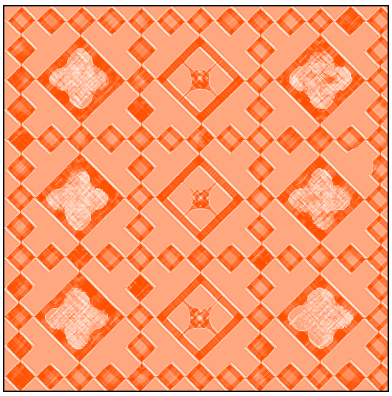
www.medicalsystems.it
http://medicalsystems.editoria.com

ISSN 0394 3291

# Caleidoscopio
*Italiano*



**Carlo La Vecchia**

# Come evitare la malattia

Prefazione
Silvio Garattini

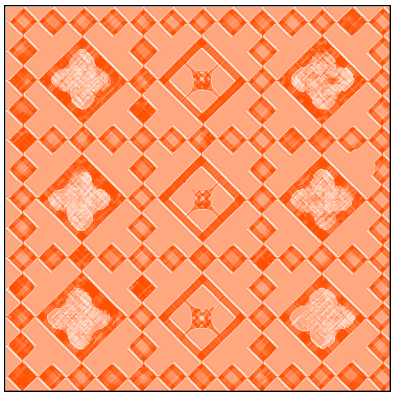
140

Direttore Responsabile
**Sergio Rassu**

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 2000

Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n° 140 -Febbraio 2000 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova

Caleidoscopio
Italiano



**Carlo La Vecchia**

Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano
Istituto di Statistica Medica e Biometria, Università degli Studi di Milano, Milano

# Come evitare la malattia

Prefazione
Silvio Garattini

140

Direttore Responsabile
**Sergio Rassu**

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 2000

## ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

***Informazioni generali.*** *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

***Testo.*** La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

***Frontespizio.*** Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

***Bibliografia.*** Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

***Tabelle e figure.*** Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

***Unità di misura.*** Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

***Abbreviazioni.*** Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

***Presentazione della monografia.*** Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spedite al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

***Dott. Sergio Rassu***
***Via Pietro Nenni, 6***
***07100 Sassari***

# Prefazione

La prima, e principale, risposta al quesito "come evitare la malattia" è abolire il fumo di sigarette. Nonostante ciò, in questi ultimi anni il consumo di sigarette è di nuovo aumentato con conseguente stallo della diminuzione della percentuale di fumatori iniziata nel nostro Paese agli inizi degli anni ottanta. Ciò non promette nulla di buono per quanto riguarda la patologia polmonare, cardiovascolare e tumorale del prossimo decennio. Ancora oggi circa un terzo delle fumatrici mantiene questa cattiva abitudine di vita anche in gravidanza, con conseguenti documentati danni per il feto. Infine il dato più preoccupante è l'aumento dei fumatori fra i giovanissimi; si calcola che l'otto per cento dei ragazzi e delle ragazze al termine della scuola media sia già divenuto un fumatore o una fumatrice. Questi dati tuttavia non destano alcuna emozione né azione; le autorità e l'opinione pubblica hanno comportamenti incredibilmente contraddittori. Si protesta giustamente contro gli attentati all'infanzia, quando datori di lavoro incoscienti fanno lavorare dei bambini, ma si resta indifferenti, quando si attenta alla salute degli stessi bambini offrendo loro sigarette; si bloccano le città impedendo la circolazione quando i livelli dell'inquinamento aumentano, ma non si interviene affatto negli uffici, nei bar, nei ristoranti dove l'inquinamento può essere anche cento volte superiore a quello dell'atmosfera. Lo stesso Stato difende la salute, ma vende veleno e per di più riscuote tasse dagli intossicati.

Supponiamo per un momento che si scoprisse improvvisamente nel nostro Paese una causa che determini 90.000 morti ogni anno. Il risultato sarebbe una corsa affannosa e preoccupata per trovare soluzioni; è immaginabile ad esempio che il Parlamento sarebbe convocato in seduta permanente, una task-force sarebbe immediatamente convocata, leggi e regolamenti sarebbero velocemente sfornati. Ebbene, questa situazione esiste davvero; è dovuta al fumo da tabacco, ma nessuno si preoccupa, forse perché i parlamentari sono in gran parte fumatori!

Di fronte a questo flagello, che è il nemico numero uno della salute, occorre una mobilizzazione generale per realizzare quel "piano antifumo" anticipato dal Ministro della Sanità. Il piano dovrebbe permettere un significativo passaggio da un approccio dilettantesco ed occasionale ad un programma professionale e continuativo, sfruttando tutte le condizioni che, documentatamente, sono in grado di operare in senso dissuasivo e preventivo. Le elenchiamo secondo un ordine che non vuole suggerire priorità. Si deve rendere difficile il fumo in qualsiasi luogo chiuso, indipendentemente da fattori di aereazione, con particolare riferimento a uffici, bar ristoranti, luoghi di attesa, eccetera. Al divieto si devono abbinare controlli e sanzioni adeguate.

Questo è il miglior aiuto che si possa dare ai fumatori. Come pure è importante aumentare il prezzo delle sigarette per dissuadere soprattutto i giovani. L'abolizione della pubblicità indiretta -quella diretta già non è consentita nel nostro Paese- è un'altro mezzo utile; in particolare le sponsorizzazioni a manifestazioni sportive e attività culturali da parte dei produttori di tabacco dovrebbero essere proibite. Per contro è necessario sviluppare forme di pubblicità che possano motivare i fumatori a smettere; sarà utile impiegare la propaganda sia dei danni da fumo sia dei vantaggi che si ottengono a breve e lungo termine quando si diviene ex-fumatori. Occorre avere l'appoggio dei mass-media per cambiare il modello dell'uomo o della donna da imitare; i mass-media dovrebbero evitare di pubblicare le fotografie di che fuma ed invece valorizzare l'immagine dei leaders che non fumano. Sportivi, attori, cantanti dovrebbero dare il loro entusiastico contributo per privilegiare la condizione di non fumatore; deve diventare "fuori moda" la sigaretta. Particolare attenzione deve essere data al comportamento dei medici e degli insegnanti durante la loro attività professionale. Non è più accettabile vedere un medico che fuma in ospedale o nel suo studio come è incredibile osservare nelle scuole insegnanti che durante l'intervallo fumano con i loro allievi. Si devono mettere a punto adeguate sanzioni; le Regioni ad esempio dovrebbero accreditare solo strutture sanitarie, di qualsiasi tipo, che mettono in atto efficaci norme antifumo.

E' facile immaginare le reazioni a questi suggerimenti: terrorismo, autoritarismo, dirigismo, urleranno coloro che non vogliono mai cambiare nulla. Discutiamo pure sul "che fare" ma con urgenza perché novantamila morti all'anno non possono lasciarci indifferenti: speriamo che politici, opinionisti, leaders, nonché tutto il volontariato, si mobiliti per realizzare un efficace piano antifumo magari nell'ambito di un progetto più generale per la prevenzione delle malattie.

**Silvio Garattini**

# Premessa

Molti progressi sono stati realizzati nel corso dell'ultimo secolo, che hanno portato tra il 1900 e il 2000 quasi a un raddoppio dell'attesa di vita per la maggior parte degli uomini, sia nei Paesi ricchi che in quelli ancora in via di sviluppo. Nonostante ciò, molto resta da fare per applicare in maniera ottimale le conoscenze disponibili, oltre che per far ulteriormente avanzare le ricerche sulle cause e la prevenzione delle malattie.

Pur non avendo l'ambizione di coprire tutti i possibili settori, questa monografia include una serie di articoli sui principali fattori di rischio per le più frequenti patologie croniche, ossia le malattie cardiovascolari e i tumori, responsabili nel complesso di circa i tre quarti di tutti i morti in Italia. Vengono quindi considerate di seguito fumo di sigaretta, dieta, consumo di alcool, attività fisica, fattori socioeconomici e occupazione, e stili di vita tipici della donna.

Tra le maggiori aree di potenziale intervento non considerate, vi sono la mortalità prenatale - che è stata oggetto di una monografia separata *(Parazzini et al., 1994)* -, e gli incidenti e violenze, che sono responsabili di circa 30.000 delle 570.000 morti che si registrano ogni anno in Italia.

