

CONOSCERE E CURARE IL CUORE 2020

Atti
XXXVII Congresso del
Centro per la Lotta
contro l'Infarto
Fondazione Onlus

a cura di
Francesco Prati
Firenze, 12 - 15 marzo 2020

EDIZIONI URBAN

VECCHI PROBLEMI IRRISOLTI. QUANDO E COME TRATTARE L'ISCHEMIA SILENTE

C. Indolfi, A. Polimeni, A. Mongiardo, S. De Rosa, C. Spaccarotella

Divisione di Cardiologia, Università degli Studi
"Magna Graecia", Catanzaro.

Abstract

L'Ischemia Miocardica Silente (IMS) è definita come evidenza oggettiva di ischemia senza angina (o sintomi equivalenti) in presenza di una malattia coronarica, differendo dalla malattia coronarica silente. L'ischemia miocardica silente rappresenta la maggioranza degli episodi di ischemia miocardica all'holter. In corso di ischemia miocardica transitoria, i sintomi compaiono dopo le anomalie di contrazione del ventricolo sinistro e dopo le modifiche dell'ECG. La causa dell'ischemia miocardica silente è ancora non ben determinata. La severità e la durata dell'ischemia sono state teorizzate come elementi importanti nel meccanismo dell'IMS. Un altro possibile meccanismo responsabile dell'IMS è rappresentato dalle modifiche della percezione degli stimoli dolorosi con un'aumentata soglia del dolore. Infine, una disfunzione neuronale del diabetico, nel post-infarto o uno "stunning" neuronale cardiaco potrebbero giocare un ruolo nell'IMS. In epoca pre-stent l'IMS è stata associata con una peggiore prognosi. Nei pazienti con diabete mellito l'IMS sembra essere più rappresentata in quanto in questa categoria di pazienti è presente una disfunzione autonoma.

In conclusione, l'IMS è più frequente rispetto all'ischemia sintomatica. Tuttavia, nonostante la presenza di innumerevoli studi sull'argomento, non è chiaro oggi se la terapia medica ha equalizzato il rischio e quale sia la reale prognosi di IMS.

L'Ischemia Miocardica Silente (IMS) è definita come la presenza di oggettiva evidenza di ischemia in assenza di angina o sintomi equivalenti (dispnea, nausea, diaforesi, etc).

L'oggettiva evidenza di IMS può essere ottenuta in diversi modi, median-

te esami diagnostici non invasivi (Test ergometrico, Holter-ECG, SPECT/PET imaging, Eco-stress) o più recentemente mediante esami invasivi durante cateterismo con l'uso di guida di pressione coronarica (FFR, iFR ed altri indici non iperemici).

L'IMS rappresenta un importante problema di sanità pubblica e ad oggi l'entità di questo fenomeno è per lo più misconosciuta. Da quando fu riconosciuta per la prima volta come parte rilevante nello spettro della cardiopatia ischemica agli inizi del XX secolo¹, si stima che episodi di ischemia asintomatica si verificano in una percentuale che va dal 25% al 50% nei pazienti con cardiopatia ischemica e che questa si presenta, rispetto agli episodi sintomatici, con un rapporto superiore a 20:1².

La classificazione dell'ischemia miocardica silente prevede tre categorie di pazienti:

- Tipo I: è la forma meno comune, e si verifica in pazienti completamente asintomatici con cardiopatia ischemica cronica (che può essere grave) in assenza di sintomi anginosi.
- Tipo II: questo tipo si verifica in pazienti con progressivo e documentato infarto del miocardio.
- Tipo III: questa è la forma più comune e si verifica in pazienti con le classiche forme di angina cronica stabile (angina stabile, instabile e angina di Prinzmetal).

I meccanismi dell'ischemia miocardica transitoria

Durante ischemia indotta da un ridotto flusso, l'ispessimento sistolico del ventricolo sinistro dipende in modo quasi esclusivo dal livello di flusso subendocardico disponibile. Pertanto, esiste un "matching" o accoppiamento stretto tra apporto di substrati e di ossigeno (riflessi dal flusso coronarico regionale) ed il consumo di ossigeno miocardico regionale (indicato dal livello di contrattilità allo steady state) (perfusion-contraction matching).

