

ABITUDINI ALIMENTARI E TUMORI: L'ESPERIENZA DELLA COLLABORAZIONE EPIC-ITALIA

DIETARY HABITS AND CANCER: THE EXPERIENCE OF EPIC-ITALY

Sabina Sieri,¹ Claudia Agnoli,¹ Valeria Pala,¹ Amalia Mattiello,² Salvatore Panico,² Giovanna Masala,³ Melania Assedi,³ Rosario Tumino,⁴ Graziella Frasca,⁴ Carlotta Sacerdote,^{5,6} Paolo Vineis,^{7,8} Vittorio Krogh¹

¹ Dipartimento di medicina preventiva e predittiva, Unità di epidemiologia e prevenzione, Fondazione IRCCS – Istituto nazionale dei tumori, Milano

² Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università Federico II, Napoli

³ Struttura complessa di epidemiologia molecolare e nutrizionale, Istituto per lo studio e prevenzione oncologica (ISPO), Firenze

⁴ Registro dei tumori, Dipartimento di prevenzione medica, Azienda sanitaria provinciale (ASP) Ragusa

⁵ Unità di epidemiologia oncologica, Ospedale "Città della salute e della scienza", Università di Torino

⁶ Centro per la prevenzione oncologica (CPO), Torino

⁷ Fondazione di Genetica Umana (HuGeF), Torino

⁸ School of Public Health, Imperial College, Londra

Corrispondenza: Sabina Sieri, sabina.sieri@istitutotumori.mi.it

RIASSUNTO

OBIETTIVI: studiare la relazione tra dieta e tumori valutando la dieta nel suo complesso nella coorte italiana EPIC.

DISEGNO: studio di coorte prospettico multicentrico.

SETTING E PARTECIPANTI: 47.749 volontari reclutati tra il 1993 e 1998 nei centri di Varese, Torino, Firenze, Ragusa e Napoli. Informazioni sulle abitudini alimentari e sullo stile di vita raccolte mediante questionari validati. Misure antropometriche e raccolta di campioni biologici eseguiti con protocolli standardizzati.

PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME: follow-up sullo stato di salute dei partecipanti tramite registri di patologia e di mortalità, cartelle di dimissione ospedaliera e richiamo attivo dei partecipanti (solo per Napoli). Dopo un follow-up di 11 anni, sono stati identificati 879 casi incidenti di tumori della mammella, 421 casi di tumori del colon retto e 152 decessi. Sono stati applicati modelli multivariati di regressione di Cox per la stima del rischio.

RISULTATI: il modello alimentare definito *Olive oil & Salad*, basato sul consumo di verdura, soprattutto cruda, olio di oliva e legumi, è associato a una minore mortalità negli anziani; una dieta di tipo mediterraneo ricca di verdura e frutta è associata a un minor rischio di tumori del colon retto. Il consumo di carboidrati ad alto indice glicemico è associato a una maggiore incidenza di tumori della mammella e del colon retto. Un minor rischio di tumori del colon retto è stato rilevato anche nei consumatori abituali di yogurt.

CONCLUSIONI: grazie alla ricchezza di informazioni e all'accuratezza dei dati raccolti in EPIC-Italia si è valutato l'effetto non solo dei singoli alimenti, ma della dieta nel suo complesso, per fornire ai cittadini italiani indicazioni utili per una dieta e uno stile di vita più sani.

Parole chiave: studio EPIC, tumore della mammella, tumore del colon retto, dieta

ABSTRACT

OBJECTIVES: to investigate hypothesised relationships between diet and cancer by assessing diet as a whole, in the Italian cohort EPIC

DESIGN: multicentric prospective study.

SETTING AND PARTICIPANTS: 47,749 volunteers were recruited between 1993 and 1998 in the centres of Varese and Turin (Northern Italy), Florence (Central Italy), Naples and Ragusa (Southern Italy). Information on diet and lifestyle were collected through validated questionnaires. An-

thropometric measurements were taken and biological samples collected using standardised protocols.