Di essi, circa 9.000 sono incidenti stradali, dei quali 2-3000 sarebbero evitabili con opportuni interventi sulla sicurezza attiva e passiva -, primo fra tutti l'utilizzo sistematico delle cinture di sicurezza. Più ancora che i numeri assoluti di morti evitate, gli incidenti sono importanti perchè avvengono mediamente in giovane età, e quindi ogni intervento su di essi è particolarmente utile se considerato in termini di anni di vita attesa guadagnata.

# 1 - Mappe epidemiologiche della prevenzione

Nonostante le epidemie – dall'influenza del 1919 che causò oltre 20 milioni di morti a quella ancora in corso di AIDS che potrà causarne molte decine o centinaia di milioni - il 20° secolo è stato il secolo della salute e della vita, non della morte. Nel mondo, vi è stata una diminuzione di 3 volte nella mortalità infantile dal 1950 in poi: metà delle persone oggi nel mondo raggiunge l'età di 70 anni. Ciònondimeno, nel 1990 vi sono stati 50 milioni di morti, di cui 15 milioni circa nella prima infanzia (0-4 anni), 15 milioni nella mezza età (35-69 anni), e 15 milioni in età più avanzata. Se la mortalità infantile fosse stata in tutto il mondo ai bassi livelli registrati nell'Europa Occidentale nel 1990 vi sarebbero stati soltanto 1 milione di morti nell'infanzia invece di 15 milioni.

Due sole cause importanti di morte sono in rapida ascesa: l'HIV (AIDS) e il tabacco. Nessuno sa quante decine di milioni (o centinaia) di milioni di morti l'HIV causerà nel prossimo secolo, ma se le attuali abitudini di fumo rimarranno stabili il numero di morti per tabacco aumenterà da circa 3 milioni per anno 1990 a 10 milioni per anno nel 2030. Nel mondo vi sono circa 1,5 miliardi di persone che fumano, e l'evidenza epidemiologica in Europa, America e Cina suggerisce che circa metà di coloro che continueranno a fumare sigarette moriranno a causa del fumo (a meno che non smettano). Inoltre, anche nella mezza età la cessazione di fumare evita la maggior parte del rischio di venir uccisi dal tabacco, e cessare prima della mezza età evita quasi del tutto questo rischio.

D'altra parte, se si dedicheranno sufficienti risorse per far si che continui la diminuzione della mortalità infantile nei paesi poveri possiamo già prevedere che gran parte di coloro che eviteranno l'HIV e il tabacco vivranno fino a 70 anni – in realtà in Italia 5 su 6 già vi arrivano. Ciònondimeno, solo una piccola parte arriverà a 100 anni, poiché sembra esservi un orologio biologico che per la specie umana si colloca attorno agli 85-90 anni.

In questa presentazione, verranno considerate essenzialmente le prospettive di prevenzione per le principali malattie croniche, quali le patologie cardiovascolari e i tumori.

Non va dimenticato, d'altra parte, che con pochissime eccezioni quali i suicidi, tutte le cause di malattie e di morte non legate all'AIDS o al tabacco sono in diminuzione. Ad esempio, in Italia, la mortalità per incidenti strada-

li è in diminuzione dal 1963 in poi, nonostante il parco di veicoli circolanti sia aumentato oltre 10 volte, i morti per omicidio sono oggi meno di quanto fossero all'inizio del secolo, la mortalità per malattie respiratorie si è dimezzata negli ultimi 20 anni, la mortalità per ulcera è diminuita di quasi 10 volte negli ultimi 30 anni, la mortalità perinatale è diminuita di 4 volte negli ultimi 25 anni, etc.

**La prevenzione delle malattie cardiovascolari**

Vi sono diversi fattori di rischio noti per l'infarto miocardico acuto e le altre malattie ischemiche di cuore, tra cui i principali sono il livello di colesterolo sierico, il fumo di sigarette, il sovrappeso e l'obesità, il diabete, l'ipertensione e una storia familiare di malattie di cuore. Mentre l'associazione con ciascuno di questi fattori è, in termini relativi, relativamente ben definita e quantificata, nelle diverse popolazioni la frazione di casi di infarto attribuibile a ciascun fattore è funzione sia del rischio relativo, che del tipo e della frequenza dell'esposizione nella popolazione. Di conseguenza, lo stesso fattore di rischio può avere un impatto diverso in termini di rischi attribuibili nelle diverse popolazioni.

Partendo da queste premesse, sono state stimate le proporzioni di infarto miocardico acuto in Italia attribuibili al fumo di sigaretta, al sovrappeso e obesità, al livello di colesterolo sierico, all'ipertensione, al diabete e alla storia familiare di malattie di cuore.

Nell'insieme, il fumo di sigarette e il colesterolo avevano i più alti rischi attribuibili, giungendo a spiegare rispettivamente il 50% e il 49% di tutti i casi di infarto (è da notare che il rischio attribuibile alla combinazione di due fattori è in genere inferiore alla semplice somma dei rischi attribuibili a ciascun fattore).

Il rischio attribuibile era del 17% per l'obesità, del 14% per la storia familiare di malattie di cuore, del 12% per l'ipertensione e del 6% per il diabete. Nell'insieme, questi fattori giungevano a spiegare l'86% di tutti i casi di infarto registrati nella popolazione italiana.

Il rischio attribuibile al fumo di sigarette era più elevato negli uomini che nelle donne e, soprattutto, i rischi attribuibili per tutti i fattori considerati erano considerevolmente più alti in giovane età, giungendo a spiegare il 97% di tutti i casi di infarto miocardico acuto al di sotto dei 50 anni. E' quindi chiaro che, anche solo con alcuni semplici e ben identificati fattori di rischio, possiamo spiegare e quindi – almeno in linea di principio – potremmo prevenire la maggior parte dei casi di infarto che si verificano nella nostra popolazione.

Evidentemente, solo alcuni fattori di rischio sono modificabili. Tra i fattori evitabili, vanno menzionati tabacco e obesità, pur con le note difficoltà nel modificarli. L'ipertensione arteriosa può venir controllata con opportune modificazioni dietetiche e attraverso l'utilizzo di terapie mediche, e anche l'ipercolesterolemia può venir modificata con la dieta e appropriati tratta-

menti farmacologici. Per questi fattori, vi è tuttavia anche una componente genetica, e in quanto tale difficilmente evitabile.

E comunque chiaro, in ogni caso, come anche soltanto agendo sui fattori evitabili, e attraverso la modifica di alcuni semplici e ben definiti fattori di rischio, sia possibile prevenire ed evitare oltre i due terzi degli infarti nella popolazione italiana.

**La prevenzione del cancro**

Nel corso degli anni '90, negli Stati Uniti, ma anche in Europa si è per la prima volta registrata una diminuzione nella mortalità per tumori, dopo decenni di aumenti *(Levi et al., 1997b).* Se questo è indubbiamente un segnale favorevole, esso è comunque modesto dopo oltre 25 anni di guerra contro il cancro, "dichiarata" nel 1971 dal presidente Nixon, e che ha implicato un utilizzo di risorse umane e materiali in precedenza sconosciuto nella ricerca biomedica. La Figura 1 include ad esempio gli andamenti nella mortalità per i principali tumori negli uomini e donne italiani tra il 1955 e il 1995, in cui spicca l'aumento del tumore del polmone e degli altri tumori legati al tabacco nei maschi, almeno fino alla fine degli anni '80, con un livellamento e una lieve diminuzione successiva.

E' chiaro che soltanto attraverso una migliore conoscenza e una più precisa quantificazione delle cause dei tumori, e a un loro migliorato controllo, sarà possibile contribuire alla riduzione del problema del cancro nella nostra società (*Balzi et al.,1997*). In questa prospettiva, vengono di seguito brevemente considerate le principali cause note del cancro nel nostro Paese (Tabella 1).

