

SOMMARIO

**Il 7° Programma quadro (PQ) per la ricerca e lo sviluppo tecnologico è il principale strumento con cui l'Unione europea finanzia la ricerca in Europa. Il programma Cooperazione, "cuore" del 7° PQ, mira ad incentivare la ricerca in collaborazione in Europa e in altri paesi partner, articolandosi in una serie di aree tematiche, tra cui la salute, i prodotti alimentari, agricoltura pesca e biotecnologie. I trial europei attualmente in corso, parte di tale programma di ricerca, sono di notevole importanza: i risultati ottenuti saranno fondamentali per programmare interventi nutrizionali precoci con effetto a lungo termine sulla salute, sia nella popolazione pediatrica sana che in quella affetta da patologie metaboliche congenite (PKU).**

# IL PROGETTO EUROPEO THE EFFECT OF DIET ON THE M

MARCELLO GIOVANNINI - ELVIRA VERDUCI - CARLO AGOSTONI - SILVIA SCAGLIONI - ENRICA RIVA

Clinica pediatrica, Ospedale San Paolo, Università di Milano

**L'**alimentazione della donna in gravidanza e la nutrizione nei primi mesi di vita sono in grado di influenzare la performance mentale del bambino? E che ruolo può avere l'alimentazione nello sviluppo di patologie neurocognitive? Come "nutrire la mente" per ottenere un miglior outcome intellettuale?

Il Progetto "Nutrimenthe", facente parte del Settimo programma quadro (7° PQ, 2007-2013), è uno studio multicentrico finanziato dalla Comunità europea che si propone di studiare gli effetti della dieta sulle capacità cognitive e intellettuali di bambini in età scolare. Numerosi paesi europei collaborano integrando i dati e le informazioni che derivano da numerosi studi in corso contemporaneamente in diversi centri: Belgio (Université Libre de Bruxelles); Olanda (Unilever ed Erasmus Medical Center); Germania (Ludwig-Maximilians-University di Monaco e Institute for Market Research, Strategy and Planning); Italia (Clinica pediatrica, Ospedale San Paolo, Università di Milano); Polonia (The Medical University of Warsaw e The Children's Memorial Health Institute Warsaw);

Spagna (Università di Granada, Rovina i Virgili e Research Institute Hospital Marqués de Valdecilla Santander); UK (University of Surrey, Birmingham Children's Hospital, SHS International e University of Bristol).

*Presupposti e obiettivi*

Fino ad oggi le conoscenze in merito alla correlazione tra alimentazione ed outcome cognitivo si limitano a studi animali o studi umani retrospettivi ed interventi nutrizionali a breve termine. Da recenti evidenze scientifiche emerge che l'alimentazione nei primi anni di vita può essere in grado di influenzare performance mentale, comportamento, sviluppo e capacità cognitive nelle epoche successive della vita. L'ipotesi che l'alimentazione della donna in gravidanza, del lattante e del bambino possa avere un effetto a lungo termine sulle capacità intellettive è di grande interesse sia in ambito di salute pubblica che di pratica clinica.

Il progetto Nutrimenthe si propone i seguenti obiettivi (figura 1):

- stimare l'importanza dell'alimentazione nello sviluppo neurocognitivo, con uno studio prospettico basato su una popolazione di

Team pediatrico che collabora ai progetti CHOP e NUTRIMENTHE: Chiara Arrizza, Giacomo Cagnoli, Sabrina Paci, Elisabetta Salvatici, Michela Salvioni, Giuseppina Bernardelli.

Team dei dietisti: Fiammetta Vecchi, Sabrina Tedeschi, Juri Zuvadelli. Nutrizionista: Anna Maria Lammardo. Clinica pediatrica, Azienda Ospedaliera San Paolo, Università di Milano.