MAIN OUTCOME MEASURES: follow-up was carried out by accessing regional cancer and mortality registries, hospital discharge records, and by telephone inquiries (only for Naples). After a median follow-up of 11 years, 879 incident cases of breast cancer, 421 cases of colorectal cancer, and 152 deaths were identified. Multivariate Cox regression models were used to estimate risks in relation to dietary characteristics.

RESULTS: the "Olive oil & Salad" dietary pattern, characterised by high consumption of raw vegetables and olive oil, was associated with a lower risk of overall mortality in the elderly. Adherence to a Mediterranean diet rich in vegetables and fruit was associated with reduced risk of colon cancer. Consumption of high-glycemic carbohydrates was associated with higher incidence of breast cancer and colorectal cancer. Reduced risk of colon cancer was also found in regular consumers of yoghurt.

CONCLUSIONS: the accuracy and comprehensiveness of EPIC-Italy data made it possible to investigate both individual dietary components and dietary habits as a whole, to thereby provide Italians with dietary and lifestyle advice that will help them to remain healthy.

Keywords: EPIC study, breast cancer, colorectal cancer, diet

COSA SI SAPEVA GIÀ

- Singoli alimenti o nutrienti sono associati al rischio di singole patologie tumorali.
- Patologie diverse sono investigate con metodologie di indagine non standardizzate.

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

- EPIC-Italia studia le abitudini alimentari nella loro complessità e nel contesto delle tradizioni locali: per esempio, per la prima volta la qualità dei carboidrati ingeriti è associata al rischio di tumore al seno.
- Un follow-up multipatologia con metodi standardizzati permette di studiare i fattori di rischio comuni a diverse patologie, tumorali e non, e di definire lo stile alimentare associato a un buono stato di salute: per esempio, in EPIC Italia una dieta con carboidrati a basso indice glicemico non solo è associata a minor rischio di tumore della mammella, ma anche al rischio ridotto di tumore del colon retto, di ictus e di infarto del miocardio.

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni è stata attribuita una grande importanza al ruolo che una corretta alimentazione ha sullo stato di salute. La ricerca su nutrizione e cancro, in particolare, si è notevolmente sviluppata negli ultimi trent'anni, stimolata inizialmente da studi epidemiologici che mostravano variazioni fra i tassi di incidenza, con differenze anche fino a 15-20 volte nell'incidenza di alcuni tipi di tumori tra le diverse popolazioni nel mondo.¹

Per i tumori polmonari e quelli epatici, tali variazioni sono state attribuite a differenze nell'abitudine al fumo, al consumo di bevande alcoliche o di alimenti contaminati (per esempio, aflatossine) o ad altre comorbidità, come incidenza e prevalenza di epatite B e C.² Per altre sedi tumorali, come mammella, colon e retto, prostata e stomaco, si è ipotizzato che la dieta e lo stile di vita giochino un ruolo eziopatologico. Diversi studi hanno mostrato che migranti da Paesi a bassa incidenza verso Paesi ad alta incidenza tumorale, dopo una o due generazioni, raggiungono le incidenze del Paese ospite dopo averne acquisito lo stile di vita.²

Sino agli anni Ottanta, gli studi epidemiologici su dieta e tumori suggerivano che il consumo di frutta, verdura e cereali ricchi di fibre potesse essere associato a una riduzione del rischio di insorgenza dei tumori, mentre il consumo di alimenti conservati sotto sale, carni rosse e grassi animali potesse aumentarne il rischio. Tuttavia, a dispetto di decenni di indagini epidemiologiche, l'evidenza scientifica era insufficiente e i risultati non sempre coerenti tra loro per trarre conclusioni solide. Tutte queste premesse hanno creato le condizioni per disegnare il grande studio prospettico EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) per cercare di risolvere le questioni più dibattute e permettere ai cittadini europei di migliorare il loro stato di salute prendendo decisioni consapevoli nella scelta degli alimenti, dello stile alimentare e, più in generale, degli stili di vita.