**Tabacco**

Studi condotti su molti milioni di persone in diversi Paesi e situazioni ambientali hanno provato che il cancro del polmone è estremamente raro nei non fumatori. Ciononostante, il consumo di sigarette è aumentato fino alla metà degli anni '80, e in Italia circa 35.000 persone muoiono ogni anno per tumore del polmone, rispetto a un numero atteso di poco più di 4.000 se tutti gli italiani non fumassero. Il fumo di sigarette causa quindi circa l'85% di tutti i tumori del polmone, oltre a una frazione solo di poco inferiore (circa il 75%) dei tumori di cavo orale, laringe, faringe ed esogafo. Esso inoltre aumenta in misura considerevole il rischio dei tumori del pancreas, del rene e della vescica, portando nel complesso al 30% circa della totalità delle morti per tumori la quota attribuibile al solo tabacco. Il fumo di sigarette non si limita a causare il 30% delle morti per tumore, ma causa ogni anno oltre 10.000 morti per bronchite cronica ed enfisema polmonare, e un numero difficile da stimare con precisione ma certamente non trascurabile di morti per infarto miocardico e altre patologie cardio- e cerebro-vascolari, cosicchè si può calcolare che uno su due tra coloro che fumano regolarmente sigarette morirà a causa del fumo, perdendo in media dai dieci ai quindici anni di vita.

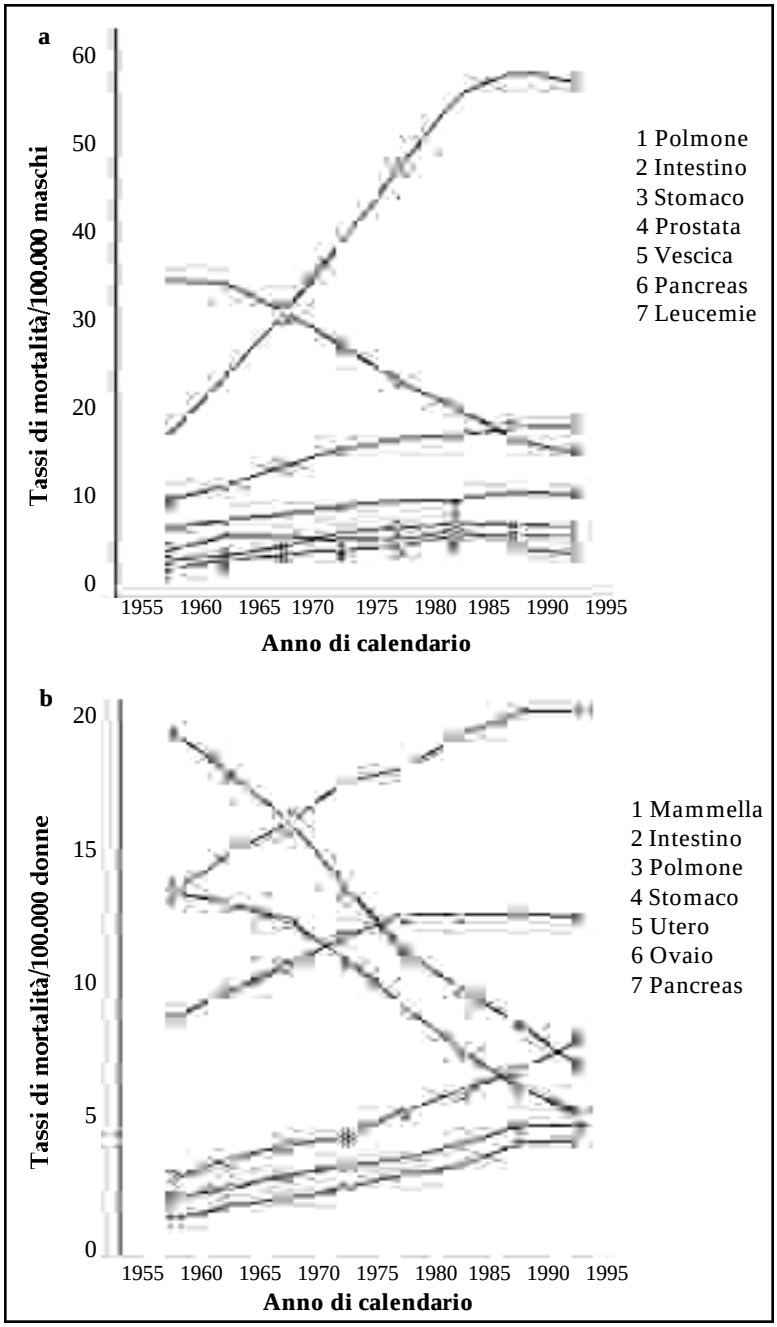



***Figura 1. a) Andamenti temporali nella mortalità per principali tumori in Italia, 1955-95. Uomini. b) Andamenti temporali nella mortalità per principali tumori in Italia, 1955-95. Donne.***

| **Intervento** | **Percentuale delle morti per tumore evitabili** |
|---|---|
| Abolizione del tabacco | 28%-32% |
| Abolizione dell'alcool | 5%-6% |
| Riduzione dell'obesità | 1%-3% |
| Abolizione dell'esposizione occupazionale a carcinogeni noti e riduzione dell'inquinamento ambientale | 1%-4% |
| Riduzione dell'esposizione ai raggi solari e altre radiazioni ultraviolette | 0.5%-1% |
| Razionalizzazione dello screening cervicale | ~1% |
| Altre procedure di screening e diagnosi precoce (mammografia) | ~1% |
| Razionalizzazione degli interventi terapeutici | ~1% |
| Totale | ~ 40% |

***Tabella 1. Stime delle proporzioni delle morti per tumori evitabili sulla base dei dati italiani di mortalità del 1995.***

**Alcool**

Il consumo pro capite di alcool in Italia è tra i più elevati del mondo, e non sorprende quindi che anche le neoplasie a esso legate (cavo orale e faringe, laringe, esofago, e fegato) facciano registrare tassi di mortalità particolarmente elevati, soprattutto nelle regioni del Nord-Est dove più alto è il consumo. Ne consegue che la frazione di morti per tumore attribuibile all'alcool in Italia è più elevata in Italia rispetto ai Paesi anglosassoni, e si situa attorno al 4% del totale. Va sottolineato d'altra parte che i tumori delle prime vie aeree e digerenti sono causati anche dal tabacco, per cui verrebbero in larga misura eliminati dall'abolizione di uno solo dei due fattori, poiché i rischi tendono a moltiplicarsi in coloro che sono esposti a entrambi i fattori.

**Dieta**

Vi sono numerose evidenze che la dieta sia, nel suo complesso, responsabile di una frazione considerevole di tumori, in Italia come in molti altri Paesi sviluppati. Tale frazione è oggi stimabile tra il 20 e il 50%. La dieta riveste un ruolo particolarmente importante nei tumori del tratto digerente, ma anche di altri organi quali la laringe e il polmone, la mammella, i genitali femminili o la prostata.

I dati epidemiologici sono stati in grado di identificare tutta una serie di profili dietetici favorevoli – o sfavorevoli – all'insorgenza di molti tumori comuni, e sono stati quindi in grado di fornire indicazioni per ridurre considerevolmente il rischio di sviluppare una neoplasia.

L'obesità è, in particolare, un fattore di rischio ben definito per i tumori della mammella in post-menopausa, dell'endometrio (corpo dell'utero), della prostata e della colecisti. Poiché è stato stimato che il 40% degli uomini e il 25% delle donne italiane è sovrappeso, e oltre il 6% in entrambi i sessi è chiaramente obeso, riducendo sovrappeso e obesità ogni anno in Italia potrebbero venire evitate diverse migliaia di morti per tumori. Agire su questo fattore di rischio avrebbe, inoltre, ripercussioni favorevoli anche su altre patologie, in particolare il diabete, le malattie digerenti e cardiovascolari.

Anche al di là dell'obesità, è oggi possibile fornire un quadro chiaro di una dieta basso rischio di cancro, basata sulle indicazioni di scegliere una dieta ricca di frutta e vegetali freschi, oltre che limitare il consumo di grassi e in particolare di grassi saturi e alcool, e propendere per l'uso di olio di oliva. I cereali integrali, inoltre, dovrebbero sostituire ovunque possibile quelli raffinati. Tale intervento va rivolto alla definizione di campagne di informazione e di prevenzione a livello individuale, ma anche a livello di disponibilità di alimenti, di accesso e definizione dei prezzi dei diversi tipi di cibi e alimenti. La stessa composizione degli alimenti andrebbe meglio specificata sulla confezione, e la pubblicità o promozione dei prodotti non dovrebbe prescindere da informazioni corrette sulla composizione degli alimenti stessi, e delle relative implicazioni sul rischio di patologie.