# EUROPEO "NUTRIMENTHE" E MENTAL PERFORMANCE OF CHILDREN



bambini europei, esaminando la correlazione tra nutrizione nei primi anni di vita e successiva performance mentale, con indagini soprattutto in gravidanza e nel primo anno di vita;

- quantificare gli effetti dello stato nutrizionale delle donne in gravidanza sull'“early programming fetale” e conseguentemente su sviluppo mentale, cognitivo e sul-

lo sviluppo di disturbi del comportamento. Si studia in particolare, la correlazione tra assunzione di pesce da parte della madre durante la gravidanza e l'influenza genetica dei geni FADS1 e FADS2, che codificano gli enzimi che regolano la sintesi degli LC-PUFA, sui livelli plasmatici di tali acidi grassi e sugli effetti comportamentali nei bambini;

- comprendere e specificare il ruolo e i meccanismi degli effetti di specifici nutrienti sull'“early programming fetale” e i differenti polimorfismi genetici, nonché l'interazione tra dieta della madre in gravidanza e dei bambini nei primi anni di vita con sviluppo mentale, cognitivo e disordini del comportamento. In particolare, studiare gli effetti a lungo termine sullo

# Il Progetto Nutrimenthe si articola in “13 Workpackage”

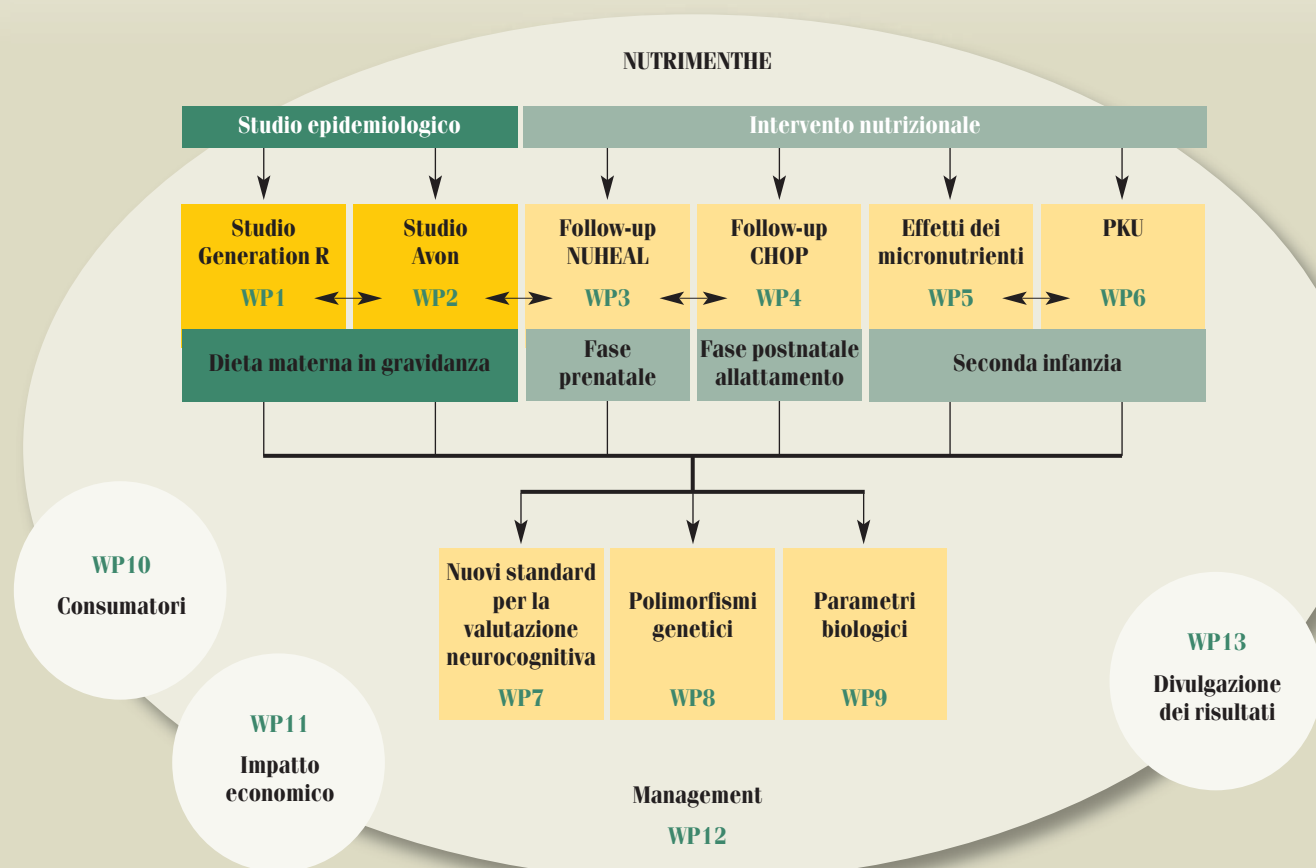


FIGURA 1. RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DEL PROGETTO NUTRIMENTHE

**WORKPACKAGE 1:**

**Generation R**

Il WP1 studierà l'effetto di proteine, acidi grassi, vitamine, minerali e antiossidanti nella dieta delle donne in gravidanza (n=7000) sullo sviluppo comportamentale e cognitivo dei bambini a 3 e a 5 anni.