MATERIALI E METODI

EPIC è un grande studio prospettico multicentrico che segue oltre 500.000 persone reclutate in 10 Paesi europei (Danimarca, Francia, Germania, Grecia, Italia, Olanda, Norvegia, Spagna, Svezia e Regno Unito).³ L'Europa, con la sua grande variabilità tra Paesi nell'incidenza di cancro, ha rappresentato un laboratorio ideale per studiare gli effetti delle abitudini alimentari eterogenee dei suoi abitanti: dai modelli mediterranei di Grecia, Italia, Spagna o del Sud della Francia, ognuno con le sue peculiarità, alle diete continentali ricche di grassi animali, ma anche di cereali integrali, di Germania e Olanda, per arrivare alle consuetudini dietetiche nordiche di Svezia, Danimarca e Norvegia.

	UOMINI	DONNE	TOTALE
● VARESE	2.557	9.526	12.083
■ TORINO	6.047	4.557	10.604
▼ FIRENZE	3.514	10.083	13.597
▲ NAPOLI	–	5.062	5.062
◆ RAGUSA	3.053	3.350	6.403
TOTALE	15.171	32.578	47.749



Figura 1. Distribuzione per centro dei partecipanti di EPIC-Italia.

Figure 1. Distribution of volunteers enrolled in each Italian EPIC centre.

Allo stesso tempo, i tassi di incidenza delle differenti neoplasie erano sostanzialmente diversi nelle varie popolazioni in esame. Inoltre, la possibilità di analizzare anche i campioni di sangue dei volontari arruolati ha permesso e permetterà di considerare anche le modificazioni dell'azione dei costituenti dell'alimentazione, di valutare l'influenza dei diversi parametri biochimici, nonché dei polimorfismi genetici.

La sezione italiana di EPIC ha reclutato circa 50.000 persone, tra i 35 e i 64 anni, in 5 centri: Varese, Torino, Firenze, Ragusa e Napoli,⁴ come mostrato in figura 1. Questi centri differivano sia sul piano delle abitudini alimentari, sia nell'incidenza delle diverse neoplasie, così come nella coorte europea complessiva. Ciascun partecipante ha compilato un consenso informato, un questionario relativo alle abitudini di vita e uno relativo ai consumi alimentari, ha donato un campione di sangue e ha fornito dati anagrafici e misurazioni antropometriche rilevate da personale appositamente addestrato.

Nell'ambito dello studio EPIC sono stati somministrati due strumenti di indagine alimentare: un questionario di frequenza semi-quantitativo, completato da tutta la coorte al reclutamento, e un'intervista delle 24 ore, completata dall'8% della coorte con l'obiettivo di misurare la dieta nel suo complesso in termini sia di consumo dei singoli alimenti sia di energia totale. Nella coorte italiana, per meglio studiare le abitudini alimentari locali sono stati sviluppati tre diversi questionari di frequenza semi-quantitativi: uno per Centro-Nord Italia (per Varese, Torino e Firenze), uno per Ragusa e un altro per Napoli.⁵ Lo sviluppo del questionario EPIC Centro-Nord ha



preso spunto dal questionario alimentare utilizzato nell'ambito di un altro studio prospettico italiano (ORDET) sull'eziologia del tumore della mammella condotto in Provincia di Varese. Il questionario EPIC è stato costruito sulla base di uno studio pilota, condotto su un campione della popolazione residente in Provincia di Varese mediante la somministrazione di un'intervista telefonica riguardante ciò che avevano mangiato il giorno precedente, con lo scopo di stimare la frequenza di consumo di alimenti o ricette specifiche nella popolazione in esame.⁶ La selezione degli alimenti da inserire nel questionario è stata fatta scegliendo tra quelli che maggiormente contribuivano alla varianza tra soggetti per i seguenti nutrienti: grassi totali, grassi saturi e polinsaturi, proteine e vitamine A e C, beta carotene. Le foto per la stima delle porzioni sono state incluse solo per gli alimenti/ricette la cui varianza era influenzata significativamente dalla quantità e dalla frequenza di consumo. Il questionario EPIC così disegnato è stato validato somministrandolo, per due volte a distanza di un anno, a un campione della popolazione residente in Provincia di Varese e Torino e somministrando in contemporanea un'intervista sugli alimenti consumati nelle 24 ore precedenti ogni mese per 12 mesi.⁶

La stessa procedura per lo sviluppo del questionario Centro-Nord è stata adottata sia per il questionario di Ragusa sia per quello di Napoli. La modalità di somministrazione nei centri è stata un po' differente, poiché al Centro-Nord il questionario è stato autosomministrato e poi controllato accuratamente dal personale addetto al momento della consegna, mentre a Napoli e Ragusa il questionario è stato somministrato mediante intervista.

