

ALIMENTAZIONE E PATOLOGIA
GASTROINTESTINALEIL RUOLO
DEI PROBIOTICI

Cristina Pederiva

Clinica Pediatrica Università degli Studi di Milano
Ospedale San Paolo

A partire dalla seconda metà del ventesimo secolo, con lo sviluppo delle scienze nutrizionali, è stata enfatizzata la qualità della dieta e sono state descritte diverse conseguenze negative di una scorretta alimentazione sulla salute dell'uomo; l'alimentazione stessa ha ricevuto una più precisa definizione degli standard e della adeguatezza nutrizionale degli alimenti.

L'età pediatrica rappresenta un momento critico di crescita, adattamento e sviluppo, un periodo cruciale per impostare abitudini dietetiche adeguate che, se mantenute negli anni, migliorano il comportamento alimentare e possono essere alla base della prevenzione di numerose patologie non soltanto pediatriche (deficit di crescita, allergie, patologie gastrointestinali), ma anche cronico-degenerative (obesità, dislipidemie, diabete, ipertensione, neoplasie).

ATTUALITÀ IN TEMA DI NUTRIZIONE

DIRETTORE SCIENTIFICO
M. GIOVANNINI**COMITATO****DI REDAZIONE**

J.M. ANTOINE
B. BERRA
G. BIANCHI PORRO
V. BOTTAZZI
M.O. CARRUBA
S. CASTIGLIONE
A. GALLI
E. LANZOLA
L. MORELLI
A. NOTARBARTOLO
G. PIVA
P. RESMINI
E. RIVA
C. VERGANI

**SEGRETARIA
SCIENTIFICA**

C. AGOSTONI
A. DELLA TORRE

EDITORE E REDAZIONE

ÉLITE COMMUNICATION S.R.L.
VIA J. DAL VERME 7
20159 MILANO

**DIRETTORE
RESPONSABILE**

MARCELLO
GIOVANNINI

PUBBLICAZIONE
PERIODICA
EDIZIONE
RISERVATA
IN OMAGGIO

REGISTRAZIONE
DEL TRIBUNALE
DI MILANO N. 567
DEL 17.09.1999

NUMERO 3-4/2004



31

OTTOBRE
2004

DANONE

ISTITUTO DANONE

Le principali Società Scientifiche, sia in Europa che negli altri continenti, concordano sulla promozione dell'allattamento al seno, di un svezzamento sano ed equilibrato e sull'impostazione di abitudini alimentari adeguate nel corso delle prime epoche di vita e nelle età successive.

Il latte materno rappresenta l'alimento ideale per il lattante: è un sistema biologico dotato di numerose proprietà che solo in parte sono state identificate. Il latte materno è un alimento funzionale caratterizzato non soltanto da aspetti nutrizionali, ma anche da funzioni biologiche (capacità digestive, attività anti-infettiva, immuno-regolazione) svolte principalmente attraverso lo sviluppo di una flora batterica intestinale favorevole.

Nei neonati pretermine, la precoce introduzione del latte materno (minimal enteral feeding), migliora la tolleranza all'alimentazione enterale

le e riduce l'incidenza dell'enterocolite necrotizzante (NEC). Nei bambini a termine, l'allattamento al seno protegge dalle infezioni, sia delle vie aeree che del tratto gastro-intestinale, migliora la tolleranza alimentare durante il svezzamento e, secondo alcuni studi, previene allergie e patologie cronico-degenerative dell'età adulta.

Con il svezzamento il lattante comincia ad assumere alimenti diversi dal latte: cereali (fonte di carboidrati e fibre), ortaggi, vegetali a foglia e frutta (fonte di vitamine, minerali e fibre), legumi (fonte di proteine vegetali di alto valore biologico, carboidrati complessi, fibre, vitamine e minerali), carne (ricca di aminoacidi essenziali e micronutrienti quali ferro e zinco), pesce (fonte di proteine ad elevato valore biologico e acidi grassi poli-insaturi a lunga catena), latticini (ricchi di proteine, calcio, fosforo e vitamine) e uovo (fonte di aminoacidi essenziali, fosfolipidi e acidi grassi polinsaturi).