**WORKPACKAGE 2:**

**Avon longitudinal study of parents and children (ALSPAC)**

Il WP2 consiste nella prosecuzione

dello studio ALSPAC, precedentemente condotto, i risultati del quale hanno mostrato come un'elevata assunzione di pesce in gravidanza si associ ad un miglioramento del comportamento nei bambini a 6-7 anni.

Il progetto Nutrimenthe si propone di chiarire tale associazione attraverso la dimostrazione di aumentati livelli di LCPUFA nei tessuti corporei del feto e/o del bambino.

**WORKPACKAGE 3:**

**NUHEAL follow up (Nutraceuticals for a healthier life project QLK1-CT-1999-00888)**

Il WP3 studierà gli effetti a lungo termine sullo sviluppo neurocognitivo dei bambini le cui madri hanno assunto una supplementazione con DHA e acido folico in gravidanza. In particolare il WP13 rappresenta il follow up a lungo termine (fino a 9 anni e mezzo) dei bambini le cui madri hanno partecipato

al progetto NUHEAL.

#### **WORKPACKAGE 4:**

##### **CHOP follow up**

(EU Childhood obesity programme QLK1-CT-2001-00389)

Il WP4 analizzerà gli effetti del differente "intake" di proteine nei primi 12 mesi di vita sullo sviluppo cognitivo e comportamentale di bambini a 8 anni e mezzo d'età che hanno partecipato al progetto CHOP.

#### **WORKPACKAGE 5:**

##### **Effetto cognitivo dei nutrienti**

Il WP5 è uno studio di intervento nutrizionale sugli effetti di ferro, zinco, vitamine B2, B6, B12, folati e LCPUFA sullo sviluppo cognitivo e comportamentale in bambini in età scolare (7-9 anni).

#### **WORKPACKAGE 6:**

##### **Fenilchetonuria (PKU)**

Il WP6 è uno studio di intervento nutrizionale sugli effetti di dosi differenti di LCPUFA sulle funzioni neuronali in bambini con PKU in età scolare (7-9 anni).

#### **WORKPACKAGE 7:**

##### **Standard per la valutazione neurocognitiva**

Nei differenti WPs la funzione cognitiva-comportamentale sarà valutata dopo interventi nutrizionali diversi tra loro. Importante per paragonare gli effetti di tali interventi è quindi sviluppare una batteria di test neuropsicologici "standard" appropriati.

#### **WORKPACKAGE 8:**

##### **Polimorfismi genetici**

Diversi studi hanno mostrato che l'assunzione di pesce nella dieta e/o LCPUFA preformati si associa a un miglioramento cognitivo-

comportamentale nei lattanti e nei bambini, forse dovuto ad aumentate concentrazioni di LCPUFA nel feto e/o nei bambini. Tuttavia, alcuni polimorfismi genetici dei geni FADS1 e FADS2 si associano a concentrazioni plasmatiche ridotte di tali acidi grassi. Obiettivo del WP8 è di stabilire l'importanza dell'assunzione di pesce nella dieta e l'influenza genetica dei geni FADS1 e FADS2 sui livelli plasmatici di LCPUFA e sugli effetti comportamentali nei bambini.

#### **WORKPACKAGE 9:**

##### **Analisi biologica**

Il WP9 fornirà un'analisi effettiva dei costi delle indagini biologiche svolte nel progetto Nutrimenthe.

#### **WORKPACKAGE 10:**

##### **Consumatori**

Il WP10 fornirà informazioni sui fattori che determinano le scelte alimentari dei bambini.

#### **WORKPACKAGE 11:**

##### **Impatto economico**

Il WP11 effettuerà un'analisi costi-benefici degli interventi nutrizionali, pre e postnatali, con comprovati effetti a lungo termine sulle funzioni cognitive-comportamentali.

#### **WORKPACKAGE 12:**

##### **Management**

Il WP avrà la funzione di ottimizzare la struttura del Progetto Nutrimenthe.

