

Linee guida di prevenzione oncologica
Alimentazione, obesità e attività fisica

LINEA GUIDA

Consiglio Sanitario Regionale

REGIONE
TOSCANA



Regione Toscana - Giunta Regionale

Direzione generale diritti di cittadinanza e coesione sociale

Coordinamento «Processo Regionale Linee Guida»

Pierluigi Tosi

Consiglio Sanitario Regionale - Ufficio di Presidenza

Antonio Panti

Cristiana Baggiani

Mario Barresi

Simona Dei

Giuseppe Figlini

Gian Franco Gensini

Danilo Massai

Grazia Panigada

Branka Vujovic

Settore Qualità dei servizi, governo clinico e partecipazione

Marco Menchini

Istituto Toscano Tumori

Gianni Amunni, Direzione Operativa

Hanno collaborato

Maria Bailo

Giuseppina Agata Stella

Realizzazione redazionale

Simonetta Pagliani (redazione)

Giovanna Smiriglia (grafica)

Zadig srl - via Ampère 59 - 20131 Milano - www.zadig.it

Autori e revisori della stesura del 2015

Coordinatrice:

Giovanna Masala dirigente medico, SC Epidemiologia molecolare e nutrizionale, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO), Firenze

Saverio Caini, collaboratore, SC Epidemiologia molecolare e nutrizionale, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO), Firenze

Francesco Cipriani, direttore Agenzia regionale di sanità, Firenze

David Coletta, medicina di continuità, ospedale San Giuseppe, Azienda USL 11, Empoli

Ilaria Ermini, dietista, SC di Epidemiologia molecolare e nutrizionale, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO), Firenze

Lorenzo Ghiadoni*, ricercatore universitario dipartimento Medicina clinica e sperimentale, Università di Pisa

Daniela Massi**, direttore Struttura organizzativa dipartimentale complessa, Centro oncologico di riferimento dipartimentale (CORD), AOU Careggi, Firenze

Nadia Olimpì, collaboratrice, Osservatorio di epidemiologia, ARS Toscana

Domenico Palli, direttore SC di Epidemiologia molecolare e nutrizionale, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO), Firenze

Eugenio Pattarino, medico medicina generale, Azienda USL 10, Firenze

Andrea Salvetti, medico medicina generale, presidente SIMG Grosseto, Coordinatore Aggregazione funzionale territoriale (AFT) Grosseto Sud

Hanno collaborato alla stesura della precedente edizione:

Giovanna Masala
Angelo Baggiani
Emanuela Balocchini
Guglielmo Bonaccorsi
Maria Luisa Brandi
Saverio Caini
Silvia Cappelli
Francesco Cipriani
David Coletta
Sergio Crispino
Ilaria Ermini
Giammaria Fiorentini
Luisa Fioretto
Lorenzo Ghiadoni
Giuseppina Ghiselli
Mariano Giacchi
Maria Giannotti
Giacomo Lazzeri

Maria Martinez
Daniela Massi
Nedo Mennuti
Domenico Palli
Barbara Paolini
Eugenio Pattarino
Aldo Pinchera
Andrea Salvetti
Simonetta Salvini
Ferruccio Santini
Maurizio Spagnesi
Annalisa Tanini
Gianluca Tognon
Elena Tomassetto
Gloria Turi
Gabriella Vannelli
Giuseppe Vannucchi

Conflitti d'interesse

Tutti gli estensori della presente linea guida, scelti in base alla loro competenza ed esperienza specifica, hanno compilato una dichiarazione relativa agli eventuali conflitti d'interesse intervenuti nel lavoro d'elaborazione. Ciascuno di loro ha interamente svolto il lavoro nell'ambito della propria attività lavorativa per il Servizio sanitario della Toscana (SST).

*Tra il 2010 e il 2015 è stato consulente per Novartis, Servier, Boeringher, Takeda e Lusofarmaco nei campi della diabetologia, cardiologia e ipertensione.

** Dal 2012 al 2014 è stata consulente per Roche, Abbott, MSD Italia e GlaxoSmithKline.

Prevenzione: linee guida e valutazione degli interventi

Nel 2001, su mandato del Consiglio sanitario regionale toscano, furono predisposte linee guida sulla prevenzione oncologica, come materiale di formazione agli operatori del Sistema sanitario regionale. Nel maggio 2004 fu pubblicato dall'ITT un volume di raccomandazioni di prevenzione primaria in oncologia. Il Consiglio sanitario regionale e l'ITT hanno richiesto di aggiornare tali documenti di interesse per l'intero Sistema sanitario regionale. L'argomento è la prevenzione: screening per i tumori della mammella, della cervice uterina e del colon retto, prevenzione del tabagismo e promozione di stili di vita salutari (alimentazione, attività fisica e prevenzione dell'obesità). E' stata, inoltre, preparata una linea guida relativa ai cancerogeni professionali.

Sono stati coinvolti, dal gruppo iniziale di coordinamento, colleghi che operano nella Regione Toscana ed esprimono le competenze del Servizio sanitario regionale. I testi sono un aggiornamento sia del motivo di interesse sia delle valutazioni su specifiche questioni e affrontano anche temi non esaminati precedentemente. Gli estensori hanno discusso le bozze di ciascuna linea guida, sottoponendole poi ad altri operatori che hanno aderito al testo proposto.

Per la formulazione della valutazione di specifiche pratiche o interventi, pur avendo ogni estensore la possibilità di utilizzare la metodologia ritenuta più adeguata, è stato suggerito il sistema GRADE sotto descritto, punto di più elevata condivisione finora disponibile della valutazione delle prove scientifiche. Questo sistema valutativo ha il suo principale uso nelle questioni medico cliniche e non è sempre adeguato ai temi di tipo preventivo: nelle linee guida sugli stili di vita e sulla cancerogenesi professionale si è dovuto quindi fare riferimento a sistemi valutativi validati internazionalmente per lo specifico argomento.

Schema delle raccomandazioni GRADE

Valutazioni della forza della raccomandazione

Forte raccomandazione *a favore* dell'intervento

Debole raccomandazione *a favore* dell'intervento

Debole raccomandazione *contro* l'intervento

Forte raccomandazione *contro* l'intervento

Determinanti della forza della raccomandazione

1) Bilancio tra effetti desiderabili e non desiderati

Una differenza ampia tra l'entità degli effetti desiderati e quella degli effetti non desiderati conferisce forza a una raccomandazione (pro o contro l'intervento). Se la differenza è piccola, la raccomandazione è debole.

2) Qualità della prova

Maggiore è la qualità della prova, più forte è una raccomandazione.

3) Valori e preferenze

Quanto più divergono i valori attribuiti e le preferenze o quanto maggiore è l'incertezza in merito a essi, tanto maggiore è la possibilità che la raccomandazione sia debole.

4) Costi (allocazione di risorse)

Più alti sono i costi di un intervento (cioè maggiori le risorse consumate), minore è la possibilità di considerare forte una raccomandazione.

Riferimenti bibliografici

Guyatt GH et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049-51.

Schünemann HJ et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336: 1106-10.

Guyatt GH et al. GRADE working group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1170-73.

Nota

La bibliografia per esteso sul sistema GRADE è rinvenibile su Pubmed.

Presentazione

In un quadro socioeconomico regionale di particolare complessità quale quello attuale, la realizzazione di linee-guida per la pratica clinica continua a costituire uno dei più validi approcci esistenti per contribuire a ridurre forme inappropriate di assistenza, migliorare le prestazioni sanitarie sotto il profilo del miglior rapporto costi/benefici, migliorare lo stato di salute dei cittadini.

Nell'ambito dei contesti sanitari nei quali sono state già diffuse, le linee guida hanno rappresentato anche un valido strumento per favorire l'aggiornamento dei professionisti sanitari; aggiornamento inteso come acquisizione di nuove conoscenze derivanti dal progresso della medicina e soprattutto come formazione permanente, intesa come modificazione attiva dei comportamenti nella pratica clinica corrente. Ultimo elemento, ma non certo per importanza, di rilievo nell'introduzione delle linee-guida nella pratica clinica, è il forte impulso nella programmazione di nuove ricerche clinico scientifiche.

L'Assessore al Diritto alla Salute
Luigi Marroni

Guida ai livelli di prova e forza delle raccomandazioni (Secondo il Sistema Nazionale Linee Guida-SNLG)

Livello di prova

- I** Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi.
- V** Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo.
- VI** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida.

Forza delle raccomandazioni

- A** L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).
- B** Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debba sempre essere raccomandato, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D** L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata.
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o intervento.

Indice

| | | |
|--|------|----|
| Presentazione | pag. | 5 |
| Guida ai livelli di prova e forza delle raccomandazioni | « | 6 |
| Obiettivi e criteri della linea guida | « | 9 |
| Premessa | « | 9 |
| Fonti delle prove scientifiche e stato del dibattito | « | 10 |
| Raccomandazioni e linee guida | « | 11 |
| Le fonti di informazione sulle abitudini alimentari e sullo stile di vita in Toscana | « | 13 |
| Le prove di letteratura | « | 17 |
| Colon retto | « | 17 |
| Stomaco | « | 18 |
| Esofago | « | 19 |
| Cavo orale, faringe, laringe | « | 19 |
| Fegato | « | 19 |
| Pancreas | « | 20 |
| Polmone | « | 20 |
| Mammella | « | 21 |
| Endometrio, ovaio e cervice uterina | « | 21 |
| Prostata | « | 22 |
| Altri tumori | « | 22 |
| Questioni aperte | « | 24 |
| Grassi | « | 25 |
| Microbiota | « | 25 |
| Carboidrati, indice glicemico e carico glicemico | « | 26 |
| Periodo di esposizione | « | 27 |
| Miscellanea | « | 27 |
| Contenuto delle linee guida | « | 30 |
| Mantenere il peso nei limiti della normalità | « | 30 |
| Fare attività fisica tutti i giorni e ridurre i comportamenti sedentari | « | 31 |
| Ridurre il consumo di alimenti e bevande ad alta densità energetica | « | 31 |
| Consumare soprattutto alimenti di origine vegetale | « | 32 |
| Alimenti animali: ridurre il consumo di carni rosse e di salumi | « | 33 |
| Limitare il consumo di bevande alcoliche | « | 33 |
| Altri consigli | « | 33 |
| Conservazione degli alimenti e consumo di sale | « | 33 |
| Integratori | « | 34 |
| Allattamento al seno | « | 34 |
| Per le persone che hanno avuto un tumore | « | 34 |

| | | |
|--|---|----|
| Approfondimenti | « | 35 |
| Interventi di modifica dello stile di vita in pazienti sopravvissuti al tumore | « | 36 |
| Tumore della mammella | « | 37 |
| Controllo del peso | « | 37 |
| Attività fisica | « | 37 |
| Alimentazione | « | 37 |
| Stile di vita e prognosi in altri tumori | « | 38 |
| Quali interventi | « | 38 |
| | | |
| Coerenza delle prove della relazione tra stile di vita e prevenzione dei tumori e di altre patologie cronico-degenerative | « | 40 |
| Prove di efficacia degli interventi di contrasto all'obesità | « | 42 |
| Modifica della dieta | « | 42 |
| Incremento dell'attività fisica | « | 43 |
| Il contesto ambientale | « | 43 |
| Categorie particolari o a rischio | « | 44 |
| | | |
| Prove di efficacia degli interventi per aumentare il consumo di frutta e verdura | « | 45 |
| | | |
| Prove di efficacia degli interventi per incrementare l'attività fisica | « | 47 |
| | | |
| Bibliografia | « | 49 |

Obiettivi e criteri della linea guida

Le presenti linee guida si prefiggono l'obiettivo di fornire agli operatori sanitari della Toscana informazioni aggiornate e scientificamente documentate sul ruolo dell'alimentazione, dell'attività fisica e del controllo del peso corporeo nella prevenzione dei tumori, al fine di diffondere la consapevolezza che oggi è possibile una riduzione dell'incidenza e della mortalità per tumori mediante interventi che indirizzino la popolazione verso uno stile di vita corretto.

Premessa

Già nel 1981, Richard Doll e Richard Peto stimavano che una buona parte dei tumori fosse attribuibile a fattori di rischio modificabili (fumo, dieta e ambiente, tra i principali) e, in particolare, che il 30% circa di essi potesse essere attribuito alla dieta. Stime più recenti mostrano che nei paesi con uno stile di vita occidentale, la percentuale dei tumori attribuibili a cause modificabili oscilla fra il 35% e il 60%, a seconda dei diversi studi (Inoue 2005, Wang 2012, Schottenfeld 2013, Park 2014).

La progressiva occidentalizzazione dei costumi nei paesi a basso reddito, che sono quelli che presentano i maggiori tassi d'incremento demografico, condurrà verosimilmente, nei prossimi anni, a un aumento a livello globale dell'incidenza della patologia neoplastica e, in particolare, a un aumento (sia complessivo sia percentuale) dei tumori attribuibili allo stile di vita (Jemal 2010, McCormack 2011).

Nel 2002, l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) ha stimato che, per i tumori più frequenti, circa il 25-33% dei casi possano essere attribuiti al peso in eccesso e alla scarsa attività fisica. In particolare, è stato stimato che circa l'11% dei casi di carcinoma del colon sarebbe attribuibile al peso in eccesso e il 13-14% alla scarsa attività fisica, mentre circa un quinto dei tumori della mammella in post menopausa sarebbe attribuibile a questi fattori (9-11% al peso eccessivo e 11% all'inattività fisica). Ancora più evidente è il ruolo del peso nel tumore dell'endometrio, con il 39% dei casi attribuibili a sovrappeso e obesità (IARC 2002).

Ulteriori dati provengono dal gruppo collaborativo Comparative Risk Assessment (Danaei 2005), il quale ha stimato, sulla base dei dati di mortalità dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), le frazioni attribuibili di rischio di morte per tumore nella popolazione mondiale in generale e suddivisa per paesi a reddito elevato, basso e medio. Nei paesi ad alto reddito, il 37% dei tumori sarebbe attribuibile a cause modificabili. Oltre al fumo, esse sono, principalmente, il consumo di alcol, l'obesità e il sovrappeso, l'inattività fisica e il basso consumo di frutta e verdura. In particolare, nei paesi ad alto reddito, il 15% dei decessi per carcinoma del colon retto (38.000 morti) è attribuibile quasi esclusivamente al peso in eccesso, mentre il 27% delle morti per carcinoma della mammella (42.000 donne) è attribuibile a sovrappeso, scarsa attività fisica ed eccessivo consumo di alcol. Lo scarso consumo di frutta e verdura è stimato responsabile di 36.000 morti per carcinoma di polmone, trachea e bronchi (8% dei casi), di 17.000 morti per carcinoma dello stomaco (12% dei casi) e di 7.000 per carcinoma dell'esofago (12% dei casi) che, som-

mati ai decessi per tumore in altre sedi, portano a un totale di 64.000 casi di morte prevenibili, nei paesi ad alto reddito.

Per quanto concerne dieta, eccesso di peso corporeo e attività fisica, il World Cancer Research Fund, nel suo *report* “Policy and Action for Cancer Prevention” del 2009, ha stimato che, nei paesi con stile di vita di tipo occidentale, il 25% di tutti i tumori potrebbe essere prevenuto con l’adozione di un regime alimentare corretto, la riduzione del sovrappeso e il raggiungimento di livelli sufficienti di attività fisica giornaliera (WCRF 2009). In particolare, questa percentuale sale intorno al 40% per il tumore dello stomaco, del colon retto e della mammella e supera il 60% per i tumori di esofago, tratto aerodigestivo superiore ed endometrio.

Si ritiene che azioni di prevenzione primaria possano ridurre sensibilmente la mortalità per tumore: secondo stime recenti relative al periodo 1950-2000, grazie agli interventi di prevenzione primaria è stata ottenuta una riduzione del 13% della mortalità per tumore, aggiustata per età. Un obiettivo realistico cui aspirare nei prossimi venti anni sarebbe un’ulteriore diminuzione del 29% di questo indicatore (Adami 2001). Le principali strategie per raggiungere questo obiettivo sono rappresentate dalla riduzione del fumo di tabacco, dalla modifica delle abitudini alimentari (incluso un diminuito consumo di alcolici) e dal contrasto al sovrappeso e all’obesità, da ottenersi con opportuni programmi alimentari e un incremento dei livelli di attività fisica. La prevenzione primaria dei tumori ottenibile mediante cambiamenti dello stile di vita avrebbe inoltre il vantaggio di essere efficace contro altre patologie a elevata incidenza e mortalità, che presentano fattori di rischio in comune con la patologia tumorale, come, per esempio, le malattie cardiovascolari (Vineis 2014).

Fonti delle prove scientifiche e stato del dibattito

Nel novembre del 2007 è stato pubblicato il rapporto congiunto del World Cancer Research Fund (WCRF) e dell’American Institute for Cancer Research (AICR), intitolato “Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective” (WCRF 2007). WCRF e AICR hanno creato un gruppo di lavoro internazionale che ha espresso una valutazione del grado delle prove della relazione tra i tumori più frequenti e una serie di alimenti, l’obesità e l’attività fisica. Le conclusioni sono state tratte sulla base di una serie di revisioni sistematiche della letteratura disponibile sull’argomento, condotte in modo indipendente e con una metodologia comune, da gruppi di ricercatori di una ventina di centri di ricerca prestigiosi. Da un’attenta valutazione di queste revisioni, il *panel* di esperti ha stilato dieci raccomandazioni per la prevenzione dei tumori a livello individuale, cui corrispondono altrettanti specifici obiettivi di sanità pubblica. Le revisioni hanno considerato tutti i tipi di studi epidemiologici (da quelli descrittivi a quelli prospettici), dando particolare peso ai risultati confermati da studi condotti con metodologie diverse e replicati in popolazioni diverse. Sono stati, inoltre, inseriti nel processo di valutazione gli studi sperimentali condotti su volontari umani e quelli condotti in modelli animali che indagano meccanismi propri dei tumori nell’uomo. Tra i criteri utilizzati per l’attribuzione del livello di prova sono stati considerati: il tipo di studio (con un peso rilevante attribuito agli studi prospettici), la mancata o ridotta eterogeneità all’interno e tra studi, la loro buona qualità, l’esisten-

za di una relazione dose-risposta e, infine, la plausibilità biologica dell'associazione. In sintesi, il *panel* ha classificato le prove disponibili in tre livelli: “convincenti”, “probabili”, “limitate” e in un quarto livello che raccoglie gli effetti per i quali la prova di un'associazione con il tumore è altamente “improbabile”. Le prove convincenti e probabili sono alla base delle raccomandazioni (vedi la tabella 1 a pagina 23). Per maggiori dettagli su questo complesso processo di raccolta e valutazione dei dati disponibili, che ha richiesto anni di lavoro, si rimanda alla pagina dedicata al *report* sulla prevenzione dei tumori all'interno del sito di WCRF.