Un punto di forza dello studio EPIC è la sua ampia copertura geografica: per quanto riguarda l'esposizione ai fattori di rischio, ampiezza geografica significa una diversità di ambienti, alimenti e stili di vita mantenuti nonostante la globalizzazione. Anche la probabilità di ammalarsi è molto diversa nei Paesi italiani: per il tumore alla mammella, per esempio, abbiamo tassi di incidenza (n./100.000) che variano da 88 (Ragusa) a 119 (Varese).¹ Queste grandi variazioni di esposizioni e incidenze permettono a EPIC di avere molto più potere statistico nello studio delle relazioni tra dieta e cancro.

Qualsiasi metodo statistico che valuti l'intervallo totale dell'esposizione di tutte le sottocoorti richiede che i dati ottenuti dagli strumenti alimentari in ciascuna sottocoorte siano paragonabili in una scala assoluta. Purtroppo questa comparabilità può essere compromessa dall'utilizzo di strumenti diversi nei vari centri; quindi, per cercare di ovviare a questa problematica metodologica si è deciso di somministrare a un campione rappresentativo della coorte EPIC un secondo strumento di indagine alimentare altamente standardizzato e uguale in tutti i centri, un'intervista delle

24 ore con l'utilizzo di un software EPIC-SOFT sviluppato ad hoc.³

Il questionario alimentare, compilato al reclutamento da tutti i partecipanti, stima i consumi abituali a livello individuale, mentre l'intervista delle 24 ore raccoglie informazioni dettagliate utilizzate per calibrare i dati dei questionari. La calibrazione del questionario EPIC ha consentito di tener conto dell'errore della stima della dieta dovuto all'uso di diversi questionari a livello individuale e di cercare di correggere la *bias* di attenuazione del rischio relativo dovuto agli errori casuali insiti negli strumenti di indagine alimentare. Per quel che concerne la stima delle frequenze di consumo e della quantità media giornaliera degli alimenti presente nel questionario, dell'energia e dei nutrienti consumati, la Divisione di epidemiologia dell'Istituto tumori di Milano ha sviluppato un software ad hoc e un sistema di classificazione degli alimenti in modo da creare categorie di alimenti confrontabili tra i diversi questionari.⁵

Il follow-up delle coorti italiane viene fatto attraverso procedure standardizzate mediante *linkage* con i dati dei registri tumori, i dati dei registri di mortalità e i flussi informativi delle cartelle cliniche ospedaliere. Solo per il centro di Napoli, in cui non è presente un registro dei tumori, il follow-up viene fatto mediante *linkage* con i flussi informativi delle cartelle cliniche ospedaliere e con contatti con i partecipanti.⁴

I rischi relativi (RR) di sviluppare il tumore in relazione alle diverse esposizioni alimentari sono stati stimati con il modello multivariato di Cox aggiustato per i diversi confondenti.

EVIDENZE DA EPIC-ITALIA

La versatilità di EPIC ha permesso di studiare il ruolo della dieta in termini di nutrienti, alimenti, biomarcatori, ma anche lo stile alimentare nel suo complesso, consentendo di esplorare le relazioni di sinergia e di antagonismo tra i componenti della dieta.

Di seguito saranno riassunti i principali risultati sulla relazione tra dieta e tumori degli studi svolti nella coorte italiana EPIC (tabella 1).

