

## ABITUDINI ALIMENTARI E MALATTIE CARDIOVASCOLARI: L'ESPERIENZA DELLA COLLABORAZIONE EPIC-ITALIA

DIETARY HABITS AND CARDIOVASCULAR DISEASE: THE EXPERIENCE OF EPIC ITALIAN COLLABORATION

Amalia Mattiello,<sup>1</sup> Paolo Chiodini,<sup>2</sup> Maria Santucci de Magistris,<sup>1</sup> Vittorio Krogh,<sup>3</sup> Sara Grioni,<sup>3</sup> Francesca Fasanelli,<sup>4,5</sup> Paolo Vineis,<sup>5,6</sup> Calogero Saieva,<sup>7</sup> Benedetta Bendinelli,<sup>7</sup> Graziella Frasca,<sup>8</sup> Maria Concetta Giurdanella,<sup>8</sup> Salvatore Panico<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di medicina clinica e chirurgia, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

<sup>2</sup> Dipartimento di salute mentale e fisica e Medicina preventiva, Seconda Università di Napoli

<sup>3</sup> Unità di epidemiologia e prevenzione, Dipartimento di medicina preventiva e predittiva, Fondazione IRCCS - Istituto nazionale dei tumori, Milano

<sup>4</sup> SC di epidemiologia dei tumori, AOU Città della salute e della scienza, Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte (CPO), Torino

<sup>5</sup> Human Genetics Foundation (HuGeF), Torino

<sup>6</sup> School of Public Health, Imperial College, London

<sup>7</sup> SC epidemiologia molecolare e nutrizionale, Istituto per lo studio e prevenzione oncologica (ISPO), Firenze

<sup>8</sup> Registro dei tumori, Dipartimento di prevenzione medica, Azienda sanitaria provinciale (ASP) Ragusa

**Corrispondenza:** Salvatore Panico, spanico@unina.it

### RIASSUNTO

**OBIETTIVI:** riportare e valutare l'insieme delle evidenze prodotte nella collaborazione tra le coorti EPIC italiane per definire i determinanti alimentari delle malattie cardiovascolari in Italia (Progetto EPICOR).

**DISEGNO:** studio prospettico condotto in un'ampia popolazione italiana, composta da coorti reclutate nel Nord, nel Centro e nel Sud Italia.

**SETTING E PARTECIPANTI:** informazioni sulle abitudini alimentari raccolte alla linea di base mediante questionari standardizzati in 47.749 adulti sani al momento dell'arruolamento nello studio EPIC (1993-1998).

**PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME:** eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori (sindrome coronarica acuta, angioplastica coronarica percutanea, bypass aorto-coronarico, ictus cerebrale trombotico ed emorragico, tromboendo-arteriectomia dei vasi sovra-aortici) identificati nel corso del follow-up. Le analisi longitudinali hanno consentito la misura dei rischi, utilizzando modelli multivariati di regressione di Cox aggiustati per potenziali fattori di confondimento.

**RISULTATI:** i prodotti delle analisi longitudinali del progetto EPICOR indicano che le abitudini alimentari di tipo mediterraneo, misurate con specifici indicatori di pattern e attraverso il consumo di alimenti tipici, risultano capaci di ridurre il rischio coronarico e cerebrovascolare e che tale protezione si verifica anche ai giorni nostri, nonostante i cambiamenti avvenuti nelle abitudini alimentari durante le ultime decadi in Italia. Un consumo abituale frequente di componenti alimentari derivati da prodotti vegetali, inclusi i cibi a basso indice glicemico, riduce il rischio di eventi cardiovascolari.

**CONCLUSIONI:** la collaborazione EPIC italiana (Progetto EPICOR) costituisce lo studio sulla relazione tra le abitudini alimentari e le malattie coronariche e cerebrovascolari più vasto a livello numerico, più longevo e con il maggior numero di variabili studiate. I risultati indicano l'importanza di supportare programmi di prevenzione e politiche industriali che favoriscano uno stile alimentare ispirato alla tradizione mediterranea italiana.

**Parole chiave:** dieta, malattia coronarica, malattia cerebrovascolare, EPIC

### ABSTRACT

**OBJECTIVES:** to report and evaluate the evidence produced by the EPIC Italian collaboration (EPICOR Project) on the dietary determinants of cardiovascular diseases in Italy.

**DESIGN:** prospective study carried out in a large Italian population, composed by cohorts recruited in Northern, Central and Southern Italy.