Da questa revisione, emerge come principale raccomandazione il controllo del peso corporeo. Questo obiettivo può essere raggiunto sia attraverso l'aumento dell'attività fisica, sia attraverso la riduzione del consumo di alimenti densi di energia. Si evidenzia, inoltre, il consiglio di basare l'alimentazione principalmente su alimenti vegetali (ortaggi, frutta, legumi e cereali integrali) e di limitare il consumo di carni rosse, sia fresche sia conservate.

L'attività di valutazione delle prove tramite la metodologia delle revisioni sistematiche e la valutazione dei risultati di queste da parte di un *panel* di esperti indipendente, prosegue nel Continuous Update Project (CUP), che periodicamente aggiorna i dati relativi a singole sedi tumorali.

A pagina 17 sono riportate le prove di letteratura emerse per le principali sedi tumorali.

Raccomandazioni e linee guida

Oltre al rapporto del WCRF vengono indicati di seguito alcuni documenti di riferimento sulla prevenzione dei tumori:

- Codice europeo contro il cancro: la quarta edizione del Codice, a cura dell'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) di Lione, con un progetto cofinanziato dalla Commissione europea, è stata presentata nell'ottobre del 2014 ed è consultabile sul sito. Il Codice contiene dodici punti, di cui ben quattro riguardano la prevenzione dei tumori attraverso l'alimentazione: controllo del peso corporeo, promozione dell'attività fisica e riduzione della sedentarietà, importanza di seguire un'alimentazione salutare (preferendo cereali integrali, legumi, verdura e frutta e limitando i cibi ad alto contenuto calorico, cioè ricchi di zuccheri o grassi, le carni rosse e le bevande zuccherate) e di limitare il consumo di alcolici.
- Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases: questo rapporto è il risultato del lavoro di un gruppo di esperti incaricati dalla FAO e dall'OMS di esaminare la letteratura scientifica e di produrre raccomandazioni su dieta, nutrizione e attività fisica, in relazione alla prevenzione delle malattie cronico-degenerative. Per quanto riguarda i tumori, le raccomandazioni si avvicinano molto a quelle del WCRF del 2007: la riduzione del peso corporeo e l'aumento dell'attività fisica sono indicati come i principali fattori su cui intervenire; altri fattori di rischio convincenti messi in evidenza sono il consumo di alcol e, pur non riguardando in modo prioritario la popolazione italiana, la contaminazione degli alimenti da aflatoxine e il consumo di alcuni cibi salati cinesi (FAO-WHO 2003).
- Il Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs (noncommunicable diseases) 2013-2020 dell'OMS, si propone di ridurre morbosità e mortalità delle malattie croniche tramite un approccio che tenga conto della necessità di equità, promuovendo azioni nelle diver-

se fasi della vita (*life-course approach*), azioni multisettoriali e che coinvolgono i singoli individui e le comunità. Tra gli obiettivi di questo piano vi è la riduzione dei fattori di rischio modificabili, tra cui la riduzione del consumo di alcol, la riduzione della sedentarietà e la promozione dell'attività fisica e di una dieta sana. A questo proposito, sono fornite indicazioni specifiche riguardanti la riduzione del sale aggiunto negli alimenti, la riduzione degli acidi grassi saturi a favore degli insaturi, la sostituzione degli acidi grassi trans, la riduzione degli zuccheri semplici e aggiunti in alimenti e bevande, la promozione dell'aumento del consumo di frutta e verdura, anche aumentandone disponibilità e accessibilità e la riduzione del consumo di alimenti a elevata densità energetica.

In Italia, esistono documenti volti a indirizzare i consumi della popolazione.

- Le “Linee guida per una sana alimentazione italiana”, prodotte nel 2003 dall'Istituto nazionale di ricerca per gli alimenti e la nutrizione (INRAN, oggi denominato CRA-NUT, Centro di ricerca per gli alimenti e la nutrizione) insieme ai LARN, Livelli di assunzione raccomandati di energia e nutrienti, per la popolazione Italiana (SINU, Società italiana di nutrizione umana 2012), sono il punto di riferimento per quanto riguarda dieta e salute, ma non trattano in modo particolare l'argomento tumori.
- In Toscana, l'Agenzia regionale per lo sviluppo e l'innovazione nel settore agricolo forestale (ARSIA), in collaborazione con l'Agenzia regionale per la sanità (ARS), ha sviluppato la Piramide alimentare toscana, ossia la traduzione grafica delle raccomandazioni scientifiche per una corretta alimentazione, adattate alle abitudini alimentari nella regione Toscana.
- Informazioni circa la sicurezza degli alimenti destinati all'uomo e dei mangimi per il bestiame, possono invece derivare dai pareri formulati dall'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA), con sede a Parma, istituita dal regolamento n. 178/2002 del parlamento e del consiglio europei (che stabilisce i principi e i requisiti generali della legislazione alimentare). I pareri dell'Autorità su rischi alimentari esistenti o emergenti sono forniti e comunicati in stretta collaborazione con le singole autorità nazionali. Esempi di pareri espressi dall'EFSA sono reperibili sul sito web. L'Italia, adeguandosi alle direttive UE, ha istituito (DL 31 dicembre 2007, n. 248) dal 15 gennaio 2008 l'Agenzia nazionale per la sicurezza alimentare, ma, al momento, non risulta essere stato prodotto alcun decreto specifico che ne definisca struttura e organizzazione.

Tra gli organismi che si occupano di indicare le strategie di controllo e prevenzione delle malattie, si ricordano i CDC, Centers for Disease Control di Atlanta (USA). La divisione Cancer Prevention and Control ha una sezione specifica che tratta dei più frequenti tumori dal punto di vista epidemiologico e della prevenzione secondaria. Una sezione *ad hoc* sulla nutrizione e sull'attività fisica fornisce linee guida (non specifiche per i tumori) per un corretto stile di vita.

A livello italiano, il programma Guadagnare Salute, approvato dal governo con il DPCM del 4 maggio 2007, in accordo con le Regioni e le pubbliche amministrazioni, indica strategie inter-settoriali, basate su azioni che prevedono il coinvolgimento di settori diversi della società e delle istituzioni, attraverso interventi specifici per la lotta al tabagismo e all'abuso di alcol e per la promozione dell'attività fisica e di una sana alimentazione. Il Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM) promuove questo programma attraverso una serie di progetti, coerenti con le aree d'intervento previste.

La Giunta regionale ha approvato gli indirizzi del progetto Guadagnare Salute con delibera n. 800 del 13/10/2008.

Nel Piano nazionale della prevenzione 2014-18, nell'ambito delle azioni per ridurre il carico prevenibile ed evitabile delle malattie croniche non trasmissibili, tra gli obiettivi specifici vengono indicati l'aumento del consumo di frutta e verdura, la riduzione del consumo di sale e l'aumento dell'attività fisica, da sviluppare nell'ambito di programmi scolastici, nell'ambiente di lavoro e in comunità della popolazione generale.

Il Consiglio sanitario regionale, con la collaborazione dei professionisti del Sistema sanitario regionale, elabora raccomandazioni di comportamento clinico basate sugli studi scientifici più aggiornati, in conformità con il metodo del Sistema nazionale linee guida. Il Progetto linee guida riguarda anche aspetti di prevenzione oncologica tra cui le linee guida dedicate ad alimentazione, obesità e attività fisica, pubblicate nel 2010 di cui questo testo rappresenta il primo aggiornamento. Per quanto riguarda la documentazione prodotta da associazioni *no profit*, si segnala che la Lega italiana per la lotta ai tumori (LILT) promuove il Codice europeo contro il cancro e pubblica periodicamente una serie di opuscoli dedicati a corretti stili di vita, con particolare attenzione all'alimentazione e ai principali fattori di rischio dei tumori più diffusi. Informazioni e opuscoli su specifici temi di prevenzione primaria relativi ad alimentazione e attività fisica si trovano anche nel sito dell'Associazione italiana per la ricerca sul cancro (AIRC), nella sezione "Fai prevenzione".

Le fonti di informazione sulle abitudini alimentari e sullo stile di vita in Toscana

Per comprendere come agire sulle abitudini alimentari e monitorare nel tempo gli eventuali cambiamenti, sono di fondamentale importanza gli studi trasversali e i progetti di sorveglianza epidemiologica, che forniscono informazioni a livello locale, regionale o nazionale.

Le informazioni su alimentazione e stile di vita in Toscana, provengono dalle fonti di cui segue il repertorio.

- Le Indagini multiscopo sulle famiglie dell'Istituto nazionale di statistica (ISTAT) "Aspetti della vita quotidiana": il sistema di indagini multiscopo è stato avviato a livello nazionale nel 1993 e progettato per la produzione di informazioni sugli individui e sulle famiglie. I dati delle inchieste acquisiti dall'ISTAT per la Regione Toscana vengono rielaborati dall'Agenzia regionale di sanità (ARS).
- Lo studio Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC). La Toscana ha partecipato, nel 2003/2004, 2005/2006 e 2009/2010, a uno studio multicentrico internazionale svoltosi in collaborazione con l'Ufficio regionale dell'Organizzazione mondiale della sanità per l'Europa. Lo studio ha indagato i *pattern* più comuni relativi a fattori e processi che possono influire sulla salute degli adolescenti di ragazzi di 11, 13 e 15 anni di età e residenti in 43 paesi della Regione europea dell'OMS e nel nord America. Sono state raccolte informazioni sullo stile di vita, tra cui abitudini alimentari e attività fisica e le misure riferite di peso corporeo e altezza. L'obiettivo principale dell'indagine è aumentare la comprensione della salute e del benessere degli adolescenti, in modo da ottenere informazioni utili per guidare politiche d'intervento.

- Lo studio Progressi delle aziende sanitarie per la salute in Italia: la sorveglianza PASSI, avviato nel 2006, come sorveglianza dei fattori comportamentali di rischio per le malattie croniche non trasmissibili e del grado di conoscenza e adesione ai programmi di prevenzione, tramite interviste telefoniche a campioni rappresentativi di cittadini toscani tra i 18 e i 69 anni. Sono state raccolte informazioni sul consumo di frutta e verdura, sull'assunzione di alcol, sull'attività fisica e misure antropometriche riferite.
- Il progetto di sorveglianza PASSI d'argento, finalizzato alla raccolta e all'utilizzazione di indicatori utili per stimare lo stato di salute della popolazione italiana con 65 o più anni e a contribuire alla valutazione delle politiche di invecchiamento attivo. Il progetto si è articolato in due indagini sperimentali, per iniziare quindi la messa a regime nel 2011, su mandato del Ministero della salute al CNESPS-ISS. Nel periodo 2012-2013, hanno partecipato alla sorveglianza tutte le regioni italiane, a eccezione di Basilicata e Provincia autonoma di Bolzano. La Regione Toscana ha realizzato l'indagine 2012-2013 (Rapporto PASSI d'argento Toscana 2012-2013), con il coordinamento di Ars Toscana e l'adesione volontaria di 8 zone-distretto o Società della salute (Apuane, Lunigiana, Pistoiese, Pratese, Valdinievole, Amiata grossetana, Colline dell'Albegna, Grossetana) e 3 Aziende sanitarie (Arezzo, Empoli, Siena). Sono disponibili informazioni sullo stato nutrizionale, le abitudini alimentari, l'attività fisica, il consumo di alcol.
- L'indagine regionale del progetto OKkio alla SALUTE – Promozione della salute e della crescita sana nei bambini della scuola primaria, collegato al programma europeo Guadagnare Salute e ai piani di prevenzione nazionali e regionali e parte dell'iniziativa della Regione europea dell'OMS Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI), con il coordinamento del CNESPS-ISS, volto ad acquisire informazioni dirette su alcuni parametri antropometrici, le abitudini alimentari, l'attività fisica e le attività scolastiche favorevoli alla sana nutrizione e l'esercizio fisico, nei bambini delle scuole primarie. L'obiettivo generale è di descriverne la variabilità geografica e l'evoluzione nel tempo, allo scopo di orientare la realizzazione di iniziative utili ed efficaci per il miglioramento delle condizioni di vita e di salute.
- Lo studio Epidemiologia dei determinanti dell'infortunistica stradale in Toscana (EDIT), un'indagine campionaria regionale sugli studenti delle scuole superiori (14-19 anni), mirato a studiare i determinanti degli incidenti stradali, condotto dall'Osservatorio di epidemiologia dell'ARS della Regione Toscana. Lo studio raccoglie anche informazioni chieste ai soggetti intervistati su peso, altezza, attività sportiva, consumo di bevande alcoliche e alcune risposte a domande sul comportamento alimentare. Pur con alcune limitazioni (le misure antropometriche in genere sono riferite dal soggetto e sono indagati solo alcuni aspetti della dieta e in modo poco dettagliato), l'indagine aiuta a delineare un'immagine della realtà della regione.

I dati Istat offrono alcune informazioni interessanti, per esempio sul consumo delle carni, che, in Toscana è maggiore che nel resto dell'Italia: nel 2012, l'89% degli intervistati riferisce di consumare più volte alla settimana carni bianche, il 73,5% carni bovine e il 55% carni suine. Il pesce viene consumato meno (il 59% del campione lo consuma almeno qualche volta alla settimana). Più diffuso rispetto all'Italia il consumo di frutta e verdura, almeno una volta al giorno. Solo il 4% della popolazione Toscana dichiara di consumare più di 5 porzioni quotidiane (il valore raccomandato) di frutta e verdura, mentre il 67,5% dichiara di consumarne tra 2 e 4 porzioni gior-

nalieri. I dati Istat, disponibili dalla metà degli anni novanta, aiutano, inoltre, a comprendere i cambiamenti nel tempo della frequenza di consumo degli alimenti. A una diminuzione del consumo di carne bovina, pane, pasta, riso, latte, frutta e pesce, registrata in Toscana come in Italia negli anni della recessione economica, sta facendo seguito una ripresa dei consumi di carni bianche e uova; sono modifiche da monitorare e verificare nel tempo. Preoccupa, in generale, il dato relativo ai consumi dei ragazzi più piccoli: solo l'8% dei bambini toscani di 8-9 anni consuma 5 o più porzioni di frutta e verdura al giorno (il 7,4% in Italia). Circa il 70% dei bambini e il 45% dei ragazzi di 11 anni riferisce di consumare frutta almeno una volta al giorno, per scendere al 34% nei quindicenni; il consumo di verdura con la stessa frequenza interessa circa il 57% dei bambini di 8-9 anni e il 29% degli undicenni, con scarse variazioni a 13 e 15 anni (Giacchi 2010, Lazzeri 2012). Nella popolazione anziana, il 10% dichiara di consumare 5 o più porzioni al giorno di frutta e verdura (Razzanelli 2013). Altro dato interessante è il consumo di bevande alcoliche: la tradizionale abitudine italiana del vino bevuto ai pasti è sostituita, soprattutto tra i giovani, dall'abitudine a concentrare i consumi nel fine settimana, con assunzione di grandi quantità in un'unica occasione, seguendo modelli già presenti in altri paesi europei (Voller 2011).

I dati Istat forniscono anche un'idea del peso corporeo dei toscani: nel 2012, il 35,6% della popolazione di 18 anni o più risulta sovrappeso e l'8,7% obeso. Considerando che il dato è ottenuto attraverso misure riferite dagli intervistati, si suppone che sia una sottostima della misura reale.

Per quanto riguarda l'infanzia, l'indagine "OKkio alla salute" condotta nel 2012, con dati su peso e altezza misurati, evidenzia che il 19,6% dei bambini toscani di 8-9 anni è in sovrappeso e il 6,9% obeso: i valori di prevalenza sono inferiori rispetto alla media nazionale e tendono a scendere nell'adolescenza (Lazzeri 2012, Giacchi 2010, Voller 2011). Negli anziani, il 41% risulta in sovrappeso e il 12% obeso (Razzanelli 2013).

Lo studio European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), per la valutazione della relazione tra alimentazione, obesità, attività fisica e tumori, è in corso anche in Toscana, dall'inizio degli anni novanta: lo studio ha arruolato in 10 paesi europei oltre 500.000 adulti sani, dei quali ha raccolto informazioni sull'alimentazione e sullo stile di vita (tra cui il fumo e l'attività fisica) oltre a un campione di sangue e a una serie di misure antropometriche rilevate con un protocollo standardizzato da operatori addestrati (Bingham 2004). I partecipanti sono seguiti nel tempo, per identificare eventi sanitari d'interesse, in particolare tumori e malattie cronicodegenerative e per studiarne l'associazione con le abitudini alimentari e di vita definite all'arruolamento. I risultati delle analisi condotte fino a oggi, a livello europeo, hanno fornito contributi rilevanti alla valutazione della relazione tra alimentazione, attività fisica, peso corporeo e tumori. In Italia, sono stati arruolati 47.000 adulti di entrambi i sessi in cinque centri (Torino, Varese, Firenze, Napoli e Ragusa) (Palli 2003). Il centro di Firenze include un gruppo di circa 13.500 adulti sani residenti nelle province di Firenze e Prato e un campione rappresentativo della popolazione generale del comune di Firenze (Masala 2003). Dalla data di arruolamento (avvenuto tra il 1993 e il 1998) all'ultimo *follow-up* disponibile del dicembre 2010, nel solo centro EPIC di Firenze sono stati identificati oltre 2.000 casi di tumore maligno. Tra i risultati più recenti del progetto EPIC a livello italiano si segnala uno studio sui determinanti del tumore della mammella basato su circa 1.000 casi identificati in oltre 30.000 donne (di cui 10.000 toscane), che ha mostra-

to come il consumo di molte verdure, in particolare a foglia, riduca il rischio di sviluppare il tumore (Masala 2012), mentre quello di cibi ricchi di zuccheri semplici e alimenti raffinati, lo aumenti (Sieri 2013b). Un altro studio ha evidenziato una riduzione del rischio di sviluppare il tumore del colon retto nei soggetti con un profilo alimentare di tipo mediterraneo (Agnoli 2013). Nell'ambito della coorte fiorentina è stato inoltre applicato un modello di predizione individuale della modifica del rischio di sviluppare tumore mammario per effetto di interventi volti a controllare il peso, aumentare l'attività fisica e ridurre alle dosi consigliate il consumo di alcol in donne di diversa età e con diverso livello di rischio per fattori non modificabili (Petracci 2011). I partecipanti allo studio EPIC Firenze sono stati inoltre contattati a distanza di circa 10 anni dall'arruolamento, nel 2004-2005, per un aggiornamento delle loro abitudini di vita e delle loro misure antropometriche, per valutare le variazioni dei *pattern* dietetici e del peso corporeo nel tempo. I determinanti delle variazioni sono il tema del progetto europeo Diet Obesity and Genes (Diogenes). La prevalenza dell'obesità nella coorte fiorentina, come nelle altre coorti europee coinvolte nel progetto, appare in aumento dopo 6 anni di *follow-up* medio, passando negli uomini dal 12,1% al 18,3% e nelle donne dal 11,4% al 17,8%. Applicando un modello predittivo *ad hoc*, le stime più ottimistiche della prevalenza dell'obesità al 2015 suggeriscono per la popolazione fiorentina di entrambi i generi un ulteriore aumento, fino al 20%. In uno scenario più negativo, le stime arrivano intorno al 26-27% (von Ruesten 2011).