Ulteriore ricerca è certamente auspicabile sulla relazione tra dieta e malattie, poiché resta difficile studiare a fondo i numerosi e complessi aspetti della dieta. Ciò in nessun modo, tuttavia, deve ostacolare l'intervento su fattori dietetici e nutrizionali per i quali vi sia già convincente evidenza di effetti favorevoli. Tali fattori senza dubbio già includono il controllo del sovrappeso, un adeguato consumo di frutta e verdura, e la sostituzione, ove possibile, dei cereali integrali a quelli raffinati.

**Fattori occupazionali e ambientali**

E' estremamente complesso e difficoltoso fornire stime affidabili della quota di mortalità per tumori attribuibili a cancerogeni presenti nell'ambiente di lavoro e di vita, al di là dell'effetto dell'esposizione occupazionale all'asbesto, che potrà giungere a causare circa un migliaio di morti all'anno in Italia al picco dell'epidemia nei primi decenni del prossimo secolo, e un totale di 250.000 morti nel complesso dell'Europa Occidentale. In ogni caso, l'attenzione per le cause occupazionali del cancro rappresenta una priorità per la ricerca, la medicina del lavoro e la sanità pubblica, poiché una volta identificato un cancerogeno è possibile ridurne sostanzialmente o eliminarne l'esposizione.

Ancora più complesso è quantificare il ruolo dell'inquinamento ambientale, in considerazione dei minori livelli e della diffusione dell'esposizione nella popolazione generale. Il principale inquinante ambientale è stato con tutta probabilità lo smog delle grosse concentrazioni urbane, soprattutto a causa di un possibile sinergismo col tabacco, per cui i fumatori sarebbero

molto più sensibili a questo fattore di rischio. Tuttavia, l'inquinamento delle città è diminuito considerevolmente negli ultimi anni, per cui è verosimile che anche le morti per tumore dovute all'inquinamento urbano tendano in prospettiva a diminuire. L'inquinamento ambientale è inoltre associato a picchi di patologia respiratoria e cardiovascolare acuta.

**Radiazioni**

Le radiazioni si distinguono in ionizzanti, ossia cosmiche e del suolo, nonché i residui degli esperimenti nucleari nell'atmosfera degli anni '50 e '60, e radiazioni utilizzate a scopo medico, e il cui uso potrebbe in qualche misura venir ulteriormente razionalizzato.

Inoltre, vi sono le radiazioni non ionizzanti, principalmente i raggi solari e le altre fonti di radiazioni ultraviolette, che causano i tumori della pelle, inclusi i melanomi, e sono responsabili dell'1% circa delle morti per tumore in Italia. E' importante quindi evitare esposizioni acute e violente ai raggi solari, soprattutto nelle ore centrali della giornata, e in particolare nei bambini. Anche l'utilizzo a scopo abbronzante di raggi UVA va evitato.

Le più recenti ricerche per definire se i campi elettromagnetici a frequenza estremamente bassa (elettrodotti) implichino un qualche aumento di rischio di leucemie infantili sono del tutto negative, e forniscono pertanto importanti rassicurazioni all'opinione pubblica. Ogni eventuale rischio – se pur esistente - sarebbe comunque estremamente modesto. I timori relativi ai campi ad alta frequenza (onde radio, telefoni cellulari, microonde) sono invece basati su dati del tutto aneddotici, e sono quindi ad oggi non giustificati.

**Prevenzione secondaria**

Una razionalizzazione dello screening per il tumore del collo dell'utero (il cosiddetto Pap test), potrebbe ulteriormente ridurre il rischio di sviluppare questo tumore, e evitare l'1% circa della mortalità globale per tumori. E' anche probabile che un utilizzo razionale della mammografia possa ridurre del 20-30% la mortalità per tumore della mammella nelle donne oltre i 50 anni.

Rispetto alle prospettive di prevenzione, qui riassunte, le possibilità di ridurre la mortalità per tumori migliorando le terapie sono relativamente modeste, e richiedono una revisione critica.

**L'impatto delle nuove terapie sulla mortalità per tumori**

La sopravvivenza dell'insieme dei malati per tumore è aumentata dal 40% al 60% circa nel corso degli ultimi 30 anni. I miglioramenti della sopravvivenza relativa a cinque anni sono tuttavia almeno in parte dovuti al fatto che i programmi di screening e le nuove tecniche diagnostiche hanno permesso di anticipare la diagnosi di molti tumori, e quindi di allungare il tempo tra diagnosi e decesso. Questa anticipazione della diagnosi, tuttavia, non può automaticamente venire considerata aumentata sopravvivenza, se il tempo in cui si verifica il decesso non viene modificato. Stime basate sugli

andamenti temporali della mortalità per tumore portano infatti a valutazioni molto meno ottimistiche sull'impatto delle nuove terapie.

In breve, in base ai dati di certificazione di morte italiani (ossia calcolando quante morti per tumore in meno si siano verificate nel 1995 rispetto al numero atteso ottenuto applicando i tassi specifici per sesso e quinquennio di età nel 1955), si ottengono e stime riportate nella Tabella 2. Da esse emerge come le nuove terapie (mediche e radioterapiche) abbiano consentito di evitare oltre 400 morti per tumore nell'infanzia (200 leucemie e 250 altri tumori), circa 500 decessi per linfoma di Hodgkin, un centinaio per altri linfomi nella giovane e mezza età, e un centinaio di morti per tumori del testicolo.

Più incerta è la stima riguardante il carcinoma mammario, ma è possibile che un migliaio di morti siano state evitate dalle terapie mediche introdotte negli anni '70 e '80. Ancora più incerta appare la stima di 500 morti evitate per tutti gli altri tumori, in assenza di indicazioni attendibili sull'efficacia delle terapie. Ciònondimeno, sia nell'ipotesi più pessimistica (ossia da questo valore sia vicino a zero), sia assumendo che sia stato commesso un errore di un fattore due per difetto, ossia che l'impatto delle nuove terapie su tutti gli altri tumori abbia consentito in realtà di evitare 1000 morti, la stima globale non si discosta molto dal valore di 2500 morti per anno riportato nella Tabella 2.

Nella stessa tabella, sono riportate anche le stime di riduzione della mortalità sotto i 65 anni per i due tumori influenzati dalla diagnosi precoce. Per

| **Tumori** | **Classe di età** | **Numero di morti in meno dell'atteso** |
|---|---|---|
| Tumori certamente influenzati da terapie | | |
| Leucemie | 0-14 | 200 |
| Tutti gli altri tumori infantili | 0-14 | 250 |
| Morbo di Hodgkin | 15-64 | 500 |
| Linfomi non Hodgkin | 15-64 | 100 |
| Mammella | 25-50 | 1000 |
| Testicolo | 0-64 | 100 |
| Totale | | ÷2000 |
| Altri tumori potenzialmente influenzati da terapie | | ÷500 |
| Totale, attribuibile alle terapie | | ÷2500 |
| Tumori influenzati da diagnosi precoce | | |
| Collo dell'utero | 0-64 | 2000 |
| Mammella | 50-69 | 500-1000 |

***Tabella 2. Differenze nella mortalità per i tumori in Italia nel 1995 ottenute applicando i tassi del 1955 alla popolazione del 1995 rispetto ai tassi registrati del 1955.***

il solo carcinoma del collo dell'utero, circa 2000 morti in meno si sono registrate nel 1995 rispetto al numero atteso calcolato sui tassi del 1955. La mortalità per questa neoplasia non è stata influenzata in maniera tangibile da innovazioni terapeutiche, ma i programmi di screening e diagnosi precoce (Pap test) hanno avuto un ruolo favorevole. Esso, tuttavia, non è esattamente quantificabile, poiché la mortalità per questo tumore era in diminuzione nelle donne più giovani già all'inizio degli anni '60, ossia prima che le procedure di screening fossero diffuse nella popolazione. La mammografia, pur non realizzata attraverso programmi organizzati e razionali, può aver inoltre contribuito a ridurre di circa un migliaio di casi la mortalità per tumore della mammella.