#### **WORKPACKAGE 13:**

##### **Divulgazione dei risultati**

Il WP13 si focalizzerà sulla corretta divulgazione a livello europeo dei risultati ottenuti da tali studi.

sviluppo neurocognitivo dei bambini le cui madri hanno assunto una supplementazione con DHA e acido folico durante la gravidanza;

- analizzare gli effetti del differente "intake" di proteine nei primi 12 mesi di vita sullo sviluppo cognitivo e comportamentale dei bambini all'età di 8 anni e mezzo;
- conoscere il fabbisogno e il ruolo di determinati micronutrienti, come vitamine e LCPUFA, per migliorare la performance mentale dei bambini e valutarne gli effetti a lungo termine, nella vita adulta;
- sviluppare una batteria di test neuropsicologici "standard" che siano appropriati, con l'obiettivo di migliorare la valutazione cognitiva nei bambini europei;
- osservare l'impatto che possono avere le nuove conoscenze riguardo gli effetti della dieta sullo sviluppo neurocognitivo e comportamentale in ambito di salute pubblica e progresso economico dei paesi europei;
- istituire un programma di training multidisciplinare e fornire una corretta divulgazione dei risultati ottenuti a livello europeo per migliorare la pratica clinica in ambito di alimentazione in gravidanza e nutrizione nei primi anni di vita allo scopo di garantire una sempre più corretta crescita fisica e mentale.

## **Il progetto CHOP e lo studio SIA**

L'Università di Milano, nella Clinica pediatrica dell'Ospedale San Paolo, partecipa al progetto Nutrimenthe con una popolazione di bambini seguiti fin dalla nascita nell'ambito del Progetto CHOP (WP4), Programma di ricerca "Childhood obesity: early programming by infant nutrition?" (Project number: QLK1-2001-00389), e con una popolazione di bambini affetti da fenilchetonuria (WP6).

### CHildhood Obesity Project (CHOP)

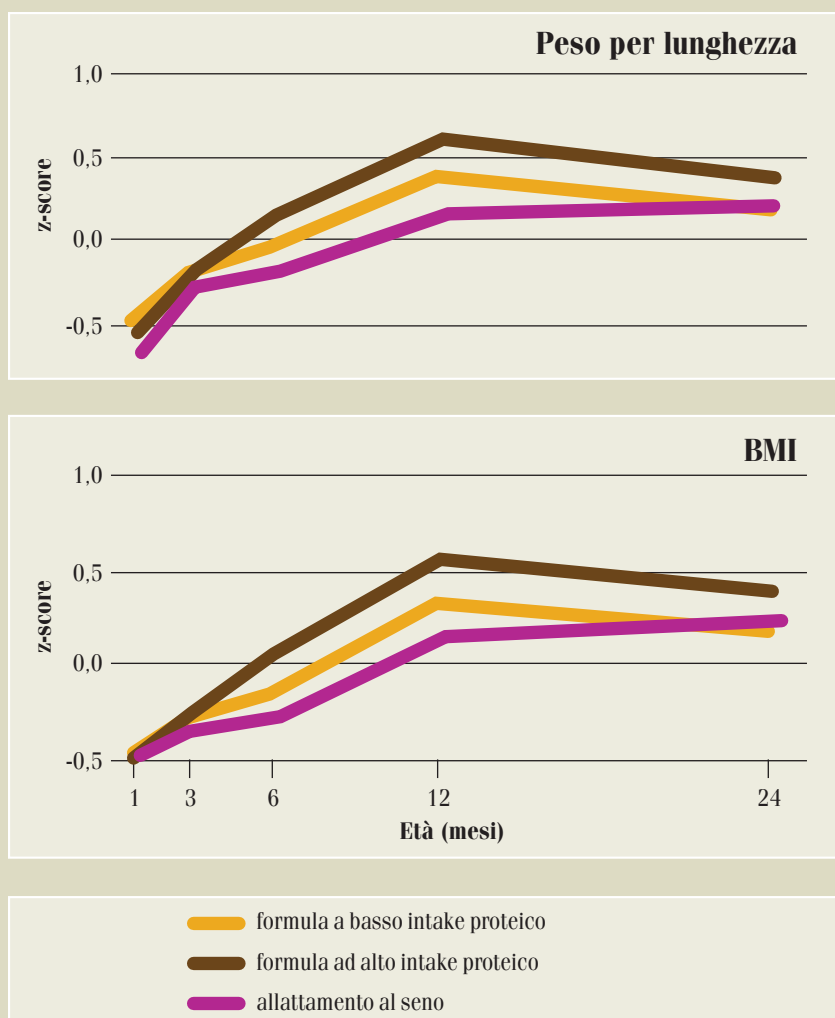
Partendo dall'ipotesi che un elevato e precoce apporto di proteine sia in grado di aumentare in modo sensibile il rischio di sviluppo di obesità, il progetto finanziato dalla Comunità europea Childhood Obesity Project (CHOP) sta verificando "the early protein hypothesis" in uno studio di intervento in doppio cieco in più di 1.000 lattanti in cinque paesi europei (Italia, Germania, Spagna, Polonia e Belgio). Il progetto è caratterizzato dallo studio di neonati allattati al seno, gruppo di riferimento, e neonati che, per mancanza di latte materno e/o impossibilità ad allattare al seno, sono stati randomizzati in doppio cieco in uno dei due gruppi degli alimentati con formula a differente intake proteico, formule a più alta (HP, 2.9 g/100 Kcal, 1.9 g/dL) o a più bassa concentrazione (LP, 1.77g/7100 Kcal, 1.2 g/dL) di proteine, rappresentanti rispettivamente il limite massimo e minimo delle raccomandazioni di composizione proteica degli alimenti per lattanti della Comunità europea (Direttiva 2006/141/CE della Commissione del 22 dicembre 2006).