Nella regione Toscana sono in corso alcuni studi che usano gli strumenti sviluppati per lo studio EPIC per fornire una mappatura delle abitudini alimentari locali, con rilevazioni nel Casentino (AR), a Prato e Viareggio (LU). Lo studio prospettico InCHIANTI, condotto in anziani residenti nei comuni di Bagno a Ripoli (FI) e Greve in Chianti (FI), permette di valutare il ruolo della dieta sullo stato di salute degli anziani, con particolare attenzione a problemi di mobilità, disabilità e aspetti cognitivi (Bartali 2008, Bartali 2012). Infine, lo studio Mugello, che coinvolge gli anziani residenti in comuni del Mugello che hanno superato i 90 anni di età, si propone di valutare le differenze tra l'invecchiamento non associato a malattie e l'invecchiamento associato a malattie, generalmente di tipo cardiovascolare, indagando anche le abitudini alimentari (Molino-Lova 2013).

Le prove di letteratura

La ricerca sui determinanti dei tumori legati all'alimentazione, al peso corporeo e alla sedentarietà è proseguita intensamente durante il quadriennio trascorso dalla pubblicazione delle linee guida per opera del Consiglio sanitario regionale nell'agosto del 2010 che avevano come riferimento il Second Expert Report "Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective" pubblicato dal World Cancer Research Fund (WCRF) nel 2007 (WCRF 2007). Il WCRF ha proseguito, da allora, nella sua attività sistematica di raccolta, valutazione e analisi dei dati di letteratura e il numero di studi disponibili a oggi è circa doppio rispetto a quelli disponibili nel 2007, per la maggior parte delle sedi tumorali.

Aggiornamenti sono stati pubblicati a tutt'oggi per sei sedi tumorali (mammella, colon retto, pancreas, endometrio, ovaio e prostata); altri sono in programma nei prossimi mesi e anni (vescica, rene, fegato e colecisti entro il 2015; stomaco, esofago, cavo orale, laringe, orofaringe e nasofaringe entro il 2016; polmone entro il 2017).

Di seguito, viene presentato un aggiornamento delle prove scientifiche disponibili per le più importanti sedi tumorali, basato sia sugli aggiornamenti pubblicati dal WCRF, quando disponibili, sia sui dati esistenti in letteratura (vedi anche tabella 1 a pagina 23).

Colon retto

Il WCRF ha aggiornato le prove di letteratura sui fattori di rischio del colon retto nel 2011, basandosi su oltre 600 articoli osservazionali e d'intervento (WCRF colon retto 2011). Un ulteriore aggiornamento è previsto entro il 2015.

Alimenti contenenti **fibra alimentare**: il *panel* di esperti del WCRF ha aggiornato da "probabile" a "convincente" l'effetto protettivo del consumo di fibra alimentare nei confronti del tumore del colon retto. Tra i molteplici meccanismi probabilmente alla base di questo effetto sono:

- la diluizione del contenuto fecale e l'accelerazione del transito intestinale, con conseguente ridotto contatto fra i cancerogeni contenuti nelle feci e la mucosa del colon;
- la produzione di composti a possibile azione anticancerogena a partire dalla fermentazione delle fibre alimentari.

Vegetali non amidacei: le prove sono in questo caso limitate. Le metanalisi condotte sugli studi di coorte non hanno portato a conclusioni definitive, anche se il confronto diretto tra categorie più alte e più basse di consumo suggerisce un'associazione protettiva significativa. Al momento della stesura del rapporto, gli esperti non hanno, comunque, ritenuto provata l'associazione protettiva tra il consumo di ortaggi e il tumore del colon retto, tranne che per l'aglio, che risulta associato a una probabile riduzione di rischio, un risultato sostenuto anche da studi *in vitro* e nell'animale in vivo. Anche per la **frutta**, la prova di un effetto protettivo per il tumore del colon retto rimane limitata.

Per quanto riguarda la **carne rossa** (bovina, suina, ovina, caprina e altre) e la **carne conservata** (salumi, insaccati), l'aumento di rischio di tumore del colon retto legato al loro consumo appa-

re convincente: diverse metanalisi hanno mostrato un aumento di rischio fra il 20% e il 40% con consumi giornalieri elevati di carni rosse e conservate. I meccanismi ipotizzati sono diversi, ma tra i più probabili vi sono la formazione di composti N-nitroso e la presenza di ferro-eme, che può stimolare la formazione di radicali liberi. Si ipotizza che esista una riduzione di rischio (probabilmente data dagli acidi grassi a catena lunga) legata al consumo di **pesce**, ma i dati disponibili non permettono di trarre conclusioni definitive.

Il **latte** ha un probabile effetto protettivo, verosimilmente mediato, almeno in parte, dall'effetto diretto del **calcio** sulla riduzione della crescita cellulare e sull'induzione della differenziazione e apoptosi nelle cellule dell'epitelio intestinale, sia normali sia neoplastiche. Anche l'uso di supplementi contenenti calcio ha un probabile ruolo protettivo nei confronti di questo tumore. Infine, la riduzione del rischio associata all'incremento dell'**attività fisica** è classificata come convincente, così come valori elevati di **peso corporeo** e di **adiposità addominale** sono fattori di rischio convincenti.

Stomaco

Il tumore dello stomaco ha conosciuto negli ultimi decenni, nei paesi a reddito medio-elevato, una costante diminuzione d'incidenza, molto probabilmente attribuibile alla diffusione della refrigerazione domestica degli alimenti, che permette un maggior consumo di alimenti freschi (tra cui la frutta) e una riduzione del consumo di prodotti mal conservati o conservati sotto sale. I meccanismi ritenuti in gioco nell'eziologia del cancro dello stomaco sono quelli riconducibili a processi a carico della mucosa gastrica, in particolare conseguenti a forme croniche di gastrite atrofica, legate all'infezione batterica da *Helicobacter pylori* (Palli 2007) e all'azione di alcuni alimenti.

La maggior parte degli studi epidemiologici ha rilevato una riduzione del rischio di questo tumore per consumi elevati di **vegetali non amidacei** e recenti metanalisi, successive alla pubblicazione del *report* WCRF del 2007, hanno confermato l'effetto protettivo, fra gli altri, delle crucifere (cavolo, cavolfiore, rape, eccetera) (Wu 2013), del pomodoro (Yang 2013), dei vegetali della famiglia dell'aglio (Zhou 2011) e della frutta (Lunet 2007). I meccanismi d'azione ipotizzati sono molteplici e includono l'effetto antiossidante di molti composti contenuti nei suddetti alimenti e l'azione antibiotica dell'aglio nei confronti dell'infezione con *Helicobacter pylori*. Più in generale, abitudini alimentari che tendono a prediligere il consumo di frutta e verdura e a ridurre quello di alimenti amidacei, carni e grassi di origine animale, possono ridurre considerevolmente il rischio di tumore dello stomaco (Bertuccio 2013).

Gli **alimenti salati** sono riconosciuti come probabili fattori di rischio per il cancro allo stomaco a causa della capacità del **sale** di danneggiare direttamente la mucosa gastrica e di promuovere la formazione di complessi N-nitroso ad azione cancerogena.

Per quanto concerne il consumo di **carni rosse e conservate** e di alimenti affumicati, le prove di rischio aumentato provengono principalmente da studi di tipo caso controllo, mentre gli studi di coorte hanno fornito risultati non univoci (Gonzalez 2006, Jakszyn 2012, Zhu 2013).

Esofago

Il tumore dell'esofago si classifica in due istotipi principali: adenocarcinoma (la cui diffusione è in aumento) e carcinoma a cellule squamose (in diminuzione). Le cellule epiteliali dell'esofago, come quelle di altri tratti del sistema digerente superiore, sono direttamente danneggiate dall'azione fisica e chimica di bevande e alimenti e questo può essere il primo passo per la degenerazione neoplastica. Esistono prove scientifiche che supportano il ruolo importante giocato da alimenti e bevande nella formazione di questa forma tumorale.

Il *report* WCRF del 2007 giudicava convincente l'associazione fra il consumo eccessivo di **alcol** (spesso associato al fumo di sigaretta, altro fattore di rischio accertato) e il rischio di tumore dell'esofago: tutti i tipi di studio sono concordi nel riportare questa associazione ed esistono ipotesi plausibili circa il meccanismo biologico. Sono a rischio anche i consumatori di mate, che è consumato caldissimo e come tale raggiunge l'esofago.

E' un fattore di rischio convincente anche il **sovrappeso**, probabilmente collegato a una maggior incidenza di reflusso gastro-esofageo e di esofago di Barrett (frequente complicanza del reflusso e possibile intermedio nel passaggio dalla mucosa normale al tumore).

I più recenti dati di letteratura hanno fornito ulteriore supporto all'ipotesi di un effetto protettivo nei confronti di entrambi gli istotipi del tumore dell'esofago esercitato dai **vegetali non amidacei** (soprattutto crudi), dalla **frutta** e dagli **alimenti contenenti beta-carotene e vitamina C** (Liu 2013, Li 2014): il ruolo specifico di ciascuno di questi alimenti e composti è difficilmente distinguibile, ma tutti agirebbero potenziando l'attività antiossidante a livello epiteliale.

Cavo orale, faringe, laringe

Così come l'esofago, anche cavo orale, faringe e laringe sono immediatamente esposti alle bevande, agli alimenti e alle particelle ispirate attraverso aria e fumo. Principale causa non dietetica di tumore in queste sedi è il fumo, mentre tra quelle d'interesse in questo documento, si pone come fattore di rischio convincente l'**alcol**, la cui azione cancerogena è potenziata nei fumatori. Anche per questi organi era ritenuto probabile nel *report* WCRF del 2007 un effetto protettivo di **vegetali non amidacei, frutta** e alimenti contenenti **carotenoidi**; la ricerca scientifica più recente ha rafforzato questa ipotesi (Freedman 2008, Edefonti 2012).

Fegato

Per questo tumore la principale ipotesi eziologica alimentare riguarda le **aflatossine**, sostanze tossiche che si ritrovano, tra l'altro, nei cereali, nei semi e nella frutta secca mal conservati. La prova è convincente.

Probabile è invece la relazione con il consumo di **bevande alcoliche**, che aumentano il rischio di cirrosi e quindi di cancro del fegato. Nessuna dose soglia è stata finora riconosciuta, anche se appa-

re chiara una relazione dose-risposta. Non sono ancora noti i fattori che determinano una maggiore suscettibilità alla cirrosi epatica.

Pancreas

Il WCRF ha pubblicato un aggiornamento delle prove scientifiche per il pancreas (WCRF pancreas 2012). L'unico elemento di rischio ritenuto convincente rimane l'elevato **peso corporeo**, mentre è ritenuta probabile l'associazione di rischio con un maggior accrescimento durante l'infanzia e l'adolescenza (a sua volta correlata con l'altezza in età adulta e l'indice di massa corporea all'età di 20 anni). Rispetto al *report* del 2007, il ruolo protettivo degli alimenti ricchi in folati è stato invece ridimensionato.

Polmone

Il carcinoma del polmone è la forma tumorale più diffusa nel mondo e il fattore di rischio principale è il fumo di tabacco. La relazione è così stretta che nei paesi occidentali, dove l'abitudine al fumo sta diminuendo tra gli uomini, ma è ancora in aumento tra le donne, si osserva una riduzione d'incidenza del tumore polmonare tra i primi e un aumento tra le seconde. Sono stati sviluppati modelli di rischio per il tumore del polmone e si è visto che l'aggiunta di altre variabili oltre all'abitudine al fumo non aggiunge molto alla loro capacità predittiva (Hoggart 2012).

E' stato ipotizzato che l'attività antiossidante dei **carotenoidi** e, in particolare, del **beta-carotene**, potesse avere un ruolo protettivo per questo tumore. Il consumo di alimenti contenenti carotenoidi (pigmenti foto sintetici contenuti in molti vegetali, dei quali è stato dimostrato un forte potere antiossidante) è stato considerato un fattore probabilmente protettivo nel *report* del WCRF. Più recentemente, una metanalisi di 25 studi prospettici ha evidenziato una relazione inversa fra l'introito dietetico totale di carotenoidi e rischio di tumore del polmone (Gallicchio 2008). Questi risultati hanno fatto ipotizzare che un supplemento di carotenoidi attraverso l'uso di integratori alimentari potesse rappresentare un'utile strategia per la prevenzione del tumore al polmone. Tuttavia, studi randomizzati hanno evidenziato un effetto paradossale: i soggetti che ricevevano integratori alimentari contenenti beta-carotene erano tendenzialmente a maggior rischio di sviluppare il tumore al polmone rispetto al gruppo di controllo (*placebo*). Il *panel* di esperti del WCRF ha giudicato convincente il rischio indotto dall'assunzione regolare di questi supplementi, pur specificando che il dato è stato evidenziato solo nei fumatori.

E' emersa recentemente qualche prova di un possibile effetto protettivo dei **flavonoidi**, composti polifenolici delle piante ad attività antiossidante (Tang 2009) e, in particolare, della soia (ricca in flavonoidi) (Yang 2011); tuttavia, in entrambi i casi, l'effetto protettivo è stato osservato in alcune popolazioni, ma non in altre; sono, dunque, necessari altri studi per confermare o confutare queste possibili associazioni.

Un ulteriore fattore di rischio, giudicato convincente, riguarda la presenza di **arsenico nell'acqua potabile**. La prova deriva da studi condotti in aree (soprattutto dell'Asia e dell'America lati-

na) caratterizzate da alte concentrazioni nelle acque, legate a rilascio di origine naturale. L'associazione con concentrazioni modeste di arsenico rimane invece incerta (Celik 2008). Sulla base degli studi finora condotti, l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) e l'Unione europea (vedi il sito EU Drinking Water Directive) hanno deciso di fissare la concentrazione massima ammissibile di arsenico nelle acque al valore di 10 µg/L.

Mammella

Un aggiornamento delle prove scientifiche disponibili per il tumore della mammella è stato pubblicato nel 2010 (WCRF seno 2010): il *panel* di esperti del WCRF evidenzia che l'elevato **peso corporeo** e l'**adiposità addominale** rappresentano fattori di rischio, il primo convincente e il secondo probabile, per il tumore del seno in post menopausa. Al contrario, l'elevato peso corporeo sembra costituire un fattore protettivo per il tumore della mammella in pre menopausa.

Livelli crescenti di **attività fisica** sembrano ridurre il rischio del tumore mammario sia prima sia dopo la menopausa, sebbene la protezione sia giudicata probabile solo in quest'ultimo caso.

Non vi sono dubbi che il consumo di **alcol** determini un aumento di rischio di tumore della mammella, sia in pre sia in post menopausa. L'effetto cancerogeno dell'acetaldeide (principale metabolita dell'etanolo), l'effetto di mediatore sulla produzione di prostaglandine, sulla perossidazione lipidica e sulla generazione di radicali liberi e l'azione sui livelli di ormoni sessuali (in particolare gli estrogeni), sono tutti meccanismi plausibili che supportano l'ipotesi di un ruolo dell'alcol come fattore di rischio per il tumore della mammella.

Il ruolo dell'alimentazione nella patogenesi di questo tumore è giudicato ancora poco provato nell'aggiornamento del 2010 del *report* del WCRF. In passato, l'ipotesi di una protezione dietetica verso il tumore mammario era considerata probabile, soprattutto per il consumo di **frutta** e **verdura**. Il WCRF non ritiene che si possano al momento fornire conclusioni certe, riguardo al ruolo del consumo di frutta, vegetali, legumi e dei fitoestrogeni nella patogenesi del tumore della mammella, nonostante siano disponibili alcuni dati in tal senso per la popolazione europea e italiana (Masala 2012, Ferrari 2013). Esistono, infine, recenti dati di letteratura su popolazioni europee che evidenziano un debole ruolo dei **grassi saturi** nella patogenesi di questo tumore (Sieri 2008 e 2014).

Endometrio, ovaio e cervice uterina

Per l'endometrio è disponibile un aggiornamento del *report* WCRF (WCRF endometrio 2013). L'associazione di rischio con l'elevato **peso corporeo**, l'**obesità addominale** e l'**aumento del peso in età adulta** è definita convincente. Una novità rispetto al *report* 2007 è rappresentata dal **carico glicemico**, che è oggi considerato un fattore di rischio probabile per lo sviluppo di questo tumore (vedi il capitolo "Carboidrati, indice glicemico e carico glicemico"). Per quanto riguarda i fattori protettivi viene confermato come probabile l'effetto dell'**attività fisica** (sia in ambito lavorativo, che domestico o ricreativo), mentre una novità è rappresentata dalla segnalazione di un

probabile effetto protettivo del **caffè** che riguarda anche il caffè decaffeinato e quindi è attribuito non alla caffeina, ma al potenziale ruolo di una serie di componenti a forte azione antiossidante e a un possibile effetto sulla sensibilità all'insulina.

Un aggiornamento del *report* WCRF è stato recentemente pubblicato anche per l'ovaio (WCRF ovaio 2014). Rispetto al 2007, le prove a sostegno di un ruolo di rischio per l'elevato **peso corporeo** hanno continuato ad accumularsi e l'associazione è ritenuta oggi probabile. Non è invece provato che alcun alimento o nutriente possa avere un qualsivoglia effetto (di rischio o protettivo) nella patogenesi di questo tumore.