Alcune patologie gastro-intestinali, quali allergie alimentari (alvo diarroico o stitico, eczema e dermatiti estese), intolleranza al lattosio e malattia celiaca possono manifestarsi precocemente già nel corso del svezzamento. È ormai dimostrato che errori grossolani nel timing di introduzione di alcuni alimenti (alimenti allergizzanti, quali pesce e uovo o contenenti glutine, quali frumento, segale e avena) slatentizzano e aggravano le manifestazioni cliniche di tali patologie. Tuttavia anche una certa predisposizione individuale gioca un ruolo importante nella patogenesi della malattia. La possibilità di conoscere più approfonditamente i meccanismi cellulari, immunologici e molecolari della genesi delle patologie e di modulare, attraverso l'alimentazione, la risposta individuale e la tolleranza immunologica verso alcune sostanze, costituisce un campo di ricerca accattivante e molto attuale.



L'APPARATO GASTROINTESTINALE

Negli ultimi anni un notevole interesse scientifico si è rivolto allo studio specifico del tratto gastrointestinale, e in particolare del colon, che è risultato essere non solo una semplice interfaccia, ma un vero e proprio organo dotato di molteplici attività:

- attività metabolica - sintesi di vitamine (vitamina K e B), produzione di acidi grassi a catena corta (acido acetico, propionico, butirrico) fonti di energia e modulanti l'assorbimento di alcuni micro-nutrienti, attivazione e inattivazione di sostanze esogene (farmaci, carcinogeni ecc.);
- modulazione dell'assorbimento di macro e micro-nutrienti, attraverso attività enzimatiche specifiche (es. lattasi, lipasi) o meccanismi intercellulari;
- modulazione e maturazione del sistema immunitario locale e sistemico, attraverso la sintesi di citochine che regolano l'attività delle cellule immunocompetenti.

L'intera superficie dell'intestino umano ha un'estensione di circa 200-250 m², contiene tessuto linfoide (linfociti intra-epiteliali e della lamina propria, placche di Peyer, follicoli linfatici) e ospita almeno 400-500 specie batteriche diverse.

La flora intestinale regola il turnover delle cellule epiteliali, la vascolarizzazione della mucosa, l'estensione del tessuto linfoide e la peristalsi intestinale.

Gli studi degli ultimi anni hanno permesso di definire i meccanismi cellulari e molecolari che modulano alcune di queste importanti funzioni. L'imprinting microbiologico, che consiste nella colonizzazione dell'intestino da parte dei batteri nei primi giorni di vita, dipende dalle modalità del parto e dall'alimentazione.

Bambini nati da taglio cesareo hanno un'elevata componente anaerobica (enterobatteri Gram-negativi e clostridi), mentre i bambini nati per via spontanea hanno una flora più ricca di lattobacilli e bifidobatteri.

La microflora viene successivamente modificata: i bambini allattati al seno mantengono una flora con prevalenza di bifidobatteri, mentre gli allattati con formula adattata presentano una flora mista di bifidobatteri, bacteroides, enterococchi e clostridi.

Dopo il divezzamento, la composizione della flora intestinale risulta relativamente stabile e peculiare per ciascun individuo.

Alcune condizioni possono ulteriormente modificarla:

- alimentazione e condizioni di igiene, che agiscono come determinanti lenti;
- terapie antibiotiche ed eventi infettivi, che inducono rapide modificazioni;
- somministrazione di batteri per via orale, che è in grado di modificare la flora intestinale;
- stile di vita moderno, che è caratterizzato da una ridotta attività fisica, da stress, dall'ingestione di farmaci e dal consumo di cibi raffinati e sottoposti a processi industriali di sterilizzazione.

Un'ipotesi suggestiva, l'hygiene hypothesis, suggerisce che le migliorate condizioni di igiene siano associate ad aumentato rischio di alcune patologie (allergie e malattie autoimmuni) e che una riduzione dei batteri saprofiti può anche associarsi ad un maggior rischio di infezioni sia intestinali che extraintestinali. La somministrazione di batteri selezionati può dunque migliorare lo stato di salute dell'uomo.

I PROBIOTICI

Già all'inizio del secolo Metchnikoff, scienziato russo e premio Nobel nel 1908 per gli studi sull'immunologia, aveva attribuito ai lattici fermentati la capacità di influire positivamente sulla salute e sulla durata della vita dell'uomo. Tuttavia soltanto ultimamente i probiotici sono stati definiti con maggior precisione e rigore scientifico come alimenti funzionali, in grado cioè di apportare conseguenze positive sulla salute dell'uomo.