**SETTING AND PARTICIPANTS:** data on dietary habits collected at the baseline observation through standardised questionnaires on 47,749 free-living adults at the time of the recruitment of the study (1993-1998).

**MAIN OUTCOME MEASURES:** major coronary and cerebrovascular events (acute coronary syndrome, PTCA, CABG, ischemic and haemor-

rhagic stroke, TEA of supraortic vessels) identified at follow-up. The longitudinal analyses here reported have measured risks through the use of multivariate Cox regression models, adjusted for potential confounders.

**RESULTS:** the longitudinal analyses of EPICOR indicate that Mediterranean-oriented dietary habits, measured through specific indicators and the consumption of various typical food, are able to reduce coronary and cerebrovascular risks, and that this protection is possible even nowadays, although many changes in diet have occurred in the last decades in Italy. Habitual consumption of plant origin products, including all foods with low glycemic index, is an advantage for cardiovascular risk.

**CONCLUSIONS:** the EPICOR Project is the largest, long-lasting Italian study on the relationship between diet and cardiovascular diseases. It is also the study with the greater number of observed variables. Its results point out the importance to support preventive programmes and industrial policies able to favour a dietary style inspired to the Italian Mediterranean tradition.

**Keywords:** diet, coronary heart disease, cerebrovascular disease, EPIC

### COSA SI SAPEVA GIÀ

- Il consumo di grassi saturi nella popolazione italiana esaminata negli anni Sessanta si è dimostrato una condizione di rischio coronarico.
- L'alimentazione italiana degli anni Sessanta, riferita come dieta mediterranea, si è dimostrata un fattore protettivo per l'incidenza e la mortalità per malattia coronarica.
- I dati derivati da studi caso-controllo sui sopravvissuti a infarto miocardico indicano un'influenza potenziale di alcune abitudini alimentari, soprattutto alimenti specifici, sulla malattia coronarica.
- Mancavano studi di coorte sul rischio coronarico per la popolazione femminile e sul rischio cerebrovascolare in popolazioni maschili e femminili.

### COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

- Le abitudini alimentari di tipo mediterraneo, misurate con specifici indicatori di pattern, risultano capaci di ridurre il rischio coronarico e cerebrovascolare.
- Le abitudini alimentari ispirate alla dieta mediterranea sono protettive per le malattie cardiovascolari anche nella composizione disponibile nel mercato negli ultimi anni.
- Il consumo di cibi ad alta densità energetica, contenenti carboidrati ad alto indice glicemico, aumenta il rischio di eventi coronarici e cerebrovascolari.
- Il consumo di cibi di origine vegetale riduce il rischio cardiovascolare, in particolare per il loro potere antiossidante.

## LA DIET-HEART HYPOTHESIS IN ITALIA

L'influenza delle abitudini alimentari sul rischio cardiovascolare, in particolare di eventi coronarici (*diet-heart hypothesis*), è un argomento che la medicina scientifica ha cominciato a trattare attivamente già nella prima metà del Novecento,<sup>1</sup> ma è stato solo dopo la Seconda guerra mondiale che si sono avute evidenze epidemiologiche in studi di popolazione, e si è cominciato a comprendere in che modo la qualità dell'alimentazione possa modificare la probabilità di ammalarsi di malattia cardiovascolare.<sup>2</sup> L'indagine che storicamente ha determinato l'affermarsi della *diet-heart hypothesis* è stata il Seven Countries Study, condotto a partire dalla fine degli anni Cinquanta, che ha dimostrato l'influenza del consumo dei grassi di origine animale (saturi) nel determinare sia i livelli di colesterolemia (di per sé fattore di rischio per le malattie cardiovascolari) sia il rischio stesso di ammalarsi e di morire per queste malattie, in particolare per cardiopatia ischemica.<sup>1,2</sup> L'ipotesi dei grassi saturi ha dominato la scena scientifica per decenni, certamente a ragione dal punto di vista eziologico. La conseguenza è stata che la dieta mediterranea, indicata come protettiva proprio dall'indagine Seven Countries Study, è stata identificata essenzialmente come un'alimentazione povera di grassi animali. Ci sono voluti alcuni decenni per spostare l'attenzione anche su altri componenti dell'alimentazione mediterranea, in termini di nutrienti, alimenti e soprattutto di *pattern*. Una valutazione accurata dell'eziologia cardiovascolare passa attraverso l'esecuzione di studi di coorte a causa del tasso di letalità nell'insorgenza acuta di eventi coronarici e cerebrovascolari<sup>3</sup> (gli studi caso-controllo, infatti, sono possibili soltanto sui sopravvissuti all'evento acuto). In Italia, a parte la componente del Seven Countries Study, sono disponibili pochi dati sulla relazione tra abitudini alimentari e incidenza di eventi cardiovascolari che derivassero da una popolazione che rappresentasse la situazione italiana nel suo insieme. I pochi dati disponibili derivano dagli studi degli anni Ottanta del CNR su campioni randomizzati di popolazione e si riferiscono alla relazione tra alcuni componenti della dieta e i fattori di rischio classici come la pressione arteriosa, la colesterolemia e la glicemia.<sup>4,5</sup> La strutturazione di una sezione italiana dello studio EPIC,<sup>6,7</sup> oltre a dare un contributo essenziale alla comprensione della relazione tra *pattern* mediterraneo e sviluppo di tumori, ha permesso di impiantare anche un'osservazione longitudinale sul rischio