Il tumore della cervice uterina riconosce come causa necessaria, ma non sufficiente, l'infezione con il virus del papilloma umano (HPV). Non vi sono prove che la dieta o il livello di attività fisica o il peso corporeo giochino un ruolo rilevante nel modulare il processo che dall'infezione conduce alla formazione del tumore.

Prostata

La patogenesi del carcinoma prostatico è complessa e include fattori genetici e ormonali. Un aggiornamento delle prove scientifiche è stato pubblicato dal WCRF nel novembre 2014. Nessuna delle ipotesi formulate in ambito nutrizionale è supportata da prove giudicate convincenti. Gli unici fattori associati a un aumento di rischio di tumore della prostata giudicati probabili sono il **sovrappeso** (limitatamente al tumore della prostata in fase avanzata alla diagnosi) e l'altezza raggiunta in età adulta. Altri fattori per cui esiste una limitata prova che costituiscano un rischio per il tumore della prostata sono i latticini, il calcio assunto con la dieta e i bassi livelli plasmatici di alfa-tocoferolo e selenio.

Altri tumori

L'elevato peso corporeo comporta un aumentato rischio di sviluppare il tumore del rene (prova considerata convincente) e della colecisti (probabile). Un'elevata concentrazione di arsenico nell'acqua potabile è ritenuta una probabile causa di tumori della cute. Vi sono alcune prove, tuttavia non ancora conclusive, che un'alimentazione ricca in frutta e verdura e con basso indice glicemico possa comportare un ridotto rischio di sviluppare il tumore della tiroide, che sarebbe invece associato all'elevato peso corporeo: altri studi sono necessari per confermare o confutare queste ipotesi. Non vi è alcuna prova che la dieta o il peso corporeo giochino un ruolo significativo nella patogenesi dei tumori della vescica, del sistema nervoso centrale e del sistema emolinfopoietico (leucemie e linfomi), mentre vi sono indicazioni di un ruolo protettivo di alti livelli di attività fisica nei confronti del tumore della vescica (Keimling 2014).

Tabella 1. Alimentazione, attività fisica, peso corporeo e rischio di tumore. Associazioni convincenti e probabili. World Cancer Research Fund 2007 e successivi aggiornamenti.

| Organo | Aumento del rischio | Riduzione del rischio |
|----------------------------------|--|--|
| cavo orale faringe laringe | bevande alcoliche * | vegetali non amidacei frutta alimenti contenenti carotenoidi |
| nasofaringe | pesce salato tipo cantonese | |
| esofago | bevande alcoliche * grasso corporeo * | vegetali non amidacei frutta alimenti contenenti carotenoidi alimenti contenenti vitamina C |
| polmone | arsenico nell'acqua potabile * beta carotene come integratore * | frutta alimenti contenenti carotenoidi |
| stomaco | sale alimenti salati | vegetali non amidacei agliacee frutta |
| fegato | aflatossine * bevande alcoliche | |
| pancreas ° | grasso corporeo * # crescita elevata nell'infanzia | |
| colecisti | grasso corporeo | |
| colon e retto ° | carne rossa * carne conservata * bevande alcoliche (uomini * e donne) grasso corporeo * grasso addominale * altezza da adulto * | attività fisica * alimenti contenenti fibre * aglio latte calcio (da supplementi) |
| mammella (pre menopausa) ° | bevande alcoliche * altezza da adulta peso elevato alla nascita | allattamento* grasso corporeo |
| mammella (post menopausa) ° | bevande alcoliche * grasso corporeo * altezza da adulta * grasso addominale aumento di peso da adulta | allattamento * attività fisica |
| ovaio ° | altezza da adulta * grasso corporeo | |
| endometrio ° | grasso corporeo * # carico glicemico | caffè attività fisica |
| prostata ° | grasso corporeo # (tumore avanzato) altezza da adulto | |
| rene | grasso corporeo * | |
| cute | arsenico nell'acqua potabile | |

* associazioni convincenti
° aggiornamenti successivi al rapporto 2007 (tumore della mammella 2010; tumore del colon retto 2011; tumore del pancreas 2012; tumore dell'endometrio 2013; tumore dell'ovaio 2014; tumore della prostata 2014).
misurato come IMC, circonferenza vita e incremento di peso in età adulta.

Questioni aperte

Per quanto riguarda, in particolare, l'alimentazione, oltre ai fattori protettivi o di rischio descritti, altri fattori sono ancora oggetto di studio con risultati non sempre convincenti o comunque a volte in conflitto tra loro. Le differenze riscontrate tra gli studi sono spesso dovute a problemi metodologici, relativi alla tipologia di studio (retrospettivo o prospettico) e agli strumenti di raccolta dei dati sui consumi alimentari (storia dietetica, diario alimentare, questionari per frequenza di consumo, eccetera).

Il consumo effettivo di alimenti è difficile da stimare in modo preciso e sono necessari strumenti d'indagine sufficientemente dettagliati e standardizzati. Inoltre, gli introiti di nutrienti sono correlati fra loro e ciò rende ancora più difficile l'attribuzione di una possibile causalità con una patologia. Infine, non sempre si riesce a tener conto di fattori quali le diverse forme in cui si possono presentare i vari cibi (un'arancia, per esempio, può essere consumata sotto forma di frutto intero o di spremuta), le diverse metodologie di preparazione (cottura) o la possibile influenza della stagionalità, sia sul consumo effettivo di un alimento (soprattutto frutta e verdura) sia sui reali contenuti di micronutrienti.

Questi fattori contribuiscono a rendere molto complesso lo studio delle relazioni fra dieta e patologie a essa associate, spesso oscurando la vera relazione tra esposizione ed evento.

Nuove metodologie di analisi, che prendono in considerazione i modelli di dieta complessivi (*pattern* alimentari), invece che il singolo alimento o il principio nutritivo, potrebbero costituire un valido supporto alla conoscenza delle possibili associazioni tra alimentazione e malattie cronico-degenerative. Uno studio all'interno di EPIC Italia sugli anziani, ha evidenziato, per esempio, una maggior longevità legata a profili alimentari caratterizzati da un elevato consumo di insalate, verdure a foglia, pomodori e olio di oliva (Masala 2007). Un *pattern* dietetico simile sembra legato a una ridotta incidenza di cancro della mammella nella coorte ORDET di Varese (Sieri 2004). Anche l'uso di punteggi, definiti a priori, di aderenza al modello della dieta mediterranea si è dimostrato in grado di identificare l'effetto protettivo di questo profilo alimentare, caratterizzato da un elevato consumo di frutta e verdura (Sofi 2008). La sezione italiana dello studio EPIC ha valutato che l'adesione a una dieta mediterranea, misurata come Indice mediterraneo italiano, sarebbe protettiva contro il cancro del colon retto (Agnoli 2013).

Un altro aspetto da considerare è la difficoltà di utilizzare, in questo contesto, gli studi di intervento randomizzato (*trial*). Questi rappresentano il metodo di studio ideale per stabilire, con un elevato grado di confidenza, la relazione causa-effetto tra un fattore di rischio (o un fattore protettivo) e l'evento di interesse (*endpoint*) (nel caso specifico un tumore). Questi studi sono però di difficile attuazione, quando si parla di fattori legati allo stile di vita e, in particolare, in ambito alimentare e sono ancor più complessi e costosi, in termini sia economici sia di tempo, quando l'evento da osservare è il tumore, malattia multifattoriale e con un lungo periodo di latenza. Tra questi studi clinici controllati va ricordato il Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial, i cui risultati hanno suscitato molto interesse, ma sono stati anche molto discussi (Prentice 2007).

Informazioni utili possono anche essere tratte da *trial* randomizzati mirati a valutare l'effetto di

modificazioni dietetiche e del livello di attività fisica su esiti intermedi rispetto al tumore, come, per esempio, i polipi adenomatosi per i tumori del colon retto. La definizione di veri *endpoint* intermedi affidabili non è però ancora consolidata per la maggior parte dei tumori.

Di seguito sono citati alcuni dei problemi ancora aperti e che potranno essere chiariti nei prossimi anni anche grazie agli studi attualmente in corso in Toscana.

Grassi

Un'area di grande dibattito è quella riguardante il rapporto tra il consumo di grassi e i tumori della mammella, del colon retto, dell'ovaio e della prostata, perché studi prospettici e retrospettivi hanno prodotto nel corso dell'ultimo decennio risultati contrastanti. Anche in questo caso non è ancora chiaro se le differenze riscontrate siano dovute alla tipologia dello studio (retrospettivo o prospettico) o al tipo di strumento utilizzato per la raccolta delle informazioni dietetiche. Poiché un eccesso di grassi saturi è comunque nocivo dal punto di vista cardiovascolare, si ritiene opportuno raccomandare una riduzione del consumo di grassi saturi, derivati principalmente da alimenti di origine animale. Questa raccomandazione è anche supportata dai risultati di studi nell'area mediterranea, che suggeriscono un'azione protettiva dell'olio di oliva nei confronti di alcuni tumori (Fitó 2007). Proprio in Toscana è stato condotto un *trial* d'intervento randomizzato per valutare l'effetto antiossidante di un olio di oliva extra vergine ricco in fenoli in donne in post menopausa. Lo studio ha, in effetti, dimostrato un minor danno ossidativo a carico del DNA legato al consumo dell'olio ricco in antiossidanti, un dato in linea con l'ipotesi di una protezione dell'olio d'oliva extravergine di qualità nei confronti dei tumori (Salvini 2006).

Microbiota

Il microbiota intestinale costituisce un ecosistema complesso, formato da un numero elevatissimo di specie batteriche, sia aerobiche sia anaerobiche, che ha una profonda influenza sulle funzioni dell'organismo umano, in quanto svolge un'intensa attività metabolica (sintesi di vitamine, reazioni di glicosilazione, metabolismo dei composti steroidei). Ha, inoltre, un ruolo nella stimolazione e modulazione del sistema immunitario e nella difesa contro diversi patogeni. Il tipo di alimentazione può indurre variazioni delle specie batteriche del microbiota, in particolare con il consumo di prebiotici (composti non digeribili, ma metabolizzati dai batteri) e l'assunzione di probiotici (come i fermenti lattici vivi presenti nello yogurt).

Una dieta ricca di grassi e carni favorisce la presenza di specie batteriche diverse da quelle presenti in soggetti con un'alimentazione prevalentemente vegetariana (De Filippo 2010). In generale, l'attività mutagenica delle feci di soggetti con un'alimentazione ricca di carne e grassi è maggiore di quella di soggetti con un'alimentazione vegetariana e prevalentemente latte-vegetariana. Il microbiota intestinale sembra avere un importante ruolo nello sviluppo del tumore del colon retto, in termini di aumento del rischio tramite la produzione di metaboliti tossici che possono portare all'insorgenza di mutazioni. I prodotti finali del metabolismo batterico dei carboidrati com-

plexi che arrivano non digeriti nel grosso intestino (acidi grassi a catena corta: butirrato, acetato, propionato) svolgono, invece, un effetto benefico sulla mucosa colica.

Uno studio prospettico italiano ha dimostrato un effetto protettivo del consumo di yogurt rispetto al rischio di tumore del colon (Pala 2011).

Carboidrati, indice glicemico e carico glicemico

Sempre più ricercatori si stanno indirizzando verso lo studio del ruolo dell'indice glicemico (IG) e del carico glicemico (CG) in relazione all'insorgenza non più solo del diabete, ma anche di altre patologie cronico degenerative, tra cui le malattie cardiovascolari e cerebrovascolari (Sieri 2010, Sieri 2013a) e delle malattie tumorali (Gnagnarella 2008).

L'IG è un indice che classifica gli alimenti in base al picco glicemico dopo l'assunzione di una quantità *standard* di essi, espresso in percentuale rispetto a un riferimento standard (generalmente il glucosio o il pane bianco) (Atkinson 2008; Glycemic index website). L'IG da solo, però, non completa le informazioni sulla quantità effettivamente consumata degli alimenti. Per questo, si fa riferimento anche al CG, parametro che, invece, tiene conto sia della qualità sia della quantità dei carboidrati consumati, e ha lo scopo di valutare l'effetto complessivo della dieta sulla glicemia.

I meccanismi chiamati in causa nell'aumento del rischio di tumore riguardano le varie fasi del metabolismo del glucosio: una dieta ricca di carboidrati ad alto indice glicemico aumenta molto la glicemia, favorendo nel tempo la comparsa del fenomeno dell'insulino-resistenza e l'aumento della produzione di fattori di crescita cellulare e di altre sostanze ad azione proliferativa.

Come già accennato, nel 2013 è stato pubblicato un aggiornamento del WCRF, secondo cui il CG della dieta è un fattore di rischio probabile per lo sviluppo del tumore dell'endometrio, mentre nessuna prova emerge per l'IG.

Per quanto riguarda il tumore del colon, recenti metanalisi hanno mostrato un rischio aumentato per diete ad alto IG, associazione risultata significativa, però, solo negli studi caso controllo (Choi 2012, Galeone 2012).

Per il tumore della mammella, una recente metanalisi indica che la dieta ad alto IG è associata a un significativo aumento di rischio (Dong 2011a).

Nella componente italiana dello studio EPIC è stata valutata l'associazione tra IG e CG della dieta e rischio di tumore della mammella (*follow-up* di circa 11 anni su 879 tumori), dimostrando che un elevato CG della dieta è associato a un aumento di rischio, indipendentemente dal IMC e dallo stato menopausale (Sieri 2013).

Per il cancro del pancreas, una recente metanalisi di studi prospettici (Aune 2012), non supporta l'ipotesi di una sua associazione diretta con diete ad alto IG, CG, carboidrati totali e zuccheri semplici.

Uno studio caso controllo (Nagle 2013) ha dimostrato che diete ad alto CG possono aumentare il rischio per il cancro dell'ovaio, in particolare in donne in menopausa sovrappeso/obese e che, invece, un elevato apporto di fibra può fornire una modesta protezione.

In letteratura, esistono pochi studi che hanno analizzato un'associazione fra IG, CG e sviluppo del tumore alla prostata e, spesso, i risultati di questi studi si sono rivelati inconcludenti.

Uno studio caso controllo del 2004 evidenziava un aumento di rischio in uomini che seguivano una dieta ad alto IG e CG (Augustin 2004). Un più recente studio di coorte, invece, non ha dimostrato alcuna associazione (Nimptsch 2011). Un altro studio caso controllo del 2013 su diete ad alto IG e CG e rischio di cancro in più sedi, ha dimostrato un aumento di rischio di cancro della prostata (Hu 2013).

Per la patologia epatica, uno studio di coorte su IG, CG ed elevato introito di carboidrati ha dimostrato che non vi è associazione con un aumento del rischio di cancro sia al fegato sia nelle vie biliari. Secondo lo stesso studio, però, un ridotto consumo di zuccheri semplici associato a un'elevata assunzione di fibra alimentare, era protettivo (Fedirko 2013).

E' possibile concludere che, sebbene comincino a esserci prove dell'associazione tra dieta ad alto IG e alto CG e rischio d'insorgenza di alcuni tumori, i risultati in letteratura non sempre sono coerenti tra loro. Questo, in parte, può essere dovuto alla difficoltà nel valutare l'IG di un alimento, che può essere influenzato da numerose variabili quali varietà, preparazione, conservazione e cottura dell'alimento, natura e forma dell'amido, contenuto di fibre, eccetera.

Al momento quindi, in attesa di un ulteriore approfondimento delle conoscenze riguardo a questo tema specifico, è auspicabile adottare una dieta che includa prevalentemente alimenti a basso indice glicemico, come i legumi, i cereali integrali, la verdura e la maggior parte della frutta, e porre un'attenzione particolare al controllo delle porzioni degli alimenti ricchi di carboidrati.

Periodo di esposizione

E' spesso ribadito che il periodo cruciale su cui agire con interventi di educazione alimentare sarebbe il periodo adolescenziale o addirittura quello pre-adolescenziale, anche se la ricerca in questo ambito è ancora limitata (Linos 2007): da qui l'importanza di iniziare precocemente l'educazione alimentare a livello scolastico, con programmi ben strutturati e con una valutazione dell'apprendimento dei messaggi e della loro applicazione pratica.

Miscellanea

- **Soia, isoflavoni** e tumore della mammella. L'evidente disparità di rischio tra popolazioni orientali e occidentali per il tumore mammario ha suggerito di approfondire questa linea di ricerca, ma i risultati non consentono ancora conclusioni definitive (WCRF 2007, WCRF seno 2010).
- **Amine eterocicliche**, composti che si formano nella cottura ad alta temperatura della carne e del pesce e tumore del colon e della mammella (Felton 2002). Queste sostanze, sicuramente cancerogene in studi sperimentali su animali, sono state studiate anche per quanto riguarda il loro effetto sull'incidenza di tumori nell'uomo, ma non vi sono ancora risultati certi (WCRF 2007, WCRF seno 2010, WCRF colon retto 2011).
- Altri composti che si formano per reazione dei nitriti con le amine alimentari a livello gastrointestinale, come le **nitrosamine**, sono stati associati a un aumentato rischio di tumore gastrico e del colon retto; in particolare è stata suggerita l'associazione con l'assunzione di ferro

emico da carne rossa che funzionerebbe da catalizzatore delle reazioni di nitrosazione (Jakszyn 2012).