La formula è stata fornita per il primo anno di vita, mentre è previsto un follow up dei soggetti reclutati (valutazioni antropometriche, alimentari e comportamentali) in modo da seguire la loro crescita nel tempo fino all'età scolare (8 anni di vita).

Dai primi dati antropometrici, pubblicati recentemente, emerge che il più alto contenuto proteico della formula è risultato associato con peso, peso per lunghezza e un indice di massa corporea (BMI) significativamente più elevato nei primi 2 anni di vita (figura 2).

Non sono state riscontrate differenze significative di lunghezza a nessuna età. I dati ottenuti a due anni in questo studio indicano quindi che:

FIGURA 2. PESO PER LUNGHEZZA E BMI NEI PRIMI DUE ANNI DI VITA IN NEONATI ALLATTATI CON FORMULA A DIFFERENTE INTAKE PROTEICO A CONFRONTO CON ALLATTATI AL SENO (RISULTATI PROGETTO CHOP)



- la formula a più basse proteine è in grado di determinare una curva di crescita simile a quella degli allattati al seno;
- tali risultati dovrebbero stimolare la revisione delle raccomandazioni riguardo alla composizione delle formule e dovrebbero fornire al pediatra strumenti per la scelta delle formule più adeguate nel caso di mancanza di latte materno.

Al fine di verificare l'impatto a lungo termine del tipo di allattamento nelle prime epoche di vita sullo sviluppo di obesità è importante che l'indagine venga proseguita fino all'età di 8 anni e mezzo. L'obiettivo quindi è quello di proseguire il follow-up del gruppo di bambini che erano stati arruolati nell'ambito del Progetto CHOP, continuando la valutazione della crescita e delle abitudini nutri-

zionali, e di inserire la valutazione neurocomportamentale dei bambini. In particolare si vuole valutare l'effetto del differente apporto proteico durante i primi 12 mesi di vita (dipendente dal tipo di allattamento) sullo sviluppo cognitivo-comportamentale nei bambini a 8 anni.

#### *Popolazione e protocollo di studio*

La popolazione dello studio seguita dalla Clinica pediatrica dell'Università di Milano, presso l'Ospedale San Paolo, è rappresentata da 186 bambini sani reclutati alla nascita e seguiti fino all'età di sei anni nell'ambito del progetto CHOP. Il protocollo di studio prevede:

- un questionario socioeconomico, a sei anni e mezzo, lo stesso eseguito alla nascita all'interno del progetto CHOP;
- valutazione della crescita a 7 e a 8 anni consistente in rilevazioni di peso, altezza e circonferenza cranica, nella misurazione delle circonferenze corporee (braccio, torace) e delle pliche cutanee (bicipitale, tricipitale, sottoscapolare e soprailiaca);
- valutazione delle abitudini nutrizionali a 7 e a 8 anni che consiste nella compilazione da parte di un genitore di questionari delle frequenze alimentari (per una valutazione semiquantitativa dell'alimentazione del bambino, nonché della varietà della sua dieta);
- valutazione dell'attività fisica svolta dai bambini a 7 e a 8 anni tramite brevi questionari per valutare l'attività fisica e la sedentarietà nei bambini e nei loro genitori e tramite una valutazione oggettiva con strumento apposito (*Arm-band*) a 8 anni. I bambini indosseranno sul loro braccio uno strumento leggero (simile ad un orologio da polso). L'attività fisica verrà valutata nelle normali condizioni di vita;