**Conclusioni**

Pur nei limiti imposti dalle necessità di sintesi e quindi, per molti aspetti, approssimazione, è importante che siano chiari almeno due concetti-base: 1) che l'epidemiologia ha prodotto indicazioni pratiche per evitare il 40% delle morti per tumore che oggi si verificano nel nostro Paese, e una frazione ancora maggiore di malattie cardiovascolari e, 2) che buona parte dei fattori di rischio per i tumori non sono "nuovi" e neppure in aumento, con la sola eccezione delle conseguenze di lungo periodo del fumo di sigarette.

In realtà negli ultimi 40 anni in Italia, come in molti altri Paesi sviluppati, la mortalità globale per tumori non associati al tabacco è diminuita di oltre il 10% in entrambi i sessi. Queste diminuzioni riflettono un complesso di fattori eterogenei, che includono una dieta più ricca e varia e una migliore conservazione dei cibi per il tumore dello stomaco, una migliorata igiene genitale e l'utilizzo della diagnosi precoce per il tumore del collo dell'utero, migliorate terapie per il morbo di Hodgkin, leucemie, linfomi, tumori del testicolo, e alcune altre neoplasie (*La Vecchia, 1998).*

Più in generale, queste diminuzioni riflettono essenzialmente dei miglioramenti generalizzati nelle condizioni di vita, nella dieta e nell'ambiente che si sono verificate nel corso di questo secolo nei Paesi sviluppati. E' interessante a questo proposito proporre un parallelo con le malattie infettive, e nello specifico la tubercolosi, la cui mortalità aveva già cominciato a diminuire nel secolo scorso, ben prima dell'identificazione di mezzi efficaci di terapia o prevenzione. Non resta che augurarsi e operare perché la storia possa ripetersi anche per i tumori e le altre principali patologie croniche, ossia che si giunga a ridurre e controllare il problema del cancro già prima che ne vengano identificate terapie risolutive.

Anche dal punto di vista dei costi sanitari e sociali, la prevenzione resta in ogni caso la strategia più utile e conveniente per giungere in tarda età in buona salute. E' chiaro che ciò potrà avere conseguenze nell'organizzazione sociale – e in particolare nella ripartizione dei costi dello stato sociale, conseguenze che però esulano dagli scopi di questa revisione.

# 2 - Abolire il fumo di sigarette

Il fumo di sigarette è la principale causa di malattia e di morte oggi in Italia, come del resto nella maggior parte dei Paesi sviluppati.

Le tendenze nella diffusione del fumo di sigarette, e l'evoluzione delle conoscenze sui danni e rischi del fumo nella popolazione sono difficilmente riassumibili. E' possibile tuttavia fornire un quadro aggiornato dei dati sulla prevalenza del fumo in Italia, sulla quota di mortalità associata al fumo, e in particolare su alcuni aspetti relativi al fumo passivo, che rappresentano temi di attualità nella ricerca epidemiologica e nella prevenzione. La speranza è che questo aggiornamento possa contribuire a far avanzare in senso quantitativo le competenze dei medici e degli operatori sanitari, e quindi a modificare il loro atteggiamento, e di conseguenza quello dell'opinione pubblica più generale.

**La mortalità attribuibile al fumo**

Il tabacco è oggi responsabile circa il 30% di tutte le morti per tumore. Peraltro, tassi di mortalità per tumori legati al tabacco degli uomini giovani in Italia sono tra i più alti registrati nei Paesi occidentali. Ciò fa supporre e temere che nei prossimi decenni il nostro Paese, a meno che non si verifichino modificazioni di rilievo nelle abitudini al fumo, possa giungere ad avere mortalità per neoplasie legate al tabacco tra le più elevate a livello mondiale.

D'altra parte, i tassi di mortalità per malattie attribuibili al tabacco in Italia sono ancora bassi nelle donne. La diffusione di fumo di sigarette tra le donne italiane è stata infatti relativamente recente, e inoltre l'età media di inizio del fumo era piuttosto elevata, quantomeno nelle generazioni nate fino agli anni '50. Le conseguenze del diffondersi del fumo di sigarette sulla mortalità per tumori divengono evidenti soltanto dopo alcuni decenni, e l'età d'inizio rimane un forte determinante del successivo rischio di cancro.

Il fumo di sigarette non si limita a causare circa 50.000 morti da tumore ogni anno in Italia, ma causa ogni anno oltre 10.000 morti per bronchite cronica ed enfisema polmonare, e un numero difficile da stimare con precisione ma certamente non trascurabile di morti per infarto miocardico e altre patologie cardio- e cerebro-vascolari, cosicchè si può calcolare che più di uno su tre tra coloro che fumano regolarmente sigarette morirà a causa del fumo, perdendo in media dai dieci ai quindici anni di vita.

I morti complessivi da fumo sono circa 90.000 all'anno in Italia, ossia uno su sei decessi è dovuto al tabacco.

**Le recenti tendenze nel fumo: il problema degli adolescenti e delle donne**

Nel corso degli ultimi 20 anni, la prevalenza del fumo di sigarette negli uomini è scesa in Italia dal 54% al 33%, ossia i fumatori tra i maschi adulti sono scesi da più di uno su due a circa uno su tre. Ciò riflette una - almeno parziale - presa di coscienza dei rischi e danni del fumo sulla salute da parte degli uomini.

Le linee di tendenza relative alle donne, tuttavia, non sono favorevoli, perchè la prevalenza globale di fumatrici è rimasta pressocchè costante intorno al 17%, ossia quasi una donna su cinque oggi fuma in Italia. Ancora più scoraggiante è l'osservazione che mentre negli uomini il fumo è inversamente associato al livello di istruzione (fuma oltre il 40% di coloro che hanno solo un'istruzione elementare, ma meno del 25% di chi ha un titolo universitario), nelle donne il fumo è più diffuso nelle classi sociali superiori, nelle aree geografiche più ricche e sviluppate, e tra le fasce culturalmente più elevate - ossia proprio tra chi dovrebbe avere un migliore e più immediato accesso all'informazione sui rischi e danni del tabagismo.

Anche tra gli adolescenti di entrambi i sessi, dopo una diminuzione negli anni '80, la diffusione del fumo è aumentata negli ultimi anni. Le abitudini al fumo negli adolescenti sono particolarmente importanti, poichè la maggior parte dei fumatori inizia prima dei 18 anni, e chi non abbia ancora iniziato a questa età molto difficilmente inizierà più tardi. Inoltre, il numero di sigarette per giorno tende a rimanere più elevato per chi abbia iniziato presto a fumare. Infine, la durata dell'abitudine al fumo è il principale correlato del successivo rischio di sviluppare e di morire per malattie indotte dal fumo.

E' quindi necessario evitare che gli adolescenti inizino a fumare. Un interesse totalmente opposto è invece quello dei produttori di sigarette, che - per mantenere inalterato il loro mercato - devono ogni giorno reclutare 250 nuovi fumatori, al solo scopo di sostituire i 250 morti da fumo che si verificano ogni giorno in Italia.

In Italia, tra il 1960 e il 1975, la maggior parte dei ragazzi maschi iniziava a fumare tra i 14 e i 20 anni, cosicchè i tre quarti dei giovani uomini erano fumatori. Tra il 1975 e il 1990 si è verificato un anticipo dell'età più frequente di inizio dell'abitudine al fumo, ma anche una notevole riduzione del numero dei ragazzi maschi fumatori, cosicchè meno della metà dei giovani uomini nel 1990-93 erano fumatori.

Nelle ragazze, l'abitudine al fumo era molto rara negli anni '50 e '60, e meno del 20% delle ragazze adolescenti iniziavano a fumare. Negli anni '70, tuttavia, l'abitudine al fumo ha fatto registrare un drastico aumento nelle adolescenti, e quasi il 50% delle giovani donne nel 1975 erano fumatrici. Negli anni 80', la prevalenza del fumo era diminuita nelle giovani donne.

