

Linee Guida

Prevenzione dei Tumori

Alimentazione, obesità e attività fisica

Giovanna Masala (coordinatore)

Saverio Caini, Ilaria Ermini, Domenico Palli

SC Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale, Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO), Firenze

Francesco Cipriani, Nadia Olimpi

Agenzia Regionale di Sanità Toscana, Firenze

Daniela Massi

Dipartimento di Patologia Umana e Oncologia, Università di Firenze

Lorenzo Ghiadoni

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Emanuela Balocchini

Settore Igiene Pubblica, Regione Toscana

David Coletta

Medico di Medicina Generale, Empoli

Eugenio Pattarino

Medico di Medicina Generale, Firenze

Andrea Salvetti

Medico di Medicina Generale, Grosseto

Indice

1.Introduzione	1
2.Fonti delle evidenze scientifiche e stato del dibattito	3
2.1 Raccomandazioni e linee guida	4
2.2 Le fonti di informazione sulle abitudini alimentari e sullo stile di vita in toscana	7
2.3 Prove di evidenza	11
2.3.1 Colon-retto	11
2.3.2 Stomaco	12
2.3.3 Esofago	13
2.3.4 Cavo orale, faringe, laringe	14
2.3.5 Fegato	14
2.3.6 Pancreas	14
2.3.7 Polmone	15
2.3.8 Mammella	16
2.3.9 Endometrio, ovaio e cervice uterina	16
2.3.10 Prostata	17
2.3.11 Altri tumori	17
3. Questioni aperte	18
3.1 Grassi	19
3.2 Microbiota	19
3.3 Carboidrati, indice glicemico e carico glicemico	20
3.4 Periodo di esposizione	22
3.5 Miscellanea	22
4. Contenuto delle linee guida	25
4.1 Mantenere il peso nei limiti della normalità	25
4.2 Fare attività fisica tutti i giorni e ridurre i comportamenti sedentari	25
4.3 Ridurre il consumo di alimenti e bevande ad alta densità energetica	26
4.4 Consumare soprattutto alimenti di origine vegetale	27

4.5 Alimenti animali: ridurre il consumo di carni rosse e in particolare di salumi	27
4.6 Limitare il consumo di bevande alcoliche	27
4.7 Altri consigli	28
4.7.1 Conservazione degli alimenti e consumo di sale	28
4.7.2 Integratori	28
4.7.3 Allattamento al seno	29
4.7.4 Per le persone che hanno avuto un tumore	29
5. Appendice	30
5.1 Interventi di modifica dello stile di vita in pazienti sopravvissuti al tumore	30
5.1.1 Controllo del peso	31
5.1.2 Attività fisica	31
5.1.3 Alimentazione	32
5.1.4 Stile di vita e prognosi in altri tumori	33
5.1.5 Quali interventi	33
5.2 Coerenza tra le evidenze legate allo stile di vita per la prevenzione dei tumori e di una serie di altre patologie cronico-degenerative	34
5.3 Prove di efficacia degli interventi di contrasto all'obesità	36
5.3.1 Modifica della dieta	37
5.3.2 Incremento dell'attività fisica	37
5.3.3 Il contesto ambientale	38
5.3.4 Categorie particolari a rischio	38
5.4 Prove di efficacia degli interventi per aumentare il consumo di frutta e verdura	39
5.5 Prove di efficacia degli interventi per incrementare l'attività fisica	40
Tabelle	44
Tabella 1: Alimentazione, attività fisica, peso corporeo e rischio di tumore. Associazioni convincenti e probabili	44
Tabella 2: Indice di massa corporea (IMC)	46
Tabella 3: Esempi di attività ricreativa di diversa intensità	47

1.INTRODUZIONE

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% ed 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 di incremento demografico, condurrà verosimilmente nei prossimi anni a un aumento a livello globale dell'incidenza della patologia neoplastica, e in particolare ad un aumento (sia complessivo che percentuale) dei tumori attribuibili allo stile di vita [**Jemal 2010, McCormack 2011**].

Nel 2002, l'Agencia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) [**IARC website**] 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 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) [**OMS website**], le frazioni attribuibili di rischio di morte per tumore per la popolazione mondiale in generale, oltre che per i paesi a elevato, basso e medio reddito. 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 eccessivo, mentre il 27% delle morti per carcinoma della mammella (42.000 donne) è attribuibile a peso eccessivo, 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, sommati 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 [**WCRF website**], nel suo report “Policy and Action for Cancer Prevention” del 2009 ha stimato che il 25% di tutti i tumori potrebbe essere prevenuto, nei paesi con stile di vita di tipo occidentale, mediante 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 del proprio 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 ad esempio le malattie cardiovascolari [**Vineis 2014**].

Obiettivi delle linee 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.

2.FONTI DELLE EVIDENZE SCIENTIFICHE E STATO DEL DIBATTITO

Nel Novembre 2007 è stato pubblicato il rapporto congiunto del World Cancer Research Fund (WCRF) e dell'American Institute for Cancer Research (AICR) [[AICR website](#)], intitolato “[Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective](#)” [WCRF, 2007]. WCRF e AICR hanno riunito un gruppo di lavoro internazionale che ha espresso una valutazione del grado di evidenza della relazione tra una serie di alimenti, l'obesità e l'attività fisica e i tumori più frequenti. 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 quindi 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 diversi tipi di studi epidemiologici (da quelli descrittivi agli studi 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 evidenza 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'esistenza di una relazione dose-risposta e, infine, la plausibilità biologica dell'associazione. In sintesi, il *panel* ha classificato le evidenze disponibili in quattro livelli: “convincenti”, “probabili”, “limitate” e in un quarto livello che raccoglie gli effetti per i quali l'evidenza di associazione con il tumore è altamente “improbabile”. Le evidenze convincenti e probabili sono alla base delle raccomandazioni. 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 del WCRF. Da questa revisione, il controllo del peso corporeo emerge come principale raccomandazione. Questo obiettivo può essere raggiunto sia attraverso l'aumento dell'attività fisica, che 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 che conservate.

L'attività di valutazione delle evidenze tramite la metodologia delle revisioni sistematiche e la valutazione dei risultati di queste da parte di un panel di esperti indipendente continua con il Continuous Update Project (CUP) [**CUP website**] che periodicamente aggiorna i dati relativi a singole sedi tumorali

Nel capitolo 2.3 “Prove di evidenza”, riportiamo le evidenze scientifiche emerse per le principali sedi tumorali.

2.1 Raccomandazioni e linee guida

Oltre al Rapporto del WCRF indichiamo 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 2014 [**Codice Europeo contro il Cancro, website**]. Il Codice contiene dodici punti di cui in 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 sana (preferire cereali integrali, legumi, verdura e frutta, limitare i cibi ad alto contenuto calorico, cioè ricchi di zuccheri o grassi, e le carni rosse ed evitare le bevande zuccherate), e 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 [**FAO website**] e dall’OMS di esaminare la letteratura scientifica e di produrre raccomandazioni su dieta, nutrizione e attività fisica in relazione alla prevenzione della malattie cronic-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 nostra popolazione, la contaminazione degli alimenti da aflatossine e il consumo di alcuni cibi salati cinesi [**FAO-WHO 2003**].
- Il Global action plan for the prevention and control of non communicable disease 2013-2020 dell’OMS [**Global action plan**], si propone di ridurre morbosità e mortalità delle malattie croniche tramite un approccio che tenga conto degli aspetti di equità, promuovendo azioni nelle diverse fasi della vita (life-course approach) azioni multisettoriali e che coinvolgano anche 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 dannoso di alcol, la riduzione della sedentarietà e la promozione della attività fisica e la promozione di una dieta sana. A questo proposito sono fornite alcune indicazioni specifiche riguardanti in particolare 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 ad elevata densità energetica

- In Italia esistono documenti volti ad indirizzare i consumi della popolazione. Le Linee Guida per una sana alimentazione Italiana [INRAN 2003] prodotte nel 2003 dall'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN, oggi Centro di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, CRA-NUT) insieme ai LARN - Livelli di Assunzione Raccomandati di Energia e Nutrienti, per la popolazione Italiana [SINU 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) [ARSIA website], in collaborazione con l'Agenzia Regionale per la Sanità (ARS) [ARS website], ha sviluppato la Piramide Alimentare Toscana [Piramide alimentare], ovvero 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) [EFSA website], istituita dal regolamento n. 178/2002 del Parlamento Europeo e del Consiglio (che stabilisce i principi ed i requisiti generali della legislazione alimentare), con sede a Parma. 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 [SIA website] 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, ricordiamo i CDC - Centers for Disease Control di Atlanta (USA) [CDC website]. La divisione Cancer Prevention and Control ha una sezione specifica in cui 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 [**linee guida CDC website**].

- A livello italiano, il programma Guadagnare Salute [**Guadagnare Salute website**], approvato dal Governo con il DPCM del 4 maggio 2007, in accordo con le Regioni e le Pubbliche Amministrazioni, indica strategie intersettoriali 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) [**CCM website**] promuove questo programma attraverso una serie di progetti, coerenti con le aree di 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 e d evitabile delle malattie croniche non trasmissibili tra gli obiettivi specifici vengono indicati l'aumento del consumo di frutta e verdura, la riduzione del consumo eccessivo di sale e l'aumento dell'attività fisica da sviluppare nell'ambito di programmi in ambito scolastico, nell'ambiente di lavoro e in ambito di comunità nella popolazione generale.
- Il Consiglio Sanitario Regionale elabora, con la collaborazione dei professionisti del Sistema Sanitario Regionale, raccomandazioni di comportamento clinico basate sugli studi scientifici più aggiornati in conformità con il metodo del Sistema Nazionale Linee Guida [**SNLG website**]. Il progetto Linee Guida riguarda anche aspetti di prevenzione oncologica tra cui le linee guida dedicate a alimentazione, obesità e attività fisica pubblicate nel 2010 di cui questo testo rappresenta il primo aggiornamento
- Per quanto riguarda documentazione prodotta da associazioni no profit segnaliamo che la Lega Italiana per la Lotta ai Tumori (LILT) [**LILT website**] 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, ai principali fattori di rischio e ai tumori più diffusi. Informazioni e opuscoli su specifici temi di prevenzione primaria relativi ad alimentazione e attività fisica possono essere reperiti anche nel sito dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC) [**AIRC website**] nella sezione "Fai prevenzione".