Il termine probiotico, coniato negli anni '70, indica un supplemento alimentare costituito da micro-organismi viventi in grado di portare beneficio all'ospite migliorandone il bilancio microbiologico; un ceppo batterico per essere definito probiotico deve dunque possedere delle caratteristiche specifiche (tabella 1).

TABELLA 1. REQUISITI FONDAMENTALI DEI PROBIOTICI

- ORIGINE UMANA
- DIMOSTRATI EFFETTI BENEFICI SULL'OSPITE
- ASSENZA DI PATOGENICITÀ E/O TOSSICITÀ
- ESCLUSIONE DI RESISTENZE TRASFERIBILI AD ANTIBIOTICI
- RESISTENZA AL TRANSITO GASTRICO
- CAPACITÀ DI COLONIZZARE L'INTESTINO
- VITALITÀ VERIFICABILE E STABILITÀ DI CONSERVAZIONE

Numerosi batteri sono stati definiti probiotici: quelli che possiedono sicuramente tutti i requisiti sono riportati in tabella 2.

TABELLA 2. PRINCIPALI PROBIOTICI

LATTOBACILLI: *L. ACIDOPHILUS*, *L. BREVIS*, *L. CASEI*, *L. CLUSEI*, *L. DELBRUECKII* SUBSP. *BULGARICUS*, *L. REUTERI*, *L. PLANTARUM*, *L. RHAMNOSUS* GG, *L. SHIROTA*

BIFIDOBATTERI: *B. BIFIDUM*, *B. INFANTUM*, *B. LACTIS*, *B. LONGUM*, *B. TERMOPHILUS*

COCCHI GRAM-POSITIVI: *ENT. FAECIUM*, *STREPTOCOCCUS* BETA-EMOLITICO, *STR. INTERMEDIUS*, *STR. THERMOPHILUS*

GRAM-NEGATIVI: *E. COLI* NISSLE

MICETI: *SACCHAROMYCES BOULARDI*

I principali effetti dei probiotici sull'attività intestinale si esplicano attraverso interazioni funzionali tra batteri, epitelio intestinale, sistema immunitario mucosale intestinale e sistemico.

Tali effetti sono dovuti sia ad una competizione diretta tra batteri saprofiti e micro-organismi patogeni (tabella 3), sia a meccanismi indiretti quali l'incremento della funzione intestinale di barriera e le modificazioni della risposta immunitaria. Il target (enterociti, cellule immunitarie) del probiotico risulta determinante per l'effetto immuno-modulatore che può essere locale (cellulare o nella mucosa) o riflettersi su meccanismi sistemici di attivazione della risposta immunitaria.

TABELLA 3. EFFETTI ANTI-INFETTIVI DIRETTI DEI PROBIOTICI

- COMPETIZIONE CON I PATOGENI PER I NUTRIENTI
- PRODUZIONE DI SOSTANZE ANTIMICROBICHE
- INIBIZIONE COMPETITIVA DI SITI RECETTORIALI
- MODIFICAZIONE DELLA COMPOSIZIONE DELLE MUCINE
- IDROLISI DI TOSSINE

PROBIOTICI E PATOLOGIE GASTROINTESTINALI

Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia della terapia con probiotici in molti disordini del tratto gastrointestinale.

INFEZIONI INTESTINALI

Nei paesi industrializzati le infezioni intestinali rappresentano ancora oggi un'importante causa di morbilità, in particolare nei primi 2 anni di vita. Il probiotico fino ad oggi più studiato è il *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) che, somministrato a bambini di diverse età, ospedalizzati e ambulatoriali, si è dimostrato in grado di ridurre la durata e la gravità della gastro-enterite acuta e il rischio di decorso prolungato, in particolare nelle diarree virali da rotavirus. L'efficacia nelle diarree batteriche non è dimostrata in modo conclusivo, ma in

molti studi il LGG è risultato efficace a prescindere dall'eziologia. Uno studio di metanalisi sull'efficacia terapeutica di lattobacilli ha dimostrato con metodi indiretti un effetto dose-dipendente dei probiotici: la durata della diarrea era ridotta in modo proporzionale alla carica batterica somministrata.