Numerosi studi hanno dimostrato che durante ischemia il livello di perfusione della parte interna del miocardio-gioca un ruolo fondamentale nel determinare la funzione ventricolare sistolica trasmurale. Durante una graduale riduzione del flusso coronarico, le modifiche della funzione sistolica si correlano in modo quasi lineare con la riduzione del flusso subendocardico e non con il flusso subepicardico^{3,4} (fig. 1).

La fisiopatologia è da ascrivere alla coronaropatia stabile, da sola o combinata ad una maggiore richiesta di ossigeno da parte del miocardio. Infatti, grazie a studi condotti con Holter-ECG e Monitoraggio ambulatoriale della Pressione Arteriosa (MAP), è stato osservato che la maggior parte degli episodi di ischemia durante le attività quotidiane, erano preceduti da aumenti significativi della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna; inoltre episodi di ischemia silente erano più frequenti al mattino in concomitanza dell'incremento fisiologico della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna sistolica, in maniera dipendente dall'ipertono simpatico^{5,6}. Inoltre, numerosi studi hanno dimostrato che i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico hanno solitamente un'incidenza maggiore di episodi di IMS rilevati dal monitoraggio Holter ECG delle 24 ore. La figura 2A mostra

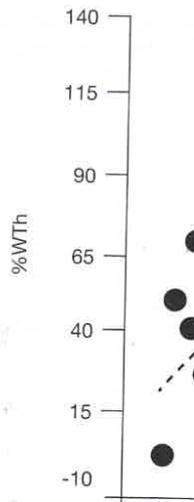


Fig. 1. Relazione tra to sistolico (wall thickening) e pressione diastolica. (Modificato)

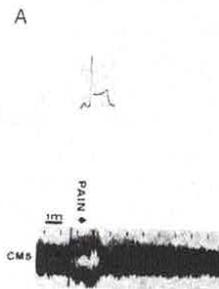


Fig. 2. A) Registrazioni miocardiche nello stes. B) Intervalli RR in po: (cerchi vuoti) e in un chi pieni) che evidenz.

un episodio di miocardico in cui il p rata più breve.

Il diabete mell narica e si correla nomica cardiaca è i

er-ECG, SPECT/PET
invasivi durante cate-
R, iFR ed altri indici

à pubblica e ad oggi
Da quando fu ricono-
tutto della cardiopatia
li di ischemia asinto-
al 50% nei pazienti
to agli episodi sinto-

prevede tre categorie

zienti completamente
) essere grave) in as-

o e documentato in-

pazienti con le clas-
instabile e angina di

simento sistolico del
livello di flusso su-
" o accoppiamento
flusso coronarico re-
(indicato dal livello di
ching).

a il livello di perfu-
lamentale nel deter-
nente una graduale ri-
sistolica si correla-
locardico e non con

ibile, da sola o com-
miocardio. Infatti,
ambulatoriale della
ior parte degli epi-
duti da aumenti si-
igna; inoltre epi-
ncomitanza dell'in-
sione sanguigna si-
oltre, numerosi stu-
chirurgico di by-
giore di episodi di
a figura 2A mostra