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

Per poter comprendere come agire sulle abitudini alimentari e monitorare nel tempo gli eventuali cambiamenti, sono di fondamentale importanza gli studi trasversali ed i cosiddetti progetti di sorveglianza epidemiologica, che forniscono informazioni a livello locale, regionale o nazionale. Per quanto riguarda informazioni su alimentazione e stile di vita in Toscana ricordiamo:

- le Indagini Multiscopo sulle famiglie dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) [**ISTAT website**]: “Aspetti della vita quotidiana” [**Aspetti vita quotidiana website**]. 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) [**HBSC website**]. La Toscana ha partecipato, nel 2003/2004, 2005/2006 e 2009/2010, allo studio multicentrico internazionale svolto in collaborazione con l'Ufficio Regionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per l'Europa [**HBSC Italia website**]. 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 diversi all'interno della Regione Europea dell'OMS e nel Nord America. Sono state raccolte informazioni sullo stile di vita, tra cui abitudini alimentari e attività fisica, oltre a 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 di intervento.
- Lo studio Progressi delle aziende sanitarie per la salute in Italia: la sorveglianza PASSI [**PASSI website**]: 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 in 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 [**PASSI d'argento website**]: finalizzato alla raccolta e all'utilizzazione di indicatori utili per stimare lo stato di salute della popolazione italiana con 65 anni e più ed a contribuire alla valutazione delle politiche di invecchiamento attivo, 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, ad 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 [**OKkio website**], 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) [**COSI website**], con il coordinamento del CNEPS-ISS, volto ad acquisire informazioni dirette su alcuni parametri antropometrici, abitudini alimentari, attività fisica e le attività scolastiche favorevoli la 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) [**EDIT website**], 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 autoriferite sul peso e sull'altezza, sull'attività sportiva, sul consumo di bevande alcoliche ed alcune domande sul comportamento alimentare.

Queste indagini, anche se hanno alcune limitazioni (le misure antropometriche in genere sono auto-riferite, sono indagati solo alcuni aspetti della dieta e in modo poco dettagliato), aiutano comunque a fornire un'immagine della realtà della nostra Regione.

I dati ISTAT offrono alcune informazioni interessanti, ad esempio sul consumo delle carni. In confronto con il resto dell'Italia il consumo di carni risulta più elevato in Toscana. Nel 2012, l'89% degli intervistati riferisce di consumare almeno qualche volta alla settimana le carni bianche, il 73,5% le carni bovine ed il 55% le carni suine con la stessa frequenza. Il pesce risulta meno consumato (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 di frutta e verdura al giorno, il valore raccomandato, mentre il 67,5%

dichiara di consumarne tra 2 e 4 porzioni al giorno.

I dati Istat, disponibili dalla metà degli anni '90, aiutano, inoltre, nel comprendere i cambiamenti temporali delle frequenze di consumo degli alimenti. Negli anni della recessione economica, in Toscana come in Italia, emerge una tendenza alla riduzione della frequenza di consumo di carne bovina, pane, pasta, riso, latte, frutta e pesce, accompagnata da una ripresa dei consumi di carni bianche e uova, modifiche da monitorare e verificare nel tempo. Preoccupante, 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 ed 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 ed 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, dove 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 assunzioni di grandi quantità in un'unica occasione, seguendo modelli già presenti in altri paesi europei [**Voller 2011**].

I dati ISTAT ci 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 auto riferite, si suppone che queste informazioni siano una sottostima delle misure reali. 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, ed il 6,9% obeso, valori, inferiori rispetto alla media nazionale; le prevalenze, fortunatamente, tendono a scendere nella fascia di età adolescenziale [**Lazzeri 2012, Giacchi 2010, Voller 2011**]. Negli anziani, il 41% risulta in sovrappeso ed il 12% obeso [**Razzanelli 2013**].

Per quanto riguarda invece la valutazione della relazione tra alimentazione, obesità, attività fisica e tumori, vogliamo ricordare che in Toscana, dall'inizio degli anni 1990, è in corso lo studio europeo European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) [**website EPIC**]. Questo studio ha arruolato oltre 500.000 adulti sani in 10 paesi europei, inclusa l'Italia, ed ha raccolto per ciascuno dei soggetti arruolati informazioni individuali sull'alimentazione e sullo stile di vita (tra cui il fumo e l'attività fisica), oltre ad un campione di sangue e ad 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 di interesse, in particolare i tumori e le principali malattie cronico-degenerative e per studiarne l'associazione con le abitudini alimentari e di vita definite

all'arruolamento. I risultati delle analisi condotte ad 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 ed 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 segnaliamo un 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 mostrato che consumare molte verdure in particolare a foglia riduce il rischio di sviluppare questo tumore [Masala 2012] mentre consumare cibi ricchi di zuccheri semplici e alimenti raffinati lo aumenta [Sieri 2013b]. Uno studio sui determinanti del tumore del colon retto ha poi evidenziato una riduzione del rischio di sviluppare questo tumore nei soggetti che avevano un profilo alimentare di tipo mediterraneo [Agnoli 2013]. Nell'ambito della coorte fiorentina è stato inoltre stimato tramite la applicazione di un modello di predizione individuale del rischio di sviluppare un tumore mammario l'effetto dell'applicazione 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 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 temporali dei pattern dietetici e del peso corporeo nel tempo. I determinanti delle variazioni sono oggetto di un progetto europeo Diet Obesity and Genes (Diogenes) [Diogenes website]. 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 stessa prevalenza al 2015 suggeriscono per la popolazione fiorentina un ulteriore aumento fino al 20% nei due sessi. In uno scenario più negativo le stime arrivano intorno al 26-27% [von Ruesten 2011].

Utilizzando gli stessi strumenti sviluppati per lo studio EPIC sono in corso, nella Regione Toscana, alcuni studi utili a fornire una mappatura delle abitudini alimentari locali, tra cui una rilevazione nel Casentino (AR), ed altre a Prato e Viareggio (LU). Lo studio prospettico InCHIANTI [InCHIANTI website], 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].

2.3 Prove di evidenza

La ricerca sui determinanti dei tumori legati all'alimentazione, al controllo del peso corporeo e all'attività fisica è proseguita intensamente durante il quadriennio trascorso dalla pubblicazione delle linee guida ad opera del Consiglio Sanitario Regionale nell'agosto del 2010. Queste prendevano 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 risulta circa il doppio di 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 ed 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 presenteremo un aggiornamento delle evidenze scientifiche disponibili per le più importanti sedi tumorali, basandoci sia sugli aggiornamenti pubblicati dal WCRF, quando disponibili, sia sui dati esistenti in letteratura.

2.3.1 Colon-retto

Il WCRF ha aggiornato i dati di evidenza riguardo ai fattori di rischio del colon retto nel 2011, basandosi su oltre 600 articoli osservazionali e di 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'evidenza dell'effetto protettivo del consumo di fibra alimentare nei confronti del tumore del colon-retto. I meccanismi alla base di questo effetto sono probabilmente molteplici: fra questi possiamo citare 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, e 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 appare invece convincente. Diverse meta-analisi hanno mostrato un aumento di rischio fra il 20% e il 40% all'aumentare dei consumi giornalieri 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 lunga catena) legata al consumo di **pesce**, ma i dati disponibili non permettono di trarre conclusioni definitive.

Il **latte** ha un probabile effetto protettivo per il tumore del colon-retto, che è 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 che neoplastiche. Anche l'uso di supplementi alimentari contenenti calcio hanno un probabile ruolo protettivo nei confronti di questo tumore.

Infine, la riduzione del rischio associata all'incremento dell'**attività fisica** è classificata come convincente, mentre valori elevati di **peso corporeo** e di **adiposità addominale** sono fattori di rischio convincenti.

2.3.2 Stomaco

Il tumore dello stomaco ha conosciuto negli ultimi decenni, nei paesi a reddito medio elevato, una costante diminuzione di incidenza, molto probabilmente attribuibile alla diffusione, in questi paesi, 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 elevati consumi di **vegetali non amidacei**, e recenti meta-analisi, successive alla pubblicazione del Report WCRF del 2007, hanno confermato l'effetto protettivo, fra gli altri, delle crucifere (cavolo, cavolfiore, rape, etc) [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 **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].

2.3.3 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 esposte all'azione fisica e chimica di bevande e alimenti, e questo danno può essere un primo passo per la degenerazione neoplastica. Esistono evidenze 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 plausibili ipotesi concernenti il meccanismo biologico.

Anche il **sovrappeso** è un fattore convincente, probabilmente legato 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) nei soggetti obesi. Sono a rischio anche i consumatori di mate, che è consumato caldissimo e come tale raggiunge l'esofago.

Infine, i più recenti dati di letteratura hanno fornito ulteriore supporto all'ipotesi di un effetto protettivo dei **vegetali non amidacei** (soprattutto crudi), della **frutta**, e degli alimenti contenenti **beta-carotene** e alimenti contenenti **vitamina C** nei confronti del tumore dell'esofago (entrambi gli istotipi) [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.

2.3.4 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 di interesse in questo documento, si pone come fattore di rischio convincente l'**alcol**, la cui azione cancerogena è potenziata nei fumatori. Tra i fattori probabilmente protettivi, anche per questi organi l'effetto protettivo dei **vegetali non amidacei**, della **frutta** e degli alimenti contenenti **carotenoidi** era ritenuta probabile nel report WCRF del 2007, e la ricerca scientifica più recente ha rafforzato questa ipotesi [Freedman 2008, Edefonti 2012].

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

2.3.6 Pancreas

Il WCRF ha pubblicato un aggiornamento delle evidenze scientifiche nel 2012 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 il valore di 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 .

2.3.7 Polmone

Il carcinoma del polmone è la più diffusa forma tumorale al 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 di 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 capacità predittiva di questi modelli [**Hoggart 2012**].

È 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, per i quali è stato evidenziato un forte potere antiossidante) è stato individuato come fattore probabilmente protettivo nel Report del WCRF. Più recentemente, una meta-analisi di 25 studi prospettici ha evidenziato una relazione inversa fra l'intake dietetico di carotenoidi totali e rischio di tumore del polmone [**Galicchio 2008**]. Questi risultati hanno fatto ipotizzare che la supplementazione 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 risultavano 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 nei fumatori.

Qualche evidenza è emersa recentemente su 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, dunque altri studi sono necessari 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 latina) 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 [**EU Drinking Water Directive website**] ha deciso di fissare la concentrazione massima ammissibile di arsenico nelle acque al valore di 10 microgrammi/L.

2.3.8 Mammella

Un aggiornamento delle evidenze 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 dei fattori di rischio convincente e, rispettivamente, 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 poter ridurre il rischio del tumore mammario sia in pre- sia in post- menopausa, sebbene solo in quest'ultimo caso l'evidenza in tal senso sia giudicata probabile.

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.

L'evidenza in supporto del ruolo dell'alimentazione nella patogenesi di questo tumore è giudicata ancora limitata nell'aggiornamento del 2010 del report del WCRF. In passato, l'ipotesi di una protezione dietetica del 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 alcuni dati in tal senso siano disponibili 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, Sieri 2014**].

2.3.9 Endometrio, ovaio e cervice uterina

Per l'endometrio è disponibile un aggiornamento del report WCRF, pubblicato nel 2013 [**WCRF endometrio 2013**]. Il giudizio sull'associazione con l'**elevato peso corporeo** resta convincente, mentre non è più ritenuta probabile quella con l'**obesità addominale**. 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 Capitolo "Carboidrati, Indice glicemico e carico glicemico"*).