L'ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) ha recentemente condotto uno studio sul comportamento dei pediatri europei che ha evidenziato un largo impiego dei probiotici nel trattamento attivo delle gastro-enteriti.

Altri studi hanno mostrato un ruolo preventivo dei probiotici nella gastro-enterite acuta, in particolare in bambini peruviani malnutriti non allattati al seno nella fascia di età tra 18 e 24 mesi.

Dati recenti hanno anche dimostrato che la somministrazione a lungo termine di LGG riduce l'incidenza di gastro-enterite in bambini ammessi all'asilo.

La somministrazione di *Bifidobacterium bifidum* e *Streptococcus thermophilus* a lattanti ricoverati in ospedale ha ridotto significativamente l'incidenza di diarrea nosocomiale.

Infine i probiotici svolgono un'azione protettiva anche nella prevenzione della diarrea da antibiotici: in 2 studi clinici randomizzati controllati, la somministrazione di LGG in associazione ad antibiotici prescritti per infezioni delle alte vie respiratorie, ha ridotto di circa due terzi l'incidenza della diarrea nel corso delle settimane successive.

Sempre in tema di prevenzione, alcuni dati hanno dimostrato un'efficacia di LGG e di *Saccharomyces boulardi* nella prevenzione della diarrea del viaggiatore in turisti provenienti dagli USA in viaggio in paesi in via di sviluppo.

Più recentemente un altro probiotico, il



Lactobacillus casei IMUNITASS, è stato oggetto di studi clinici di confronto che ne hanno dimostrato l'efficacia nel controllo e nella prevenzione della diarrea del bambino.

INTOLLERANZA AL LATTOSIO

L'intolleranza al lattosio è determinata dall'incapacità di scindere il disaccaride lattosio in glucosio e galattosio per ridotta o assente attività dell'idrolasi specifica (beta-galattosidasi). Nell'intestino tenue questo zucchero non scisso transita velocemente, richiama acqua e può determinare sensazione di malessere; nel colon il lattosio viene inoltre utilizzato dai batteri anaerobi i cui prodotti di fermentazione risultano irritanti per la mucosa, originando crampi, flatulenza e diarrea.

I probiotici sono stati utilizzati da lungo tempo, come lattici fermentati e come yogurt, nei soggetti intolleranti al lattosio: i prodotti fermentati hanno un transito oro-cecale più lento che

concede alla beta-galattosidasi intestinale, presente a bassi livelli nei soggetti intolleranti, un maggior tempo di azione; inoltre questo rallentamento aumenta la possibilità di idrolisi del lattosio da parte delle beta-galattosidasi batteriche.

Sono in corso ricerche per selezionare ceppi batterici dotati di beta-galattosidasi particolarmente adatte ad esplicare la loro attività idrolitica nel micro-ambiente intestinale.

MALATTIE CRONICHE INTESTINALI

Diversi studi hanno evidenziato un'attiva partecipazione della flora batterica intestinale nella patogenesi delle malattie croniche intestinali. I meccanismi sono ancora poco conosciuti, tuttavia alcuni dati risultano incoraggianti. Recentemente Rembacken et al. hanno descritto un'equivalenza di remissione tra trattamento con mesalazina e ceppi di *E. coli* non patogeni in pazienti affetti da colite ulcerosa.

I probiotici, oltre a un'attività metabolica di competizione (sia come produzione di prodotti antibatterici che come inibizione dell'adesività dei batteri) nei riguardi di batteri patogeni, presentano un'attività anti-infiammatoria e immuno-modulante sia a livello locale che sistemico, tutte caratteristiche utili in condizioni di alterato equilibrio immunologico.

ENTEROCOLITE NECROTIZZANTE

Alcuni autori hanno dimostrato che una flora batterica con prevalenza di bifidobatteri, abbassando il PH intestinale, riduce la crescita di batteri patogeni (come *E. coli*), attenua la risposta infiammatoria e, su modelli animali, riduce l'incidenza di enterocolite necrotizzante. Studi su neonati pre-termine sono stati condotti mediante l'utilizzo di prebiotici (oligosaccaridi) bifidogeni.