di ammalarsi di malattia cardiovascolare (Progetto EPICOR), messa appositamente in campo attraverso misurazioni aggiuntive alla linea di base e l'organizzazione di un follow-up ad hoc.

## EPICOR: DISEGNO, MATERIALI E METODI

Le informazioni generali sul disegno, i fattori e le patologie osservati in EPICOR sono riportati altrove.<sup>6,7</sup> Qui di seguito vengono riportate alcune informazioni essenziali.

**INFORMAZIONI ALIMENTARI.** Le abitudini alimentari sono state valutate usando un questionario *food-frequency* semi-quantitativo, elaborato per evidenziare abitudini alimentari locali. Gli strumenti di raccolta di informazione sono stati validati.<sup>8</sup>

**STILE DI VITA.** Ciascun partecipante ha compilato un questionario standardizzato sullo stile di vita per raccogliere informazioni dettagliate su storia riproduttiva, attività fisica, consumo di bevande alcoliche, storia di fumo di sigaretta, esposizione ambientale al fumo di tabacco, storia clinica, occupazione, istruzione e altre variabili socioeconomiche.

**ANTROPOMETRIA.** Peso e altezza sono state misurate all'arruolamento secondo il protocollo EPIC.

## FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE.

Per migliorare l'accuratezza della valutazione dei determinanti delle malattie cardiovascolari sono state raccolte informazioni ad hoc sulla storia anamnestica e sui farmaci specifici relativi all'ipertensione arteriosa e alla dislipidemia. Inoltre, è stata misurata la pressione arteriosa secondo criteri riconosciuti e validati di accuratezza.<sup>9</sup> L'ipertensione è stata definita con un valore di pressione sistolica  $\geq 140$  mmHg o di pressione diastolica  $\geq 90$  mmHg. Partecipanti in terapia anti-ipertensiva sono stati considerati ipertesi. Partecipanti con storia di trattamento per diabete o ipercolesterolemia al *baseline* sono stati considerati diabetici o ipercolesterolemici, rispettivamente.

**LA BANCA BIOLOGICA.** Per ogni partecipante sono state conservate in azoto liquido a  $-196^{\circ}\text{C}$  28 aliquote di 0,5 mL (6 mL di plasma citrato, 4 mL di siero, 2 mL di globuli rossi, e 2 mL di *buffy coats*).

**DISEGNI DI STUDIO.** Tutte le analisi principali condotte su dieta e malattie cardiovascolari, qui presentate, sono state fatte utilizzando il disegno prospettico dello studio valutando la relazione tra le misurazioni alla linea di base e l'incidenza di malattia nell'arco di circa 8 anni (in media). EPICOR si avvale anche della presenza della banca di campioni biologici in azoto liquido che stanno permettendo alcune

analisi di tipo caso-coorte o caso-controllo che favoriscono l'utilizzo dei campioni biologici in quantità opportune in relazione ai costi. Sono in programma analisi di dati combinati alimentari, biologici e genetici. E' già stato pubblicato un primo studio sulla relazione tra assetti genetici, alcuni specifici consumi alimentari (vitamina B e folati) e infarto del miocardio, che ha dimostrato quali possibili meccanismi genetici possono modulare gli effetti sul rischio coronarico di vitamina E e folati.<sup>10</sup>