- Le raccomandazioni di aumentare il consumo di frutta e verdura sembrano a volte scontrarsi con la diffusa preoccupazione riguardo alla possibile presenza di residui di fitofarmaci (**pesticidi**) nei prodotti ortofrutticoli. I più recenti monitoraggi ufficiali dei residui di fitofarmaci nei prodotti di origine vegetale, condotti in Italia (Ministero Sanità 2011) e nell'Unione europea (Commission EU 2008), indicano che la percentuale di campioni di prodotti ortofrutticoli con livelli di residui eccedenti i limiti di legge è dello 0,5%. Nell'ambito dei campioni a norma, il 57,6% risultava privo di residui, mentre il 22,8% del totale dei campioni analizzati presentava più residui contemporaneamente. Incrociando i dati dei monitoraggi con quelli dei consumi alimentari di questi prodotti, non sembra comunque emergere il rischio di superare l'Acceptable Daily Intake (ADI), né a livello italiano né a livello europeo. Questo dovrebbe indicare che il rischio di accumulo di residui fitosanitari nell'organismo è molto basso. Dal primo settembre 2008 è entrato in vigore il Regolamento europeo n. 396/05 che armonizza la definizione dei limiti massimi consentiti (LMR) nei prodotti alimentari nei paesi membri dell'UE: questo ha portato ad abbassare per alcune sostanze i LMR, per garantire che siano utilizzati quantitativi minimi di pesticidi. Sarà, dunque, interessante valutare nei prossimi anni i risultati dei monitoraggi condotti in seguito all'introduzione della nuova normativa. Anche in Toscana è attivo un sistema di monitoraggio che applica la normativa vigente.
- In generale permangono aree d'incertezza circa i residui multipli. Un'indagine su un gruppo di 51 adulti toscani (non esposti professionalmente) ha segnalato la presenza di uno o più metaboliti di fitofarmaci in tutti i campioni urinari testati, con una mediana di 6 composti identificati per campione (Saieva 2004).
- I *media* riportano con una certa frequenza emergenze sanitarie circa la sicurezza degli alimenti destinati alla nutrizione umana. In alcuni casi, legati a **contaminanti chimici** (per esempio, polli e mozzarelle alla diossina) il diffuso allarme ha comportato l'adozione di provvedimenti rilevanti, come la proibizione del consumo degli alimenti risultati positivi e la distruzione di grandi partite di prodotti. La copertura mediatica di questi temi, come in occasione dell'epidemia di BSE nel bestiame alimentato con mangimi a base di farine animali con il verificarsi di casi di malattia di Creutzfeld-Jakob nella popolazione generale, ha comportato modifiche almeno temporanee dei *pattern* dei consumi alimentari. Non è chiaro il ruolo che queste variazioni avranno nel medio/lungo periodo, sia a livello delle future abitudini alimentari degli italiani sia delle possibili conseguenze sull'incidenza dei tumori legati all'alimentazione.
- La contaminazione degli alimenti con micotossine del tipo **afatossina** non è probabilmente un fattore di rischio primario per il tumore al fegato nei paesi occidentali, dove vi sono fattori a maggiore prevalenza (come l'elevato consumo di alcol), mentre non è ancora chiaro il ruolo di altre micotossine, come l'ocratossina, di cui è stata rilevata la presenza a livello plasmatico anche in un'ampia serie di adulti toscani (Palli 1999).
- Il *panel* di scienziati CONTAM (Contaminants in the food chain) dell'EFSA ha raccolto le prove scientifiche attualmente presenti in letteratura circa la pericolosità dell'**acrilamide**, un contaminante derivato dai procedimenti di cottura di prodotti amidacei, in particolare patate e farine (Hogervorst 2007). Il *panel* ha concluso che l'acrilamide è un potenziale pericolo per la

salute umana e che è necessario approfondire le attuali conoscenze circa la sua cancerogenicità nell'uomo. Sono inoltre necessari interventi volti alla prevenzione della sua formazione nei processi di cottura; tra questi sono esempi la selezione di varietà di patate a minor contenuto dei precursori del contaminante, la rimozione della tossina durante la lavorazione o l'uso dell'enzima asparaginasi, che idrolizza l'aminoacido asparagina (uno dei precursori dell'acrilamide) ad acido aspartico (Friedman 2008). Le analisi condotte, anche recentemente, in studi prospettici, utilizzando stime d'introito dietetico o di biomarcatori quali gli addotti di acrilamide all'emoglobina, non hanno evidenziato specifici rischi (Wilson 2009, Freisling 2013).

- Campi emergenti in questo settore di ricerca sono l'epidemiologia molecolare e quella genetica. Alcune **caratteristiche genetiche e molecolari dei soggetti** potrebbero modulare diversamente la reazione individuale all'assunzione di alcuni principi nutritivi (per esempio acido folico e polimorfismi del metilentetraidrofolato reductasi, alcol e polimorfismi metabolici).

Contenuto delle linee guida

Il presente capitolo riporta le linee guida per la prevenzione dei tumori attraverso l'alimentazione, l'attività fisica e il controllo del peso corporeo, stilate sulla base alle prove scientifiche del WCRF 2007, con l'aggiunta di alcuni commenti e di esempi legati alle abitudini della popolazione toscana.

Mantenere il peso nei limiti della normalità

Il controllo del peso corporeo e dell'obesità addominale è oggi considerato un obiettivo prioritario cui mirare per la prevenzione dei tumori: un peso eccessivo e una vita sedentaria aumentano il rischio di ammalarsi di tumore.

L'Indice di massa corporea (IMC), che esprime il peso (in chilogrammi) diviso per il quadrato dell'altezza (in metri), è oggi considerato uno degli indicatori antropometrici più affidabili per la misura del rischio e più facili da rilevare. Il WCRF 2007 consiglia di mantenere l'IMC all'interno dell'intervallo di normalità (18,5-24,9 kg/m²) (vedi la tabella 2) e di non aumentare di peso durante l'età adulta.

Per la fascia di età tra i 5 e i 19 anni, le indicazioni di riferimento sono diverse.

A questo proposito, il gruppo Multicentre Growth Reference Study Group dell'OMS ha prodotto, nel 2006, un documento, in cui sono riportate le curve di crescita per maschi e femmine, sia in termini di peso e altezza sia in termini di IMC, ottenute da dati provenienti da aree e popolazioni diverse.

Alcuni studi su bambini e adolescenti, condotti anche in Italia, fanno riferimento ai valori soglia per l'IMC indicati da Cole (Cole 2007 e 2012) come suggerito dall'International Obesity Task Force (IOTF). Vi sono poi specifici percentili italiani (Cacciari 2006).

Per riuscire nell'intento di mantenere il peso nella norma, i principali consigli riguardano l'aumento dell'attività fisica e la riduzione degli alimenti ad alta densità energetica, che costituiscono i successivi punti delle raccomandazioni.

Tabella 2. Indice di massa corporea (IMC).

| IMC (kg/m ²) | Classe |
|--------------------------|----------------------|
| <18,5 | Sottopeso |
| 18,5-24,9 | Normopeso |
| 25-29,9 | Sovrappeso |
| 30-34,9 | Obesità di I grado |
| 35-39,9 | Obesità di II grado |
| ≥40 | Obesità di III grado |

Fare attività fisica tutti i giorni e ridurre i comportamenti sedentari

Le prove di una correlazione tra l'aumento dell'attività fisica e la minore incidenza di tumori nelle principali sedi (mammella, colon retto, eccetera) sono andate sempre più accumulandosi negli ultimi decenni. Di seguito, sono riportate alcune raccomandazioni per portare l'esercizio fisico a un livello sufficiente. Partendo da un minimo di 30 minuti di attività moderata al giorno (per esempio, camminata, nuoto lento o bicicletta), si raccomanda di aumentare l'impegno fino raggiungere ogni giorno almeno 60 minuti di attività moderata o, in alternativa, almeno 30 minuti di attività intensa (per esempio, camminare o andare in bicicletta a velocità più sostenuta), oppure praticare un'attività sportiva vera e propria. La tabella 3 riporta alcuni esempi di attività ricreativa di diversa intensità.

L'attività fisica moderata che, più di ogni altra, è alla portata di tutti è camminare a passo sostenuto. Si raccomanda, inoltre, di ridurre il tempo impiegato in attività sedentarie quali stare seduti davanti alla televisione e al computer.

Ridurre il consumo di alimenti e bevande ad alta densità energetica

Gli alimenti ad alto contenuto calorico favoriscono l'aumento di peso e devono essere limitati. Negli ultimi anni, si è andato sempre più evidenziando che un eccessivo consumo di alimenti a elevata densità energetica (>225-275 kcal/100 g) possa essere un fattore di rischio per lo sviluppo di alcuni tipi di tumore, tramite l'aumento di peso.

Tra i molti alimenti ad alta densità energetica occorre distinguere in base soprattutto alla frequenza di consumo: le merendine, gli *hamburger*, le patatine fritte, gli *snack* dolci e salati sono ormai dif-

Tabella 3. Esempi di attività ricreativa di diversa intensità.

| Attività | Livello di intensità |
|--|----------------------|
| Camminare da 3 a 4 km/h | Leggero |
| Esercizi di stretching, yoga e tai-chi Ballo Camminare a 5-6 km/h Andare in bicicletta in pianura a 10-18 km/h Nuoto lento Lavori di giardinaggio | Moderato |
| Camminare o correre oltre i 6 km/h Andare in bicicletta oltre i 18 km/h Tennis Nuotare velocemente Camminare in salita o <i>trekking</i> | Intenso |

fusi capillarmente attraverso bar, ristorazione tipo *fast-food* e distributori automatici e sono disponibili a qualsiasi ora del giorno e della notte. I principali consumatori di questi prodotti sono le fasce più deboli della popolazione, cioè i bambini e i giovani che, se non sono opportunamente informati dalla scuola e dalle famiglie, corrono il rischio di assumere comportamenti alimentari sbagliati e difficili da correggere. Anche le bibite dolci contribuiscono a un surplus energetico e il loro consumo va attivamente scoraggiato. E' anche da limitare il consumo (frequente soprattutto nei bambini) di succhi di frutta che sono fonte di una consistente quantità di zuccheri semplici, sia naturali sia aggiunti.

Fra gli alimenti che costituiscono un rischio potenziale, per l'eccessivo contenuto di energia, ci sono anche alcuni alimenti tradizionalmente presenti nella dieta toscana, come i salumi, le schiacciate e i dolci tradizionali. Questi prodotti possono essere poco influenti sull'aumento di peso, solo se consumati in modo sporadico.

L'olio di oliva ha un'alta densità energetica, ma il suo consumo non deve essere scoraggiato, in quanto elemento indispensabile nella nostra dieta, soprattutto perché legato al consumo di verdure.

Frutta secca e semi (noci, nocciole, mandorle, sesamo, semi di lino, eccetera), alimenti a elevata densità energetica, ma ricchi di grassi polinsaturi e micronutrienti, in quantità moderata possono costituire uno *snack* energetico, ma salutare, al posto di alimenti confezionati e dolci oppure essere aggiunti alle verdure.

Consumare soprattutto alimenti di origine vegetale

La protezione degli alimenti vegetali nei confronti dei tumori è probabile ed è quindi indispensabile spostare i consumi verso questi alimenti.

I dati epidemiologici sui consumi mostrano che almeno una parte della popolazione consuma quantità ancora troppo limitate di verdura e frutta. Inoltre, dovrebbe essere maggiore il consumo di legumi e di prodotti integrali (non solo pane e pasta, ma anche cereali in chicchi, come riso integrale, farro e orzo).

Le raccomandazioni potrebbero essere articolate in questo modo:

- spostare il centro dell'alimentazione dagli alimenti di origine animale a quelli vegetali, tra cui verdure, legumi, frutta, cereali integrali, grassi vegetali (olio extravergine di oliva);
- consumare almeno una o due porzioni di verdura a ogni pasto, ricordando che, per il loro alto contenuto in amido, le patate non possono essere contate come porzione di verdura. Aggiungere verdure anche ai piatti complessi (per esempio, nei sughi per i primi piatti) e arricchire di verdura fresca i panini imbottiti;
- consumare due o tre porzioni di frutta al giorno;
- consumare abitualmente legumi (fagioli, ceci, lenticchie, eccetera) che sostituiscono a pieno titolo la carne per contenuto proteico, se abbinati a un cereale (pane, pasta, farro, riso, eccetera);
- consumare olio di oliva extra-vergine di alta qualità, in sostituzione dei grassi di origine animale.

Alimenti animali: ridurre il consumo di carni rosse e di salumi

Il consumo di carni rosse non è raccomandato e andrebbe il più possibile limitato, in particolare per quanto riguarda le carni rosse conservate che, in Toscana, sono rappresentate essenzialmente dai salumi che la popolazione locale consuma frequentemente.

Le linee guida WCRF, che cercano di mediare tra abitudini nei diversi paesi, suggeriscono, a chi abitualmente consuma carne rossa, di non consumarne più di 500 g alla settimana. Il consumo di salumi e carne conservata in genere, dovrebbe essere il più possibile contenuto. La carne bianca (pollo e tacchino) e soprattutto il pesce, possono essere una valida alternativa al consumo di carni rosse.

Limitare il consumo di bevande alcoliche

Il consumo di bevande alcoliche non è raccomandato; chi le consuma non dovrebbe superare l'equivalente di due bicchieri di vino per giorno (se uomo) e di un solo bicchiere (se donna). E' consigliabile, oltre ad attenersi alle quantità indicate, seguire il modello toscano caratterizzato dal consumo quasi esclusivo di vino e solo durante i pasti.

Specialmente tra i ragazzi, si sta, invece, diffondendo un modello diverso da quello tradizionale, caratterizzato dal consumo di bevande diverse dal vino (birra, aperitivi e superalcolici), concentrato in particolare nel fine settimana.

La birra, pur essendo meno alcolica del vino, rischia di far consumare più alcol perché viene bevuta in quantità maggiore, specie d'estate. Un bicchiere di vino corrisponde, per il contenuto in alcol, circa a una lattina di birra, ma chi accompagna il pasto con la birra (o ancor più chi la consuma anche fuori pasto) supera spesso questa dose. Oltre che ai superalcolici, ai vini liquorosi e agli aperitivi, va posta attenzione ai nuovi cocktail a basso contenuto alcolico (tra i 4 e i 5 gradi alcolici, spesso a base di rum e aromatizzati alla frutta) che sono consumati a tutte le ore, soprattutto dai giovani.

Altri consigli

Seguono consigli che riguardano aspetti molto specifici o meno rilevanti nella realtà regionale, seguiti da altri che si riferiscono a specifici sottogruppi di popolazione.

Conservazione degli alimenti e consumo di sale

In generale, gli alimenti conservati male o addirittura ammuffiti possono contenere micotossine, tra cui, in particolare, l'aflatossina, che costituisce un fattore di rischio per il cancro del fegato.

I cibi conservati sotto sale o salati, invece, potrebbero aumentare il rischio di cancro gastrico: l'apporto dietetico di cloruro di sodio non dovrebbe superare i 6 g al giorno (che corrispondono a 2,4 g di sodio).

In Toscana, la buona tradizione del consumo di pane senza sale è in parte vanificata dal consumo di prodotti conservati con il sale, in particolare i salumi. Il prosciutto crudo toscano, per esempio, è caratterizzato da un contenuto di sodio decisamente più elevato rispetto a quello dei prosciutti prodotti in altre zone italiane.

Integratori

In condizioni normali, una dieta ricca di alimenti vegetali e variata non necessita di integrazioni nutrizionali. L'uso degli integratori alimentari è sempre più in voga nei paesi occidentali, ma essi andrebbero assunti solo in condizioni di accertata necessità e limitatamente al periodo di sostanziale carenza nutrizionale. L'integrazione con beta carotene, a livelli non dietetici, ma farmacologici, si è addirittura rilevata dannosa negli studi d'intervento condotti sui fumatori (in Finlandia e negli USA).

Allattamento al seno

L'allattamento al seno è utile tanto alla mamma quanto al bambino: a qualsiasi età della donna, riduce l'incidenza del cancro della mammella e probabilmente protegge i bambini dal sovrappeso e dalla obesità e quindi indirettamente da quei tumori che sono legati al sovrappeso e all'obesità.

Per le persone che hanno avuto un tumore

Le cure per il cancro permettono ormai a moltissimi malati di sopravvivere a lungo conducendo una vita normale. Tutti i consigli sopra riportati valgono sia per la popolazione generale sia per chi ha già avuto un tumore. Ovviamente, ci possono essere condizioni legate agli esiti della malattia o stati temporanei legati a trattamenti terapeutici che non consentono l'applicazione di queste raccomandazioni.

Approfondimenti

Interventi di modifica dello stile di vita in pazienti sopravvissuti al tumore

Si è stimato che, in Italia, vivano circa 2.250.000 persone che hanno avuto una diagnosi di tumore (AIOM AIRTUM stime 2010), tra cui circa un milione e 300 mila con una diagnosi più vecchia di 5 anni. Le stime più recenti relative alla Toscana, indicano che vi sono oltre 42.000 donne che hanno avuto una diagnosi di tumore mammario e 24.000 uomini operati di tumore della prostata; inoltre, circa 29.500 persone hanno avuto una diagnosi di tumore del colon retto (Ventura 2013).

Numerosi studi indicano che i soggetti sopravvissuti al tumore, oltre ai rischi relativi alla patologia specifica, hanno un rischio aumentato di sviluppare un secondo tumore, in parte legato alla pressione diagnostica a cui vengono sottoposti nelle prime fasi della malattia, ai trattamenti, alla predisposizione genetica e, in parte, all'esposizione agli stessi fattori di rischio, correlati allo stile di vita, del primo tumore. Per gli stessi motivi, il paziente oncologico è a rischio aumentato o già portatore di altre patologie croniche quali il diabete e le patologie cardiovascolari (Demark-Wahnefried 2005).

Nell'ambito del rapporto 2007, gli esperti del WCRF dichiaravano che non vi erano prove sufficienti a stilare raccomandazioni specifiche per i sopravvissuti a tumore, per la scarsità e l'eterogeneità di studi sull'argomento; pertanto si consigliava ai sopravvissuti di seguire, in assenza di specifiche complicanze ed esiti legati ai trattamenti che richiedessero una valutazione clinica individuale, le stesse raccomandazioni rivolte alla popolazione generale.

Negli ultimi anni, gli studi sono aumentati, in particolare per il tumore della mammella (tumore frequente e in genere, grazie alla diagnosi precoce e alle terapie efficaci, caratterizzato da una lunga sopravvivenza), tanto che il WCRF ha pubblicato nell'ottobre 2014 un aggiornamento della revisione condotta nel 2007 con specifico riferimento alle pazienti operate al seno (WCRF breast survivors 2014). Come già detto, gli studi condotti sono eterogenei; la maggior parte è di tipo osservazionale e lo stile di vita è misurato talvolta prima della diagnosi altre dopo la diagnosi e messo in relazione con eventi che vanno dalla mortalità alla comparsa di complicanze legate alla terapia (per esempio, il linfedema per il tumore della mammella), alla qualità della vita.