Un aggiornamento del report WCRF è stato recentemente pubblicato anche per l'ovaio [**WCRF ovaio 2014**]. Rispetto al 2007, l'evidenza a sostegno di un ruolo di rischio per l'**elevato peso corporeo** ha continuato ad accumularsi e l'associazione è ritenuta oggi probabile. Non vi è invece evidenza 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 né 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.

2.3.10 Prostata

La patogenesi del carcinoma prostatico è complessa e include fattori genetici e ormonali. Un aggiornamento delle evidenze scientifiche è stato pubblicato dal WCRF nel novembre 2014 [**WCRF prostata 2014**]. Nessuna delle ipotesi formulate in ambito nutrizionale è supportata da evidenze giudicate "convincenti". Gli unici fattori che sono associati con un aumento di rischio di tumore della prostata giudicato "probabile" 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 evidenza di 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.

2.3.11 Altri tumori

L'elevato peso corporeo comporta un aumentato rischio di sviluppare il tumore del rene (evidenza 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 evidenze, 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 evidenza 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 ruolo protettivo di alti livelli di attività fisica nei confronti del tumore della vescica [**Keimling 2014**].

3.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, ecc.). 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 ad 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) che 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), piuttosto che il singolo alimento o il principio nutritivo, potrebbero costituire un valido supporto alla conoscenza delle possibili associazioni tra l'alimentazione e le malattie cronico degenerative. Uno studio all'interno di EPIC Italia sugli anziani ha evidenziato ad esempio una maggior longevità legata a profili alimentari caratterizzati da un elevato consumo di alimenti quali 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 score, definiti a priori, di aderenza al modello della dieta mediterranea si sono dimostrati 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 l'effetto dell'aderenza a un modello alimentare mediterraneo, misurato come Indice Mediterraneo Italiano, sul rischio di tumore del colon-retto suggerendo che l'adesione a una dieta mediterranea protegge 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 un certo 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, sia in termini economici che di tempo, quando l'evento da osservare è il tumore, malattia multifattoriale e con un lungo periodo di latenza. Tra questi trial ricordiamo 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 endpoint intermedi rispetto al tumore, come ad 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.

3.1 Grassi

Un'area di grande dibattito è quella riguardante il rapporto tra il consumo di grassi ed il tumore 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 risulta 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 per una serie di tumori [**Fitó 2007**]. Proprio in Toscana è stato condotto un trial di 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 di oliva extravergine di qualità nei confronti dei tumori [**Salvini 2006**].

3.2 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 glicosidazione, metabolismo dei composti steroidei). Ha inoltre un ruolo nello sviluppo,

stimolazione e modulazione del sistema immunitario, e nella difesa contro diversi patogeni. Il tipo di alimentazione può indurre delle 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 complessi 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].

3.3 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) non più solo in relazione al diabete ma anche nell'insorgenza di altre patologie cronico degenerative tra cui le malattie cardiovascolari e cerebrovascolari [Sieri 2010, Sieri 2013a] e le 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. Più alto è l'IG maggiore è il picco glicemico che è 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 basta perché non integra le informazioni sulla quantità effettivamente consumata degli alimenti. Per questo si fa riferimento anche al CG, parametro che invece tiene conto sia della qualità che della quantità dei carboidrati consumati, ed ha lo scopo di valutare l'effetto complessivo della dieta sulla glicemia.

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

Come già accennato in un capitolo precedente, nel 2013 è stato pubblicato un aggiornamento delle evidenze per il tumore dell'endometrio da parte del WCRF che ha concluso che il CG della dieta

è un fattore di rischio probabile per lo sviluppo di questa patologia, mentre nessuna evidenza emerge per l'IG .

Per quanto riguarda il tumore del colon, recenti meta-analisi hanno mostrato un rischio aumentato per diete ad alto IG, associazione risultata significativa però solo per gli studi caso controllo [**Choi 2012, Galeone 2012**].

Per il tumore della mammella una recente meta-analisi, indica che una dieta ad alto IG è associata a un significativo aumento del rischio di cancro al seno; nessuna associazione significativa è emersa invece per il CG [**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 ; 879 tumori) dimostrando che un elevato CG della dieta è associato a un aumento di rischio indipendentemente dal BMI e dallo stato menopausale [**Sieri 2013**].

Per il cancro del pancreas, una recente meta analisi di studi prospettici [**Aune 2012**], non supporta l'ipotesi di un'associazione diretta tra 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 rispetto al rischio di cancro in più sedi, ha dimostrato un aumento di rischio con diete ad alto IG e 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 sia per cancro al fegato e sia per le vie biliari. Secondo lo stesso studio però, un'elevata assunzione di fibra alimentare , associata ad un ridotto consumo di zuccheri semplici, risultava protettiva [**Fedirko 2013**].

Possiamo concludere che, sebbene comincino ad esserci evidenze sull'associazione tra una dieta ad alto IG e alto CG e un aumentato rischio d'insorgenza di alcuni tumori, i risultati in letteratura non sempre sono coerenti tra loro. Questo, in parte, può essere dovuto a una certa difficoltà nel valutare l'IG di un alimento, che può essere influenzato da numerose variabili (varietà, preparazione, conservazione e cottura dell'alimento, natura e forma dell'amido, contenuto di fibre, ecc ...). 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.

3.4 Periodo di esposizione

È spesso ribadito che il periodo cruciale su cui agire con interventi di educazione alimentare potrebbe essere 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.

3.5 Miscellanea

- **Soia, isoflavoni e tumore della mammella.** La 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 permettono ancora di giungere a 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 negli alimenti a livello gastrointestinale, come le **nitrosamine**, sono state associate ad 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 i campioni di ortofrutticoli prelevati che presentavano livelli di residui eccedenti i limiti di legge erano lo 0,5%. Nell'ambito dei

campioni regolari 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 di incertezza legate al problema dei 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].

- Emergenze sanitarie legate alla sicurezza degli alimenti destinati alla nutrizione umana, sono riportate dai media con una certa frequenza. In alcuni casi legati a contaminanti chimici (ad es. 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, e il conseguente 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, che delle possibili conseguenze sull'incidenza dei tumori legati all'alimentazione. La contaminazione degli alimenti con micotossine del tipo aflatossina non è probabilmente un fattore di rischio primario per il tumore al fegato nelle popolazioni occidentali, rispetto ad altri 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 [EFSA-**CONTAM website**] ha raccolto le evidenze 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 ad esempio la selezione di varietà di patate a minor contenuto dei precursori di questo 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 di intake dietetico o 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 genetica. Alcune caratteristiche genetiche o molecolari dei soggetti potrebbero modulare diversamente la reazione individuale all'assunzione di alcuni principi nutritivi (es. acido folico e polimorfismi del metiltetraidrofolato reductasi, alcol e polimorfismi metabolici).

4. CONTENUTO DELLE LINEE GUIDA

Nel presente capitolo riportiamo le linee guida per la prevenzione dei tumori attraverso l'alimentazione, l'attività fisica ed il controllo del peso corporeo, stilate sulla base alle evidenze scientifiche del WCRF 2007 [WCRF 2007]. Abbiamo aggiunto alcuni commenti ed esempi legati alle abitudini della popolazione toscana.

4.1 Mantenere il peso nei limiti della normalità

Il controllo del peso corporeo e dell'obesità addominale sono oggi considerati un obiettivo prioritario cui mirare per la prevenzione dei tumori. Un peso eccessivo ed una vita sedentaria aumentano il rischio di ammalarsi di tumore. L'Indice di Massa Corporea (IMC), definito come il peso espresso in chilogrammi diviso per il quadrato dell'altezza espressa in metri, è oggi considerato come uno degli indicatori antropometrici di rischio più affidabili e più facili da misurare. Il WCRF 2007 consiglia di mantenere l'IMC più possibile all'interno del *range* di normalità (18,5 – 24,9 kg/m²) (vedi Tabella 2) e di non aumentare di peso durante l'età adulta. Per la fascia di età 5-19 anni le indicazioni di riferimento sono diverse. A questo proposito, il gruppo *Multicentre Growth Reference Study Group* dell'OMS ha prodotto un documento [WHO 2006] in cui sono riportate le curve di crescita per maschi e femmine, sia in termini di peso e altezza che 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, Cole 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.

4.2 Fare attività fisica tutti i giorni e ridurre i comportamenti sedentari.

Le evidenze a supporto di un rapporto tra l'aumento dell'attività fisica e la minore incidenza di tumori nelle principali sedi (mammella, colon-retto, ecc.) sono andate sempre più accumulandosi negli ultimi decenni. Di seguito sono riportate alcune raccomandazioni per portare l'esercizio fisico ad un livello sufficiente. Partendo da un minimo di 30 minuti di attività moderata al giorno (es. 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 (ad 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 a portata di mano di tutti è il camminare a passo sostenuto. Si raccomanda inoltre di ridurre il tempo impiegato in attività sedentarie quali stare seduti davanti alla televisione e al computer.

4.3 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 un possibile ruolo negativo legato ad un eccessivo consumo di alimenti ad elevata densità energetica ($> 225-275$ kcal/100 g) come fattore di rischio per l'aumento di peso e, di conseguenza, per l'aumento del rischio di sviluppare alcuni tipi di tumore.

Sono molti gli alimenti ad alta densità energetica e bisogna essere attenti a fare delle distinzioni, basate soprattutto sulla frequenza di consumo. Tra gli alimenti ricchi di energia e a rischio troviamo le merendine, gli hamburger, le patatine fritte, gli snack dolci e salati. Tutti questi prodotti sono ormai diffusi capillarmente attraverso bar, *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, ovvero i bambini e i giovani: se non opportunamente informati dalla scuola e dalle famiglie, corrono il rischio di assumere comportamenti alimentari sbagliati e difficili da correggere. Anche le bibite dolci contribuiscono ad un *surplus* energetico ed il loro consumo va attivamente scoraggiato. Da limitare è anche il consumo di succhi di frutta, fonte di una consistente quantità di zuccheri semplici, sia naturali che aggiunti e consumati in particolare dai bambini.

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

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 perchè legato al consumo di verdure. Frutta secca e semi (noci, nocciole, mandorle, sesamo, semi di lino, ecc), alimenti ad elevata densità energetica ma ricchi di grassi polinsaturi e micronutrienti, assunti in quantità moderata possono costituire uno snack energetico ma sano al posto di alimenti confezionati e dolci o essere aggiunti alle verdure.