Un esempio di studio sull'effetto di un singolo alimento in EPIC Italia è quello sull'associazione tra consumo di yogurt e rischio di tumori del colon retto.⁷ I dati EPIC suggeriscono che il rischio di sviluppare questo tumore diminuisce significativamente all'aumentare del consumo di yogurt (RR: 0,62; IC95% 0,46-0,83; alto vs. basso terzile; *p-trend* = 0,048). Questo risultato, in parte spiegabile dall'effetto dello yogurt sul microbiota intestinale, è stato il primo messo in luce in una coorte italiana nella quale si è tenuto conto del possibile confondimento dovuto allo stile di vita. Dopo una serie di risultati contraddittori² su popolazioni americane ed europee, EPIC Italia ha permesso di studiare l'effetto di frutta e verdura in una popolazione con antica

tradizione di consumo. Le donne che consumano grandi quantità di verdura hanno un rischio diminuito di sviluppare il tumore della mammella (RR: 0,65; IC95% 0,53-0,81; alto vs. basso quintile; p trend =0,003) con maggior protezione da verdure a foglia (insalata, spinaci) e ortaggi a frutto (pomodori, zucchine, melanzane).⁸ Il consumo di frutta non è, invece, associato a una riduzione del rischio. In un Paese dove la pasta (alimento a basso indice glicemico – IG) condivide col pane (ad alto IG) il ruolo di maggior contributore all'apporto di carboidrati, è stato per la prima volta suggerito il ruolo dell'IG sull'etiologia dei tumori:^{9,10}

sono solo i carboidrati ad alto indice glicemico, cioè quelli che innalzano la glicemia più velocemente e maggiormente, a essere associati a un maggior rischio.

Diversi studi hanno suggerito che alte concentrazioni di glucosio postprandiale e insulina sono coinvolte nell'etiologia di tumori del colon retto e della mammella.⁹ Alti livelli di insulina e di fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) sembrano aumentare il rischio di tumore del colon e della mammella, e una dieta ricca di carboidrati che comporta una conseguente iperglicemia e iperinsulinemia può giocare un ruolo importante nell'etiologia di questi tumori.

CARICO GLICEMICO						
	I	II	III	IV	V	P TREND
MAMMELLA						
n. casi	168	204	170	183	154	
RR ^{a,b}	1	1,36 (1,09-1,70)	1,24 (0,97-1,59)	1,46 (1,12-1,90)	1,45 (1,06-1,99)	0,029
COLON-RETTO						
n. casi	109	118	98	96		
RR ^{a,b}	1	1,37 (1,01-1,84)	1,27 (0,90-1,79)	1,43 (0,94-2,18)	–	0,153
INDICE GLICEMICO						
MAMMELLA						
n. casi	178	166	190	173	172	
RR ^{a,b}	1	0,96 (0,78-1,19)	1,13 (0,92-1,40)	1,08 (0,87-1,33)	1,07 (0,86-1,33)	0,362
COLON-RETTO						
n. casi	97	99	99	131		
RR ^{a,b}	1	1,04 (0,79-1,38)	1,06 (0,80-1,41)	1,35 (1,03-1,78)	–	0,031
VERDURA						
MAMMELLA						
n. casi	259	215	240	195	163	
RR ^c	1	0,81 (0,67-0,97)	0,93 (0,78-1,12)	0,78 (0,64-0,96)	0,65 (0,53-0,81)	0,003
YOGURT						
COLON-RETTO						
n. casi	116	97	76	–	–	
RR ^a	1	0,86 (0,65-1,15)	0,65 (0,48-0,89)			0,002
INDICATORE MEDITERRANEO ^d						
COLON-RETTO						
n. casi	53	123	172	87	–	
RR ^c	1	0,49 (0,35-0,67)	0,58 (0,42-0,79)	0,50 (0,35-0,71)		0,043
PATTERN OLIO DI OLIVA E INSALATA ^e						
MORTALITÀ TOTALE						
RR ^c	1	0,78 (0,50-1,21)	0,76 (0,48-1,20)	0,50 (0,29-0,86)	–	0,02

a Stratificate per tipo di questionario alimentare / stratified by food questionnaire

b Ulteriormente aggiustate per consumo di alcol, fibra e grassi saturi / further adjusted by alcohol, fibre and saturated fat intake.