Il documento, al quale si rimanda per approfondimenti, è abbastanza complesso e articola il giudizio sulle varie associazioni, considerando diversi periodi di esposizione (nel periodo precedente alla diagnosi, entro i 12 mesi successivi e dal dodicesimo mese in poi) e diversi esiti (mortalità generale, mortalità specifica e rischio di recidiva). Le conclusioni, tuttavia, non si discostano molto da quelle del documento precedente e anche per le pazienti con tumore della mammella non vi sono ancora dimostrazioni sufficienti per stilare raccomandazioni specifiche. Vi sono, comunque, prove limitate che il controllo del peso e l'essere fisicamente attivi possano influenzare favorevolmente la prognosi in termini di mortalità generale e specifica e, per quanto riguarda il controllo del peso, anche il rischio di recidive. Per quanto riguarda la sola mortalità generale, vi sono inoltre prove limitate di una riduzione del rischio legato al consumo di alimenti ricchi di fibre e al consumo di soia alimentare, mentre una dieta ricca di grassi (in particolare quelli saturi) avrebbe l'effetto di aumentare il rischio.

Tumore della mammella

Controllo del peso

Mentre il ruolo dell'obesità in relazione al rischio di sviluppare il tumore mammario è limitato alle sole donne in post menopausa, i risultati dei numerosi studi osservazionali condotti (Protni 2010) indicano chiaramente che l'obesità presente alla diagnosi influisce sfavorevolmente sulla sopravvivenza sia in post che in pre menopausa, comportando un aumento del rischio di recidive e continuando a influenzare la sopravvivenza anche a più lungo termine (Ewertz 2011). Anche aumentare di peso dopo la diagnosi sembra influenzare in senso negativo la prognosi della malattia, ma le prove sono più limitate (Parekh 2012, Kampman 2012).

Sono pochi, tuttavia, gli studi clinici randomizzati che hanno valutato i possibili effetti sulla prognosi della riduzione volontaria del peso dopo la diagnosi, se non indirettamente, nell'ambito di valutazione del ruolo delle modifiche dietetiche. E' stata indicata una serie di fattori che potrebbero mediare l'effetto sulla prognosi, tra cui l'influenza sui meccanismi di progressione della malattia, sull'efficacia dei trattamenti e il ruolo delle comorbidità associate (Schmitz 2013).

Attività fisica

I dati che mettono in relazione l'attività fisica con la prognosi del tumore mammario sono molto coerenti. Alcuni studi hanno considerato l'effetto del livello di attività fisica prima della diagnosi altri dopo la diagnosi a varia distanza da questa e, in generale, è emersa un'associazione positiva tra livelli crescenti di attività fisica da una parte e ridotta mortalità specifica e generale e riduzione nel numero delle recidive dall'altra (Chlebowski 2012, Ballard Barbash 2012).

I pochi studi osservazionali che hanno valutato il cambiamento di livello di attività fisica post diagnosi hanno mostrato un rischio inferiore di recidive nelle donne che mantenevano uno stile di vita attivo anche dopo la diagnosi o che, pur essendo poco attive prima del tumore, incrementavano l'attività dopo la diagnosi (Irwin 2011, Bertram 2011). I meccanismi potenzialmente alla base di tali effetti sono stati testati in alcuni *trial* d'intervento con risultati non sempre consistenti, anche se è emerso in alcuni di questi un effetto dell'esercizio sui marcatori di infiammazione, sui livelli di insulina, sui fattori di crescita insulino-simili e su aspetti ormonali (Ballard Barbash 2012).

Alimentazione

Come sottolineato in alcune recenti revisioni (Mc Tiernan 2010, Kampman 2012), solo una parte degli studi osservazionali condotti per valutare l'influenza sulla mortalità generale e specifica delle abitudini dietetiche prima o dopo la diagnosi di tumore mammario, ha dimostrato un effetto favorevole di alimenti di origine vegetale e di specifici componenti quali le fibre e un effetto negativo dei grassi. Recentemente, è stato suggerito un possibile ruolo benefico di componenti tipo fitoestrogeni quali i lignani (Buck 2011) e gli isoflavoni della soia (Dong 2011b, Caan 2011). Pochi anni fa, sono stati pubblicati i risultati di due grandi studi d'intervento di modifica delle abitudini alimentari in donne sopravvissute al tumore al seno. Lo studio WINS (Women's Inter-

vention Nutrition Study) ha mostrato una riduzione significativa del 24% delle recidive nel braccio di intervento con dieta a basso contenuto in grassi (percentuale di calorie da grassi non superiore al 15% del totale). Anche se la riduzione del peso non era un obiettivo dello studio, nel braccio d'intervento è stata registrata una modesta riduzione di peso che potrebbe aver influito sui risultati (Chlebowski 2006).

Nello studio WHEL (Women's Healthy Eating and Living) è stato valutato l'effetto di una dieta caratterizzata da una quota di apporto di calorie da grassi inferiore al 20% e un aumento importante del consumo di verdura e frutta, ma non è stata rilevata nessuna differenza tra il braccio di intervento e di controllo riguardo all'esito principale dello studio rappresentato dalla sopravvivenza libera da malattia. In questo studio, non si era verificata una riduzione di peso nel gruppo d'intervento e gli obiettivi dell'intervento non erano stati raggiunti per quanto riguarda la riduzione dei grassi (Pierce 2007).

E' stato sottolineato da più parti come nell'interpretazione dei risultati dei due studi fosse importante considerare l'effetto degli interventi sul peso, che sembra essere, insieme all'attività fisica, uno degli aspetti non farmacologici più rilevanti per la prognosi del tumore.

Stile di vita e prognosi in altri tumori

Gli studi sull'influenza di alimentazione, attività fisica e controllo del peso sulla prognosi di altri tumori sono scarsi e condotti per un numero limitato di sedi tra cui le più rappresentate sono il colon retto e la prostata. Non emergono risultati convincenti per quanto riguarda l'alimentazione, per nessuno dei due tipi di tumore (Kampman 2012), mentre sia l'attività fisica sia il controllo del peso potrebbero influenzare favorevolmente la prognosi del tumore del colon retto (Vrieling 2010).

Quali interventi

Da più parti viene sottolineato come i pazienti affetti da tumori a lunga sopravvivenza siano particolarmente disponibili e motivati a cambiare il loro stile di vita. In effetti, alcuni studi osservazionali hanno mostrato che una parte dei pazienti spontaneamente realizza cambiamenti positivi, ma altri (per lo più maschi, anziani, meno scolarizzati) difficilmente cambiano il proprio stile di vita; spesso, mancano informazioni sul mantenimento nel tempo delle modifiche realizzate.

La letteratura più recente riporta una serie di lavori relativi a interventi di modifica delle abitudini alimentari e di stile di vita proposte a pazienti affetti da tumore, con l'obiettivo di valutare specificamente quali siano le metodiche più efficaci per indurre un effettivo cambiamento, tenendo conto della trasferibilità dei metodi in ambito non sperimentale. Anche questa tipologia di lavori si riferisce soprattutto a esperienze condotte nelle donne operate al seno.

Spesso, gli interventi riguardano l'alimentazione e l'attività fisica combinate insieme e, oltre a programmi caratterizzati da contatto intensivo e ripetuto con i pazienti a piccoli gruppi, vengono valutati metodi alternativi (quali contatti telefonici e/postali periodici o l'accesso tramite Inter-

net a strumenti che consentono un approccio interattivo) che vengono proposti come tali o in associazione a interventi più intensivi (Chlebowski 2012, Pekmezi 2012).

Un altro aspetto rilevante è il mantenimento nel tempo delle abitudini acquisite. In una recente revisione sistematica (Spark 2013), di 63 *trial* in donne operate per tumore mammario solo 10 avevano valutato il mantenimento delle abitudini dopo almeno 3 mesi e di questi solo 4 avevano mostrato il mantenimento delle modifiche realizzate.

In conclusione, la ricerca attuale dovrebbe orientarsi sulla valutazione di programmi di modifica dello stile di vita a lungo termine che siano sostenibili e quindi proponibili al più ampio numero di sopravvissuti. Molti degli interventi applicati e valutati a oggi sono stati disegnati con l'obiettivo di testare specifiche ipotesi scientifiche più che per la valutazione della fattibilità degli interventi stessi, che non sempre sono proponibili su ampia scala. Quest'ultimo aspetto appare, invece, particolarmente rilevante nell'ottica di contribuire alla riduzione delle disuguaglianze che esistono anche nella prognosi di queste patologie (Sprague 2001).

Coerenza delle prove della relazione tra stile di vita e prevenzione dei tumori e di altre patologie cronico-degenerative

Un recente rapporto dell’OMS stima che circa 17 milioni di persone muoiano prematuramente ogni anno a causa di malattie cardiovascolari, diabete e tumori. Un obiettivo dell’OMS per il 2015 è di ridurre il *trend* stimato di morte per malattia cronica attraverso la riduzione dei fattori di rischio, determinati in gran parte da uno stile di vita non corretto, che comprende l’abitudine al fumo di sigaretta, l’inattività fisica e una dieta poco salutare (Bauer 2014, Perk 2012, Eckel 2014).

La ricerca clinica ed epidemiologica, indirizzata allo studio dei fattori dello stile di vita che possono modulare il rischio di sviluppare una serie di malattie croniche degenerative e influenzarne la prognosi, ha identificato, oltre al fumo di sigaretta, alcuni fattori di rischio modificabili riconducibili alle abitudini alimentari e all’attività fisica e a condizioni da esse dipendenti quali il sovrappeso e l’obesità (Bauer 2014, Perk 2012, Eckel 2014).

La dieta occidentale è sempre più ricca di grassi e di zuccheri e, parallelamente, si assiste a una significativa riduzione dell’attività fisica. Questo cambiamento dello stile di vita ha determinato una vera e propria pandemia di sovrappeso e obesità non solo nei paesi industrializzati.

L’obesità rappresenta il fattore di rischio principale per le alterazioni metaboliche che portano allo sviluppo del diabete, si associa a un aumento del rischio cardiovascolare e di altre malattie cronico-degenerative come quelle osteoarticolari.

Gli studi clinici hanno dimostrato che esistono misure dietetiche poco costose ed efficaci nella prevenzione e cura delle malattie croniche, come la riduzione del consumo di sale (e del suo contenuto nei cibi preconfezionati), di alcolici, dell’eccesso di calorie, di zuccheri semplici e di grassi saturi e l’aumento di componenti bioattivi con attività antiossidante, antinfiammatoria, probiotica, ipolipemizzante e antipertensiva e quindi potenzialmente efficaci sui meccanismi fisiopatologici implicati nelle malattie degenerative (Fardet 2013).

In Italia, per esempio, il consumo di sodio è circa 3 volte superiore alla quantità raccomandata (Galletti 2014); un minor consumo di sodio e uno maggiore di potassio determinerebbero una riduzione della pressione arteriosa e degli eventi cardiovascolari, quali infarto del miocardio, scompenso cardiaco e ictus (Appel 2011).

Non vi sono risultati univoci sull’efficacia di altri singoli nutrienti, probabilmente per la complessa interazione tra i componenti della dieta e quindi la difficoltà di dimostrare il beneficio di un singolo nutriente: l’ipotesi del beneficio è confortata dai risultati degli studi che hanno valutato un approccio dietetico integrato e in particolare di quelli sulla dieta mediterranea, che si caratterizza per l’elevato consumo di olio d’oliva, pesce, carboidrati complessi e fibre. La dieta mediterranea è stata, infatti, associata a una riduzione della mortalità totale, dell’incidenza di eventi cardiovascolari e di diabete (Koloverou 2014).

La sedentarietà rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio, che spesso si associa all’obesità. L’attività fisica regolare e l’esercizio fisico di tipo aerobico si associano a un minor rischio di even-

ti cardiovascolari nella popolazione generale sana e nei pazienti con fattori di rischio o con malattia cardiovascolare conclamata. Tuttavia, esiste ancora un ampio divario tra ciò che sarebbe necessario e l'attuale adesione a interventi basati sull'attività fisica nella prevenzione primaria e secondaria (Perk 2012, Eckel 2014).

Le attuali linee guida europee per la prevenzione delle malattie cardiovascolari (Perk 2012) pongono l'accento su alcune raccomandazioni dietetiche: ridurre il consumo degli acidi grassi saturi (<10% dell'apporto calorico totale) a favore di quelli insaturi; ridurre il consumo di sale sotto i 5 g/die; consumare 30-45 g di fibre, 200 g di frutta e 200 g di verdura al giorno e pesce 2 volte alla settimana; limitare il consumo di alcool a 2 bicchieri (uomini) o 1 bicchiere al giorno (donne: rispettivamente 20 e 10 g di alcol/dì).

Le recenti linee guida americane (Eckel 2014) danno indicazioni simili, enfatizzando la necessità di limitare il consumo oltre che di sodio, anche di bevande zuccherate, dolci e carne rossa. Per l'aderenza a queste indicazioni, sono inoltre raccomandati *pattern* dietetici specifici che ricalcano la dieta mediterranea.

Per quanto riguarda l'attività fisica, la raccomandazione è quella di svolgere da 2,5 a 5 ore settimanali di attività fisica o di esercizio aerobico di intensità almeno moderata (1-2,5 ore se l'esercizio è più intenso) (Perk 2012, Eckel 2014). I soggetti sedentari dovrebbero essere fortemente incoraggiati a iniziare un programma di esercizio di livello lieve-moderato. L'attività/esercizio aerobico dovrebbe essere eseguito in sedute multiple di almeno 10 minuti distribuiti nell'arco di 4-5 giorni della settimana.

E' evidente come queste raccomandazioni siano coerenti con quelle prodotte per la prevenzione dei tumori. Un obiettivo dell'OMS è di ridurre del 25% la mortalità da malattie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche, tumori e diabete entro il 2025 (definito come "obiettivo 25x25"). Recentemente, è stato calcolato che questo obiettivo possa essere raggiunto quasi completamente andando ad agire su sei fattori di rischio in comune con le maggiori malattie cronico-degenerative e ad alta prevalenza a livello di popolazione, cioè il fumo di tabacco, l'alcol, il consumo di sale, l'obesità, l'elevata pressione sanguigna e l'iperglicemia (Kontis 2014). L'approccio nutrizionale alla prevenzione e al trattamento delle malattie croniche dovrebbe quindi comprendere non solo la prescrizione a livello individuale nei soggetti a rischio, ma anche l'implementazione di strategie sanitarie di popolazione, indirizzate a ridurre l'incidenza dell'obesità e a promuovere l'uso di cibi e bevande salutari (Bauer 2014).

Per lo stesso motivo, dovrebbero essere promosse campagne per il corretto svolgimento di una regolare attività fisica.

L'esistenza di fattori di rischio in comune per le principali patologie croniche, suggerisce l'importanza di un lavoro che integri le competenze di ricercatori e di operatori sanitari di diverse discipline, che identifichi e sviluppi una strategia comune.

E' necessario disporre di prove che questi fattori possano effettivamente essere modificati e sviluppare (e valutare) politiche e programmi che riescano realmente a produrre gli effetti desiderati. In ambito alimentare e di promozione dell'attività fisica, questo è particolarmente importante, dato che le prove sono limitate e sono pochi gli studi controllati le cui metodologie possano essere trasferite nella popolazione generale.

Prove di efficacia degli interventi di contrasto all'obesità

Nel 2007, l'Ufficio regionale per l'Europa dell'OMS ha raccolto in una pubblicazione i documenti prodotti in occasione della Conferenza interministeriale europea sull'azione di contrasto all'obesità tenutasi a Istanbul nel 2006. In questo rapporto, sono descritti le dimensioni del problema, le implicazioni per il settore sanitario e per altri settori, nonché gli interventi necessari per arrestare e invertire la tendenza all'aggravarsi di questo problema, a livello sia di popolazione sia individuale, considerando anche le azioni mirate a soggetti ad alto rischio e il trattamento e l'assistenza ai soggetti obesi. Il Centro nazionale per il controllo e la cura delle malattie (CCM) e la Società italiana di nutrizione umana (SINU) hanno collaborato alla traduzione del documento sintetico.

Per la consultazione di documenti e della Carta europea per il contrasto all'obesità, si rimanda alla pagina di EpiCentro dedicata alla conferenza di Istanbul sull'obesità.

Modifica della dieta

Negli ultimi anni si è acceso un forte dibattito sulla possibilità che una riduzione dei carboidrati nella dieta a favore delle proteine permetta di controllare meglio il peso, rispetto alle più tradizionali diete a elevato contenuto di carboidrati, soprattutto complessi. Gli studi finora presenti in letteratura riguardano prevalentemente l'effetto sulla riduzione di peso. A sostegno di questa ipotesi sono state portate numerose motivazioni, come il maggiore potere saziante delle proteine rispetto agli altri macronutrienti o il maggiore dispendio di energia necessario per metabolizzarle.

Finora, tuttavia, le diete a basso contenuto di carboidrati e alto contenuto di proteine non hanno mostrato un effetto superiore se non a breve termine (Dansinger 2005, Gardner 2007). Alcuni studi suggeriscono piuttosto l'importanza di ridurre il contenuto di grassi nella dieta, principalmente per il loro elevato contenuto calorico unito al basso potere saziante. Tuttavia, secondo una revisione Cochrane di qualche anno fa, non esistono differenze significative nella perdita di peso a lungo termine mediante restrizione calorica, sia che essa sia accompagnata da una riduzione del consumo di grassi sia che non lo sia (Pirozzo 2002).

Un altro aspetto importante, relativamente al controllo del peso corporeo, è il contenuto di fibre, per motivi facilmente intuibili: gli alimenti ricchi di fibra hanno una ridotta densità energetica, favoriscono una maggiore sazietà a parità di quantità ingerita e, quindi, una maggiore aderenza alla dieta prescritta; inoltre, riducono l'assorbimento dei grassi (Pasman 1997).

Come ricordato in precedenza, vi sono alcune prove dell'importanza della riduzione della densità energetica della dieta (kcal/g) al fine di ridurre o controllare il peso corporeo (Ello-Martin 2005) e altre, seppur preliminari, di un possibile effetto positivo di una dieta basata su alimenti a basso indice glicemico. Non ci sono però *trial* con un lungo *follow-up* per quanto riguarda il controllo del peso corporeo.

Secondo un'altra revisione Cochrane, ridurre il carico glicemico della dieta potrebbe essere un meto-

do efficace e semplice per promuovere la perdita di peso e migliorare il quadro lipidico (Thomas 2007). Per confermare questo dato sono però necessari altri studi con un *follow-up* più lungo.