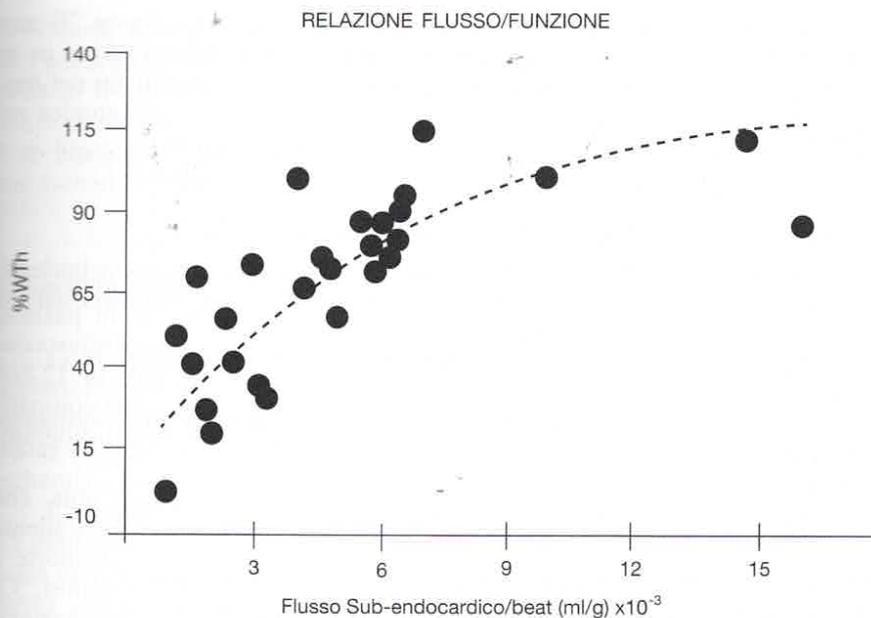


Fig. 1. Relazione tra flusso sub-endocardico per battito e percentuale dell'ispessimento sistolico (wall thickness, %Wth). Durante ischemia miocardica le modifiche della funzione sistolica si correlano in modo quasi lineare con la riduzione del flusso subendocardico. (Modificato da Indolfi, Circulation, 1989).

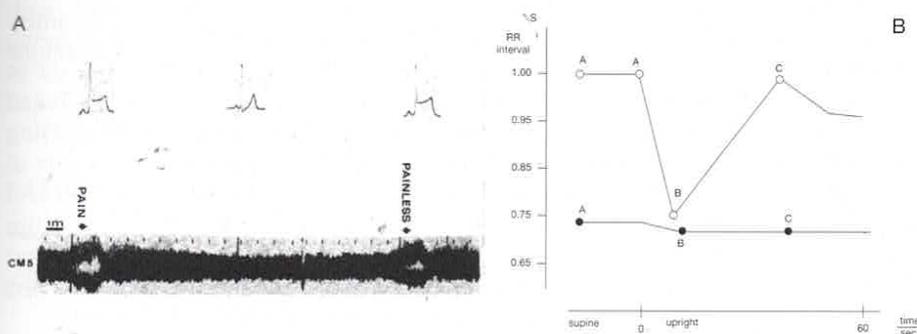


Fig. 2. A) Registrazione compatta di Holter-ECG che mostra due episodi di ischemia miocardica nello stesso paziente diabetico. Gli episodi di ST sopraslivellato sono rappresentati dalla finestra "bianca" all'interno della banda "nera". B) Intervalli RR in posizione supina e immediatamente dopo tilting in un soggetto sano (cerchi vuoti) e in un paziente diabetico con modifiche del tratto ST asintomatiche (cerchi pieni) che evidenzia la disfunzione autonómica nel paziente diabetico.

un episodio di modifiche sintomatiche a sinistra e a destra, un episodio asintomatico in cui il paziente ha avuto le stesse modifiche del tracciato ma di durata più breve.

Il diabete mellito è un fattore di rischio significativo per la malattia coronarica e si correla con una maggiore incidenza di IMS. La disfunzione autonómica cardiaca è il principale colpevole nei pazienti diabetici che coinvolge i

recettori del dolore, i neuroni afferenti e le aree cerebrali^{7,8}. La figura 2B mostra gli intervalli RR in posizione supina e immediatamente dopo tilting in un soggetto sano (cerchi vuoti) e in un paziente diabetico con modifiche del tratto ST asintomatiche (cerchi pieni) che evidenzia la disfunzione autonómica nel paziente diabetico.

Valore prognostico dell'ischemia miocardica silente

Numerosi studi hanno dimostrato che la presenza di ischemia miocardica silente è associata ad un aumentato rischio di eventi avversi sia in pazienti asintomatici senza storia di coronaropatia, sia in quelli con varie manifestazioni di coronaropatia. Nel Multiple Risk Factor Intervention Trial, in 12.866 soggetti di mezza età asintomatici e con due o più fattori di rischio coronarico, il 12.5% aveva evidenza di ischemia miocardica silente all'ecocardiogramma transtoracico⁹.

Allo stesso modo, in 2.682 soggetti senza malattia coronarica nota, che hanno partecipato al Kuopio Ischemic Heart Disease Study, l'ischemia silente indotta dall'esercizio fisico era associata ad un aumentato rischio di morte e ad eventi coronarici acuti (Rischio Relativo [RR] di 5.9 e 3.0 nei fumatori, 3.8 e 1.9 nei soggetti ipercolesterolemici e 4.7 e 2.2 rispettivamente nei pazienti ipertesi)¹⁰.

