazione con statine. In tutti gli studi di fase I i mAbs sono stati ben tollerati, sia dopo singola somministrazione che dopo somministrazioni ripetute. Nella maggior parte dei casi gli eventi avversi riportati sono stati la comparsa di emicrania e, nel caso specifico della posologia sottocutanea, reazioni nel sito di somministrazione di natura per lo più lieve e transitoria. Questi eventi avversi non hanno mostrato però una frequenza significativamente maggiore nei gruppi trattati con mAbs e non hanno portato in nessun caso all'uscita dei soggetti dallo studio.

Studi di fase II con hanno confermato gli incoraggianti risultati ottenuti negli studi clinici di fase I (Tab. II).

Il trattamento con anticorpi monoclonali è stato testato in pazienti affetti da ipercolesterolemia severa ed elevato rischio CV, in terapia con statine a diverse dosi (10, 20, 40 e 80 mg), in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote in terapia con statina ed ezetimibe e in pazienti intolleranti alle statine in trattamento con ezetimibe. Evolocumab è stato anche testato in un sottogruppo di pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

In pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, il trattamento con alirocumab è stato testato a tre differenti dosaggi (150, 200 e 300 mg) con somministrazione ogni 4 settimane e a una dose di 150 mg con somministrazione ogni 2 settimane contro placebo. Il trattamento ha portato a una riduzione dose dipendente dei livelli di LDL-C variabile dal 28,9 al 67,9%. Gli studi con evolocumab hanno mostrato risultati simili in seguito a somministrazione bimestrale di 140 mg di anticorpo, in monoterapia oppure in combinazione con dosi massimali di statina in soggetti ipercolesterolemici, inclusi pazienti FH eterozigoti, e in pazienti intolleranti alle statine. Una menzione particolare merita lo studio TESLA dove l'efficacia di evolocumab è stata testata anche in pazienti FH omozigoti. Come può essere predetto sulla base del meccanismo d'azione di PCSK9, pazienti con una

mutazione che porta a una perdita completa della funzione del recettore LDL non hanno beneficiato del trattamento con anti-PCSK9 mentre un certo grado di beneficio è stato osservato nei pazienti dove la mutazione sul recettore LDL si associa con una perdita parziale della funzione. In generale nei pazienti FH omozigoti è stata osservata una riduzione di LDL-C attorno al 30%. Anche per bococizumab, studi di fase II hanno testato l'anticorpo in pazienti ipercolesterolemici non in grado di raggiungere i livelli desiderati di LDL-C con il trattamento con statine alle massime dosi tollerate. Dopo 12 settimane di trattamento si è osservata una riduzione dei livelli di LDL-C pari al 60%. Tre pazienti non hanno terminato lo studio per l'insorgere di gravi eventi avversi (depressione, dolore all'addome e dolore al petto non di natura anginoso) che non sembrano però collegabili con il trattamento. Gli studi di fase II con l'anticorpo anti-PCSK9, LY3015014, hanno mostrato una riduzione dei livelli di LDL-C che è simile a quella osservata con gli altri anticorpi monoclonali anti-PCSK9. La principale differenza è che questo anticorpo è stato testato con uno schema di somministrazione che prevedeva una iniezione ogni 8 settimane (300 mg) e a questa posologia ha comunque mostrato un rilevante efficacia (-37%).

Tra gli altri studi di fase II, lo studio OSLER (*Open-label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C Randomized trial*) ha interessato pazienti con ipercolesterolemia, precedentemente trattati con evolocumab negli studi di fase II. I pazienti sono stati mantenuti in terapia con evolocumab 420 mg ogni 4 settimane in combinazione con terapia ipolipidizzante, oppure riportati alla sola terapia ipolipidizzante, e quindi monitorati per 52 settimane. I risultati mostrano un'efficacia prolungata di evolocumab, associata con una buona tollerabilità. Nei pazienti in trattamento con evolocumab è stata infatti mantenuta una riduzione dei livelli di LDL-C pari al 52,1%, pari a quella ottenuta negli studi di fase II, mentre nei pazienti riportati alla sola terapia ipolipidizzante i valori di LDL-C sono ritornati ai valori basali osservati al momento dell'arruolamento negli studi di fase II. Non è stata inoltre riscontrata nessuna differenza tra i due gruppi nell'incidenza di gravi eventi avversi (7,1% vs 6,3% nei pazienti in terapia con evolocumab e in sola terapia ipolipidizzante, rispettivamente).