COLONIZZAZIONE BATTERICA

DEL PICCOLO INTESTINO

Viene riportato uno studio con *Lactobacillus* GG e *Lactobacillus plantarum* in cui viene descritto un miglioramento clinico in soggetti con sindrome dell'intestino corto.

GASTRITE DA *HELICOBACTER PYLORI*

Uno studio clinico randomizzato ha dimostrato che la somministrazione di latte supplementato con *Lactobacillus johnsonii* in associazione con claritromicina a pazienti con gastrite da *Helicobacter pylori*, riduce la carica batterica e l'intensità della gastrite sia a livello dell'antro sia del fondo dello stomaco; verosimilmente l'azione di competizione tra i ceppi batterici abbassa la carica e l'attività dell'*H. pylori*.

Questi dati preliminari, se confermati, sarebbero molto utili per il trattamento di alcune patologie gastrointestinali, vista l'elevatissima frequenza dell'infezione da *H. pylori* e la crescente diffusione dell'antibiotico-resistenza.

COLITE ALLERGICA

Alcuni dati mostrano un miglioramento clinico di bambini affetti da dermatite atopica alimentati con formula idrolisata spinta addizionata con lattobacillo GG, rispetto ai controlli alimentati solo con formula idrolisata spinta. Tale attività potrebbe essere legata alla capacità dei probiotici di modulare le permeabilità intestinale o tramite diretta immunomodulazione locale.

INFEZIONI EXTRAINTESTINALI

Diversi autori hanno evidenziato un'efficacia protettiva dei probiotici nei confronti di infezioni anche al di fuori del tratto gastrointestinale,

in particolare infezioni respiratorie delle alte (otiti, sinusiti) e basse vie respiratorie (bronchiti, polmoniti), infezioni delle vie urinarie (cistiti, vaginiti), infezione da HIV, infezioni virali (è stata descritta una maggior risposta anticorpale in soggetti vaccinati con poliovirus orale e con virus influenzale).

L'utilizzazione dei probiotici come amplificatori della risposta immune è attualmente oggetto di attiva ricerca per le evidenti potenziali applicazioni in età pediatrica.

CONCLUSIONI

Numerosi studi hanno dimostrato che la somministrazione di batteri probiotici favorisce una flora batterica intestinale bilanciata, modula la risposta immunologica e la tolleranza verso patologie di diversa natura.

La possibilità di migliorare la condizione di benessere dell'individuo attraverso modificazioni alimentari, costituisce un campo di ricerca molto attuale tuttora aperto e con grandi possibilità di sviluppo.

BIBLIOGRAFIA

Argawal KN et al: "*Lactobacillus casei* in the control of acute diarrhoea. A pilot study". Indian Pediatrics 38: 905-910, 2001.

Bengmark S: "Ecological control of gastrointestinal tract. The role of probiotic flora". Gut 42: 2-7, 1998

Caplan MS, Miller-Catchpole R, Kaup S et al: "Bifidobacterial supplementation reduces the incidence of necrotising enterocolitis in a neonatal rat model". Gastroenterology 117: 577-583, 1999.

Duffy LC, Leavens A, Griffiths E, Dryja D: "Perspectives on Bifidobacteria as biotherapeutic agents in gastrointestinal health". Dig Dis Sci 44: 1499-1505, 1999.

Gibson GR, Roberfroid MB: "Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics". J Nutr 125: 1401-1412, 1995.

Gionchetti P, Rizzella F, Venturi A, et al: "Probiotics in infective diarrhea and inflammatory diseases". J Gastroenterol Hepatol 2000, 15: 489-493.

Gorbach SL: "Probiotics and gastrointestinal health". Am J Gastroenterol 95(Suppl 1): 2-4, 2000.

Guandalini S, Pensabene L, Abu Zikri M et al: "*Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial". J Pediatr Gastroenterol Nutr 30: 54-60, 2000.

Hilton E, Kolakowski P, Singer C et al: "Efficacy of *Lactobacillus* GG as a diarrheal preventative in travelers". J Trav Med 1: 41-43, 1997.

Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H et al: "Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial". Lancet 357(9262): 1076-1079, 2001.

Metchnikoff E: "The prolongation of life" New York: GP Putnam's Sons; 1907

Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P et al: "A placebo controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children". J Pediatr 134:15-20, 1999.