Negli ultimi anni, si è tuttavia registrato un nuovo aumento dell'inizio delle abitudini al fumo sia nei ragazzi che nelle ragazze. Questo fenomeno non è del tutto sorprendente. Esso, infatti, riflette una sempre più sofisticata

promozione del tabacco nei confronti degli adolescenti - attraverso sponsorizzazioni e altri impegni promozionali. Il prezzo delle sigarette è inoltre particolarmente basso in Italia rispetto agli altri Paesi Europei, ed è noto che un prezzo elevato costituisce un disincentivo a fumare soprattutto per gli adolescenti. Infine, l'acquisto delle sigarette da parte degli adolescenti è nella sostanza libero in Italia, i distributori automatici divengono sempre più diffusi, mentre in molti Paesi vi sono limiti legali di 16-18 anni per l'acquisto di sigarette, e i distributori automatici sono illegali. Più in generale, manca in Italia una moderna e integrata legge sul fumo, che includa restrizioni e aumenti programmati dei prezzi, ma anche aspetti di educazione e informazione.

**Il fumo ambientale o passivo**

Al di là dei danni del fumo diretto, gli studi epidemiologici indicano chiaramente che il fumo passivo causa un aumento misurabile del rischio di polmone del polmone. Rischi significativamente elevati e proporzionali alla quantità e alla durata dell'esposizione al fumo passivo sono emersi soprattutto dagli studi epidemiologici più ampi e meglio condotti.

Quantificare dal punto di vista epidemiologico i danni alla salute di esposizioni a basse dosi è sempre molto difficile, in particolare in questo caso, poichè l'esposizione al fumo passivo è pressochè ubiquitaria, ed è quindi impossibile identificare una popolazione di riferimento non esposte. Sulla base degli studi epidemiologici pubblicati, il fumo passivo sarebbe responsabile di un aumento del rischio relativo del 20-30% e, in termini di rischio attribuibile, di un migliaio di morti per anno in Italia. Anche usando come indicatore biologico dell'assorbimento di fumo passivo nei soggetti non fumatori i livelli di cotinina (un metabolita specifico della nicotina) urinari, il rischio di tumore del polmone risulta compatibile con le estrapolazioni a basse dosi dei rischi osservati nei fumatori attivi.

L'utilizzo di modelli matematici più accurati per il cancro del polmone, anche nell'ipotesi più ottimistica (ossia che un'esposizione prolungata al fumo passivo sia associato a un aumento di rischio del 20% soltanto) porta a stimare che il rischio cumulativo di morte per tumore del polmone dovuto all'esposizione involontaria al fumo altrui sia dell'ordine di 1/1000. Anche questo rischio, pur enormemente inferiore a quello di morte per fumo nei fumatori attivi (che è dell'ordine di 500/1000), è decisamente superiore ai rischi ambientali che vengono ritenuti accettabili nei Paesi sviluppati. Ad esempio, i rivestimenti d'asbesto vengono rimossi dagli edifici in considerazione di rischi cumulativi di morte dell'ordine di 1/100.000 (ovvero cento volte inferiori a quelli del fumo passivo).

Oltre al tumore del polmone, diverse patologie sono state associate al fumo passivo, tra cui malattie respiratorie croniche, cardiovascolari, ridotto sviluppo polmonare, e persino tumori cerebrali nei bambini. Assumendo

che i rischi cardiovascolari siano aumentati di solo il 10-15% nei fumatori passivi, ciò si tradurrebbe in diverse migliaia (3-5000) decessi all'anno in Italia.

Una critica comunemente rivolta agli studi sul fumo passivo riguarda la validità delle misure di esposizione. Quest'ultima infatti, negli studi meno recenti veniva misurata soltanto in base a questionari, e quindi a ciò che i singoli soggetti riferivano sulla presenza di fumo ambientale nei loro diversi ambienti di vita.

Negli ultimi anni sono invece comparsi anche degli studi che facevano diretto riferimento a misure biologiche, e quindi molto meno soggetti a critiche, di esposizione al fumo ambientale. Uno studio americano ha dimostrato una relazione tra l'esposizione al fumo passivo e la presenza di cancerogeni contenuti nel tabacco addotti (ossia legati) all'emoglobina nei globuli rossi.

Un altro studio ha studiato l'associazione tra l'esposizione al fumo ambientale e l'acutizzazione di episodi di asma nei bambini non solo mediante i dati raccolti da un questionario, ma anche attraverso la misurazione della cotinina nelle urine. Il rischio relativo della riacutizzazione di asma, nella categoria più elevata di esposizione al fumo passivo, era aumentato dell'80% in base alle informazioni ottenute dal questionario, e del 70% in base alla misurazione biologica. Inoltre, lo sviluppo e quindi la funzionalità polmonare diminuiva significativamente con l'aumentare dell'esposizione al fumo passivo in base a entrambi i metodi di misurazione.

Questi risultati sono molto importanti, poichè provano e quantificano l'associazione tra due gravi patologie polmonari nei bambini (asma bronchiale e ridotta funzionalità polmonare) e fumo dei genitori. Inoltre, questi risultati hanno implicazioni non soltanto mediche, ma anche sociali, poichè i bambini sono totalmente indifesi rispetto ai danni causati dal fumo dei loro genitori. L'unico possibile strumento di difesa e prevenzione è fuori di dubbio l'informazione e la presa di coscienza da parte dei genitori dei potenziali danni causati da un comportamento irresponsabile e incontrollabile e che, per molti aspetti, sconfina nella vera e propria violenza sui bambini.

Quello dei bambini è inoltre un esempio estremo di come sia del tutto inadeguata la semplice "cortesia tra fumatori e non fumatori", così spesso richiamata dai produttori di sigarette (e delle loro agenzie di immagine) come strumento per affrontare il problema del fumo passivo. E' chiaro a tutti noi come, in assenza di una legislazione precisa, sia spesso difficile, se non impossibile, anche per il non fumatore adulto far rispettare il proprio elementare diritto a respirare in un ambiente privo di fumo, ma è ancor più chiaro come questa tanto spesso invocata "cortesia" trovi del tutto indifesi i bambini, che sono peraltro colpiti in misura particolarmente grave dal fumo passivo.

Vi è infine una non meno importante implicazione scientifica di questi dati, nel fornire ulteriore validazione e supporto alle precedenti stime epidemiologiche dei danni del fumo passivo. La stessa "Environmental Protection Agency" (EPA) del Governo degli Stati Uniti ha rivisto l'insieme dei dati

scientifici, giungendo a concludere che il fumo ambientale è un cancerogeno per il polmone negli uomini. Ogni anno negli Stati Uniti oltre 430.000 morti vengono causate dal tabacco, e circa 110.000 sono dovute al cancro del polmone. Di esse, l'EPA è giunta a stimare che 2000 (1500 in donne e 500 in uomini non fumatori) sono attribuibili al fumo passivo. Le stime dei decessi totali da fumo passivo potrebbero essere fino a 10 volte più alte, assumendo che venga provata una relazione di causa-effetto anche tra esposizione e fumo passivo e malattie cardiovascolari.

Il potenziale rischio derivante da esposizione al fumo passivo appare quindi inaccetabilmente elevato in base ai riferimenti su cui vengono usualmente basate le regolamentazioni per esposizioni ad agenti nocivi, ed è pertanto difficile spiegare la relativa impunità e compiacenza di cui il fenomeno ancora gode, e ancor più accettarla per il futuro.

Ne consegue l'importanza di un impegno di tutti, ma particolarmente dei medici e degli altri operatori sanitari, su questo argomento prioritario a livello di sanità pubblica. In sostanza, si tratta di sottolineare l'importanza e l'urgenza di definire nel più breve periodo anche in Italia una moderna legge sul fumo, partendo dall'elementare principio di base che il fumo debba essere vietato negli ambienti chiusi frequentati da più persone (quali gli ambienti di lavoro) o aperti al pubblico, non solo se appartenenti alla pubblica amministrazione.

# 3 - I rischi delle nuove sigarette

In passato il cancro del polmone tipico dei fumatori aveva essenzialmente origine nella parte centrale dei polmoni, ossia dalla trachea e dai grossi bronchi, ed era di tipo istologico squamocellulare. Ciò, poichè le "vecchie" sigarette senza filtro, o con filtro non areato, avevano alti livelli di nicotina e catrame, erano molto irritanti, e quindi tendevano a venire relativamente poco inalate, e a depositarsi nelle parti centrali dei polmoni.