**L'ORIGINALITÀ DELL'ANALISI PER PATTERN ALIMENTARI.** Per studiare i *pattern* di stile alimentare, EPICOR ha prodotto un sistema di punteggio a partire da gruppi di alimenti consumati in più o in meno rispetto alla mediana della popolazione complessiva delle coorti. Tale sistema ha permesso di identificare individui che consumano prevalentemente alimenti che si possono definire tipici dell'alimentazione mediterranea e individui con caratteristiche di abitudini alimentari diverse. Il sistema di punteggio prodotto si basa sulle caratteristiche dell'alimentazione mediterranea italiana,<sup>11</sup> risultando così più specifico rispetto ad altri indicatori di dieta mediterranea utilizzati in letteratura.<sup>12,13</sup> Gli alimenti che favoriscono il punteggio sono: pasta, vegetali tipici mediterranei (per esempio, quelli a foglia sia cotti sia crudi, pomodori crudi, cipolle e aglio), frutta, legumi, olio di oliva, pesce, alcol (etanolo fino a 12 g al giorno; astemi e consumatori di più di 12 g hanno punteggio 0). Quelli che lo sfavoriscono sono: bevande zuccherate, burro, carni rosse e patate.

**FOLLOW-UP.** Il follow-up medio per gli studi qui presentati varia da 8 a 11 anni a seconda dei tempi in cui sono stati prodotti e dei gruppi analizzati (uomini o donne, eventi coronarici o cerebrovascolari), con numerosità oscillanti tra 150 e 800 casi per gli eventi coronarici e 178 e 355 per gli eventi cerebrovascolari. Gli anni-persona di osservazione variano da 230.000 a 480.000. Durante il follow-up, i registri di dimissione ospedaliera e di mortalità sono stati associati ai *database* dello studio per identificare casi incidenti e casi fatali di patologie cardiovascolari.

L'accertamento dello stato in vita è stato realizzato attraverso il *linkage* con i registri demografici per identificare la data di morte. Per i soggetti deceduti, sono stati recuperati i certificati di morte che riportano le cause secondo la Classificazione internazionale delle malattie, decima edizione (ICD-10). I casi di morte cardiaca coronarica sono identificati con i codici ICD-10 da I20 a I25, R96 e R98, se riportati come causa sottostante, oppure con i codici ICD-10 da E10 a E14, I50 e I70 riportati come causa sottostante in associazione con i codici ICD-10 da I20 a I25 come condizioni associate. I casi fatali sono, poi, stati attribuiti dopo verifica con le dimissioni ospedaliere e le cartelle cliniche. L'accesso ai registri di dimissione ospedaliera ha permesso il *record linkage* con il *database* di EPICOR. Tutti i record clinici delle ospedalizzazioni dei partecipanti allo studio EPI-

COR sono stati recuperati e i dati clinici estratti. I soggetti con malattia coronarica cardiaca sono stati identificati utilizzando i criteri della Classificazione internazionale delle malattie, nona edizione (ICD-9), con i codici da 410 a 414, o i codici delle procedure di rivascolarizzazione coronarica (per esempio, angioplastica percutanea coronarica e bypass coronarico arterioso chirurgico) nelle schede di dimissione ospedaliera. Ogni caso è stato verificato controllando che la diagnosi fosse consistente con gli esami e le procedure eseguite (in particolar modo, angioplastica percutanea coronarica e bypass arterioso coronarico chirurgico). Se i record non erano esaustivi o le informazioni discordanti, le cartelle cliniche venivano reperite e controllate. Qualora fossero presenti infarto acuto del miocardio, sindrome coronarica acuta, rivascolarizzazione coronarica, gli eventi coronarici sospetti erano verificati con il supporto di informazioni su comparsa dei sintomi, valori degli enzimi cardiaci e delle troponine e dati elettrocardiografici codificati secondo il codice Minnesota. Tutti i casi sono stati *censored* alla data del primo evento o incrociando i dati di mortalità per identificare i casi fatali e non fatali (questi ultimi si definiscono tali se sopravvissuti a 28 giorni dalla diagnosi).