c Stratificate per centro / stratified by centre

d Pattern a priori calcolato come punteggio di aderenza alla dieta mediterranea italiana caratterizzato dall'elevato consumo di 6 alimenti tipici della dieta mediterranea (pasta, verdure tipici mediterranei come pomodori crudi, ortaggi a foglia, cipolla e aglio, insalata e ortaggi a frutto; frutta; legumi; olio d'oliva; e pesce), dal moderato consumo di alcol e dal basso consumo di 4 alimenti non mediterranei (bibite, burro, carne rossa e patate) / A priori pattern calculated by high consumption of 6 foods typical of this diet (pasta, typical Mediterranean vegetable – row tomatoes, leafy vegetables, onion and garlic, salad and fruiting vegetables – fruit, legumes, olive oil, fish), by moderate alcohol intake, and by low consumption of 4 non-Mediterranean foods (drinks, butter, red meat, potatoes)

e Pattern a posteriori ricavato dall'analisi fattoriale e caratterizzato da un alto consumo di olio di oliva, verdura cruda, zuppe e carne bianca / A posteriori pattern identified from factor analysis and characterised by high consumption of olive oil, row vegetable, soups, white meat

Tabella 1. Rischio (aggiustato per scolarità, fumo, attività fisica, indice di massa corporea ed energia) e relativi intervalli di confidenza al 95% di tumore del colon retto, tumore della mammella, e mortalità totale per il consumo di alcuni alimenti, carboidrati e modelli alimentari.

Table 1. Relative risk (adjusted for educational level, smoke habits, physical activity, body mass index, and energy) with 95% confidence intervals for developing colorectal and breast cancer, and overall mortality according to the consumption of some food, carbohydrate and dietary pattern.

EPIC-Italia ha mostrato che una dieta ad alto IG è associata a un aumentato rischio di tumori del colon retto in generale (RR: 1,35; IC95% 1,03-1,78; alto *vs.* basso quartile; *p* trend =0,031), mentre una dieta ad alto carico glicemico (CG) è associata a un aumentato rischio solo di tumori del colon prossimale (RR: 1,94; IC95% 1,18-3,16; *p* trend =0,048). Il consumo elevato di carboidrati ad alto IG, inoltre, è significativamente associato a un aumentato rischio di tumori del colon retto (RR: 1,45; IC95% 1,04-2,03; alto *vs.* basso quartile; *p* trend =0,034), mentre il consumo di carboidrati a basso IG è significativamente associato a una diminuzione del rischio (RR: 0,73; IC95% 0,54-0,98; alto *vs.* basso quartile; *p* trend =0,033). Questo significa che il rischio di tumore del colon retto dipende non tanto dalla quantità complessiva dei carboidrati consumati, quanto piuttosto dalla loro qualità.⁹ Dallo studio EPIC Italia è emerso anche che l'associazione tra tumore del colon retto e una dieta ad alto indice glicemico è più forte in coloro che hanno un rapporto vita/fianchi elevato. L'obesità addominale è un fattore di rischio noto per i tumori del colon retto; inoltre, nello studio EPIC europeo, una dieta ad alto indice glicemico è stata associata all'aumento dell'adiposità viscerale.⁹ E' probabile che una dieta ad alto indice glicemico e l'adiposità viscerale si combinino nel determinare un aumento della glicemia e dell'insulino-resistenza, con conseguente iperinsulinemia, che può stimolare la proliferazione delle cellule tumorali del colon e inibire l'apoptosi.⁹

EPIC-Italia ha poi mostrato che una dieta ad alto CG è associata a un aumentato rischio di sviluppare il tumore della mammella, mentre IG e carboidrati totali non hanno influenza sul rischio.¹⁰ E' importante ricordare che CG e IG misurano due diverse caratteristiche dei carboidrati: l'IG fornisce informazioni sull'effetto glicemico complessivo dei carboidrati, mentre CG fornisce informazioni sia sulla qualità (effetto glicemico) sia sulla quantità dei carboidrati consumati. Di conseguenza, se il rischio di tumore alla mammella è legato alla richiesta di insulina necessaria a controllare la risposta glicemica di un pasto, è plausibile che il rischio sia maggiormente associato al CG piuttosto che all'IG. Le diete ad alto CG sono generalmente associate ad alti livelli di insulina nel sangue.¹⁰ Per il tumore del colon retto, invece, un maggior rischio associato all'IG piuttosto che al CG è più plausibile, poiché una dieta ad alto IG è povera in amido resistente (cioè quella frazione di amido non digeribile) che si associa a ridotti livelli di insulina postprandiale; l'amido resistente è, inoltre, fermentato dalla flora intestinale aumentando i livelli di butirrato coinvolto nell'apoptosi delle cellule tumorali.⁹