Le nuove sigarette hanno filtri areati, e livelli sia di nicotina che di catrame (che contiene le sostanze cancerogene del fumo) teoricamente più bassi. Di conseguenza, il fumatore per soddisfare il suo bisogno di nicotina, e a causa della minor irritazione dovuta alla sigaretta, tende a inalarle più profondamente così da far depositare i cancerogeni alla pariferia dei polmoni. Ne consegue che le regioni broncoalveolari e i piccoli bronchi, che mancano di barriere protettive nell'epitelio, sono esposte a considerevoli quantità di alcuni dei cancerogeni del fumo, come le particelle corpuscolari più piccole, le aldeidi volatili, gli idrocarburi aromatici, le amine aromatiche e le N-nitrosamine.

Il passaggio - a partire dagli anni '60 in Italia - dal tabacco nero a quello biondo ha anch'esso probabilmente avuto un ruolo nel modificare l'incidenza di diversi tipi di tumore del polmone, poichè il fumo alcalino del tabacco nero, come quello di pipa o sigari, non viene profondamente inalato.

L'aumento nell'incidenza di adenocarcinoma del polmone nei diversi Paesi Europei è stato simile, in termini relativi, per gli uomini e le donne nel corso degli ultimi decenni, il che suggerisce che la maggior frequenza relativa i adenocarcinoma nelle donne in passato potesse venir riferita alle diversi abitudini di fumo (tipo, quantità e qualità di sigarette, modalità di inalazione) delle donne in passato.

Di conseguenza, come confermato da uno studio su oltre 7.000 casi registrati dal Registro Tumori di Losanna in Svizzera *(Levi et al., 1997a),* i tassi di incidenza di adenocarcinoma nei giovani adulti di entrambi i sessi sono oggi da 2 a 3 volte più alti di quelle dei carcinomi squamocellulari, un tempo il più comune tipo di neoplasia polmonare. Ogni valutazione quantitativa va comunque riferita alle specificità delle abitudini al fumo dei diversi Paesi. In particolare, in Francia, Svizzera e anche in Italia, dove un tempo si fumavano sigarette nere, poco inalabili, le conseguenze del passaggio alle sigarette leggere possono essere state relativamente più sfavorevoli che in Nord America o in Nord Europa, dove già da molti anni si fumavano sigarette bionde.

In ogni caso, è oggi chiaro che analoghe esposizioni a carcinogeni contenuti nel fumo di sigarette portino ad analoghi rischi e analoga incidenza di

ciascun tipo di tumore del polmone negli uomini e nelle donne, confermando come - per gli stessi livelli di esposizione al fumo di sigarette - vi sia una sostanziale eguaglianza tra i sessi nell'incidenza e mortalità per tumore del polmone.

E' chiaro quindi che anche le sigarette leggere sono fortemente associate al rischio di tumori del polmone, pur di tipi istologici e localizzazioni anatomiche diversi.

# 4 - Dieta e cancro

Un effetto protettivo della dieta mediterranea sul rischio di diverse malattie è stato suggerito dall'osservazione di una ridotta mortalità per malattie cardiovascolari in questi Paesi. Successivamente, tale osservazione è stata estesa a diversi tumori comuni, tra cui quelli dell'intestino, del pancreas, della mammella e della prostata. La comprensione e la quantificazione del ruolo della dieta mediterranea, e ancor più l'identificazione degli specifici componenti che possono essere responsabili della bassa incidenza e mortalità registrate per diversi tumori comuni in questi Paesi, rimangono però problemi ancora, almeno in parte, aperti.

La "dieta mediterranea" è un termine generico che indica un insieme di componenti e caratteristiche, tra cui può essere utile menzionare il possibile ruolo del tipo e della composizione dei grassi - e in particolare un impatto favorevole dell'olio di oliva - e di frutta e vegetali freschi - nel ridurre il rischio di diversi tumori. Meno favorevole appare, invece, nella dieta mediterranea, l'abbondanza di pane e pasta, specialmente da quando si sono iniziati ad utilizzare in maniera pressochè esclusiva farine raffinate *(La Vecchia e Franceschi, 1994; La Vecchia, 1997).*

E' importante in ogni caso focalizzare non solo la ricerca epidemiologica ma anche gli interventi di prevenzione verso una migliore comprensione e quantificazione del ruolo di ciascun specifico componente della dieta mediterranea sul rischio di cancro, con lo scopo ultimo di aprire prospettive di intervento attraverso l'industria alimentare, oltre che di informazione e prevenzione a livello di sanità pubblica.

**Il ruolo protettivo di verdura e frutta**

Numerosi studi epidemiologici indicano che una dieta ricca in frutta e vegetali freschi e povera in grassi (soprattutto animali) è associata a un ridotto rischio di diverse patologie importanti, come malattie cardiovascolari, metaboliche e digerenti, ma anche tumori.

La letteratura scientifica sulla relazione tra consumo di frutta e verdura e rischio di molte neoplasie comuni include almeno una decina di studi prospettici e più di cento indagini di tipo caso-controllo, oltre che numerosi studi cosiddetti ecologici, ossia basati su confronti della distribuzione e dell'andamento dei tumori in differenti aree geografiche *(Potter e Steinmetz, 1996).*

Elevati consumi di frutta e verdura sono associati a rischi ridotti per la grande maggioranza dei tipi di tumore, a dispetto di una grande variabilità nei fattori di rischio e nei meccanismi di cancerogenesi delle diverse sedi.

Il consumo di frutta e verdura sembra proteggere, in particolare, dai tumori del cavo orale, della laringe, dell'esofago e dello stomaco e dell'intesti-

no (colon-retto). Ciò suggerisce aspetti comuni della cancerogenesi a livello dei tratti digerente e respiratorio, forse, almeno in parte, riconducibili a un effetto benefico delle vitamine C ed E, e del beta-carotene.

Ancora non chiaro resta, tuttavia, il meccanismo d'azione dei diversi tipi di frutta e verdura. Ricche in numerose vitamine, fibre, e altri inibitori della cancerogenesi quali flavonoidi e isoflavoni, la frutta e la verdura sono in grado di svolgere molteplici azioni. Una carenza di frutta e verdura, anche molto minore di quella che può produrre carenze vitaminiche clinicamente evidenti, comporta una riduzione nella disponibilità, nell'organismo, di sostanze che 1) permettono la neutralizzazione di cancerogeni; 2) diluiscono la formazione di cancerogeni, 3) riducono la capacità di cellule trasformate di proliferare e 4) agiscono come anti-ossidanti *(Steinmetz e Potter, 1991; Block et al., 1992).*

Al fine di quantificare il fenomeno, si può ricordare che nella maggior parte degli studi epidemiologici i più forti consumatori di frutta e verdura sembravano avere un rischio dei principali tumori epiteliali circa dimezzato rispetto ai soggetti che ne consumavano quantitativi inferiori, come peraltro confermato da una serie di studi condotti in Nord Italia su numerosi tumori comuni (Tabella 3). In particolare i risultati hanno confermato che il consumo di verdura e frutta risultava protettivo sul rischio di numerosi tumori epiteliali, e in particolare quelli dell'apparato digerente, respiratorio e urinario, ma anche della mammella e dell'apparato genitale femminile, con una protezione che andava dal 30 al 60% per il livello più alto di consumo rispetto al più basso.

Il consumo di pomodori, la principale fonte di licopene, in particolare, era risultato protettivo sul rischi di neoplasie gastro-intestinali. Non vi era invece associazione per i tumori degli organi linfatici ed emopoietici, come le leucemie e linfomi.

Anche il consumo di frutta (Tabella 4) sembrava avere un effetto protettivo, pur se più specifico e selettivo, per i tumori delle prime vie aeree e respiratorie (cavo orale e faringe, laringe ed esofago), oltre che di fegato, prostata e tratto urinario (*Negri et al., 1991; La Vecchia et al., 1999).*

Nel complesso, in questo studio, i soggetti con minor consumo di frutta e verdura avevano un rischio di molti tumori da due a tre volte maggiore rispetto ai più forti consumatori, e questo maggiore rischio tendeva a moltiplicarsi in associazione e sinergismo con altre esposizioni nocive. Ad esempio, un forte fumatore e bevitore con basso consumo di frutta arrivava ad avere un rischio di tumore dell'esofago 40 volte più alto di un non fumatore nè bevitore con alto consumo di frutta. Questo sinergismo può avere importanti implicazioni di salute pubblica.