I casi sospetti di morte cerebrovascolare sono identificati utilizzando ICD-10 con i codici da I60 a I69 riportati come causa sottostante di morte, o con i codici da E10 a E14, da I10 a I15, I46, I49 e I70 riportati come causa sottostante in associazione con i codici da I60 a I69. I casi fatali sono attribuiti dopo verifica delle schede di dimissione ospedaliera e dei record clinici. I casi sospetti di malattie cerebrovascolari sono identificati dalle schede di dimissione ospedaliera attraverso la ICD-9 con i codici 342, da 433 a 434, o da 436 a 438 o con i codici delle procedure di rivascolarizzazione carotidea. L'ictus trombotico ischemico è stato diagnosticato qualora fosse indicato nella diagnosi l'infarto cerebrale confermato sulla base degli esami strumentali (tomografia computerizzata o risonanza magnetica). L'ictus emorragico è stato diagnosticato qualora fosse indicata nella diagnosi emorragia cerebrale o similare confermata da tomografia computerizzata o risonanza magnetica.

## LE EVIDENZE PRODOTTE

Le informazioni innovative fornite dalla collaborazione EPIC italiana (studio EPICOR) riguardano essenzialmente alcuni punti rilevanti sul piano metodologico e su quello dei risultati in termini di novità e di affidabilità.

Innanzitutto, le abitudini alimentari italiane sono state misurate con strumenti validati, ampiamente riconosciuti come affidabili e utilizzati anche in studi successivi diversi da EPIC per analizzare la dieta degli italiani. L'analisi statistica di queste informazioni è stata eseguita puntando non solo sulla valutazione di componenti della dieta (per esempio, frutta e verdura), ma riorganizzando i *pattern* di con-

sumo guardando sia singoli gruppi di alimenti con caratteristiche definite (il carico glicemico – *glycemic load* – che è funzione del consumo di alimenti che provocano una rapida risposta glicemica e insulinemica, come accade per i carboidrati ad alto indice glicemico), sia un *pattern* di consumo di più alimenti, come è accaduto per il già descritto indicatore mediterraneo italiano.

Un'altra novità rilevante prodotta da EPIC è l'informazione sull'influenza che le abitudini alimentari hanno sull'insorgenza di eventi cerebrovascolari, come originale è la produzione di risultati sulla malattia cardiovascolare nella donna. Il Seven Countries Study aveva focalizzato l'attenzione sulla malattia coronarica negli uomini e, come detto nella sezione precedente, non sono disponibili studi italiani su grandi coorti che rappresentino gran parte della popola-

zione italiana nella valutazione dell'influenza della dieta sulle malattie croniche. Di seguito sono riportati i risultati delle analisi longitudinali, sintetizzati nelle componenti essenziali nella tabella 1.

### CONSUMO DI ALIMENTI A RAPIDA RISPOSTA GLICEMICA E INSULINEMICA (GLYCEMIC LOAD)

Due studi hanno analizzato il ruolo di alcuni componenti della dieta e, rispettivamente, la loro relazione con gli eventi coronarici<sup>14</sup> e cerebrovascolari.<sup>15</sup> In particolare, l'attenzione è stata focalizzata sugli alimenti che provocano una rapida risposta glicemica e insulinemica (per esempio, i carboidrati ad alto indice glicemico). Essi hanno costituito un dato originale nel panorama delle coorti di popolazione mediterranea. Le prime 2 righe della tabella 1 riporta i risultati sin-

#### CONSUMO DI ALIMENTI A RAPIDA RISPOSTA GLICEMICA/INSULINEMICA

	I	II	III	IV		P TREND
<b>EC DONNE</b>						
n. casi	21	38	49	50		
RR (IC95%)	1	1,63 (0,95-2,81)	2,08 (1,22-3,56)	2,24 (1,26-3,98)		0,005
<b>EC UOMINI</b>						
n. casi	93	80	65	67		
RR (IC95%)	1	1,34 (0,97-1,85)	1,22 (0,85-1,76)	1,14 (0,75-1,75)	-	0,59

#### CONSUMO DI ALIMENTI A RAPIDA RISPOSTA GLICEMICA/INSULINEMICA

	I	II	III	IV	V	
<b>ECV TOTALI</b>						
n. casi	75	70	65	77	68	
RR (IC95%)	1	1,42 (0,94-2,15)	1,36 (0,84-2,20)	1,95 (1,14-3,33)	2,21 (1,16-4,20)	0,015
<b>ECV ISCHEMICI</b>						
n. casi	46	33	38	42	36	
RR (IC95%)	1	1,17 (0,67-2,04)	1,29 (0,68-2,43)	1,89 (0,93-3,86)	2,02 (0,86-4,78)	0,079

#### INDICATORE MEDITERRANEO ITALIANO\*

	I	II	III	IV		
<b>ECV TOTALI</b>						
n. casi	91	61	26			
RR (IC95%)	1	0,68 (0,48-0,94)	0,47 (0,30-0,75)			0,001