4.4 Consumare soprattutto alimenti di origine vegetale

L'evidenza di una protezione nei confronti dei tumori è probabile ed è quindi indispensabile spostare i consumi verso questa tipologia di alimenti. I dati epidemiologici sui consumi mostrano che almeno una parte della popolazione consuma quantità ancora troppo limitate di verdura e frutta. Inoltre, il consumo di prodotti integrali (non solo pane e pasta, ma anche cereali in chicchi come riso integrale, farro ed orzo) e di legumi dovrebbe essere maggiore. Le raccomandazioni potrebbero essere articolate in questo modo:

- spostare il centro della 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 ad 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 (es. sughi per i primi piatti) ed arricchire di verdura fresca i panini imbottiti;
- consumare due o tre porzioni di frutta al giorno;
- consumare abitualmente i legumi (fagioli, ceci, lenticchie, ecc.), che sostituiscono degnamente la carne se abbinati con un cereale (pane, pasta farro, riso, ecc.);
- consumare olio di oliva extra-vergine di alta qualità, anche in sostituzione dei grassi di origine animale.

4.5 Alimenti animali: ridurre il consumo di carni rosse e in particolare 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, in Toscana rappresentate essenzialmente dai salumi che la nostra popolazione 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.

4.6 Limitare il consumo di bevande alcoliche

Il consumo di bevande alcoliche non è raccomandato. A chi le consuma si raccomanda di non superare l'equivalente di due bicchieri di vino al giorno per gli uomini e di un bicchiere di vino al giorno per le donne. Nel nostro contesto si consiglia, oltre che attenersi alle quantità indicate, di 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 ad 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. Attenzione anche ai superalcolici, ai vini liquorosi, aperitivi e nuovi cocktail a basso contenuto alcolico (tra i 4 e i 5 gradi alcolici, spesso a base di rum e aromatizzati alla frutta): sono molto consumati, a tutte le ore e soprattutto dai giovani.

4.7 Altri consigli

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

4.7.1 Conservazione degli alimenti e consumo di sale

In generale, gli alimenti conservati male o addirittura ammuffiti sono da evitare per il rischio che contengano micotossine, tra cui in particolare l'aflatossina, che come visto costituisce un fattore di rischio per il cancro del fegato. Per quanto riguarda invece i cibi conservati sotto sale o salati, che 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 del paese.

4.7.2 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, nonostante essi andrebbero assunti solo in condizioni di accertata necessità e limitatamente al periodo di sostanziale carenza nutrizionale. Ricordiamo di nuovo che l'integrazione con beta carotene, a livelli non dietetici ma farmacologici, si è addirittura rilevata dannosa negli studi di intervento condotti sui fumatori (in Finlandia e negli USA).

4.7.3 Allattamento al seno

Allattare al seno è utile sia per la mamma che per il bambino. L'allattamento, 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.

4.7.4 Per le persone che hanno avuto un tumore

Le cure per il cancro permettono ormai a moltissime persone di vivere a lungo una vita normale, anche dopo la diagnosi di tumore. Tutti i consigli riportati valgono tanto per la popolazione generale quanto 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.

5.APPENDICE

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

In Italia si è stimato che vivano circa 2.250.000 persone che hanno avuto una diagnosi di tumore [AIOM AIRTUM stime 2010], tra cui circa 1 milione e 300 mila con una diagnosi da più 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, ma anche all'esposizione a fattori di rischio correlati allo stile di vita a comune con il 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 evidenze sufficienti per stilare raccomandazioni specifiche per i sopravvissuti a tumore sia per la scarsità di studi specifici che per la loro relativa eterogeneità, 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 misurato talvolta prima della diagnosi altre dopo la diagnosi e messo in relazione con eventi che vanno dalla mortalità alla comparsa di ad aspetti di complicanze legate alla terapia (es. linfedema per il t. mammella) ma anche alla qualità della vita.

Il documento, al quale rimandiamo per approfondimenti, è abbastanza complesso e prende in considerazione e articola il giudizio sulle evidenze considerando diversi periodi di esposizione (nel periodo precedente alla diagnosi, entro i 12 mesi successivi e dal dodicesimo mese in poi) e diversi

outcomes (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 evidenze sufficienti per stilare raccomandazioni specifiche. Vi sono comunque evidenze 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 evidenze 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. Vediamo di seguito più in dettaglio alcuni di questi aspetti.

5.1.1 Controllo del peso.

I risultati dei numerosi studi osservazionali condotti [**Protani 2010**] indicano chiaramente che l'obesità alla diagnosi influisce sfavorevolmente sulla sopravvivenza sia in post- che in pre-menopausa, a differenza dei risultati degli studi che valutano il ruolo dell'obesità in relazione al rischio di sviluppare il tumore mammario, nei quali l'effetto di rischio è limitato alle sole donne in post-menopausa. L'essere obesa alla diagnosi comporta un aumento del rischio di recidive e continua ad 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 evidenze sono più limitate [**Parekh 2012, Kampman 2012**].

Sono pochi tuttavia gli studi che hanno valutato, tramite un disegno randomizzato, 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.

Sono stati indicati una serie di fattori che potrebbero mediare l'effetto del peso sulla prognosi tra cui meccanismi che possono influenzare la progressione della malattia e fattori più strettamente legati alla efficacia dei trattamenti e al ruolo delle comorbidità associate [**Schmitz 2013**].

5.1.2 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 ed in generale è emersa una associazione positiva tra livelli crescenti di attività fisica e ridotta mortalità specifica e generale e una riduzione nel numero delle recidive [**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 di 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 e fattori insulino-simili e su aspetti ormonali [Ballard Barbash 2012].

5.1.3 Alimentazione

Come sottolineato in alcune recenti revisioni [Mc Tiernan 2010, Kampman 2012], solo in parte gli studi osservazionali condotti per valutare il ruolo delle abitudini dietetiche prima o dopo la diagnosi di tumore mammario sulla mortalità generale e specifica, hanno mostrato 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 di intervento di modifica delle abitudini alimentari in donne sopravvissute al tumore al seno. Lo studio WINS (Women's Intervention 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 di 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'*outcome* principale dello studio rappresentato dalla sopravvivenza libera da malattia. In questo studio non si era verificata una riduzione di peso nel gruppo di intervento e gli obiettivi dell'intervento non erano stati raggiunti per quanto riguarda la riduzione dei grassi [Pierce 2007]. Nella discussione relativa ai risultati dei due studi è stato sottolineato da più parti come nell'interpretazione di questi fosse importante considerare l'effetto degli interventi sul peso che sembra essere insieme all'attività fisica uno degli aspetti di stile di vita più rilevanti per la prognosi del tumore.

5.1.4 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 i tumori del colon retto e della prostata. In generale non emergono risultati convincenti per quanto riguarda l'alimentazione per nessuno dei due tipi di tumore [**Kampman 2012**], mentre vi è qualche suggerimento che sia l'attività fisica che il controllo del peso potrebbero influenzare favorevolmente la prognosi del tumore del colon retto [**Vrieling 2010**].

5.1.5 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 dei cambiamenti positivi ma altri, (in particolare maschi, più anziani, meno educati) più difficilmente cambiano il proprio stile di vita, inoltre spesso non si hanno 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 stila 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 anche tenendo conto della trasferibilità dei metodi adottati in ambito non sperimentale. Anche questa tipologia di lavori si riferisce soprattutto ad 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 Internet a strumenti che consentono un approccio interattivo), che vengono proposti come tali o in associazione ad 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**] su 63 trial in donne operate per tumore mammario solo 10 (16%) 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 in se della fattibilità degli interventi

stessi e non sempre sono facilmente proponibili su ampia scala. D'altra parte quest'ultimo aspetto appare particolarmente rilevante anche nell'ottica di contribuire alla riduzione delle disuguaglianze evidenti anche nella prognosi di queste patologie [**Sprague 2001**].

5.2 Coerenza tra le evidenze legate allo stile di vita per la prevenzione dei tumori e di una serie di altre patologie cronico-degenerative

Un recente rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che circa 17 milioni di persone muoiano prematuramente ogni anno a causa di una epidemia globale 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, determinato 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 sana [**Bauer 2014, Perk 2012, Eckel 2014**].

La ricerca clinica ed epidemiologica, indirizzata allo studio dei fattori legati allo stile di vita che possono modulare il rischio di sviluppare una serie di malattie croniche degenerative e influenzarne la prognosi, ha identificato una serie di fattori di rischio modificabili comuni, oltre al fumo di sigaretta, riconducibili alle abitudini alimentari e all'attività fisica e a condizioni ad esse collegati quali il sovrappeso e l'obesità [**Bauer 2014, Perk 2012, Eckel 2014**]. La dieta è oggi sempre più orientata verso un'alimentazione ricca di grassi e di zuccheri, mentre parallelamente si assiste ad una significativa riduzione dell'attività fisica. Questo cambiamento dello stile di vita ha determinato una vera e propria pandemia di sovrappeso-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 elevato 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, una alimentazione equilibrata che elimini l'eccesso di calorie, di zuccheri semplici e di grassi saturi, e che preveda l'aumento nella dieta di componenti bioattivi con attività antiossidante, antinfiammatoria, prebiotica, ipolipemizzante ed antipertensiva e quindi potenzialmente efficaci sui meccanismi fisiopatologici [**Fardet 2013**].

In Italia il consumo di sodio è circa 3 volte superiore alla quantità raccomandata [**Galletti 2014**], e la riduzione del consumo di sodio assieme all'aumento di quello di potassio determina una

riduzione della pressione arteriosa e degli eventi cardiovascolari come infarto del miocardio, scompenso cardiaco ed ictus cerebrale [Appel 2011]. Non vi sono dei risultati chiari sull'efficacia sugli 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. Questa ipotesi è confortata dai risultati degli studi che hanno valutato un approccio dietetico integrato ed in particolare quelli sulla dieta Mediterranea, che si caratterizza per l'elevato consumo di olio d'oliva, pesce, carboidrati complessi e fibre. Il consumo di una dieta Mediterranea è stato infatti associato ad una riduzione della mortalità totale, dell'incidenza di eventi cardiovascolari e di diabete [Kolooverou 2014].

Uno stile di vita sedentario 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 eventi 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 aderenza 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 2 volte alla settimana il pesce; limitare il consumo di alcool a 2 bicchieri (uomini) o 1 bicchiere al giorno (rispettivamente 20 e 10 g di alcol/die). Le recenti linee guida americane [Eckel 2014] suggeriscono 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 come la dieta Mediterranea in Europa.

Per quanto riguarda l'attività fisica, la raccomandazione è quella di svolgere da 2,5 a 5 ore di attività fisica o di esercizio aerobico di intensità almeno moderata (1-2,5 ore se l'esercizio è più intenso) nella settimana [Perk 2012, Eckel 2014]. I soggetti sedentari dovrebbero essere fortemente incoraggiati ad 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 a comune per le maggiori malattie cronicodegenerative e a 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 il trattamento delle malattie croniche dovrebbero quindi comprendere non solo la prescrizione a livello individuale nei soggetti a rischio ma anche l'implementazione delle strategie sanitarie di popolazione indirizzate a ridurre l'incidenza dell'obesità e a promuovere l'uso di cibi e bevande salutari per ridurre l'incidenza dell'obesità e delle malattie croniche ad essa correlate [Bauer 2014]. Allo stesso modo dovrebbero essere promosse campagne per il corretto svolgimento di una regolare attività fisica.