Per studiare la dieta nel suo complesso, possono essere utilizzati due approcci:

■ i *pattern* alimentari a priori, costituiti da variabili nutri-

zionali (alimenti e/o nutrienti), considerati rilevanti per la salute o all'interno di una specifica cultura, quantificati e sommati per fornire una misura complessiva della qualità della dieta;

■ i *pattern* alimentari a posteriori, ricavati dalla modellizzazione statistica dei dati.

Nell'ambito di EPIC-Italia abbiamo costruito un *pattern* a priori inteso come un punteggio di aderenza alla dieta mediterranea italiana che prendeva in considerazione il consumo dei principali gruppi di alimenti tipici.¹¹ Da tali analisi è stato possibile mettere in evidenza un minor rischio di sviluppare il tumore del colon retto nei soggetti con una maggior aderenza alla dieta mediterranea italiana (RR: 0,50; IC95% 0,35-0,71 per la categoria più alta *vs.* quella più bassa; *p* =0,043). La dieta mediterranea, caratterizzata da un alto consumo di frutta, verdura e legumi, ricchi in fibra, e da un alto consumo di pasta, che è una fonte di carboidrati a basso indice glicemico, è associata a una riduzione del rischio attraverso una modulazione dell'asse IGF. Essa è, inoltre, caratterizzata da un basso consumo di carne rossa e conservata, entrambe associate a un aumentato rischio di tumore del colon.

Nello studio EPIC-Italia sono stati studiati anche i *pattern* a posteriori per verificarne la relazione con il rischio di mortalità nella popolazione anziana.¹² E' stata utilizzata l'analisi fattoriale per identificare gli alimenti solitamente consumati insieme aggregando gli alimenti in fattori sulla base delle loro reciproche correlazioni nel *dataset*. Il fattore *Olive oil & Salad*, caratterizzato da un alto consumo di olio di oliva, verdura cruda, zuppe e carne bianca, è risultato associato inversamente alla mortalità totale con una riduzione del rischio del 50% nel quartile più alto (RR: 0,50; IC95% 0,29-0,86; *p* trend =0,02). Questi risultati sono in linea con l'effetto protettivo dei suoi singoli componenti, in particolar modo con l'olio di oliva, che sembra svolgere un ruolo importante nella prevenzione delle malattie cardiovascolari e dei tumori e, quindi, può influenzare la sopravvivenza.¹²

Lo studio di modelli alimentari può avere implicazioni rilevanti per la salute pubblica, perché essi sono facilmente traducibili in raccomandazioni alimentari: è molto più semplice formulare raccomandazioni che prendono in considerazione la dieta nel suo complesso anziché singoli nutrienti o alimenti.

Infine, un esempio di studio sui biomarcatori di esposizione alimentare analizzato nello studio EPIC-Italia è l'associazione tra le concentrazioni plasmatiche di lipidi (trigliceridi, colesterolo totale, HDL e LDL) e il rischio di sviluppare il tumore del colon retto.¹³ Elevati livelli di colesterolo totale e LDL sono associati a un aumentato rischio (RR per il colesterolo totale: 1,66; IC95% 1,12-2,45 – RR per LDL: 1,87; IC95% 1,27-2,76 per alto *vs.* basso livello). Non è

stata trovata, invece, un'associazione significativa con i trigliceridi e con il colesterolo HDL.¹³

Alti livelli di colesterolo LDL circolante possono riscontrarsi nella sindrome metabolica e nell'insulino-resistenza, indicati come fattori di rischio per il cancro del colon retto.¹³

Infine, una dieta che protegge dal rischio di cancro può proteggere anche dal rischio di altre malattie cronico-degenerative: a tal proposito, EPIC-Italia ha mostrato che la dieta mediterranea è protettiva anche per l'ictus.¹⁴ La dieta mediterranea si conferma, quindi, un fattore importante per la prevenzione delle malattie cronico-degenerative.