I primi risultati degli studi clinici di fase III con evolocumab e con

Tabella II. Effetto dell'inibizione di PCSK9 con alirocumab, evolocumab, bococizumab o LY3015014 nei principali studi clinici.

Tipologia di pazienti arruolati	Trial	Terapia ipolipidizzante	Dosi e durata del trattamento	Livelli di partenza di LDL-C (mg/dl)	Variazione (%) dei livelli di LDL-C
Pazienti con ipercolesterolemia (LDL-C 100-190 mg/dl)	MENDEL°	Nessuna	70 to 480 mg s.c. ogni 2 o 4 settimane per 12 settimane	143	-41 – -51
Pazienti ad alto rischio CV e intolleranti alle statine	GAUSS°	± Ezetimibe	280 to 480 mg s.c. ogni 4 settimane per 12 settimane	193	-41 – -63
Pazienti con ipercolesterolemia LDL-C ≥100 mg/dl	NCT01288443*	Statine	50 to 300 mg s.c. ogni 2 o 4 settimane per 12 settimane	~125	-40 – -72
Pazienti con ADH eterozigoti	NCT01266876*	Statine ± ezetimibe	150 to 300 mg s.c. ogni 2 o 4 settimane per 12 settimane	~152	-29 – -68
Pazienti con ADH eterozigoti	RUTHERFORD°	Statine ± ezetimibe	350 to 480 mg s.c. ogni 4 settimane per 12 settimane	156	-43 – -55
Pazienti con ipercolesterolemia (LDL-C ≥ 85 mg/dl)	LAPLACE-TIMI 57°	Statine	70 to 480 mg s.c. ogni 2 o 4 settimane per 12 settimane	146	-42 – -66
Pazienti con ipercolesterolemia (LDL-C ≥80 mg/dl) In terapia con la massima dose tollerata di statina	NCT01342211 NCT01350141§	Statine	0,25 to 6 mg/kg i.v. ogni 4 settimane per 12 settimane	~122	-13 – -56
Pazienti con ipercolesterolemia primaria (LDL-C ≥80 mg/dl)	NCT01890967^	± Statine ± Ezetimibe	20, 120, or 300 mg ogni 4 settimane; o 100 o 300 mg ogni 8 settimane per 16 settimane	~130	-22 – -58

ADH: ipercolesterolemia autosomica dominante; s.c.: somministrazione sottocutanea; *Studio in cui è stato utilizzato alirocumab; ° Studio in cui è stato utilizzato evolocumab; §Studio in cui è stato utilizzato bococizumab; ^ Studio in cui è stato utilizzato LY3015014.

alirocumab sono stati pubblicati nel 2014 e hanno contribuito in maniera importante a sostenere la rilevanza dell'inibizione di PCSK9 per la terapia della dislipidemie e il beneficio in termini CV. Lo studio MENDEL-2, ha arruolato 614 soggetti ipercolesterolemici non trattati con statine e ha dimostrato che tre mesi di trattamento con evolocumab hanno contribuito a ridurre i livelli di LDL-C di circa il 55-57% e, rispetto al trattamento con ezetimibe, di un ulteriore 38-40%. L'incidenza di eventi avversi e anomalie nei parametri di laboratorio è risultata comparabile tra i gruppi.

Lo studio LAPLACE-2 ha arruolato 1.896 pazienti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista che sono stati inizialmente randomizzati a uno dei cinque possibili trattamenti con statine (comprese varie dosi di atorvastatina, rosuvastatina e simvastatina) e successivamente assegnati a differenti gruppi

di trattamento inclusi la somministrazione sottocute di evolocumab, ezetimibe o placebo. L'anticorpo monoclonale somministrato ogni due settimane, oppure a un dosaggio più alto una volta al mese insieme a differenti dosaggi di statine, ha ridotto i livelli di LDL-C dal 55 al 76% rispetto al trattamento placebo e dal 38 al 47% rispetto al trattamento con ezetimibe.

Il trattamento per 52 settimane con evolocumab di 901 pazienti con iperlipidemia a elevato rischio CV (studio DESCARTES) ha mostrato, con il trattamento aggiunto alla sola dieta oppure in combinazione con basse o alte dosi di atorvastatina, o con anche ezetimibe una riduzione dei livelli di LDL-C dal 48 al 62%. Parallelamente sono diminuiti i livelli di apolipoproteina B, di colesterolo non HDL, di lipoproteina (a) e di trigliceridi.