L'evidenza di fattori di rischio a comune per le principali patologie croniche suggerisce l'importanza di un lavoro che integri le competenze di ricercatori e operatori sanitari di diverse discipline in modo da identificare e sviluppare una strategia comune. E' necessario disporre di evidenze 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 evidenze in questo senso sono limitate e sono pochi gli studi controllati le cui metodologie possano essere trasferiti nella popolazione generale.

5.3 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 dell'OMS tenutasi a Istanbul, Turchia, 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, sia a livello di popolazione che 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 [Conferenza obesità Istanbul].

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 [EpiCentro Istanbul website].

5.3.1 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 ad elevato contenuto di carboidrati, soprattutto complessi. Gli studi ad oggi presenti in letteratura riguardano prevalentemente l'effetto sulla riduzione di peso. A sostegno di questa ipotesi sono state portate numerose motivazioni, come ad esempio il maggiore potere saziante delle proteine rispetto agli altri macronutrienti, o il maggiore dispendio di energia necessario per metabolizzarle.

Le diete a basso contenuto di carboidrati e alto contenuto di proteine finora non hanno tuttavia mostrato un effetto superiore se non a breve termine [**Dansinger 2005, Gardner 2007**]. Alcune evidenze 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. I motivi per i quali è importante suggerire un aumento del contenuto di fibra nella dieta sono facilmente intuibili: gli alimenti ricchi di fibra hanno una ridotta densità energetica, favoriscono una maggiore sazietà a parità di quantità ingerita, e quindi favoriscono una maggiore aderenza alla dieta somministrata; inoltre riducono l'assorbimento dei grassi [**Pasman 1997**].

Come ricordato in precedenza, alcune evidenze supportano l'importanza della riduzione della densità energetica della dieta (kcal/g) al fine di ridurre o controllare il peso corporeo [**Ello-Martin 2005**]. Esistono inoltre delle evidenze, anche se preliminari, a supporto di un possibile effetto positivo di una dieta a base di alimenti a basso indice glicemico. Non ci sono però *trial* a lungo termine per quanto riguarda il controllo del peso corporeo.

Secondo un'altra revisione Cochrane, ridurre il carico glicemico della dieta potrebbe essere un metodo 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.

5.3.2 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].

Secondo una revisione Cochrane [Shaw 2006], l'esercizio fisico è un utile supporto per gli interventi volti alla perdita di peso, particolarmente quando associato ad un cambiamento dietetico.

5.3.3 Il contesto ambientale

Al lavoro - Alcuni studi suggeriscono un'evidenza di un effetto positivo sulla riduzione del peso, derivante dalla 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 integrare aspetti relativi all'alimentazione e alla promozione dell'attività fisica, oltre ad azioni sui servizi di ristorazione scolastica. In un importante studio di intervento randomizzato, effettuato su 3.714 ragazzi dello studio Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health (CATCH) [CATCH website], è stato dimostrato come con un approccio multidisciplinare e multisetoriale (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 inoltre l'importanza della formazione del personale.

In famiglia - Gli interventi per il mantenimento di un peso appropriato o la prevenzione del sovrappeso o dell'obesità rivolti ai bambini di 2-5 anni di età, con il coinvolgimento delle famiglie, hanno mostrato un'efficacia incerta [WHO 2007].

5.3.4 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]. Da considerare, inoltre, l'utilità di applicare e valutare attività di *counseling* 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.

5.4 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 ed 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, Giappone, 1-3 settembre 2004) [Pomerleau 2005a], oltre a riportare i dettagli delle campagne e degli studi di 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 e Europa). I risultati indicano il tipo di 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 (ad es. adattato allo stadio di cambiamento) e informazioni ottenibili per via elettronica adattate alle caratteristiche individuali (*tailored education*), sono risultate valide alternative al *counseling* "faccia-a-faccia" o telefonico.

Dopo la revisione dell'OMS, sono stati pubblicati altri importanti documenti sull'argomento. Snyder (2007) ha raggruppato revisioni della letteratura [Snyder 2007] ponendo particolare attenzione ai metodi usati dalle campagne di comunicazione sulla salute e del 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, alle attività svolte per migliorare la comunicazione e che pongano l'accento sul contenuto del messaggio e sulla sua presentazione, sono quelle destinate ad un 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/die (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 di pressione arteriosa ed 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 *counseling* 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 [**Vanwormer 2006**]. 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 *counseling* 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 evidenza A (ovvero "evidenza di 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 caratterizzati da una tendenza alla contrazione della spesa anche in campo alimentare.

5.5 Prove di efficacia degli interventi per incrementare l'attività fisica

Le evidenze relative agli effetti benefici dell'attività fisica sulla salute, in particolare sulle 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 di intervento di diversa tipologia. Hillsdon e coll. (2005) hanno valutato l'efficacia di diversi tipi di 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 [**Hillsdon 2005**]. Non sono stati considerati interventi condotti su atleti e studenti di discipline sportive. Gli interventi erano caratterizzati da diverse tipologie (*counseling* individuale o a gruppi, somministrazione di materiale di supporto, attività fisica libera o programmi personalizzati, attività di gruppo spontanee o con un supervisore, ecc.) e condotti da diverse figure professionali (medico, infermiere, esperto di attività fisica ecc.). Le misure di *outcome* erano rappresentate dal livello autoriferito di attività fisica o, meno frequentemente, da misure di *fitness* cardiorespiratoria. Sono stati considerati anche i possibili eventi avversi. Nel complesso si evidenzia un effetto positivo, anche se modesto, sia del livello di attività riferito che di misure di *fitness*, almeno a breve e medio termine, con un effetto maggiore negli studi in cui era prevista la presenza e il supporto durante l'intervento da parte di professionisti esperti. La maggior parte degli studi non riporta una frequenza di eventi avversi diversa nei gruppi di intervento e 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 ricordiamo il documento prodotto dal National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del 2006 [NICE 2013], relativo alle prove di efficacia e 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, per quanto riguarda le ultime tre tipologie di intervento, queste 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. Vedi il documento [**The community guide website**].

Una revisione sistematica è stata pubblicata nel 2007 sull'efficacia degli interventi per promuovere il camminare [Ogilvie 2007]. Camminare a passo svelto (ad una velocità di circa 5 km/h) determina un dispendio di energia tale da far sì che questa possa essere considerata una attività moderata corrispondente ai livelli raccomandati. Inoltre, è un'attività semplice ed economica, non richiede particolari attrezzature ed è consigliabile anche ai soggetti più anziani. In questa revisione sono stati esaminati sia *trial* randomizzati che studi non randomizzati e considerati sia interventi per promuovere il camminare in generale, sia studi che miravano a promuovere 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 evidenze per quanto riguarda gli 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. Ricordiamo anche una revisione pubblicata su JAMA sull'efficacia dell'uso del contapassi, che sembra indicare un reale beneficio

legato all'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**].

Tabelle

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	attività fisica caffè
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).

TABELLA 2. Indice di Massa Corporea (IMC)- Classificazione

IMC (kg/m²)	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

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	Moderato
Balli lenti (walzer, foxtrot...)	
Camminare a 5-6 km/h	
Andare in bicicletta in pianura a 10-18 km/h	
Nuoto lento	
Lavori di giardinaggio	
Ballo veloce (disco, folk ...)	
Camminare o correre oltre i 6 km/h	Intenso
Andare in bicicletta oltre i 18 km/h	
Tennis	
Nuotare velocemente	
Camminare in salita o trekking	

BIBLIOGRAFIA

1. Adami HO, Day NE, Trichopoulos D, Willett WC. Primary and secondary prevention in the reduction of cancer morbidity and mortality. *Eur J Cancer*. 2001 Oct;37 Suppl 8:S118-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602378>
2. Agenzia Regionale per la Sanità (ARS). Piramide Alimentare Toscana. <http://www.regione.toscana.it/piramide-alimentare-toscana;jsessionid=C39E5645723A5F9ABE8BD0B437AF0B58.web-rt-as01-pl>
3. Agnoli C, Grioni S, Sieri S, Palli D, Masala G, Sacerdote C, Vineis P, Tumino R, Giurdanella MC, Pala V, Berrino F, Mattiello A, Panico S, Krogh V. Italian Mediterranean Index and risk of colorectal cancer in the Italian section of the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2013 Mar 15;132(6):1404-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22821300>
4. Anderssen SA, Hjermmann I, Urdal P, Torjesen PA, Holme I. 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 Oct;240(4):203-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8918511>
5. Appel LJ, Frohlich ED, Hall JE, Pearson TA, Sacco RL, Seals DR, Sacks FM, Smith SC Jr, Vafiadis DK, Van Horn LV. 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 Mar 15;123(10):1138-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233236>
6. Asikainen TM, Kukkonen-Harjula K, Miilunpalo S. Exercise for health for early postmenopausal women: a systematic review of randomised controlled trials. *Sports Med*. 2004;34(11):753-78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15456348>
7. 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
8. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care*. 2008 Dec;31(12):2281-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2584181/>
9. Augustin LS, Galeone C, Dal Maso L, Pelucchi C, Ramazzotti V, Jenkins DJ, Montella M, Talamini R, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Glycemic index, glycemic load and risk of

prostate cancer. *Int J Cancer*. 2004 Nov 10;112(3):446-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15382070>

10. Aune D, Chan DS, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC, Cade JE, Burley VJ, Norat T. Dietary fructose, carbohydrates, glycemic indices and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23(10):2536-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539563>
11. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, Siddiqi SM, McTiernan A, Alfano CM. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Jun 6;104(11):815-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22570317>
12. Bartali B, Frongillo EA, Guralnik JM, Stipanuk MH, Allore HG, Cherubini A, Bandinelli S, Ferrucci L, Gill TM. Serum micronutrient concentrations and decline in physical function among older persons. *JAMA*. 2008 Jan 23;299(3):308-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212315>
13. Bartali B, Frongillo EA, Stipanuk MH, Bandinelli S, Salvini S, Palli D, Morais JA, Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L. Protein intake and muscle strength in older persons: does inflammation matter? *J Am Geriatr Soc*. 2012 Mar;60(3):480-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22283208>
14. Bauer UE, Briss PA, Goodman RA, Bowman BA. Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *Lancet*. 2014 Jul 5;384(9937):45-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24996589>
15. Bertram LA, Stefanick ML, Saquib N, Natarajan L, Patterson RE, Bardwell W, Flatt SW, Newman VA, Rock CL, Thomson CA, Pierce JP. Physical activity, additional breast cancer events, and mortality among early-stage breast cancer survivors: findings from the WHEL Study. *Cancer Causes Control*. 2011 Mar;22(3):427-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21184262>
16. Bertuccio P, Rosato V, Andreano A, Ferraroni M, Decarli A, Edefonti V, La Vecchia C. Dietary patterns and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013 Jun;24(6):1450-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23524862>
17. Bingham S, Riboli E. Diet and cancer--the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Nat Rev Cancer*. 2004 Mar;4(3):206-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993902>
18. Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, Gienger AL, Lin N, Lewis R, Stave CD, Olkin I, Sirard JR. Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic

review. JAMA. 2007 Nov 21;298(19):2296-304.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029834>