Seppur la presenza di ischemia miocardica (fig. 3) silente è correlata ad una prognosi sfavorevole, diversi studi hanno dimostrato che l'estensione o la gravità dell'ischemia potrebbe essere un fattore predittivo più importante di eventi avversi^{11,12}.

Un'ulteriore criticità è rappresentata dall'evoluzione tecnologica in ambito diagnostico cardiovascolare. Infatti, l'introduzione di indici di valutazione

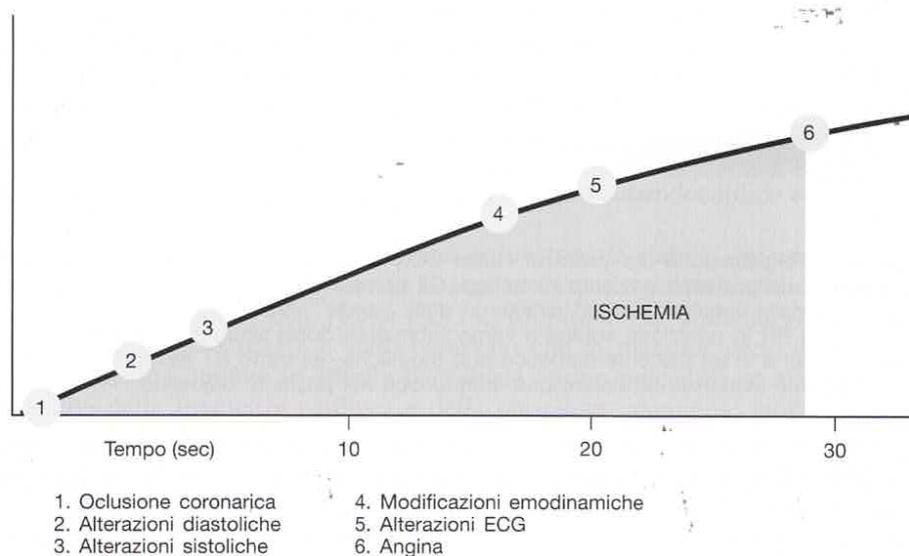


Fig. 3. Time-course della cascata ischemica.

funzionale della di Pandora che si ha di fronte u senza di sintomi è se bisogna eff per ischemia mi

Angioplastica coronarica cronica:

Come dimostrò la scolarizzazione rizzazione (PCI minima, dall'ester ischemia.

Lo studio (15 anni, non vi ziale con PCI i zienti con card un piccolo grup sale e dopo 6-1 GE. L'endpoint follow-up. Al 1 nei pazienti tra dica. Questo ef derata a grave to come evider beneficiare del gnificativo se a lo studio non a FAME 2 ha di mina una riduz ferenza nella r con cardiopatia

Inoltre, so no analizzato con risultati so e 5.286 pazien riduzione della (fig. 4).

Dello stes pazienti di 12 cativa della m ISCHEMIA¹⁸. tion del 2019. ischemia silent era associata a alla terapia me

li^{7,8}. La figura 2B mo-
nente dopo tilting in un
con modifiche del trat-
zione autonoma nel

di ischemia miocardica
avversi sia in pazienti
con varie manifestazio-
nion Trial, in 12.866
ori di rischio coronari-
nte all'ecocardiogram-

a coronarica nota, che
udy, l'ischemia silente
ato rischio di morte e
e 3.0 nei fumatori, 3.8
tivamente nei pazienti

silente è correlata ad
) che l'estensione o la
ivo più importante di

tecnologica in ambi-
indici di valutazione



funzionale della severità delle stenosi coronariche, sta scoprendo un vaso di Pandora che sta portando il Cardiologo a snodi terapeutici insidiosi quando si ha di fronte una malattia coronarica significativa o un'ischemia estesa in assenza di sintomi. Inoltre, uno dei dilemmi, attualmente senza univoca risposta, è se bisogna effettuare uno screening nei pazienti asintomatici ad alto rischio per ischemia miocardica, ma soprattutto quando e come trattarli.

Angioplastica o Terapia Medica Ottimale nel paziente con sindrome coronarica cronica?

Come dimostrato negli studi clinici randomizzati, il beneficio della rivascolarizzazione rispetto alla terapia medica e la selezione del tipo di rivascolarizzazione (PCI o CABG) sono chiaramente influenzati dalla posizione anatomica, dall'estensione della malattia coronarica, dai sintomi e dal grado di ischemia.