Lo studio GAUSS-2 ha mostrato come in 307 pazienti intolleranti alle statine, 12 settimane di trattamento hanno ridotto i livelli di

LDL-C del 53-56% corrispondenti a un addizionale 37-39% rispetto a ezetimibe. Lo studio ha mostrato anche come ezetimibe e elorcumab hanno mostrato lo stesso profilo di tollerabilità e sicurezza.

Lo studio RUTHERFORD-2 effettuato su 329 pazienti con ipercolesterolemia familiare che hanno ricevuto una o due dosi subcutanee di evolocumab o placebo. I dati dimostrano che la riduzione percentuale media rispetto al basale dei valori di LDL-C alle settimane 10 e 12 raggiungeva il 60% con evolocumab 140 mg somministrato a settimane alterne e il 66% con evolocumab 420 mg una volta al mese, se confrontato con placebo. Gli eventi avversi più comuni sono stati rinfaringite (8,6% per evolocumab; 4,6% per il placebo), ecchimosi (4,1% per evolocumab; 0,9% per il placebo), mal di schiena (3,6% per evolocumab; 0,9% per il placebo), nausea (3,6% per evolocumab; 0,9% per il placebo), influenza (3,2% per evolocumab; 0% per il placebo), mialgia (2,7% per evolocumab; 0% per il placebo).

Risultati simili a evolocumab sono stati ottenuti negli studi di Fase III con alirocumab. Lo studio ODISSEY-MONO ha mostrato come la somministrazione dell'anticorpo a soggetti con ipercolesterolemia che non ricevevano terapia con statine mostra una riduzione importante dei livelli di LDL-C sovrapponibile a quella evidenziata per evolocumab con una simile profilo di tollerabilità. Alirocumab è risultato efficace anche quando somministrato con fibrati, anche questi ultimi infatti aumentano i livelli di PCSK9 plasmatico e la cosomministrazione di alirocumab e fenofibrato ha leggermente ridotto l'efficacia di alirocumab sulla riduzione di LDL-C.

Nel complesso i risultati mostrano che l'utilizzo di mAbs porta a una riduzione media dei livelli di colesterolo pari al 50-60% sia in monoterapia, sia somministrati in combinazione con una statina. La posologia migliore sembra essere quella di due somministrazioni sottocutanee al mese, che permettono una maggiore stabilità nella riduzione della colesterolemia ed evitano i picchi di LDL-C che si presentano nel caso di somministrazioni a distanza di un mese. Assumendo un beneficio, che come dimostrato da numerosi studi epidemiologici e meta-analisi, è proporzionale alla riduzione dei livelli di LDL-C il trattamento con mAbs potrebbe portare a una riduzione del 40-50% del rischio CV relativo.

L'analisi preliminare dei dati di outcome CV sembrano andare in questa direzione, infatti i dati sull'incidenza cumulativa di eventi CV a un anno dagli studi con evolocumab e alirocumab indicano una riduzione del rischio relativo attorno al 50%. Infatti, nello studio con evolocumab, la percentuale di eventi CVD è stata del 2,18% nel gruppo in terapia standard rispetto allo 0,95% del gruppo trattato con anticorpo. Pazienti trattati con alirocumab più statine hanno mostrato una riduzione relativa del 48% di eventi CV (1,7% vs 3,3%). I risultati completi degli studi di outcome, FOURIER per evolocumab e ODISSEY LONG TERM per alirocumab sono attesi per il 2017. Recentemente sono stati presentati i risultati dello studio GLAGOV, che ha studiato l'effe-

to di evolocumab sulla placca aterosclerotica mediante IVUS. Lo studio ha dimostrato che il trattamento per 18 mesi con evolocumab aggiunto alla terapia con statine porta a una riduzione del volume dell'ateroma di circa l'1%.

Un'altra osservazione importante che è emersa dagli studi con gli anticorpi monoclonali è che questi farmaci sono anche in grado di ridurre in maniera significativa i livelli di lipoproteina (a) piccola (Lp(a)).

Lp(a) è considerata da lungo tempo un fattore di rischio CV, tuttavia solo recentemente è emerso chiaramente il ruolo causale di livelli elevati di Lp(a) e malattia CV prematura. Pertanto, ridurre anche i livelli di questa lipoproteina potrebbe rappresentare un ulteriore punto a favore dell'inibizione di PCSK9 e riduzione del rischio CV.