19. Brunner EJ, Rees K, Ward K, Burke M, Thorogood M. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD002128.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943768>
20. Buck K, Zaineddin AK, Vrieling A, Heinz J, Linseisen J, Flesch-Janys D, Chang-Claude J. Estimated enterolignans, lignan-rich foods, and fibre in relation to survival after postmenopausal breast cancer. *Br J Cancer.* 2011 Oct 11;105(8):1151-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21915130>
21. Caan BJ, Natarajan L, Parker B, Gold EB, Thomson C, Newman V, Rock CL, Pu M, Al-Delaimy W, Pierce JP. Soy food consumption and breast cancer prognosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 May;20(5):854-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21357380>
22. Cacciari E, Milani S, Balsamo A, Spada E, Bona G, Cavallo L, Cerutti F, Gargantini L, Greggio N, Tonini G, Cicognani A. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest.* 2006 Jul-Aug;29(7):581-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16957405>
23. Celik I, Gallicchio L, Boyd K, Lam TK, Matanoski G, Tao X, Shiels M, Hammond E, Chen L, Robinson KA, Caulfield LE, Herman JG, Guallar E, Alberg AJ. Arsenic in drinking water and lung cancer: a systematic review. *Environ Res.* 2008 Sep;108(1):48-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511031>
24. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK, Goodman MT, Giuliano AE, Karanja N, McAndrew P, Hudis C, Butler J, Merkel D, Kristal A, Caan B, Michaelson R, Vinciguerra V, Del Prete S, Winkler M, Hall R, Simon M, Winters BL, Elashoff RM. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Dec 20;98(24):1767-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179478>
25. Chlebowski RT. Clinical Perspective: Influence of Modifiable Lifestyle Factors, Body Weight, Physical Activity, and Alcohol on Breast Cancer Outcome. *Curr Breast Cancer Rep.* 2012;4:188-198. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12609-012-0084-6>
26. Choi Y, Giovannucci E, Lee JE. Glycaemic index and glycaemic load in relation to risk of diabetes-related cancers: a meta-analysis. *Br J Nutr.* 2012 Dec 14;108(11):1934-47.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167978>

27. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ*. 2007 Jul 28;335(7612):194. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17591624>
28. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes*. 2012 Aug;7(4):284-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22715120>
29. 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
30. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M; Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*. 2005 Nov 19;366(9499):1784-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16298215>
31. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA*. 2005 Jan 5;293(1):43-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632335>
32. Dansinger ML, Tatsioni A, Wong JB, Chung M, Balk EM. Meta-analysis: the effect of dietary counseling for weight loss. *Ann Intern Med*. 2007 Jul 3;147(1):41-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0024691/>
33. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. 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 Aug 17;107(33):14691-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2930426/>
34. Demark-Wahnefried W, Aziz NM, Rowland JH, Pinto BM. Riding the crest of the teachable moment: promoting long-term health after the diagnosis of cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20;23(24):5814-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16043830>
35. Dong JY, Qin LQ. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of breast cancer: meta-analysis of prospective cohort studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2011a Apr;126(2):287-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221764>

36. Dong JY, Qin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2011b Jan;125(2):315-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21113655>
37. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Sacks FM, Smith SC Jr, Svetkey LP, Wadden TA, Yanovski SZ; 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 Jul 1;63(25 Pt B):2960-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24239922>
38. Edefonti V, Hashibe M, Ambrogi F, Parpinel M, Bravi F, Talamini R, Levi F, Yu G, Morgenstern H, Kelsey K, McClean M, Schantz S, Zhang Z, Chuang S, Boffetta P, La Vecchia C, Decarli A. 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 Jul;23(7):1869-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22123733>
39. Ello-Martin JA, Ledikwe JH, Rolls BJ. The influence of food portion size and energy density on energy intake: implications for weight management. *Am J Clin Nutr.* 2005 Jul;82(1 Suppl):236S-241S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002828>
40. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir KÁ, Højris I, Jakobsen EH, Nielsen D, Stenbygaard LE, Tange UB, Cold S. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 1;29(1):25-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115856>
41. Fardet A, Boirie Y. 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 Oct;71(10):643-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24117841>
42. Fedirko V, Lukanova A, Bamia C, Trichopolou A, Trepo E, Nöthlings U, Schlesinger S, Aleksandrova K, Boffetta P, Tjønneland A, Johnsen NF, Overvad K, Fagherazzi G, Racine A, Boutron-Ruault MC, Grote V, Kaaks R, Boeing H, Naska A, Adarakis G, Valanou E, Palli D, Sieri S, Tumino R, Vineis P, Panico S, Bueno-de-Mesquita HB, Siersema PD, Peeters PH, Weiderpass E, Skeie G, Engeset D, Quirós JR, Zamora-Ros R, Sánchez MJ, Amiano P, Huerta JM, Barricarte A, Johansen D, Lindkvist B, Sund M, Werner M, Crowe F, Khaw KT, Ferrari P, Romieu I, Chuang SC, Riboli E, Jenab M. Glycemic index, glycemic load, dietary carbohydrate, and dietary fiber intake and risk of liver and biliary tract cancers in Western

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23123507>

43. Felton JS, Knize MG, Salmon CP, Malfatti MA, Kulp KS. Human exposure to heterocyclic amine food mutagens/carcinogens: relevance to breast cancer. *Environ Mol Mutagen.* 2002;39(2-3):112-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11921178>
44. Ferrari P, Rinaldi S, Jenab M, Lukanova A, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Touillaud M, Kaaks R, von Rüsten A, Boeing H, Trichopoulou A, Lagiou P, Benetou V, Grioni S, Panico S, Masala G, Tumino R, Polidoro S, Bakker MF, van Gils CH, Ros MM, Bueno-de-Mesquita HB, Krum-Hansen S, Engeset D, Skeie G, Pilar A, Sánchez MJ, Buckland G, Ardanaz E, Chirlaque D, Rodriguez L, Travis R, Key T, Khaw KT, Wareham NJ, Sund M, Lenner P, Slimani N, Norat T, Aune D, Riboli E, Romieu I. 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 Feb;97(2):344-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23269820>
45. Fitó M, de la Torre R, Covas MI. Olive oil and oxidative stress. *Mol Nutr Food Res.* 2007 Oct;51(10):1215-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17879994>
46. 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
47. Freedman ND, Park Y, Subar AF, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A, Abnet CC. Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. *Int J Cancer.* 2008 May 15;122(10):2330-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18092323>
48. Freisling H, Moskal A, Ferrari P, Nicolas G, Knaze V, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Nailler L, Teucher B, Grote VA, Boeing H, Clemens M, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Quirós JR, Duell EJ, Sánchez MJ, Amiano P, Chirlaque MD, Barricarte A, Khaw KT, Wareham NJ, Crowe FL, Gallo V, Oikonomou E, Naska A, Trichopoulou A, Palli D, Agnoli C, Tumino R, Polidoro S, Mattiello A, Bueno-de-Mesquita HB, Ocké MC, Peeters PH, Wirfält E, Ericson U, Bergdahl IA, Johansson I, Hjartåker A, Engeset D, Skeie G, Riboli E, Slimani N. Dietary acrylamide intake of adults in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition differs greatly according to geographical region. *Eur J Nutr.* 2013 Jun;52(4):1369-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23238529>

49. Friedman M, Levin CE. Review of methods for the reduction of dietary content and toxicity of acrylamide. *J Agric Food Chem.* 2008 Aug 13;56(15):6113-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18624452>
50. Galeone C, Pelucchi C, La Vecchia C. Added sugar, glycemic index and load in colon cancer risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012 Jul;15(4):368-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22510682>
51. Galletti F, Agabiti-Rosei E, Bernini G, Boero R, Desideri G, Fallo F, Mallamaci F, Morganti A, Castellano M, Nazzaro P, Trimarco B, Strazzullo P; 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 Jan;32(1):48-56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24275839>
52. Gallicchio L, Boyd K, Matanoski G, Tao XG, Chen L, Lam TK, Shiels M, Hammond E, Robinson KA, Caulfield LE, Herman JG, Guallar E, Alberg AJ. Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):372-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18689373>
53. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, Kim S, Stafford RS, Balise RR, Kraemer HC, King AC. 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 Mar 7;297(9):969-77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341711>
54. Giacchi MV, Lazzeri G, Pilato V (a cura di). 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
55. Gnagnarella P, Gandini S, La Vecchia C, Maisonneuve P. Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2008 Jun;87(6):1793-801.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541570>
56. González CA, Jakszyn P, Pera G, Agudo A, Bingham S, Palli D, Ferrari P, Boeing H, del Giudice G, Plebani M, Carneiro F, Nesi G, Berrino F, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Berglund G, Simán H, Nyrén O, Hallmans G, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Quirós JR, Allen N, Key TJ, Day NE, Linseisen J, Nagel G, Bergmann MM, Overvad K, Jensen MK, Tjønneland A, Olsen A, Bueno-de-Mesquita HB, Ocke M, Peeters PH, Numans ME, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Trichopoulou A, Psaltopoulou T, Roukos D, Lund E, Hemon B, Kaaks R, Norat T, Riboli E. Meat intake and risk of stomach and

- esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2006 Mar 1;98(5):345-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507831>
57. Hill JO, Wyatt HR. Role of physical activity in preventing and treating obesity. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Aug;99(2):765-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16020440>
58. Hillsdon M, Foster C, Thorogood M. Interventions for promoting physical activity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD003180. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674903>
59. Hoelscher DM, Feldman HA, Johnson CC, Lytle LA, Osganian SK, Parcel GS, Kelder SH, Stone EJ, Nader PR. School-based health education programs can be maintained over time: results from the CATCH Institutionalization study. *Prev Med.* 2004 May;38(5):594-606. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15066362>
60. Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of endometrial, ovarian, and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Nov;16(11):2304-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006919>
61. Hoggart C, Brennan P, Tjonneland A, Vogel U, Overvad K, Østergaard JN, Kaaks R, Canzian F, Boeing H, Steffen A, Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D, Johansson M, Palli D, Krogh V, Tumino R, Sacerdote C, Panico S, Boshuizen H, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Lund E, Gram IT, Braaten T, Rodríguez L, Agudo A, Sánchez-Cantalejo E, Arriola L, Chirlaque MD, Barricarte A, Rasmuson T, Khaw KT, Wareham N, Allen NE, Riboli E, Vineis P. A risk model for lung cancer incidence. *Cancer Prev Res (Phila).* 2012 Jun;5(6):834-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22496387>
62. Hu J, La Vecchia C, Augustin LS, Negri E, de Groh M, Morrison H, Mery L; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Glycemic index, glycemic load and cancer risk. *Ann Oncol.* 2013 Jan;24(1):245-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22831983>
63. Inoue M, Sawada N, Matsuda T, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Shibuya K, Tsugane S. 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 May;23(5):1362-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22048150>
64. 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/>
65. Irwin ML, McTiernan A, Manson JE, Thomson CA, Sternfeld B, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Craft L, Lane D, Martin LW, Chlebowski R. Physical activity and survival in postmenopausal women with breast cancer: results from the women's health initiative. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011 Apr;4(4):522-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464032>
 66. 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
 67. Jakszyn P, Agudo A, Lujan-Barroso L, Bueno-de-Mesquita HB, Jenab M, Navarro C, Palli D, Boeing H, Manjer J, Numans ME, Igali L, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, Grioni S, Panico c, Tumino R, Sacerdote C, Quirós JR, Molina-Montes E, Huerta Castaño JM, Barricarte A, Amiano P, Khaw KT, Wareham N, Allen NE, Key TJ, Jeurink SM, Peeters PH, Bamia C, Valanou E, Trichopoulou A, Kaaks R, Lukanova A, Bergmann MM, Lindkvist B, Stenling R, Johansson I, Dahm CC, Overvad K, Olsen A, Tjonneland A, Skeie G, Broderstad AR, Lund E, Michaud DS, Mouw T, Riboli E, González CA. Dietary intake of heme iron and risk of gastric cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Int J Cancer*. 2012 Jun 1;130(11):2654-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21717452>
 68. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Aug;19(8):1893-907. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20647400>
 69. Kampman E, Vrieling A, van Duijnhoven FJ, Winkels RM. Impact of Diet, Body Mass Index, and Physical Activity on Cancer Survival. *Curr Nutr Rep*. 2012 Jan 7;1:30-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3873012/>
 70. Keimling M, Behrens G, Schmid D, Jochem C, Leitzmann MF. The association between physical activity and bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014 Apr 2;110(7):1862-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24594995>
 71. Koloverou E, Esposito K, Giugliano D, Panagiotakos D. 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 Jul;63(7):903-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24931280>
 72. Kontis V, Mathers CD, Rehm J, Stevens GA, Shield KD, Bonita R, Riley LM, Poznyak V, Beaglehole R, Ezzati M. Contribution of six risk factors to achieving the 25×25 non-

- communicable disease mortality reduction target: a modelling study. *Lancet*. 2014 Aug 2;384(9941):427-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24797573>
73. 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
74. Lazzeri G, Simi R, Giacchi MV (a cura di). Okkio alla Salute. Risultati dell'indagine 2012. Regione Toscana. <http://www.epicentro.iss.it/okkioallasalute/reportregionali2012/Toscana.pdf>
75. Li B, Jiang G, Zhang G, Xue Q, Zhang H, Wang C, Zhao T. Intake of vegetables and fruit and risk of esophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr*. 2014 Jan 22. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24448974>
76. Linos E, Holmes MD, Willett WC. Diet and breast cancer. *Curr Oncol Rep*. 2007 Jan;9(1):31-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17164045>
77. Liu J, Wang J, Leng Y, Lv C. Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 2013 Jul 15;133(2):473-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23319052>
78. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, Lopes C, Lopes C, David L, Carneiro F, Barros H. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2007 Aug;16(4):312-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17554204>
79. Masala G, Assedi M, Saieva C, Salvini S, Cordopatri G, Ermini I, Martinez Mdel C, Tanzini D, Zacchi S, Ceroti M, Palli D. 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 Nov-Dec;89(6):636-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14870828>
80. Masala G, Ceroti M, Pala V, Krogh V, Vineis P, Sacerdote C, Saieva C, Salvini S, Sieri S, Berrino F, Panico S, Mattiello A, Tumino R, Giurdanella MC, Bamia C, Trichopoulou A, Riboli E, Palli D. A dietary pattern rich in olive oil and raw vegetables is associated with lower mortality in Italian elderly subjects. *Br J Nutr*. 2007 Aug;98(2):406-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17403268>
81. Masala G, Assedi M, Bendinelli B, Ermini I, Sieri S, Grioni S, Sacerdote C, Ricceri F, Panico S, Mattiello A, Tumino R, Giurdanella MC, Berrino F, Saieva C, Palli D. Fruit and vegetables consumption and breast cancer risk: the EPIC Italy study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Apr;132(3):1127-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22215387>

82. McCormack VA, Boffetta P. Today's lifestyles, tomorrow's cancers: trends in lifestyle risk factors for cancer in low- and middle-income countries. *Ann Oncol.* 2011 Nov;22(11):2349-57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21378201>
83. McTiernan A, Irwin M, Vongruenigen V. Weight, physical activity, diet, and prognosis in breast and gynecologic cancers. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 10;28(26):4074-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644095>
84. 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
85. Molino-Lova R, Sofi F, Pasquini G, Gori A, Vannetti F, Abbate R, Gensini GF, Macchi C; 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 Dec;24(8):745-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24125724>
86. Nagle CM, Olsen CM, Ibiebele TI, Spurdle AB, Webb PM; 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 Mar;52(2):705-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22648201>
87. 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>
88. Nimptsch K, Kenfield S, Jensen MK, Stampfer MJ, Franz M, Sampson L, Brand-Miller JC, Willett WC, Giovannucci E. Dietary glycemic index, glycemic load, insulin index, fiber and whole-grain intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control.* 2011 Jan;22(1):51-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21069447>
89. Ogilvie D, Foster CE, Rothnie H, Cavill N, Hamilton V, Fitzsimons CF, Mutrie N; Scottish Physical Activity Research Collaboration. Interventions to promote walking: systematic review. *BMJ.* 2007 Jun 9;334(7605):1204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17540909>
90. Pala V, Sieri S, Berrino F, Vineis P, Sacerdote C, Palli D, Masala G, Panico S, Mattiello A, Tumino R, Giurdanella MC, Agnoli C, Grioni S, Krogh V. Yogurt consumption and risk of colorectal cancer in the Italian European prospective investigation into cancer and nutrition

cohort. *Int J Cancer*. 2011 Dec 1;129(11):2712-9.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21607947>

91. Palli D, Miraglia M, Saieva C, Masala G, Cava E, Colatosti M, Corsi AM, Russo A, Brera C. Serum levels of ochratoxin A in healthy adults in Tuscany: correlation with individual characteristics and between repeat measurements. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999 Mar;8(3):265-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10090305>
92. Palli D, Berrino F, Vineis P, Tumino R, Panico S, Masala G, Saieva C, Salvini S, Ceroti M, Pala V, Sieri S, Frasca G, Giurdanella MC, Sacerdote C, Fiorini L, Celentano E, Galasso R, Decarli A, Krogh V; EPIC-Italy. A molecular epidemiology project on diet and cancer: the EPIC-Italy Prospective Study. Design and baseline characteristics of participants. *Tumori*. 2003 Nov-Dec;89(6):586-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14870823>
93. Palli D, Masala G, Del Giudice G, Plebani M, Basso D, Berti D, Numans ME, Ceroti M, Peeters PH, Bueno de Mesquita HB, Buchner FL, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Krogh V, Saieva C, Vineis P, Panico S, Tumino R, Nyrén O, Simán H, Berglund G, Hallmans G, Sanchez MJ, Larránaga N, Barricarte A, Navarro C, Quiros JR, Key T, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Boeing H, Weikert C, Linseisen J, Nagel G, Overvad K, Thomsen RW, Tjønneland A, Olsen A, Trichoupoulou A, Trichopoulos D, Arvaniti A, Pera G, Kaaks R, Jenab M, Ferrari P, Nesi G, Carneiro F, Riboli E, Gonzalez CA. CagA+ *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk in the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer*. 2007 Feb 15;120(4):859-67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17131317>
94. Parekh N, Chandran U, Bandera EV. Obesity in cancer survival. *Annu Rev Nutr*. 2012 Aug 21;32:311-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22540252>
95. Park S, Kim Y, Shin HR, Lee B, Shin A, Jung KW, Jee SH, Kim DH, Yun YH, Park SK, Boniol M, Boffetta P. Population-attributable causes of cancer in Korea: obesity and physical inactivity. *PLoS One*. 2014 Apr 10;9(4):e90871. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4094558/>
96. Pasmán WJ, Saris WH, Wauters MA, Westerterp-Plantenga MS. Effect of one week of fibre supplementation on hunger and satiety ratings and energy intake. *Appetite*. 1997 Aug;29(1):77-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9268427>
97. Pekmezi D, Martin MY, Kvale E, Meneses K, Demark-Wahnefried W. Enhancing Exercise Adherence for the Breast Cancer Survivors. *ACSMs Health Fit J*. 2012 Jul 1;16(4):8-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3529940/>

98. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; 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 Jul;33(13):1635-701.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22555213>
99. Petracchi E, Decarli A, Schairer C, Pfeiffer RM, Pee D, Masala G, Palli D, Gail MH. Risk factor modification and projections of absolute breast cancer risk. J Natl Cancer Inst. 2011 Jul 6;103(13):1037-48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21705679>
100. Pirozzo S, Summerbell C, Cameron C, Glasziou P. Advice on low-fat diets for obesity. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD003640.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12076496>
101. Pomerleau J, Lock K, Knai C, McKee M. Effectiveness of interventions and programmes promoting fruit and vegetable intake. 2005a.
http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/f%26v_promotion_effectiveness.pdf
102. Pomerleau J, Lock K, Knai C, McKee M. Interventions designed to increase adult fruit and vegetable intake can be effective: a systematic review of the literature. J Nutr. 2005b; 135 (10): 2486-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16177217>
103. Prentice RL, Thomson CA, Caan B, Hubbell FA, Anderson GL, Beresford SA, Pettinger M, Lane DS, Lessin L, Yasmeeen S, Singh B, Khandekar J, Shikany JM, Satterfield S, Chlebowski RT. Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. J Natl Cancer Inst. 2007 Oct 17;99(20):1534-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925539>
104. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2010 Oct;123(3):627-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20571870>
105. 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_P

[DA_2013.pdf](#)