Incremento dell'attività fisica

L'importanza dell'attività fisica per la riduzione e il controllo del peso corporeo è suggerita da diversi studi. In particolare, è stato calcolato che 30 minuti al giorno di attività fisica di moderata intensità sono sufficienti per prevenire l'aumento di peso, mentre sono necessari 60-90 minuti (corrispondenti a circa 35 minuti di attività vigorosa) per evitare di aumentare nuovamente di peso dopo che si è ottenuta una riduzione significativa (Hill 2005).

Anche secondo una revisione Cochrane (Shaw 2006), l'esercizio fisico è un utile supporto per gli interventi volti alla perdita di peso, particolarmente quando associato a un cambiamento dietetico.

Il contesto ambientale

Al lavoro

Alcuni studi suggeriscono un effetto positivo sulla riduzione del peso della combinazione di dieta e attività fisica. Le tecniche rivelatesi efficaci sono: l'educazione alimentare, le prescrizioni dietetiche e di esercizi, le tecniche comportamentali, i materiali di auto-aiuto e gli esercizi di gruppo supervisionati da un esperto (WHO 2007).

A scuola

La prevenzione dell'aumento di peso nei bambini sembra essere più efficace quando gli interventi sono effettuati a scuola, piuttosto che a livello familiare, soprattutto nelle ragazze. Gli effetti sono comunque sempre modesti e non confermati in tutti gli studi (WHO 2007). Gli interventi dovrebbero riguardare insieme l'alimentazione e l'attività fisica ed essere integrati da azioni sui servizi di ristorazione scolastica.

In un importante studio d'intervento randomizzato, effettuato su 3.714 ragazzi (Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health, CATCH), è stato dimostrato che con un approccio multidisciplinare e multisettoriale (modifica dei programmi di educazione fisica, interventi a livello della mensa scolastica, inserimento di lezioni di educazione alla salute nel curriculum scolastico) si è ottenuto un miglioramento dei livelli di attività fisica e della qualità della dieta, persistente anche a distanza di cinque anni (Hoelscher 2004); gli autori sottolineano l'importanza della formazione del personale.

In famiglia

Gli interventi per il mantenimento di un peso appropriato o la prevenzione del sovrappeso o del-

l'obesità rivolti ai bambini di 2-5 anni di età, con il coinvolgimento delle famiglie, hanno mostrato un'efficacia incerta (WHO 2007).

Categorie particolari o a rischio

Obesi e sovrappeso

L'esercizio ha un effetto positivo sulla riduzione del peso nelle persone obese e in sovrappeso. L'esercizio da solo può migliorare la perdita di peso in modo marginale, ma è in grado, combinato con una dieta adeguata, di incrementare sensibilmente il risultato ottenuto (Anderssen 1996). Va considerata e valutata l'attività di *counselling* nutrizionale individuale o a piccoli gruppi per cercare di raggiungere migliori risultati in termini di controllo del peso. Alcune metanalisi recenti riportano effetti modesti a breve termine che diminuiscono con il tempo (Dansinger 2007); ciononostante, anche un lieve miglioramento è un risultato da non sottovalutare a livello di salute pubblica. Importante, inoltre, è il continuo miglioramento delle tecniche utilizzate per modificare le abitudini di vita nella popolazione, in modo da riuscire a mantenere nel tempo i risultati ottenuti.

Donne in menopausa

L'esercizio fisico è uno strumento importante per la diminuzione di peso in post menopausa, ma anche per la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare, per il rinforzo della muscolatura e per migliorare la densità ossea (Asikainen 2004). L'approccio migliore rimane comunque l'associazione dell'esercizio fisico con la dieta.

Prove di efficacia degli interventi per aumentare il consumo di frutta e verdura

Da molto tempo, ormai, il consiglio di aumentare il consumo di frutta e verdura è al centro delle campagne di educazione alimentare nei paesi sviluppati (Subar 1995). L'OMS ha recentemente raccolto tutte le informazioni riguardo alla diffusione e all'efficacia di queste campagne nel mondo sviluppato e in via di sviluppo, con particolare riferimento ai paesi dove i consumi di verdura e frutta sono inferiori alle raccomandazioni (<400-500 g al giorno). Il lavoro commissionato dall'OMS e pubblicato come Background Paper per il Workshop FAO/OMS "Fruit and vegetables for Health" (Kobe 1-3 settembre 2004) (Pomerleau 2005a), oltre a riportare i dettagli delle campagne e degli studi d'intervento, rivolti ad adulti e bambini, è anche servito come base per una vera e propria revisione della letteratura (Pomerleau 2005b). Gli autori hanno analizzato 44 lavori raggruppandoli a seconda che siano stati condotti sulla popolazione generale, nei luoghi di lavoro, in ambito sanitario, su gruppi svantaggiati o su soggetti già affetti da patologia. Gli studi sono tutti riferiti ai paesi sviluppati (soprattutto USA ed Europa). I risultati indicano il tipo d'intervento adottato e la misura osservata dell'effetto dell'intervento. Gli effetti più forti si evidenziano nei soggetti a rischio o già ammalati. Materiale stampato adattato alla tipologia di soggetto (o allo stadio di cambiamento) e informazioni ottenibili per via elettronica adattate alle caratteristiche individuali (*tailored education*), sono risultate valide alternative al *counselling* "faccia-a-faccia" o telefonico.

Dopo la revisione dell'OMS, sono stati pubblicati altri importanti documenti sull'argomento. Snyder, nel 2007, ha raggruppato revisioni della letteratura, ponendo particolare attenzione ai metodi usati dalle campagne di comunicazione sulla salute e al loro impatto sulla conseguente variazione del comportamento alimentare e sullo stile di vita. Le analisi sembrano indicare che le campagne che utilizzano valutazioni dell'attitudine del soggetto riguardo al cambiamento, agli obiettivi da raggiungere e alle attività svolte per migliorare la comunicazione e che pongano l'accento sul contenuto del messaggio e sulla sua presentazione, sono quelle destinate al maggior successo. Una revisione Cochrane (Brunner 2007) riguarda l'efficacia dei consigli dietetici per ridurre il rischio cardiovascolare e si basa su 38 studi, di cui 26 condotti negli USA, volti a ridurre il rischio cardiovascolare negli adulti. I consigli dietetici sono risultati efficaci nell'aumentare il consumo di frutta e verdura di 1,25 porzioni al giorno (IC 95% da 0,7 a 1,81), il consumo di fibra di 5,99 g/dì (IC 95% da 1,12 a 10,86) e di diminuire il consumo di grassi saturi, come percentuale dell'energia totale, del 2,36% (IC 95% da 1,32 a 3,39). Gli autori segnalano, però, che in questo ambito è stata evidenziata una grossa eterogeneità e che queste valutazioni sono soggettive e quindi facilmente soggette a *bias*. L'analisi considera anche misurazioni obiettive, come quella della pressione arteriosa e dell'escrezione urinaria di sodio, entrambe risultate ridotte dopo gli interventi di educazione alimentare. Il limite maggiore degli studi presi in considerazione è il breve periodo di *follow-up* (circa 10 mesi) e restano quindi molti dubbi riguardo agli effetti a lungo termine.

Vanwormer (2006) presenta invece una *best evidence synthesis* sull'efficacia del *counselling* telefonico utilizzato come strumento per migliorare l'efficacia di interventi volti a ridurre il consumo di grassi e aumentare il consumo di frutta e verdura. Nei nove studi analizzati, condotti tra il 2000

e il 2004, la numerosità dei soggetti variava da 56 a 2.970. L'osservazione dei dati evidenzia una maggior efficacia del *counselling* telefonico rispetto alle tecniche tradizionali, perché permette di raggiungere più frequentemente e con costi limitati una più ampia fascia di popolazione. Gli interventi si dimostrano comunque più efficaci nelle donne con tumore o a rischio di una patologia tumorale. Otto dei nove studi presi in considerazione sono stati classificati con un livello di prova A (ovvero “sostanziale beneficio per le persone a rischio”).

Nel programmare interventi di questo tipo, non devono essere trascurati gli aspetti economici; i costi spesso elevati (o in parte almeno percepiti come tali) della frutta, della verdura e prodotti integrali ne limitano i consumi negli strati della popolazione con ridotta disponibilità economica, in particolare nei periodi di crisi in cui vi è una contrazione della spesa anche in campo alimentare.

Prove di efficacia degli interventi per incrementare l'attività fisica

Le prove di letteratura degli effetti benefici dell'attività fisica sulla salute, in particolare nelle patologie cronico degenerative e nell'azione di contrasto all'obesità, sono oramai molto solide e progressivamente è aumentata la consapevolezza dell'importanza di incrementare i livelli di attività fisica nella popolazione generale. Sulla base delle attuali conoscenze sul rapporto tra attività fisica e salute e considerando l'elevata proporzione di soggetti sedentari, si può affermare che gran parte del beneficio dell'incremento nel livello di attività potrebbe essere raggiunto tramite la promozione di attività di intensità moderata, che come tali sono proponibili a soggetti poco allenati e anche a persone anziane. Ulteriori benefici potrebbero essere raggiunti aumentando progressivamente i livelli di attività, tenendo presenti le caratteristiche individuali o di specifici gruppi di popolazione e gli eventuali rischi connessi alle attività più intense. I determinanti della sedentarietà sono molteplici e coinvolgono piani diversi: l'informazione e la promozione a livello individuale non sembrano di per sé sufficienti nel determinare modifiche comportamentali soprattutto a lungo termine, se non sono accompagnati da cambiamenti a livello di comunità.

Questi aspetti sono stati affrontati in una serie di documenti OMS, cui si rimanda per un approfondimento (Global Strategy on diet and physical activity, WHO 2004; Physical activity and health in Europe, WHO 2006; Steps to health. A European frame work to promote physical activity to health, WHO 2007).

Numerose revisioni sistematiche sono state condotte per valutare l'efficacia di studi d'intervento di diversa tipologia: Hillsdon ha valutato, nel 2005, l'efficacia di diversi tipi d'intervento randomizzato condotti in soggetti di almeno 16 anni non affetti da patologie e con almeno 6 mesi di *follow-up*, in confronto con nessun intervento o interventi minimi. Non sono stati considerati interventi condotti su atleti e studenti di discipline sportive. Gli interventi erano caratterizzati da diverse tipologie (*counselling* individuale o a gruppi, somministrazione di materiale di supporto, attività fisica libera o programmi personalizzati, attività di gruppo spontanea o con un supervisore, eccetera) e condotti da diverse figure professionali (medico, infermiere, esperto di attività fisica). Gli esiti erano rappresentati dal livello riferito di attività fisica o, meno frequentemente, da misure di *fitness* cardiorespiratorio. Sono stati considerati anche i possibili eventi avversi. Nel complesso si evidenzia un effetto positivo, anche se modesto, sia del livello di attività riferito sia delle misure di *fitness*, almeno a breve e medio termine, con un effetto maggiore negli studi in cui era prevista la presenza e il supporto di professionisti esperti. La maggior parte degli studi non riporta una frequenza di eventi avversi diversa nei gruppi d'intervento e di controllo. Un limite della maggior parte di questi studi è la mancanza di misure oggettive di cambiamento del livello di attività (tranne che nel caso delle misure di *fitness*). Inoltre, un limite alla validità esterna dei risultati è rappresentata dal fatto che nella maggior parte dei casi gli studi sono stati condotti su volontari particolarmente attenti e motivati al cambiamento. Mancano, inoltre, valutazioni dell'efficacia a lungo termine e analisi dei costi.

Altre revisioni hanno preso in considerazione l'efficacia di particolari tipi di intervento; tra questi va ricordato il documento prodotto dal National Institute for Health and Clinical Excellence

(NICE) del 2006, relativo alle prove di efficacia e alle raccomandazioni su quattro tipologie di interventi: intervento breve nel contesto della medicina di base, piani personalizzati di esercizio fisico, uso di contapassi e interventi di comunità per promuovere il camminare e l'andare in bicicletta. In questo documento si sottolinea che le ultime tre tipologie di intervento dovrebbero essere utilizzate al momento attuale solo all'interno di studi di intervento controllati, disegnati per valutarne l'efficacia.

La Task Force on Community Preventive Services (CDC-USA) ha condotto una serie di revisioni sistematiche su interventi di comunità per aumentare l'attività fisica e raccomanda in particolare:

- interventi di tipo informativo: campagne di informazione per la comunità e messaggi di invito all'utilizzo delle scale;
- interventi di tipo comportamentale e sociale: educazione all'attività fisica nelle scuole, supporto alla creazione di gruppi che svolgono attività fisica insieme, cambiamenti a livello individuale;
- interventi di carattere politico e ambientale di creazione o facilitazione all'accesso a strutture in cui si pratica attività fisica, accompagnati da una specifica informazione (The community guide website).

Una revisione sistematica è stata pubblicata nel 2007 sull'efficacia degli interventi per promuovere il camminare (Ogilvie 2007). Il cammino a passo svelto (a una velocità di circa 5 km/h) determina un dispendio di energia tale da farlo considerare un'attività moderata, corrispondente ai livelli raccomandati. Inoltre, è un'attività semplice ed economica, che non richiede particolari attrezzature ed è consigliabile anche ai soggetti più anziani. In questa revisione sono stati esaminati sia studi randomizzati sia studi non randomizzati e considerati sia il camminare in generale, sia il camminare al posto dell'uso dei mezzi di trasporto. Gli interventi personalizzati o comunque adattati alle esigenze dei soggetti, in persone molto sedentarie o motivate al cambiamento, condotti a livello individuale o di piccolo gruppo, rappresentano, almeno a breve termine, un'efficace strategia d'intervento. Più scarse sono le prove di efficacia degli interventi a livello di istituzioni o comunità più ampie: questo potrebbe rispecchiare la particolare difficoltà nell'implementare cambiamenti su larga scala, ma anche la difficoltà di valutare in modo appropriato questi tipi di programmi. Una revisione pubblicata su JAMA sull'efficacia dell'uso del contapassi sembra indicare un reale beneficio dell'utilizzo di questo strumento sia per quanto riguarda l'incremento dell'attività fisica sia rispetto alla diminuzione dell'indice di massa corporea e della pressione sanguigna (Bravata 2007).

Bibliografia

- Adami HO et al. Primary and secondary prevention in the reduction of cancer morbidity and mortality. *Eur J Cancer* 2001; 37: S118-27.
- Agenzia Regionale per la Sanità (ARS). Piramide Alimentare Toscana.
<http://www.regione.toscana.it/piramide-alimentare-toscana;jsessionid=C39E5645723A5F9ABE8BD0B437AF0B58.web-rt-as01-p1>
- Agnoli C et al. Italian Mediterranean Index and risk of colorectal cancer in the Italian section of the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2013; 132: 1404-11.
- Anderssen SA et al. Improved carbohydrate metabolism after physical training and dietary intervention in individuals with the “atherothrombogenic syndrome”. Oslo Diet and Exercise Study (ODES). A randomized trial. *J Intern Med* 1996; 240: 203-39.
- Appel LJ et al. The importance of population-wide sodium reduction as a means to prevent cardiovascular disease and stroke: a call to action from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1138-43.
- Asikainen TM et al. Exercise for health for early postmenopausal women: a systematic review of randomised controlled trials. *Sports Med* 2004; 34: 753-78.
- Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) e Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). I numeri del cancro in Italia 2013.
http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2013/I_numeri_del_cancro_2013.pdf
- Atkinson FS et al. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care* 2008; 31: 2281-83.
- Augustin LS et al. Glycemic index, glycemic load and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 2004; 112: 446-50.
- Aune D et al. Dietary fructose, carbohydrates, glycemic indices and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol* 2012; 23: 2536-46.
- Ballard-Barbash R et al. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 815-40.
- Bartali B et al. Serum micronutrient concentrations and decline in physical function among older persons. *JAMA* 2008; 299: 308-15.
- Bartali B et al. Protein intake and muscle strength in older persons: does inflammation matter? *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 480-84.
- Bauer UE et al. Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *Lancet* 2014; 384: 45-52.
- Bertram LA et al. Physical activity, additional breast cancer events, and mortality among early-stage breast cancer survivors: findings from the WHEL Study. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 427-35.
- Bertuccio P et al. Dietary patterns and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2013; 24: 1450-58.
- Bingham S et al. Diet and cancer--the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 206-15.
- Bravata DM et al. Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. *JAMA* 2007; 298: 2296-304.
- Brunner EJ et al. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD002128.
- Buck K et al. Estimated enterolignans, lignan-rich foods, and fibre in relation to survival after postmenopausal breast cancer. *Br J Cancer* 2011; 105: 1151-57.

- Caan BJ et al. Soy food consumption and breast cancer prognosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 854-58.
- Cacciari E et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 581-93.
- Celik I et al. Arsenic in drinking water and lung cancer: a systematic review. *Environ Res* 2008; 108: 48-55.
- Chlebowski RT et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1767-76.
- Chlebowski RT. Clinical perspective: influence of modifiable lifestyle factors, body weight, physical activity, and alcohol on breast cancer outcome. *Curr Breast Cancer Rep* 2012; 4: 188-98.
- Choi Y et al. Glycaemic index and glycaemic load in relation to risk of diabetes-related cancers: a meta-analysis. *Br J Nutr* 2012; 108: 1934-47.
- Cole TJ et al. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ* 2007; 335: 194.
- Cole TJ et al. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes* 2012; 7: 284-94.
- Commission of the European Communities. Commission Staff Working Document. Monitoring of Pesticide Residues in Products of Plant Origin in the European Union, Norway, Iceland and Liechtenstein. 2006.
http://ec.europa.eu/food/fvo/specialreports/pesticide_residues/report_2006_en.pdf
- Danaei G; Comparative Risk Assessment collaborating group (cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*. 2005; 366: 1784-93.
- Dansinger ML et al. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 43-53.
- Dansinger ML et al. Meta-analysis: the effect of dietary counseling for weight loss. *Ann Intern Med* 2007; 147: 41-50.
- De Filippo C et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 146991-6.
- Demark-Wahnefried W et al. Riding the crest of the teachable moment: promoting long-term health after the diagnosis of cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5814-30.
- Dong JY et al. Dietary glyceic index, glyceic load, and risk of breast cancer: meta-analysis of prospective cohort studies. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126: 287-94 (a).
- Dong JY et al. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 315-23 (b).
- Eckel RH et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2960-84.
- Edefonti V et al. Nutrient-based dietary patterns and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium. *Ann Oncol* 2012; 23: 1869-80.
- Ello-Martin JA et al. The influence of food portion size and energy density on energy intake: implications for weight management. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: S236-41.
- EpiCentro. Conferenza ministeriale per il contrasto all'obesità, Istanbul 15-17 novembre 2006.
<http://www.epicentro.iss.it/temi/croniche/istanbul-obesita.asp>
- Ewertz M et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 25-31.