Lo studio COURAGE¹³ ha dimostrato che, ad un follow-up esteso fino a 15 anni, non vi è alcuna differenza nella sopravvivenza tra un approccio iniziale con PCI più la terapia medica, rispetto alla sola terapia medica nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile. Inoltre, un sottostudio ha esaminato un piccolo gruppo di pazienti (n = 314) che avevano effettuato SPECT al basale e dopo 6-18 mesi dalla randomizzazione nel corso dello studio COURAGE. L'endpoint primario era la riduzione del 5% del miocardio ischemico al follow-up. Al follow-up, la riduzione del miocardio ischemico era maggiore nei pazienti trattati con PCI più terapia medica, rispetto alla sola terapia medica. Questo effetto era maggiore nei pazienti con ischemia al basale da moderata a grave (78% contro 52%; P = 0.007)¹⁴. Questo dato è stato considerato come evidenza che i pazienti con un grande carico ischemico potrebbero beneficiare della rivascolarizzazione. Tuttavia, questo effetto non era più significativo se adeguato al rischio e, come chiaramente affermato dagli Autori, lo studio non aveva un'adeguata potenza statistica. Più recentemente, lo studio FAME 2 ha dimostrato come l'angioplastica coronarica guidata da FFR determina una riduzione del 34% nell'incidenza di IMA (p = 0.05), ma nessuna differenza nella mortalità a 5 anni rispetto alla sola terapia medica in pazienti con cardiopatia ischemica cronica stabile¹⁵.

Inoltre, sono state condotte svariate meta-analisi sull'argomento, che hanno analizzato la questione utilizzando metodologie leggermente diverse ma con risultati sostanzialmente simili. Utilizzando i dati di 5 studi randomizzati e 5.286 pazienti, Stergiopoulos e collaboratori¹⁶ non hanno riscontrato alcuna riduzione della mortalità confrontando terapia invasiva contro terapia medica (fig. 4).

Dello stesso avviso è lo studio di Pursnani et al.¹⁷ che ha incluso 7.182 pazienti di 12 studi randomizzati ed ha dimostrato una riduzione non significativa della mortalità e dell'infarto miocardico acuto. Recentemente, lo studio ISCHEMIA¹⁸; è stato presentato al Congresso dell'American Heart Association del 2019. Tale studio, che includeva un buon numero di pazienti con ischemia silente, non è riuscito a dimostrare che la terapia invasiva di routine era associata a una riduzione degli eventi ischemici avversi maggiori rispetto alla terapia medica ottimale in pazienti con coronaropatia stabile ed ischemia

Source	OR (95% CI)	PValue
Hambrecht ¹⁵	1.02 (0.02-52.43)	.99
MASS II ¹³	0.76 (0.27-2.16)	.60
COURAGE ¹⁷	0.84 (0.61-1.18)	.32
BARI 2D ¹⁴	1.06 (0.71-1.58)	.78
FAME 2 ¹⁶	0.33 (0.03-3.16)	.33
Overall	0.90 (0.71-1.16)	.42

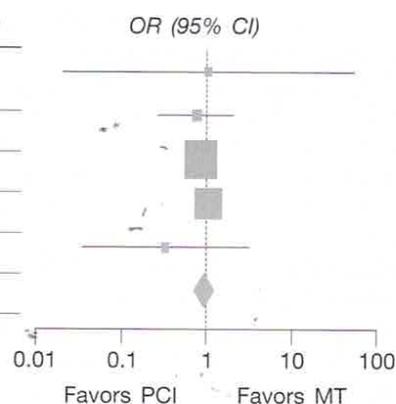


Fig. 4. Meta-analisi sulla mortalità che non evidenzia alcuna differenza tra i pazienti sottoposti a PCI e quelli in cui è stata effettuata terapia medica ottimale.