106. Saieva C, Aprea C, Tumino R, Masala G, Salvini S, Frasca G, Giurdanella MC, Zanna I, Decarli A, Sciarra G, Palli D. 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 Oct 1;332(1-3):71-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15336892>
107. Salvini S, Sera F, Caruso D, Giovannelli L, Visioli F, Saieva C, Masala G, Ceroti M, Giovacchini V, Pitozzi V, Galli C, Romani A, Mulinacci N, Bortolomeazzi R, Dolara P, Palli D. Daily consumption of a high-phenol extra-virgin olive oil reduces oxidative DNA damage in postmenopausal women. *Br J Nutr.* 2006 Apr;95(4):742-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16571154>
108. Schmitz KH, Neuhauser ML, Agurs-Collins T, Zanetti KA, Cadmus-Bertram L, Dean LT, Drake BF. Impact of obesity on cancer survivorship and the potential relevance of race and ethnicity. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Sep 18;105(18):1344-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23990667>
109. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Buffler PA, Omenn GS. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23514316>
110. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD003817. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054187>
111. Sieri S, Krogh V, Pala V, Muti P, Micheli A, Evangelista A, Tagliabue G, Berrino F. Dietary patterns and risk of breast cancer in the ORDET cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Apr;13(4):567-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15066921>
112. Sieri S, Krogh V, Ferrari P, Berrino F, Pala V, Thiébaud AC, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Jakobsen MU, Clavel-Chapelon F, Chajes V, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Nöthlings U, Trichopoulou A, Naska A, Lagiou P, Panico S, Palli D, Vineis P, Tumino R, Lund E, Kumle M, Skeie G, González CA, Ardanaz E, Amiano P, Tormo MJ, Martínez-García C, Quirós JR, Berglund G, Gullberg B, Hallmans G, Lenner P, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Peeters PH, van Gils CH, Key TJ, Crowe FL, Bingham S, Khaw KT, Rinaldi S, Slimani N, Jenab M, Norat T, Riboli E. Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2008 Nov;88(5):1304-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18996867>

113. Sieri S, Krogh V, Berrino F, Evangelista A, Agnoli C, Brighenti F, Pellegrini N, Palli D, Masala G, Sacerdote C, Veglia F, Tumino R, Frasca G, Grioni S, Pala V, Mattiello A, Chiodini P, Panico S. Dietary glycemic load and index and risk of coronary heart disease in a large Italian cohort: the EPICOR study. *Arch Intern Med*. 2010 Apr 12;170(7):640-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20386010>
114. Sieri S, Brighenti F, Agnoli C, Grioni S, Masala G, Bendinelli B, Sacerdote C, Ricceri F, Tumino R, Giurdanella MC, Pala V, Berrino F, Mattiello A, Chiodini P, Panico S, Krogh V. Dietary glycemic load and glycemic index and risk of cerebrovascular disease in the EPICOR cohort. *PLoS One*. 2013a May 23;8(5):e62625. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23717392>
115. Sieri S, Pala V, Brighenti F, Agnoli C, Grioni S, Berrino F, Scazzina F, Palli D, Masala G, Vineis P, Sacerdote C, Tumino R, Giurdanella MC, Mattiello A, Panico S, Krogh V. High glycemic diet and breast cancer occurrence in the Italian EPIC cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013b Jul;23(7):628-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22497978>
116. Sieri S, Chiodini P, Agnoli C, Pala V, Berrino F, Trichopoulou A, Benetou V, Vasilopoulou E, Sánchez MJ, Chirlaque MD, Amiano P, Quirós JR, Ardanaz E, Buckland G, Masala G, Panico S, Grioni S, Sacerdote C, Tumino R, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Peeters PH, van Gils CH, Bueno-de-Mesquita HB, van Kranen HJ, Key TJ, Travis RC, Khaw KT, Wareham NJ, Kaaks R, Lukanova A, Boeing H, Schütze M, Sonestedt E, Wirfält E, Sund M, Andersson A, Chajes V, Rinaldi S, Romieu I, Weiderpass E, Skeie G, Dagrøn E, Tjønneland A, Halkjær J, Overvad K, Merritt MA, Cox D, Riboli E, Krogh V. Dietary fat intake and development of specific breast cancer subtypes. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Apr 9;106(5). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24718872>
117. Snyder LB. Health communication campaigns and their impact on behavior. *J Nutr Educ Behav*. 2007; 39 (2 Suppl): S32-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336803>
118. 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
119. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008 Sep 11;337:a1344. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18786971>

120. Spark LC, Reeves MM, Fjeldsoe BS, Eakin EG. Physical activity and/or dietary interventions in breast cancer survivors: a systematic review of the maintenance of outcomes. *J Cancer Surviv.* 2013 Mar;7(1):74-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23179496>
121. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Gangnon RE, Ramchandani R, Hampton JM, Robert SA, Remington PL, Newcomb PA. Socioeconomic status and survival after an invasive breast cancer diagnosis. *Cancer.* 2011 Apr 1;117(7):1542-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21425155>
122. Subar AF, Heimendinger J, Patterson BH, Krebs-Smith SM, Pivonka E, Kessler R. 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 (5): 352-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10150767>
123. Tang NP, Zhou B, Wang B, Yu RB, Ma J. Flavonoids intake and risk of lung cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2009 Jun;39(6):352-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19351659>
124. Thomas DE, Elliott EJ, Baur L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD005105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0013250/>
125. Vanwormer JJ, Boucher JL, Pronk NP. Telephone-based counseling improves dietary fat, fruit, and vegetable consumption: a best-evidence synthesis. *J Am Diet Assoc.* 2006; 106 (9): 1434-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16963349>
126. Ventura L, Miccinesi G, Buzzoni C, Crocetti E, Paci E, Foschi R, Rossi S. Estimates of cancer burden in Tuscany. *Tumori.* 2013 May-Jun;99(3):334-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24158062>
127. Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet.* 2014 Feb 8;383(9916):549-57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24351322>
128. 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_ARIS_64.pdf
129. von Ruesten A, Steffen A, Floegel A, van der A DL, Masala G, Tjønneland A, Halkjaer J, Palli D, Wareham NJ, Loos RJ, Sørensen TI, Boeing H. Trend in obesity prevalence in European adult cohort populations during follow-up since 1996 and their predictions to 2015. *PLoS One.* 2011;6(11):e27455. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22102897>

130. Vrieling A, Kampman E. 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 Sep;92(3):471-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20729339>
131. Wang JB, Jiang Y, Liang H, Li P, Xiao HJ, Ji J, Xiang W, Shi JF, Fan YG, Li L, Wang D, Deng SS, Chen WQ, Wei WQ, Qiao YL, Boffetta P. Attributable causes of cancer in China. *Ann Oncol.* 2012 Nov;23(11):2983-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689178>
132. Wilson KM, Bälter K, Adami HO, Grönberg H, Vikström AC, Paulsson B, Törnqvist M, Mucci LA. 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 May 15;124(10):2384-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19142870>
133. 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
134. 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>
135. 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
136. 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
137. 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

138. 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>
139. 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
140. 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>
141. 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
142. 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
143. World Health Organization (WHO). Global Action Plan for the Prevention and Control of noncommunicable diseases 2013-2020. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf
144. 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'Obesit%C3%A0%20e%20le%20Strategie%20di%20Risposta%20CCM%20SINU.pdf>
145. World Health Organization (WHO). Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43413/1/924154693X_eng.pdf
146. 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

147. 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
148. 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>
149. Yang WS, Va P, Wong MY, Zhang HL, Xiang YB. Soy intake is associated with lower lung cancer risk: results from a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 2011 Dec;94(6):1575-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071712>
150. Yang T, Yang X, Wang X, Wang Y, Song Z. The role of tomato products and lycopene in the prevention of gastric cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Med Hypotheses*. 2013 Apr;80(4):383-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352874>
151. Zhou Y, Zhuang W, Hu W, Liu GJ, Wu TX, Wu XT. Consumption of large amounts of Allium vegetables reduces risk for gastric cancer in a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2011 Jul;141(1):80-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21473867>
152. Zhu H, Yang X, Zhang C, Zhu C, Tao G, Zhao L, Tang S, Shu Z, Cai J, Dai S, Qin Q, Xu L, Cheng H, Sun X. Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *PLoS One*. 2013 Aug 14;8(8):e70955. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23967140>

SITOGRAFIA

153. Agenzia Nazionale per la Sicurezza Alimentare. <http://www.siafoggia.it/>
154. Agenzia regionale di sanità della Toscana (ARS). <https://www.ars.toscana.it/it/>
155. Agenzia Regionale per lo Sviluppo e l'Innovazione nel settore Agricolo forestale (ARSIA). <http://www.arsia.toscana.it/>
156. American Institute for Cancer Research (AICR). <http://www.aicr.org/>
157. Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC). <http://www.airc.it/>
158. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://www.cdc.gov/>
159. 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>
160. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Division of Nutrition, Physical Activity, and Obesity. <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpao/index.html>
161. Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM). <http://www.ccm-network.it/home.html>
162. Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health (CATCH). <http://www.childtrends.org/?programs=child-and-adolescent-trial-for-cardiovascular-health-catch>
163. Codice Europeo contro il Cancro, Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro. <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/>
164. Continuous Update Project (CUP). <http://www.dietandcancerreport.org/cup/>
165. EpiCentro. Conferenza ministeriale per il contrasto all'obesità, Istanbul 15-17 novembre 2006. <http://www.epicentro.iss.it/temi/croniche/istanbul-obesita.asp>
166. Epidemiologia dei Determinanti dell'Infortunistica Stradale in Toscana (EDIT). <https://www.ars.toscana.it/it/edit.html>
167. European Commission. The Drinking Water Directive. http://ec.europa.eu/environment/water/water-drink/legislation_en.html
168. European Food Safety Authority (EFSA). <http://www.efsa.europa.eu/it/>
169. European Food Safety Authority (EFSA). Gruppo di esperti scientifici sui contaminanti nella catena alimentare (CONTAM) <http://www.efsa.europa.eu/it/panels/contam.htm>
170. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). <http://epic.iarc.fr/>

171. Food and Agriculture Organization (FAO) of the United Nations. <http://www.fao.org/home/en/>
172. Guadagnare Salute. <http://www.guadagnaresalute.it/>
173. Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC). <http://www.hbsc.org/>
174. Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC) - Italia. <http://www.hbsc.unito.it/it/>
175. International Agency for Research on Cancer (IARC). <http://www.iarc.fr/>
176. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). <http://www.istat.it/it/>
177. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Multiscopo sulle famiglie: aspetti della vita quotidiana. <http://siqual.istat.it/SIQual/visualizza.do?id=0058000>
178. La sorveglianza PASSI. Progressi delle aziende sanitarie per la salute in Italia. <http://www.epicentro.iss.it/passi/>
179. La sorveglianza PASSI d'argento. La qualità della vita vista dalle persone con 65 anni e più. <http://www.epicentro.iss.it/passi-argento/>
180. Lega Italiana per la lotta contro i tumori (LILT). <http://www.legatumori.it/>
181. Okkio alla salute. Promozione della salute e della crescita sana nei bambini della scuola primaria. <https://www.okkioallasalute.it/>
182. Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)/World Health Organization (WHO). <http://www.who.int/en/>
183. Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG). <http://www.snlg-iss.it/>
184. The Diet Obesity and Genes (Diogenes) project. <http://www.diogenes-eu.org/>
185. The InCHIANTI Study. <http://inchiantistudy.net/wp/>
186. The University of Sidney. The glycemix index. <http://www.glycemicindex.com/>
187. 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>
188. World Cancer Research Fund (WCRF). <http://www.wcrf.org/>