- Fardet A et al. Associations between diet-related diseases and impaired physiological mechanisms: a holistic approach based on meta-analyses to identify targets for preventive nutrition. *Nutr Rev* 2013; 71: 643-56.
- Fedirko V et al. Glycemic index, glycemic load, dietary carbohydrate, and dietary fiber intake and risk of liver and biliary tract cancers in Western Europeans. *Ann Oncol* 2013; 24: 543-53.
- Felton JS et al. Human exposure to heterocyclic amine food mutagens/carcinogens: relevance to breast cancer. *Environ Mol Mutagen* 2002; 39: 112-18.
- Ferrari P et al. Dietary fiber intake and risk of hormonal receptor-defined breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97: 344-53.
- Fitó M et al. Olive oil and oxidative stress. *Mol Nutr Food Res*; 51: 1215-24.
- Food and Agriculture Organization (FAO)/World Health Organization (WHO). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. 2003.
http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_916.pdf
- Freedman ND et al. Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. *Int J Cancer* 2008; 122: 2330-36.
- Freisling H et al. Dietary acrylamide intake of adults in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition differs greatly according to geographical region. *Eur J Nutr* 2013; 52: 1369-80.
- Friedman M et al. Review of methods for the reduction of dietary content and toxicity of acrylamide. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 6113-40.
- Galeone C et al. Added sugar, glycemic index and load in colon cancer risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 368-73.
- Galletti F et al; MINISAL-GIRCSI Program Study Group. Excess dietary sodium and inadequate potassium intake by hypertensive patients in Italy: results of the MINISAL-SIIA study program. *J Hypertens* 2014; 32: 48-56.
- Gallicchio L et al. Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88: 372-83.
- Gardner CD et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA.* 2007; 297: 969-77.
- Giacchi MV et al. Stili di vita e salute dei giovani in età scolare. 3° Rapporto sui dati toscani dello studio Hbsc 2009-2010. Regione Toscana, 2010.
http://www.hbsc.unito.it/it/images/pdf/hbsc/report_toscana_2010.pdf
- Gnagnarella P et al. Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1793-801.
- González CA et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 345-54.
- Hill JO et al. Role of physical activity in preventing and treating obesity. *J Appl Physiol* (1985). 2005; 99: 765-70.
- Hillsdon M et al. Interventions for promoting physical activity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 1: CD003180.
- Hoelscher DM et al. School-based health education programs can be maintained over time: results from the CATCH Institutionalization study. *Prev Med* 2004; 38: 594-606.
- Hogervorst JG et al. A prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of endometrial, ovarian, and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2304-13.
- Hoggart C et al. A risk model for lung cancer incidence. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5: 834-46.

- Hu J et al; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Glycemic index, glycemic load and cancer risk. *Ann Oncol* 2013; 24: 245-51.
- Inoue M et al. Attributable causes of cancer in Japan in 2005--systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan. *Ann Oncol* 2012; 23: 1362-69.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. IARC Handbook of Cancer Prevention Volume 6: Weight Control and Physical Activity. 2002: Lyon, France.
<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook6/>
- Irwin ML et al. Physical activity and survival in postmenopausal women with breast cancer: results from the women's health initiative. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 522-29.
- Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN). Linee guida per una sana alimentazione italiana. Roma, 2003.
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_652_allegato.pdf
- Jakszyn P et al. Dietary intake of heme iron and risk of gastric cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Int J Cancer* 2012; 130: 2654-63.
- Jemal A et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1893-907.
- Kampman E et al. Impact of Diet, Body Mass Index, and Physical Activity on Cancer Survival. *Curr Nutr Rep* 2012; 1: 30-36.
- Keimling M et al. The association between physical activity and bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2014; 110: 1862-70.
- Koloverou E et al. The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants. *Metabolism* 2014; 63: 903-11.
- Kontis V et al. Contribution of six risk factors to achieving the 25x25 non-communicable disease mortality reduction target: a modelling study. *Lancet* 2014; 384: 427-37.
- La sorveglianza PASSI. Progressi delle aziende sanitarie per la salute in Italia.
<http://www.epicentro.iss.it/passi/>
- La sorveglianza PASSI d'argento. La qualità della vita vista dalle persone con 65 anni e più.
<http://www.epicentro.iss.it/passi-argento/>
- La sorveglianza PASSI d'argento. La qualità della vita vista dalle persone con 65 anni e più. Salute e Invecchiamento Attivo in Toscana. Indagine 2012-2013.
https://www.ars.toscana.it/files/aree_intervento/salute_di_anziani/dati_statistiche/REPORT_PDA_2013.pdf
- Lazzeri G et al (a cura di). Okkio alla Salute. Risultati dell'indagine 2012. Regione Toscana.
<http://www.epicentro.iss.it/okkioallasalute/reportregionali2012/Toscana.pdf>
- Li B et al. Intake of vegetables and fruit and risk of esophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr* 2014; 53: 1511-21.
- Linos E et al. Diet and breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2007; 9: 31-41.
- Liu J et al. Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer* 2013; 133: 473-85.
- Lunet N et al. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16: 312-27.
- Masala G et al. The Florence city sample: dietary and life-style habits of a representative sample of adult residents. a comparison with the EPIC-Florence volunteers. *Tumori* 2003; 89: 636-45.
- Masala G 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: 406-15.

- Masala G et al. Fruit and vegetables consumption and breast cancer risk: the EPIC Italy study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 1127-36.
- McCormack VA et al. Today's lifestyles, tomorrow's cancers: trends in lifestyle risk factors for cancer in low- and middle-income countries. *Ann Oncol* 2011; 22: 2349-57.
- McTiernan A et al. Weight, physical activity, diet, and prognosis in breast and gynecologic cancers. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4074-80.
- Ministero della Salute. Dipartimento della sanità pubblica veterinaria, della sicurezza alimentare e degli organi collegiali per la tutela della salute. Direzione generale per l'igiene degli alimenti e la nutrizione. Controllo ufficiale sui residui di prodotti fitosanitari negli alimenti di origine vegetale. Risultati in Italia per l'anno 2010.
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1771_allegato.pdf
- Molino-Lova R et al; Mugello Study Working Group. The Mugello study, a survey of nonagenarians living in Tuscany: design, methods and participants' general characteristics. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 4745-49.
- Nagle CM et al; Australian National Endometrial Cancer Study Group; Australian Ovarian Cancer Study Group. Glycemic index, glycemic load and endometrial cancer risk: results from the Australian National Endometrial Cancer study and an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2013; 52: 705-15.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Four commonly used methods to increase physical activity. 2013.
<http://www.nice.org.uk/guidance/ph2/resources/guidance-four-commonly-used-methods-to-increase-physical-activity-pdf>
- Nimptsch K et al. Dietary glycemic index, glycemic load, insulin index, fiber and whole-grain intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 51-61.
- Ogilvie D et al; Scottish Physical Activity Research Collaboration. Interventions to promote walking: systematic review. *BMJ* 2007; 334: 1204.
- Pala V 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: 2712-19.
- Palli D et al. Serum levels of ochratoxin A in healthy adults in Tuscany: correlation with individual characteristics and between repeat measurements. *Cancer Epidemiol Biomarkers Pre.* 1999; 8: 265-69.
- Palli D et al; EPIC-Italy. A molecular epidemiology project on diet and cancer: the EPIC-Italy Prospective Study. Design and baseline characteristics of participants. *Tumori* 2003; 89: 586-93.
- Palli D et al. CagA+ *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk in the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer* 2007; 120: 859-67.
- Parekh N et al. Obesity in cancer survival. *Annu Rev Nutr* 2012; 32: 311-42.
- Park S et al. Population-attributable causes of cancer in Korea: obesity and physical inactivity. *PLoS One* 2014; 9: e90871.
- Pasman WJ et al. Effect of one week of fibre supplementation on hunger and satiety ratings and energy intake. *Appetite* 1997; 29: 77-87.
- Pekmezi D et al. Enhancing Exercise Adherence for the Breast Cancer Survivors. *ACSMs Health Fit J* 2012; 16: 8-13.
- Perk J et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.
- Petracci E et al. Risk factor modification and projections of absolute breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1037-48.

- Pirozzo S et al. Advice on low-fat diets for obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2): CD003640.
- Pomerleau J et al. Effectiveness of interventions and programmes promoting fruit and vegetable intake. 2005 (a).
http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/#%26v_promotion_effectiveness.pdf
- Pomerleau J et al. Interventions designed to increase adult fruit and vegetable intake can be effective: a systematic review of the literature. *J Nutr* 2005; 135: 2486-95. (b)
- Prentice RL et al. Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1534-43.
- Protani M et al. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 627-35.
- Razzanelli M (a cura di). Salute e invecchiamento attivo in Toscana. Risultati della sorveglianza della popolazione con 65 anni e più "PASSI d'Argento". Indagine 2012-2013.
https://www.ars.toscana.it/files/aree_intervento/salute_di_anziani/dati_statistiche/REPORT_PDA_2013.pdf
- Saieva C et al. Twenty-four-hour urinary excretion of ten pesticide metabolites in healthy adults in two different areas of Italy (Florence and Ragusa). *Sci Total Environ* 2004; 332: 71-80.
- Salvini S et al. Daily consumption of a high-phenol extra-virgin olive oil reduces oxidative DNA damage in postmenopausal women. *Br J Nutr* 2006; 95: 742-51.
- Schmitz KH et al. Impact of obesity on cancer survivorship and the potential relevance of race and ethnicity. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1344-54.
- Schottenfeld D et al. Current perspective on the global and United States cancer burden attributable to lifestyle and environmental risk factors. *Annu Rev Public Health* 2013; 34: 97-117.
- Shaw K et al. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4): CD003817.
- Sieri S et al. Dietary patterns and risk of breast cancer in the ORDET cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13: 567-72.
- Sieri S et al. Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1304-12.
- Sieri S 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: 640-47.
- Sieri S et al. Dietary glycemic load and glycemic index and risk of cerebrovascular disease in the EPICOR cohort. *PLoS One* 2013; 8: e62625. (a)
- Sieri S et al. High glycemic diet and breast cancer occurrence in the Italian EPIC cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 628-34. (b)
- Sieri S et al. Dietary fat intake and development of specific breast cancer subtypes. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(5). pii: dju068. doi: 10.1093/jnci/dju068.
- Snyder LB. Health communication campaigns and their impact on behavior. *J Nutr Educ Behav* 2007; 39: S32-40.
- Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU). Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. Revisione 2012.
http://www.sinu.it/documenti/20121016_LARN_bologna_sintesi_prefinale.pdf
- Sofi F et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1344.
- Spark LC et al. Physical activity and/or dietary interventions in breast cancer survivors: a systematic review of the maintenance of outcomes. *J Cancer Surviv* 2013; 7: 74-82.
- Sprague BL et al. Socioeconomic status and survival after an invasive breast cancer diagnosis. *Cancer* 2011; 117: 1542-51.
- Subar AF et al. Fruit and vegetable intake in the United States: the baseline survey of the Five A Day for Better Health Program. *Am J Health Promot* 1995; 9: 352-60.

- Tang NP et al. Flavonoids intake and risk of lung cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39: 352-59.
- Thomas DE et al. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD005105.
- Vanwormer JJ et al. Telephone-based counseling improves dietary fat, fruit, and vegetable consumption: a best-evidence synthesis. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 1434-44.
- Ventura L et al. Estimates of cancer burden in Tuscany. *Tumori* 2013; 99: 334-41.
- Vineis P et al. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet* 2014; 383: 549-57.
- Voller F (a cura di). Comportamenti a rischio e stili di vita dei giovani toscani: i risultati delle indagini EDIT 2005 - 2008 - 2011. Collana dei Documenti Ars, n° 64, 2011.
http://www.epicentro.iss.it/regioni/toscana/pdf/Documento_ARS_64.pdf
- von Ruesten A et al. Trend in obesity prevalence in European adult cohort populations during follow-up since 1996 and their predictions to 2015. *PLoS One* 2011; 6: e27455.
- Vrieling A et al. The role of body mass index, physical activity, and diet in colorectal cancer recurrence and survival: a review of the literature. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 471-90.
- Wang JB et al. Attributable causes of cancer in China. *Ann Oncol* 2012; 23: 2983-89.
- Wilson KM et al. Acrylamide exposure measured by food frequency questionnaire and hemoglobin adduct levels and prostate cancer risk in the Cancer of the Prostate in Sweden Study. *Int J Cancer* 2009; 124: 2384-90.
- World Cancer Research Fund International. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Breast Cancer Survivors. 2014.
www.wcrf.org/sites/default/files/Breast-Cancer-Survivors-2014-Report.pdf
- World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR). Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Prostate Cancer. 2014.
<http://www.wcrf.org/sites/default/files/Prostate-Cancer-2014-Report.pdf>
- World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR). Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Breast Cancer. 2010.
http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/cu/cu_breast_cancer_report_2008_summary.pdf
- World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR). Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. 2011.
http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/cu/Colorectal-Cancer-2011-Report.pdf
- World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR). Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Endometrial Cancer. 2013.
http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/cu/Endometrial-Cancer-2013-Report.pdf
- World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR). Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Ovarian Cancer. 2014.
<http://www.aicr.org/continuous-update-project/reports/ovarian-cancer-2014-report.pdf>
- World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR). Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Pancreatic Cancer. 2012.

- http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/cu/Pancreatic-Cancer-2012-Report.pdf
- World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR). Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. 2007.
<http://www.dietandcancerreport.org/?p=ER>
- World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR). Policy and Action for Cancer Prevention. Food, Nutrition, and Physical Activity: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2009.
http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/Policy_Report.pdf
- World Health Organization (WHO). A global strategy on diet, physical activity and health. 2004.
http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_english_web.pdf?ua=1
- World Health Organization (WHO). Global Action Plan for the Prevention and Control of noncommunicable diseases 2013-20.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf
- World Health Organization (WHO). La sfida dell'obesità nella Regione europea dell'OMS e le strategie di risposta. 2007.
<http://www.sinu.it/documenti/OMS%20La%20sfida%20dell'Obesita%C3%A0%20e%20le%20Strategie%20di%20Risposta%20CCM%20SINU.pdf>
- World Health Organization (WHO). Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weightfor-height and body mass index-for-age: methods and development.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43413/1/924154693X_eng.pdf
- World Health Organization (WHO). Physical activity and health in Europe: evidence for action.
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/87545/E89490.pdf
- World Health Organization (WHO). Steps to health. A European Framework to promote physical activity to health. 2007.
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/101684/E90191.pdf
- Wu QJ, Yang Y, Wang J, Han LH, Xiang YB. Cruciferous vegetable consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci.* 2013 Aug;104(8):1067-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23679348>
- Yang WS et al. Soy intake is associated with lower lung cancer risk: results from a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1575-83.
- Yang T et al. The role of tomato products and lycopene in the prevention of gastric cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Med Hypotheses* 2013; 80: 383-88.
- Zhou Y et al. Consumption of large amounts of Allium vegetables reduces risk for gastric cancer in a meta-analysis. *Gastroenterology* 2011; 141: 80-89.
- Zhu H et al. Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *PLoS One* 2013; 8: e70955.

Siti

- Agenzia nazionale per la sicurezza alimentare. <http://www.siafoggia.it/>
- Agenzia regionale di sanità della Toscana (ARS). <https://www.ars.toscana.it/it/>
- Agenzia regionale per lo sviluppo e l'innovazione nel settore agricolo forestale (ARSIA).
<http://www.arsia.toscana.it/>
- American Institute for Cancer Research (AICR). <http://www.aicr.org/>
- Associazione italiana per la ricerca sul cancro (AIRC). <http://www.airc.it/>

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://www.cdc.gov/>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Community Preventive Services Task Force. Community Guide Systematic Review: Increasing Physical Activity. 2008. <http://www.thecommunityguide.org/pa/index.html>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Division of Nutrition, Physical Activity, and Obesity. <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpao/index.html>
- Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM). <http://www.ccm-network.it/home.html>
- Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health (CATCH). <http://www.childtrends.org/?programs=child-and-adolescent-trial-for-cardiovascular-health-catch>
- Codice europeo contro il cancro, Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro. <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/>
- Continuous Update Project (CUP). <http://www.dietandcancerreport.org/cup/>
- Epidemiologia dei determinanti dell'infortunistica stradale in Toscana (EDIT). <https://www.ars.toscana.it/it/edit.html>
- European Commission. The Drinking Water Directive. http://ec.europa.eu/environment/water/water-drink/legislation_en.html
- European Food Safety Authority (EFSA). <http://www.efsa.europa.eu/it/>
- European Food Safety Authority (EFSA). Gruppo di esperti scientifici sui contaminanti nella catena alimentare (CONTAM) <http://www.efsa.europa.eu/it/panels/contam.htm>
- European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). <http://epic.iarc.fr/>
- Food and Agriculture Organization (FAO) of the United Nations. <http://www.fao.org/home/en/>
- Guadagnare Salute. <http://www.guadagnaresalute.it/>
- Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC). <http://www.hbsc.org/>
- Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC) - Italia. <http://www.hbsc.unito.it/it/>
- International Agency for Research on Cancer (IARC). <http://www.iarc.fr/>
- Istituto nazionale di statistica (ISTAT). <http://www.istat.it/it/>
- Istituto nazionale di statistica (ISTAT). Multiscopo sulle famiglie: aspetti della vita quotidiana. <http://siqua.istat.it/SIQual/visualizza.do?id=0058000>
- Lega Italiana per la lotta contro i tumori (LILT). <http://www.legatumori.it/>
- Okkio alla salute. Promozione della salute e della crescita sana nei bambini della scuola primaria. <https://www.okkioallasalute.it/>
- Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)/World Health Organization (WHO). <http://www.who.int/en/>
- Sistema nazionale linee guida (SNLG). <http://www.snlg-iss.it/>
- The Diet Obesity and Genes (Diogenes) project. <http://www.diogenes-eu.org/>
- The InCHIANTI Study. <http://inchantistudy.net/wp/>
- The University of Sidney. The glycemix index. <http://www.glycemixindex.com/>
- World Health Organization (WHO) Europe. Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/activities/monitoring-and-surveillance/who-european-childhood-obesity-surveillance-initiative-cosi>
- WHO, Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs n http://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/
- World Cancer Research Fund (WCRF). <http://www.wcrf.org/>