Sicurezza della terapia anti-PCSK9 con anticorpi monoclonali

I dati a oggi disponibili indicano un adeguato profilo di sicurezza, con un'incidenza di effetti collaterali simili tra il gruppo trattato con terapia standard e gruppo trattato con anticorpi monoclonali. Dagli studi in vitro e in modelli animali sappiamo che PCSK9 è prodotta da diversi tessuti oltre al fegato, e in particolare la proteina è stata identificata inizialmente nel cervello e associata a un effetto pro-apoptotico. Questa osservazione ha suscitato una serie di quesiti sul possibile effetto della terapia anti-PCSK9. Negli studi volti a valutare l'efficacia degli anticorpi nel ridurre la mortalità CV, sono emersi come eventi avversi neurocognitivi, associati primariamente a perdita di memoria e sono stati osservati con maggior frequenza nei pazienti trattati con inibitori di PCSK9 (0,9% evolocumab vs 0,3% terapia standard; 1,2% con alirocumab rispetto a 0,5% con statine). Un meta-analisi che ha valutato gli studi fino a oggi disponibili, ha escluso che la somministrazione di anti-PCSK9 si associ con l'aumento di disordini neurocognitivi. Attualmente è in corso uno specifico studio clinico con evolocumab (studio Ebbinghaus) volto a determinare il suo impatto sulla sfera neurocognitiva attraverso l'utilizzo dello *Spatial Working Memory strategy index* e i risultati sono attesi per il 2017. Anche il numero di reazioni cutanee al sito di iniezione sono risultate maggiori nel gruppo trattato con il farmaco sperimentale. A parte queste osservazioni il farmaco è risultato essere ben tollerato.

Conclusioni

Anche se le il trattamento con statine provoca una riduzione efficace e sostanziale dei livelli di LDL-C, di colesterolo non HDL e di apoB, ci sono numerosi pazienti che non raggiungono i livelli raccomandati anche alle dosi massimali oppure che non tollerano la terapia a loro dosaggi elevati e per questo motivo riman-

gono a livelli di rischio troppo elevati. L'associazione dei nuovi inibitori di PCSK9 con le terapie disponibili, potrebbe rappresentare un'importante strategia terapeutica per ridurre il rischio CV a livelli accettabili nei pazienti ad alto rischio CV, con ipercolesterolemia familiare severa o intolleranti alle statine.

Bibliografia di riferimento

- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., et al. *Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease.* N Engl J Med 2006;354:1264-72.
- Kathiresan S. *A PCSK9 missense variant associated with a reduced risk of early-onset myocardial infarction.* N Engl J Med 2008;358:2299-300.
- Norata GD, Ballantyne CM, Catapano AL. *New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp(a) lowering drugs.* Eur Heart J 2013;34:1783-9.
- Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. *PCSK9 inhibition for the treatment of*

hypercholesterolemia: promises and emerging challenges. Vascul Pharmacol 2014;62:103-11.

- Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. *Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia.* Ann Rev Pharmacol Toxicol 2014;54:273-93.
- Norata GD, Tavori H, Pirillo A, et al. *Biology of PCSK9: beyond LDL cholesterol lowering.* Cardiovasc Res 2016;112:429-42.
- Nuove terapie per il trattamento delle dislipidemie.* <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/34/24/1783.long>.
- PCSK9 come target farmacologico.* www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. *Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events.* N Engl J Med 2015;372:1489-99.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. *Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events.* N Engl J Med 2015;372:1500-9.

SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE



Qual è il ruolo di PCSK9?

- Regolare i livelli di albumina e la sua escrezione
- Controllare la crescita delle cellule epiteliali intestinali
- Non ha un ruolo rilevante nella fisiologia umana
- È legato al metabolismo del colesterolo

Qual è il target di PCSK9?

- Il recettore delle LDL nel fegato
- Il sistema renina angiotensina
- I canali del calcio a livello delle cellule muscolari
- I recettori adrenergici a livello cardiaco

Quali sono le strategie approvate e in sviluppo clinico per inibire PCSK9?

- Anticorpi monoclonali
- Silenziamento genico
- Tutte quelle indicate
- Vaccino

Qual è l'effetto principale emerso negli studi clinici con anticorpi monoclonali anti-PCSK9?

- Un aumento dei livelli plasmatici di LDL-C
- Un aumento dei livelli plasmatici di HDL-C
- Una riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C
- Una riduzione dei livelli plasmatici di HDL-C

Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it



PACINI
EDITORE
MEDICINA