- prelievi ematici per una valutazione metabolica-nutrizionale a 8 anni di vita per determinare: crasi ematica, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) totale e libero, come anche IGFBP3, glicemia, insulina, proteine totali e albumina, trigliceridi, colesterolo (totale, HDL e LDL), ferro, ferritina, acido folico, vitamina B1, B2, B6 e B12, aminoacidi ramificati, acidi grassi polinsaturi serie omega 6 e omega 3;
- valutazione cognitiva e neurocomportamentale all'età di 8 anni usando una batteria di test standardizzati con l'obiettivo di studiare le seguenti aree: percezione, attenzione, memoria, linguaggio, funzioni esecutive e motorie.

#### **Quantitative requirements of n-3 LCP for neural function in children. (Quantitativo richiesto di acidi grassi a lunga catena della serie n-3 per lo sviluppo delle funzioni neuronali nei bambini).**

Il principale obiettivo di questo progetto è definire i livelli massimi di supplementazione di acidi grassi a lunga catena della serie n-3 (n-3 LCPUFA), al di sopra dei quali non esistono ulteriori miglioramenti dell'outcome funzionale nella popolazione pediatrica. È di grande importanza determinare il quantitativo necessario di n-3 LCPUFA per assicurare un'assunzione adeguata, al fine di permettere il completo utilizzo del potenziale genetico della popolazione infantile. Tale conoscenza risulta fondamentale per una corretta alimentazione, per la scoperta di nuovi e migliori prodotti alimentari. Tuttavia questo studio non sembra essere praticabile su bambini sani. I bambini in età scolare affetti da un errore genetico nel metabolismo dell'aminoacido fenilalanina, affetti cioè da fenilchetonuria (PKU), devono seguire una dieta con una quan-

tità limitata di proteine animali che è priva di fonti dietetiche di n-3 LCPUFA come uova, carne, latte o pesce. Per tale motivo la concentrazione ematica di n-3 LCPUFA è molto ridotta nei bambini affetti da tale patologia (PKU). Studi pubblicati hanno evidenziato un miglioramento delle funzioni neuronali – rappresentato da una diminuzione del tempo di latenza dei potenziali evocati visivi e da un incremento nell'abilità di riprodurre movimenti fini e nella coordinazione – in bambini affetti da PKU che assumevano una supplementazione ad alte dosi di n-3 LCPUFA. Tuttavia non è mai stata stabilita una relazione tra la dose di supplementazione e tale miglioramento.

#### *Disegno dello studio.*

Studio randomizzato in doppio cieco, multicentrico cui partecipano Italia, Inghilterra, Spagna e Germania.

#### *Obiettivi:*

1. Sviluppare una supplementazione ricca di n-3 LCPUFA in forma di capsule che possano essere ben tollerate da una popolazione di bambini affetti da PKU tra i 5 e i 13 anni;
2. eseguire uno studio randomizzato in doppio cieco in bambini affetti da PKU, confrontando gli effetti sul miglioramento delle funzioni neuronali di varie dosi di supplementazione di n-3 LC-PUFA e di un placebo;
3. definire la relazione tra la dose di supplementazione di n-3 LCPUFA e gli outcome neurologici;
4. adattare la dose di supplementazione in base alla presenza del polimorfismo del gene FASD1 e FASD2, polimorfismi genetici relativi alla sintesi endogena di LCPUFA;
5. definire un livello massimo di supplementazione sopra il quale non esistono ulteriori miglioramenti degli outcome funzionali, in modo

da stabilire, per la prima volta la quantità di n-3 LCPUFA necessaria nella popolazione pediatrica (figura 3).

*Popolazione e protocollo di studio*

Studio multicentrico randomizzato in doppio cieco che mette a confronto gli effetti di 6 mesi di supplementazione con cinque differenti dosaggi di n-3 LCPUFA in bambini affetti da PKU di 5-13 anni. Verranno utilizzate capsule contenenti 0 mg, 35 mg, 80mg, 140 mg o 225 mg di DHA, ed in base al peso corporeo di ciascun bambino verranno somministrate 1 o 2 capsule al giorno.