moderata. I pazienti con cardiopatia ischemica stabile e ischemia da moderata a severa sono stati randomizzati alla terapia invasiva di routine (n = 2.588) rispetto alla terapia medica (n = 2.591). Nel gruppo di terapia invasiva di routine, i soggetti sono stati sottoposti ad angiografia coronarica e Intervento Coronarico Percutaneo (PCI) o by-pass coronarico (CABG), a seconda dei casi. L'outcome primario di morte cardiovascolare, infarto del miocardio, arresto cardiaco rianimato o ricovero per angina instabile o insufficienza cardiaca a 3.3 anni si è verificato nel 13.3% del gruppo invasivo di routine, rispetto al 15.5% del gruppo di terapia medica (p = 0.34). I risultati sono stati gli stessi in più sottogruppi. Non vi è stato inoltre alcun beneficio dalla terapia invasiva per quanto riguarda la mortalità per tutte le cause o la mortalità cardiovascolare/infarto miocardico. Tali risultati sono stati riscontrati sorprendentemente anche nei pazienti trivasali.

Il trattamento farmacologico dell'ischemia transitoria

I farmaci per il trattamento dell'ischemia miocardica sono tradizionalmente catalogati, secondo gli effetti sull'emodinamica cardiovascolare, in farmaci che riducono la domanda di O₂, o che aumentano l'apporto di O₂ attraverso un aumento del flusso miocardico.

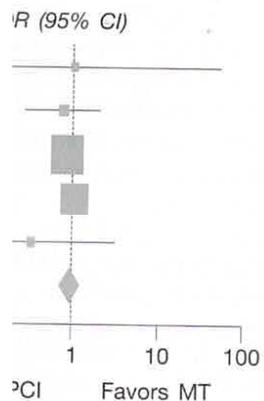
Tra i vari determinanti della funzione ventricolare che possono essere manipolati durante l'ischemia miocardica, la frequenza cardiaca sembra essere di primaria importanza. La riduzione della frequenza cardiaca produce una grande modifica della domanda di ossigeno per minuto nella zona ischemica (così come aumenta il flusso assoluto sub-endocardico per battito, come verrà successivamente descritto). I meccanismi dell'aumento del flusso sub-endocardico per battito (e perciò la disponibilità di O₂ per battito) indotto dai β-bloccanti sono legati alla riduzione della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della contrattilità miocardica con conseguente riduzione del consumo di O₂ nella porzione esterna del miocardio (epicardio) riducendo la richiesta di flusso in questa regione. Ciò aumenta le resistenze coronariche nell'epicardio riducendo il furto transmurale e aumenta il flusso sub-endocardico ("reverse steal").

I meccanismi della bradicardia (o in diffe-
stro) aventi
regionale n
ultimo è se
con aumen-
simo conve-
mia e dell'
essere aggi-
mento di a

In con-
dell'IMS di
ziente, dei
Oggi dispo-
daria della
in modo si
moderata a
sintomi qu-
rio, una sti-
ischemici e
nei pazient

BIBLIOGR.

- 1) Colbeck
- 2) Stone F and my 1998; 2
- 3) Indolfi dysfunc 804:983
- 4) Indolfi ischemi 1991; 2
- 5) Deanfie in patie Lancet
- 6) Deedwe daily li blood p
- 7) Chiarie litus. C
- 8) Chiarie Ecg M
- 9) Multipl gram au Trial. A
- 10) Laukka



differenza tra i pazienti a ottimale.

ischemia da moderata outine (n = 2.588) ripia invasiva di routinica e Intervento Co, a seconda dei casi. el miocardio, arresto efficienza cardiaca a li routine, rispetto al i sono stati gli stessi dalla terapia invasiva mortalità cardiovasco- ti sorprendentemente

sono tradizionalmen- vascolare, in farmaci orto di O2 attraverso

possono essere ma- ca sembra essere di produce una grande ischemica (così co- come verrà successi- sub-endocardico per dai β -bloccanti sono one arteriosa e della mo di O2 nella por- ta di flusso in questa io riducendo il furto steal").

I meccanismi di redistribuzione del flusso del miocardio ischemico indotti dalla bradicardia, possono avvenire transmuralmente (Endocardio/Epicardio) o in differenti aree geografiche di miocardio (ventricolo sinistro/ventricolo destro) aventi differenti resistenze vascolari con riduzione del flusso miocardico regionale nel ventricolo destro ("reverse steal" del ventricolo destro). L'effetto ultimo è sempre un aumento del flusso sub-endocardico nella zona ischemica con aumento della funzione contrattile regionale. Pertanto, oltre al meccanismo convenzionale attribuito all'azione dei β -bloccanti (riduzione dell'ischemia e dell'angina per riduzione della domanda miocardica di O₂), dovrebbe essere aggiunta un'altra azione di questa categoria di farmaci e cioè un aumento di apporto di O₂ al sub-endocardio nella zona ischemica.