#### CAPACITÀ ANTIOSSIDANTE TOTALE DEGLI ALIMENTI CONSUMATI

	I	II	III	IV		
<b>ECV ISCHEMICI</b>						
n. casi	40	34	38	-	-	
RR (IC95%)	1	0,68 (0,42-1,10)	0,41 (0,23-0,74)			0,003

#### CONSUMO DI VEGETALI A FOGLIA

	I	II	III	IV		
<b>EC DONNE</b>						
n. casi	43	32	39	30	-	
RR (IC95%)	1	0,64 (0,40-1,03)	0,71 (0,45-1,12)	0,54 (0,33-0,90)		0,03

#### CONSUMO DI OLIO D'OLIVA

	I	II	III	IV		
<b>EC DONNE</b>						
n. casi	45	46	32	21		
RR (IC95%)	1	1,06 (0,70-1,61)	0,81 (0,50-1,30)	0,56 (0,31-0,99)	-	0,04

**Tabella 1.** Rischio di eventi coronarici (EC) e cerebrovascolari (ECV) e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) per il consumo di alcuni alimenti, in relazione a indicatori di consumo e di pattern (controllo per tutti i confondenti\*\*).

**Table 1.** Relative risk with 95% confidence intervals (95%CI) for developing coronary (EC) and cerebrovascular (ECV) events, according to the consumption of some food and in relation to consumption and pattern indicators (adjusted for all confounders\*\*).

\* L'indicatore mediterraneo italiano è descritto nella sezione «Metodi». / The Italian Mediterranean Index is described in «Methods» section.

\*\* I confondenti di base per tutte le analisi sono: centro di provenienza della coorte (stratificato), età, indice di massa corporea, presenza di fattori di rischio cardiovascolare (iperlipidemia, ipertensione, fumo di sigaretta, diabete), livello di attività fisica, scolarizzazione. In alcune analisi sono state controllate altre variabili di interesse specifico riguardanti, in particolare, i componenti della dieta / The basic confounders for all the analyses are: cohort centre (stratified), age, body mass index, cardiovascular risk factors (hyperlipidemia, hypertension, cigarette smoking, diabetes), physical activity level, educational level. In some analyses, other relevant variables have been treated as confounders, especially concerning other dietary components.

tetizzati per il rischio coronarico in termini di *hazard ratio* per quartili di consumo. Per quanto riguarda questi eventi, la relazione con l'elevato consumo di tali alimenti è ben chiara nelle donne, mentre non appare negli uomini. Una spiegazione potrebbe ritrovarsi nella possibilità di cambiamenti metabolici meno favorevoli nell'uomo (componenti lipidiche e lipoproteiche, come trigliceridi e HDL colesterolo, rispondono diversamente nei due sessi). Questo fenomeno rende necessaria una numerosità maggiore per mancanza di opportuna potenza statistica. Per quanto riguarda le malattie cerebrovascolari, si conferma l'aumento di rischio con l'aumentato consumo di questi alimenti sia negli uomini sia nelle donne, soprattutto per l'ictus trombotico ischemico. La terza e la quarta riga della tabella 1 riportano gli *hazard ratio* per quintili di consumo. Un risultato complessivo per i due articoli identifica coerentemente un modo di alimentarsi definito dal *glycemic load*, da considerarsi di rischio arteriosclerotico cardiovascolare.

#### ALIMENTAZIONE MEDITERRANEA: INDICE, COMPONENTI DELLA DIETA QUOTIDIANA, MISURE DI ATTIVITÀ PROTETTIVA CARDIOVASCOLARE

La relazione tra dieta mediterranea e malattia coronarica è nota da tempo. In letteratura si ritrovano pochi dati derivati da grandi studi di coorte nella popolazione italiana su questa relazione nelle donne e soprattutto sono scarsi i dati sulla malattia cerebrovascolare in entrambi i sessi. È stato prodotto un indicatore specifico di mediterraneità alimentare italiana,<sup>11</sup> la quale, nel confronto con altri indicatori mediterranei e con indicatori di diete considerate protettive,<sup>12,16,17</sup> si è dimostrata in grado di predire il rischio di malattia cerebrovascolare sia per quanto riguarda l'ictus cerebrale trombotico ischemico sia per quello emorragico (anche se quest'ultimo è *border line* significativo per via del numero esiguo di casi). Nella quinta riga della tabella 1 sono riportati i dati per terzile di indicatore mediterraneo italiano. La riduzione del rischio complessivo di ictus per coloro che aderiscono maggiormente all'alimentazione di tipo mediterraneo supera il 50%, tenendosi a quote leggermente più elevate per l'ictus trombotico ischemico rispetto all'ictus emorragico. Vale la pena di ricordare che un'analisi simile effettuata per valutare il rischio di tumore del colon retto in uomini e donne ha indicato il ruolo protettivo della dieta mediterranea in questo tumore,<sup>18</sup> informazione rilevante in termini di programmi globali di prevenzione in sanità pubblica.