Per la valutazione degli effetti della supplementazione i bambini verranno raggruppati secondo la dose per chilogrammo di peso corporeo al giorno (mg/Kg/die) di LCPUFA:

- 0 mg/Kg (placebo),
- ≤ 4 mg/Kg
- ≤ 7 mg/Kg
- ≤ 10 mg/Kg
- 10-15 mg/Kg.

Verrà studiata e progettata una supplementazione adeguata in forma di capsule aprotiche contenenti un olio molto purificato ricco di acido docosaesaenoico (DHA) addizionato a varie quantità di olio privo di n-3 LCPUFA.

L'olio ricco di DHA per questo studio sarà fornito dalla Martek Biosciences Corporation che inoltre, in collaborazione con SHS International UK, si occuperà della preparazione delle capsule di DHA.

Basandosi su studi preliminari che hanno utilizzato come outcome il tempo di latenza dei potenziali evocati visivi, si potrebbe stimare un arruolamento di almeno 125 soggetti (quindi circa 25 bambini PKU e 25 bambini gruppo placebo, per centro europeo) se l'analisi di regressione viene applicata a 5 differenti dosaggi di supplementazione di n-3 LCPUFA in un range tra 0 e 15 mg/Kg die.

L'arruolamento dei soggetti e le analisi cliniche verranno eseguite in ciascuno dei centri che partecipano allo studio, mentre la programmazione dello studio, la coordinazione tra i vari centri e la valutazione dei risultati verranno eseguiti principalmente ad opera del centro in Germania

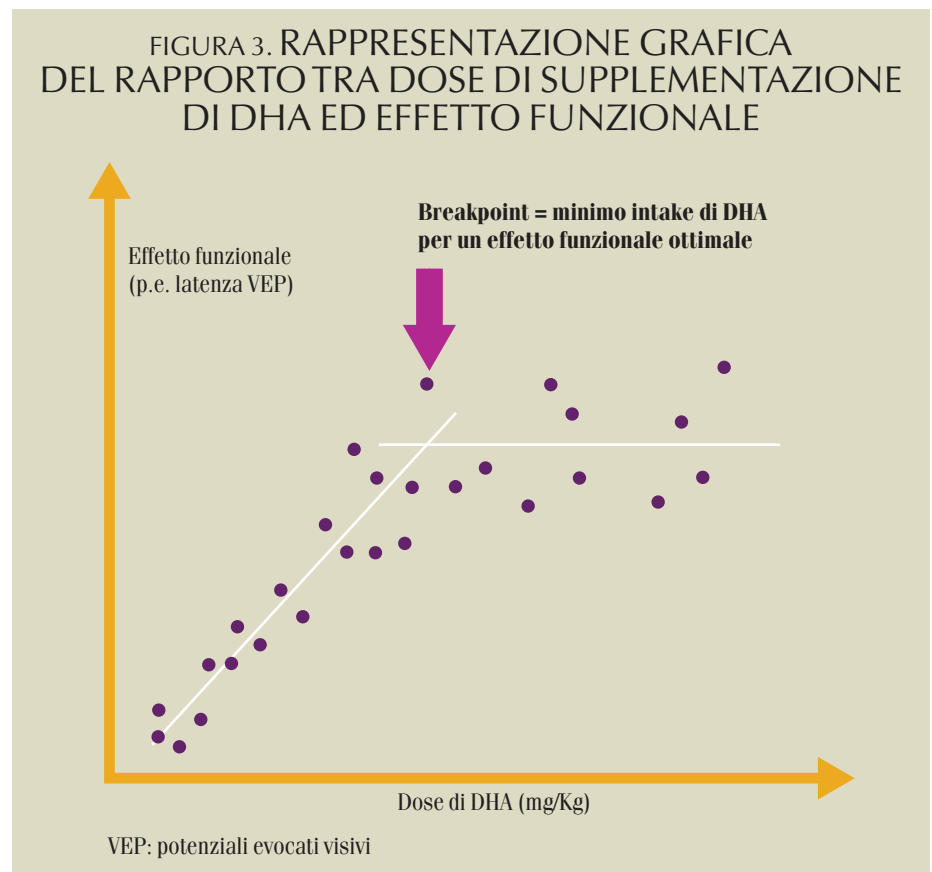
Prima di effettuare la supplementazione e dopo 6 mesi verranno effettuate le seguenti valutazioni:

1. valutazione della crescita, che consisterà nella rilevazioni di peso, altezza e circonferenza cranica e valutazione delle condizioni cliniche generali del bambino mediante visita pediatrica e rilevazione della pressione arteriosa;
2. valutazione della dieta che il bambino sta seguendo: rilevazione di quante proteine naturali assume e quanta l'assunzione della miscela

aminoacidica (g/Kg) mediante un diario dei 3 giorni;

3. prelievi ematici per determinare:
  - esame emocromocitometrico
  - funzionalità epatica (AST, ALT, gamma-GT)
  - glicemia, insulinemia
  - livelli di fenilalaninemia
  - trigliceridi
  - colesterolo totale, colesterolo HDL e LDL
  - apolipoproteina B
  - livelli di acidi grassi plasmatici;
4. verranno valutate le risposte funzionali ai diversi dosaggi di LCPUFA attraverso rilevamento delle funzioni neurologiche (potenziali evocati visivi), dei movimenti fini (Rostok-Oseretzky) e delle funzioni cognitive assicurandosi che la rilevazione di tali parametri ven-

FIGURA 3. RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEL RAPPORTO TRA DOSE DI SUPPLEMENTAZIONE DI DHA ED EFFETTO FUNZIONALE



## CONCLUSIONI

Il 7° Programma quadro per la ricerca e lo sviluppo tecnologico è il principale strumento con cui l'Unione europea finanzia la ricerca in Europa. Il programma Cooperazione, che costituisce il cuore del 7° PQ, mira ad incentivare la ricerca in collaborazione in Europa e in altri paesi partner, articolandosi in una serie di aree tematiche: salute, prodotti alimentari, agricoltura pesca e biotecnologie, tecnologie dell'informazione e della comunicazione, nanoscienze, nanotecnologie, materiali e nuove tecnologie di produzione, energia, ambiente (compresi i cambiamenti climatici), trasporti (compresa l'aeronautica), scienze socio-economiche e discipline umanistiche, spazio e sicurezza.

I trials europei attualmente in corso, facenti parte di tale programma di ricerca, sono di notevole importanza in quanto i risultati che ne deriveranno saranno fondamentali per programmare interventi nutrizionali precoci con effetto a lungo termine sulla salute, sia nella popolazione pediatrica sana che affetta da patologie metaboliche congenite (fenilchetonuria).

ga effettuata in maniera omogenea nei vari centri che partecipano allo studio;

5. campioni per analisi del DNA: per determinare polimorfismi geneti-

ci relativi alla sintesi endogena di LCPUFA della serie omega 3. L'analisi genetica verrà limitata alla ricerca solo ed esclusivamente di tali polimorfismi. **P**

## BIBLIOGRAFIA

1. Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escibano J, Scaglioni S, Giovannini M, Beyer J, Demmelmair H, Gruszfeld D, Dobrzanska A, Sengier A, Langhendries JP, Rolland Cachera MF, Grote V for the European Childhood Obesity Trial Study Group Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89:1836-45

2. Agostoni C, Massetto N, Biasucci G, Rottoli A, Bonvissuto M, Bruzzese MG, Giovannini M, Riva E. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on fatty acid status and visual function in treated children with hyperphenylalaninemia. *J Pediatr.* 2000; 137: 504-9

3. Feillet F, van Spronsen FJ, Macdonald A, Trefz FK, Demirkol M, Giovannini M, Belanger-Quintana A, Blau N. Challenges and Pitfalls in the Management of Phenylketonuria. *Pediatrics.* 2010, Jul 12; S1098-4275

4. Koletzko B, Beblo S, Demmelmair H, Hanebutt FL. Omega-3 LC-PUFA supply and neurological outcomes in children with phenylketonuria (PKU). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 48(Suppl 1): S2-7

SERVIZIO CLIENTI  
800.215.966

# FLUORO PROFILASSI TOPICA E SISTEMICA FACILITATA

**Spray**  
PATENT  
PENDING

Metodo spray  
brevettato che  
semplifica e  
facilita la  
somministrazione  
quotidiana di  
quantità efficaci  
di Fluoro e  
Xilitolo nei  
lattanti e nei  
bambini.

1 erogazione  
contiene 0,25 mg  
di ioni Fluoro



INTEGRATORE ALIMENTARE DI FLUORO (F-) con XILITOLO

**Biotrading**  
www.biotrading.info