Una dieta che aumenta il rischio di cancro può aumentare il rischio di altre malattie cronico-degenerative. Nello studio EPIC-Italia, una dieta ad alto carico glicemico è associata anche a un aumentato rischio di infarto del miocardio e di ictus.^{15,16} L'indice glicemico degli alimenti si conferma, quindi, un fattore importante nella definizione di una dieta sana. Conoscere l'IG degli alimenti e promuovere alimenti a basso IG diventa, perciò, sempre più rilevante per chi si occupa di prevenzione delle malattie cronico-degenerative. Grazie alla ricchezza di informazioni e all'accuratezza dei dati raccolti in questo grande studio, sono state studiate le abitudini alimentari nella loro complessità e nel contesto delle tradizioni locali. Inoltre, grazie alla possibilità di eseguire il follow-up per diverse patologie con metodi standardizzati e di studiare l'associazione tra dieta e diverse patologie, EPIC ha fornito non solo indicazioni specifiche per ridurre il rischio di tumore, ma anche indicazioni precise e basate sull'evidenza che i cittadini italiani possono seguire per una dieta e uno stile di vita più sani.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Ringraziamenti: gli autori desiderano ringraziare Maria Grazia Ruggeri, Stefania Varcica, Gabriele Morana, Associazione italiana per la ricerca sul cancro (AIRC), Regione Sicilia AIRE-ONLUS, AVIS Provincia di Ragusa.

BIBLIOGRAFIA

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Section of Cancer Information. 2014.
2. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington DC, AICR, 2007. Disponibile all'indirizzo: http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/er_full_report_english.php
3. Riboli E, Kaaks R. The EPIC Project: rationale and study design. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S6-14.
4. Palli D, Berrino F, Vineis P et al. A molecular epidemiology project on diet and cancer: the EPIC-Italy Prospective Study. Design and baseline characteristics of participants. *Tumori* 2003;89(6):586-93.
5. Pala V, Sieri S, Palli D et al. Diet in the Italian EPIC cohorts: presentation of data and methodological issues. *Tumori* 2003;89(6):594-607.
6. Pisani P, Faggiano F, Krogh V, Palli D, Vineis P, Berrino F. Relative validity and reproducibility of a food frequency dietary questionnaire for use in the Italian EPIC centres. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S152-60.
7. Pala V, Sieri S, Berrino F et al. Yogurt consumption and risk of colorectal cancer in the Italian European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *Int J Cancer* 2011;129(11):2712-9.
8. Masala G, Assedi M, Bendinelli B et al. Fruit and vegetables consumption and breast cancer risk: the EPIC Italy study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132(3):1127-36.
9. Sieri S, Krogh V, Agnoli C et al. Dietary glycemic index and glycemic load and risk of colorectal cancer: results from the EPIC-Italy study. *Int J Cancer* 2015;136(12):2923-31.
10. Sieri S, Pala V, Brighenti F et al. High glycemic diet and breast cancer occurrence in the Italian EPIC cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23(7):628-34.
11. Agnoli C, Grioni S, Sieri S et al. Italian Mediterranean Index and risk of colorectal cancer in the Italian section of the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2013;132(6):1404-11.
12. Masala G, Ceroti M, Pala V et al. A dietary pattern rich in olive oil and raw vegetables is associated with lower mortality in Italian elderly subjects. *Br J Nutr* 2007;98(2):406-15.
13. Agnoli C, Grioni S, Sieri S et al. Colorectal cancer risk and dyslipidemia: a case-cohort study nested in an Italian multicentre cohort. *Cancer Epidemiol* 2014;38(2):144-51.
14. Agnoli C, Krogh V, Grioni S et al. A priori-defined dietary patterns are associated with reduced risk of stroke in a large Italian cohort. *J Nutr* 2011;141(8):1552-8.
15. Sieri S, Krogh V, Berrino F et al. Dietary glycemic load and index and risk of coronary heart disease in a large Italian cohort: the EPICOR study. *Arch Intern Med* 2010;170(7):640-7.
16. Sieri S, Brighenti F, Agnoli C et al. Dietary glycemic load and glycemic index and risk of cerebrovascular disease in the EPICOR cohort. *PLoS One* 2013;8(5):e62625.