In conclusione, alla luce delle attuali e recenti evidenze, il trattamento dell'IMS deve essere personalizzato in base alle caratteristiche cliniche del paziente, dei sintomi, del grado di ischemia e dell'estensione della coronaropatia. Oggi disponiamo di farmaci formidabili per la prevenzione primaria e secondaria della malattia coronarica. Un approccio invasivo può essere consigliato in modo sicuro nei pazienti con malattia del tronco comune o con ischemia da moderata a severa e patologia coronarica prossimale per un miglioramento dei sintomi quando i pazienti con IMS presentano anche angina tipica. Al contrario, una strategia conservativa aggressiva, basata soprattutto sui farmaci anti-ischemici ed ipolipemizzanti, può essere considerata un approccio ragionevole nei pazienti asintomatici con buona funzione ventricolare sinistra.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Colbeck EH. Angina pectoris: A criticism and a hypothesis. *Lancet* 1903; i:793-5
- 2) Stone PH. Asymptomatic myocardial ischemia in stable angina, unstable angina, and myocardial infarction: Current status and future directions. *Cardiol Rounds* 1998; 2:1-8
- 3) Indolfi C, Guth BD, Miura T et al. Mechanisms of improved ischemic regional dysfunction by bradycardia. Studies on UL-FS 49 in swine. *Circulation* 1989; 80:983-93
- 4) Indolfi C, Guth BD, Miyazaki S et al. Heart rate reduction improves myocardial ischemia in swine: role of interventricular blood flow redistribution. *Am J Physiol* 1991; 26:910-7
- 5) Deanfield JE, Maseri A, Selwyn AP et al. Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983; 2:753-8
- 6) Deedwania PC, Nelson JR. Pathophysiology of silent myocardial ischemia during daily life. Hemodynamic evaluation by simultaneous electrocardiographic and blood pressure monitoring. *Circulation* 1990; 82:1296-304
- 7) Chiariello M, Indolfi C. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1996 15; 93(12):2089-91
- 8) Chiariello M, Indolfi C. Asymptomatic Transient ST Changes During Ambulatory Ecg Monitoring In Diabetic Patients. *Am Heart Journal* 1985; 110(3):529-34
- 9) Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Exercise electrocardiogram and coronary heart disease mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol* 1985; 55:16-24
- 10) Laukkanen JA, Kurl S, Lakka TA, et al. Exercise-induced silent myocardial ische-

- mia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:72-9
- 11) *Forsslund L, Hjemdahl P, Held C et al.* Prognostic implications of ambulatory myocardial ischemia and arrhythmias and relations to ischemia on exercise in chronic stable angina pectoris (the Angina Prognosis Study in Stockholm [APSIS]). *Am J Cardiol* 1999; 84:1151-7
 - 12) *Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al.* Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996; 93:905-14
 - 13) *Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al.* COURAGE Trial Investigators. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med* 2015 Nov 12; 373(20):1937-46 doi: 10.1056/NEJMoal505532
 - 14) *Shaw LJ, Berman DS, Miron DJ, et al.* Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008 Mar 11; 117(10):1283-9
 - 15) *Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, et al.* Clinical outcomes and cost-effectiveness of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: three-year follow-up of the FAME 2 trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation* 2018; 137:480-7
 - 16) *Stergiopoulos K, Brown DL.* Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172:312-9
 - 17) *Purnani S, Korley F, Gopaul R, et al.* Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5:476-90.7
 - 18) *Hochman JS, Bavry AA.* International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches – ISCHEMIA Trial. *AHA Congress* Nov. 2019

CHE N INTESTIN.

Abstract

Le informazioni cardiovascolari sul metabolismo di sp (la forfatidilcolina) documentata attiva invece la fibra all'altro di una sigla secondari originali che deriva dalla l. Sono anche documentati (come la be) diffezioni della c composizione e l'mente, in futuro, u di vascolare.

Un numero c
sce l'esistenza di i
testinale ed il risc
con meccanismi
svolgere effetti di
enzialmente aterc
senti negli alimer
crobioita-rischio c
può ritenere goda