In linea con questo dato sono i risultati di altri due articoli: uno sulla componente "consumo di frutta e verdura e di olio di oliva" descritto per gli eventi coronarici nelle donne<sup>19</sup> e l'altro sulla valutazione della capacità antiossidante totale degli alimenti consumati, che si può configurare come fortemente determinato dalle componenti di origine vegetale, descritto per eventi cerebrovascolari.<sup>20</sup> Nel primo articolo

si evidenzia una forte protezione da vegetali soprattutto a foglia larga, particolarmente se consumati crudi, mentre è poco convincente il dato sul consumo di frutta. Protettivo appare il consumo di olio di oliva (come si può vedere dalle ultime righe della tabella 1) Anche qui vale la pena di ricordare che i risultati della stessa analisi per il tumore mammario sono sostanzialmente sovrapponibili,<sup>21</sup> indicazione fondamentale per la sanità pubblica. Nel secondo articolo si dimostra che un aumento della capacità antiossidante totale degli alimenti consumati riduce il rischio di ictus trombotico (sesta riga della tabella 1). Un'analisi specifica indica che il consumo di alimenti fonti di vitamina C riduce il rischio di ictus trombotico, mentre per quello emorragico appare importante il ruolo protettivo della vitamina E. Pare interessante riportare anche il risultato di un articolo recente che ha valutato il consumo di caffè espresso e il rischio cardiovascolare, mettendo in luce un aumento di rischio nelle persone che consumano molti caffè.<sup>22</sup> Vale la pena di riportare anche la recente raccomandazione della European Food Safety Authority (EFSA),<sup>23</sup> che ha indicato come fattore di rischio cardiovascolare proprio il consumo aumentato di caffè in Europa.

#### CONCLUSIONI

La collaborazione EPIC italiana (Progetto EPICOR) costituisce lo studio sulla relazione tra le abitudini alimentari e le malattie coronariche e cerebrali vascolari più vasto numericamente, più longevo, e con il maggior numero di variabili studiate (sia riguardo all'alimentazione sia ad altre condizioni di stile di vita o biologiche). Peraltro, la tipologia dello studio sta consentendo analisi di grande efficienza (studio caso-coorte) anche su variabili biochimiche, molecolari e genetiche identificate correntemente attraverso ipotesi eziologiche innovative. Gli studi qui presentati hanno sfruttato la componente longitudinale e hanno dato alcune indicazioni di grande rilevanza non solo sul piano eziologico, ma anche per i programmi preventivi di sanità pubblica, confermando le tendenze rilevabili nella letteratura scientifica prodotte in studi su altre popolazioni europee e del Nord America.

Il dato principale è la conferma che, anche in un'epoca moderna e nonostante la globalizzazione dei consumi alimentari in corso, insieme con il cambiamento di tante abitudini di vita avvenuto dall'Italia contadina degli anni Cinquanta e Sessanta all'Italia moderna, un'alimentazione che si ispira alla tradizione mediterranea italiana gioca un ruolo importante nel determinare le malattie cardiovascolari. Di seguito, le indicazioni fondamentali:

- indipendentemente dal genere, aderire a un'alimentazione ispirata ai principi della dieta mediterranea italiana riduce il rischio di malattie coronariche e cerebrovascolari;
- basare la propria alimentazione abituale su prodotti di

origine vegetale è certamente più conveniente (ortaggi e frutta seguendo la raccomandazione delle 5 porzioni quotidiane, legumi, pesce piuttosto che carne, pasta in quantità tali da non consentire aumento di peso, olio di oliva come condimento);

■ limitare il consumo di alimenti che stimolano una rapida risposta glicemica e insulinemica, come è il caso dei cibi ad alto indice glicemico. Nel mirino ci sono le farine bianche 00, lo zucchero, le bevande zuccherate; gruppi di alimenti implicati anche nell'eziologia dell'epidemia di obesità, particolarmente evidente nel nostro Paese, anche a carico delle generazioni più giovani.