Pant AR, Graham SM, Allen SJ et al: "*Lactobacillus* GG and acute diarrhoea in young children in the tropics". J Trop Pediatr 42:162-165, 1996.

Pedone CA et al: "The effect of supplementation with milk fermented by *Lactobacillus casei* (strain DN-114 001) on acute diarrhoea in children attending day care centres". Int J Clin Practice 53 (3): 179-184, 1999.

Pedone CA et al: "Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea". Int J Clin Practice 54 (9): 568-571, 2000.

Pochapin M: "The effect of probiotics on clostridium difficile diarrhea". Am J Gastroenterol 95(Suppl 1): 511-513, 2000.

Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, et al: "Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for treatment of ulcerative colitis: a randomized trial". Lancet 354: 635-639, 1999.

Simakachorn N, Pichaipat V, Rithipornpaisarn P et al: "Clinical evaluation of the addition of lyophilized, heat killed *Lactobacillus aadophilus* LB to oral rehydration therapy in the treatment of acute diarrhea in children". J Pediatr Gastroenterol Nutr 30: 68-72, 2000.

Tuomola EM, Salminen SJ: "The effect of probiotic bacteria on the adhesion of pathogens to human intestinal mucus". FEMS Immunol Med Microbiol 26: 137-142, 1999.

Vanderhoof JA, Young RJ: "Use of probiotics in childhood gastrointestinal disorders". J Pediatr Gastroenterol Nutr 27: 323-332, 1998.

Vanderhoof JA, Young RJ, Murray N et al: "Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short bowel syndrome". J Pediatr Gastroenterol Nutr 27:155-160, 1998.

Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL et al: "*Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children". J Pediatr 135:564-568, 1999.

Vanderhoof JA: "Probiotics and intestinal inflammatory disorders in infants and children". J Pediatr Gastroenterol Nutr 30: 534-538, 2000.

MILANOPEDIATRIA 2004

11-13 NOVEMBRE 2004

Hotel Executive - Viale L. Sturzo 45 - Milano

VENERDÌ 12 NOVEMBRE ORE 9,00 - 12,30

L'ISTITUTO DANONE

PROMUOVE UNA SESSIONE CONGRESSUALE DEDICATA AL TEMA

ALIMENTAZIONE E IMMUNITÀ

Moderatori: G. Buonocore (Siena) - G. Maggiore (Pisa)

Flora intestinale e immunità

L. Morelli (Piacenza)

Probiotici e malattie allergiche: qual è l'evidenza?

H. Szajewska (Varsavia)

Probiotici: il futuro

E. Isolauri (Turku)

I probiotici hanno lo stesso effetto dei prebiotici?

C. Braegger (Zurigo)

**Il Progetto FELICITA:
quando l'alimento è "functional food"**

C. Agostoni (Milano)

F. Salvini (Milano)

Valore nutrizionale dei polifenoli

E. Lebenthal (Gerusalemme)

OGM: presente e futuro

G. Poli (Milano)

L. Boniezzi (Milano)

Coordinamento scientifico:

G. Banderali - S. Scaglioni - M. Torcoletti - E. Verduci

CLINICA PEDIATRICA OSPEDALE S. PAOLO - UNIVERSITÀ DI MILANO

Via A. di Rudini, 8 - 20142 Milano - Tel. 02 81844640 - Fax 0289150125 - E-mail: coordinamento@milanopediatria.it

Segreteria organizzativa:

DOMM INTERNATIONAL

Via Rossini, 1 - 20122 Milano - Tel 02 783553-4 / 02 76023573 - Fax 02 76000181 - E-mail: domm@micronet.it

INFORMAZIONI SU MILANO PEDIATRIA 2004 DISPONIBILI ALL'INDIRIZZO

www.milanopediatria.it

www.istitutodanone.it

GARANZIA DI RISERVATEZZA

L'indirizzo e il nominativo dei destinatari della presente sono detenuti ed utilizzati dall'editore al fine esclusivo dell'inoltro di questa pubblicazione. Ai sensi della legge 675/96, il destinatario ha il diritto, in qualsiasi momento, di consultare, far modificare o cancellare, o semplicemente opporsi all'utilizzo di tali dati, scrivendo all'editore di questa pubblicazione.