Queste indicazioni sono il fulcro di programmi educativi, ma soprattutto devono ispirare le politiche industriali per sostenere un'economia che produca alimenti generanti salute. E, considerando le analogie delle indicazioni con altre patologie croniche degenerative, in particolare i tumori più frequenti,<sup>24,25</sup> appare evidente che quanto detto ha grandi potenzialità in termini di riduzione del *burden of disease* soprattutto in età produttiva e presenile.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

**Finanziamenti:** il Progetto EPICOR è stato finanziato dalla Compagnia di San Paolo di Torino.

**Ringraziamenti:** gli autori desiderano ringraziare Maria Grazia Riggeri, Stefania Varcica, Gabriele Morana, Regione Sicilia AIRE-ONLUS Ragusa, AVIS Provincia di Ragusa.

## BIBLIOGRAFIA

- Moro E. *La dieta mediterranea. Mito e storia di uno stile di vita*. Bologna, Il Mulino Editore, 2014.
- Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B et al. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med* 1995;24(3):308-15.
- Giampaoli S, Vanuzzo D. *La salute cardiovascolare degli italiani. Terzo Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari. G Ital Cardiol* 2014;15(4) Suppl 1. Disponibile all'indirizzo: [http://www.giornaledicardiologia.it/r.php?v=1505&a=16547&l=24441&f=allegati/01505\\_2014\\_04/fulltext/01.Suppl%201%20al%20n4-2104\\_Presentazione.pdf](http://www.giornaledicardiologia.it/r.php?v=1505&a=16547&l=24441&f=allegati/01505_2014_04/fulltext/01.Suppl%201%20al%20n4-2104_Presentazione.pdf)
- Trevisan M, Krogh V, Freudenheim JL et al. Diet and coronary heart disease risk factors in a population with varied intake. The Research Group ATS-RF2 of The Italian National Research Council. *Prev Med* 1990;19(3):231-41.
- Trevisan M, Krogh V, Freudenheim JL et al. Consumption of olive oil, butter, and vegetable oils and coronary heart disease risk factors. The Research Group ATS-RF2 of the Italian National Research Council. *JAMA* 1990;263(5):688-92.
- 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.
- Riboli E, Hunt KJ, Slimani N et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr* 2002;5(6B):1113-24.
- 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.
- Rose G. Standardisation of observers in blood-pressure measurement. *Lancet* 1965;1(7387):673-4.
- Fiorito G, Guarrera S, Valle C et al. B-vitamins intake, DNA-methylation of One Carbon Metabolism and homocysteine pathway genes and myocardial infarction risk: the EPICOR study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24(5):483-8.
- 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.
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348(26):2599-608.
- Trichopoulou A, Orphanos P, Norat T et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ* 2005;330(7498):991.
- Sieri S, Krogh V, Berrino F et al. Dietary glycaemic 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.
- Sieri S, Brighenti F, Agnoli C et al. Dietary glycaemic load and glycaemic index and risk of cerebrovascular disease in the EPICOR cohort. *PLoS One* 2013;8(5):e62625.
- Guenther PM, Reedy J, Krebs-Smith SM. Development of the Healthy Eating Index-2005. *J Am Diet Assoc* 2008;108(11):1896-901.
- Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML et al. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 2008;168(7):713-20.
- 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.
- Bendinelli B, Masala G, Saieva C et al. Fruit, vegetables, and olive oil and risk of coronary heart disease in Italian women: the EPICOR Study. *Am J Clin Nutr* 2011;93(2):275-83.
- Del Rio D, Agnoli C, Pellegrini N et al. Total antioxidant capacity of the diet is associated with lower risk of ischemic stroke in a large Italian cohort. *J Nutr* 2011;141(1):118-23.
- 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.
- Grioni S, Agnoli C, Sieri S et al. Espresso coffee consumption and risk of coronary heart disease in a large Italian cohort. *PLoS One* 2015;10(5):e0126550.
- Teofili C. *Salute: Efsa, rischi sopra i 4 caffè al giorno*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.euractiv.it/it/news/salute-consumatori/11229-salute-efsa-rischi-sopra-i-4-caffe-al-giorno.html>
- World Cancer Research Fund International. *Our Cancer Prevention Recommendations*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/our-cancer-prevention-recommendations>
- International Agency for Research on Cancer. IARC Publications. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/>