Considerando l'entità del rischio, non è invece ragionevole che un fumatore si senta protetto da un adeguato consumo di vegetali. Smettere di fumare resta in ogni caso l'indicazione principale per ridurre il rischio di sviluppare e morire di cancro.

| Tipo di tumore | No. totale dei casi† | Rischio relativo per termine di consumo | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Basso‡ | Intermedio | Alto |
| Cavo orale e faringe | 119 | 1 | 0.6 | 0.3 |
| Esofago | 294 | 1 | 0.5 | 0.2 |
| Stomaco | 564 | 1 | 0.8 | 0.4 |
| Colon | 673 | 1 | 1.0 | 0.5 |
| Retto | 406 | 1 | 1.0 | 0.6 |
| Fegato | 258 | 1 | 0.8 | 0.2 |
| Colecisti | 41 | 1 | 0.8 | 0.5 |
| Pancreas | 303 | 1 | 0.7 | 0.4 |
| Laringe | 149 | 1 | 0.7 | 0.2 |
| Mammella | 2860 | 1 | 0.9 | 0.7 |
| Endometrio | 567 | 1 | 0.9 | 0.6 |
| Ovaio | 742 | 1 | 0.8 | 0.6 |
| Prostata | 107 | 1 | 0.8 | 0.3 |
| Vescica | 365 | 1 | 0.9 | 0.3 |
| Rene | 147 | 1 | 1.0 | 0.4 |
| Tiroide | 120 | 1 | 0.7 | 0.5 |
| Morbo di Hodgkin | 72 | 1 | 1.1 | 1.3 |
| Linfomi Non-Hodgkin | 173 | 1 | 1.0 | 1.5 |
| Mieloma multiplo | 117 | 1 | 0.8 | 1.1 |

*Da *Negri et al.,1991.*
†I controlli erano 6147 pazienti ricoverati per condizioni acute, non neoplastiche, non correlate a modificazioni dietetiche su lungo periodo.
‡Categoria di riferimento.

***Tabella 3. Rischio relativo di alcuni tumori selezionati in relazione al consumo di verdura. Milano, 1983-1990.****

D'altra parte, un frequente consumo di frutta e verdura può implicare un minor consumo di grassi, proteine e anche di calorie totali, che possono essere correlate al rischio di alcuni tumori, come quelli di intestino o mammella. La cosiddetta "dieta mediterranea", inoltre, non soltanto è particolarmente ricca di alcuni tipi di frutta e verdura, ma tende anche ad avere delle specifiche caratteristiche per il tipo di grassi usati. Burro e altri grassi animali, infatti, sono scarsi, mentre è più frequente l'utilizzo di olio di oliva. Inoltre, un frequente consumo di frutta e verdura può rappresentare un indicatore di una più sana attitudine verso la dieta e altre più generali abitudini di vita (*La Vecchia et al., 1990).*

| Tipo di tumore | No. totale dei casi† | Rischio relativo per termine di consumo | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Basso‡ | Intermedio | Alto |
| Cavo orale e faringe | 119 | 1 | 0.6 | 0.2 |
| Esofago | 294 | 1 | 0.5 | 0.3 |
| Stomaco | 564 | 1 | 0.7 | 0.4 |
| Colon | 673 | 1 | 1.0 | 0.6 |
| Retto | 406 | 1 | 1.3 | 0.9 |
| Fegato | 258 | 1 | 1.3 | 0.6 |
| Colecisti | 41 | 1 | 1.7 | 0.8 |
| Pancreas | 303 | 1 | 0.7 | 0.5 |
| Mammella | 2860 | 1 | 0.9 | 1.1 |
| Endometrio | 567 | 1 | 1.2 | 1.3 |
| Ovaio | 742 | 1 | 1.1 | 1.5 |
| Prostata | 107 | 1 | 0.8 | 0.4 |
| Vescica | 365 | 1 | 1.0 | 0.4 |
| Rene | 147 | 1 | 1.1 | 0.6 |
| Tiroide | 120 | 1 | 1.4 | 1.6 |
| Morbo di Hodgkin | 72 | 1 | 0.7 | 0.8 |
| Linfomi non-Hodgkin | 173 | 1 | 0.8 | 0.7 |
| Mieloma multiplo | 117 | 1 | 0.6 | 0.8 |

*Da *Negri et al., 1991.*
†I controlli erano 6147 pazienti ricoverati per condizioni acute non neoplastiche, non correlate a modificazioni dietetiche su lungo periodo.
‡Categoria di riferimento.

***Tabella 4. Rischio relativo di alcuni tumori selezionati in relazione al consumo di frutta. Milano, 1983-1990.****

Questa e altre incertezze a livello di interpretazione biologica non impediscono in ogni caso di trarre delle indicazioni su come modificare la nostra dieta in senso favorevole sul rischio di cancro, oltre che di diverse altre patologie croniche. Ciò è tanto più rilevante a livello di sanità pubblica, se si considera che, nella nostra popolazione, una dieta ricca in frutta e verdura potrebbe ridurre dal 20 al 30% la frequenza di molti tumori comuni. Per i tumori delle alte vie digerenti e respiratorie, questa proporzione sale a oltre l'80% se accompagnata all'abolizione del tabacco e alla riduzione del consumo di alcool *(La Vecchia e Tavani, 1997, Tabella 3).*

| Tipo di tumore | Rischio attribuibile (%) | |
|---|---|---|
| | Verdura e frutta | Verdura e frutta + tabacco + alcool |
| Cavo orale e faringe | | |
| maschi | 25 | 94 |
| femmine | 17 | 57 |
| Esofago | | |
| maschi | 40 | 90 |
| femmine | 29 | 58 |
| Laringe | | |
| maschi | 18 | 86 |
| femmine | 15 | 86 |
| Stomaco | 60 | - |
| Colon-retto | 43 | - |
| Mammella | 21 | - |

* Da *La Vecchia e Tavani, 1997.*

***Tabella 5. Rischi attribuibili per bassi consumi di frutta e verdura da soli o in associazione con alcool e tabacco sui tumori delle alte vie digerenti e respiratorie in Italia.****

**Consumo di grassi e rischio di cancro**

Il consumo di grassi, e in particolare di grassi saturi di origine animale, è associato a un elevato rischio di infarto miocardico acuto e altre malattie cardiovascolari. Meno definita è l'associazione tra la quantità e la composizione dei grassi e il rischio di cancro.

Una forte correlazione tra consumo di grassi e incidenza e mortalità per diversi tumori comuni - tra cui quelli del grosso intestino, della mammella, dell'utero, dell'ovaio e della prostata - era originariamente emersa da studi ecologici su diverse popolazioni. Analoghe correlazioni sono state osservate anche tra le diverse regioni italiane: ad esempio, cibi ricchi di grassi animali erano positivamente correlati con la mortalità per tumore della mammella o del grosso intestino, anche dopo aver tenuto conto nell'analisi statistica dell'effetto di altri fattori di rischio (*Decarli e La Vecchia, 1986).*

Un'analisi delle differenze geografiche nella mortalità per tumori della mammella e del colon-retto suggerisce come non soltanto la quantità, ma anche il tipo di grassi nella dieta possano essere rilevanti. Nelle regioni del Nord, infatti, dove i tumori della mammella e del colon-retto sono più frequenti, vengono comunemente utilizzati per condimento burro e altri grassi animali, mentre nelle regioni meridionali l'olio d'oliva viene utilizzato più frequentemente.

Per ciò che concerne il tumore del colon-retto, una dieta ricca di grassi potrebbe aumentare il rischio attraverso un'elevata sintesi e secrezione di colesterolo e acidi biliari che, a loro volta, sono convertiti dai batteri intestinali in acidi e sali biliari secondari. Questi ultimi sono potenziali promotori del processo di carcinogenesi. La maggior parte degli studi riportano un rischio relativo elevato dal 50 al 100% nei soggetti con un più elevato consumo di grassi saturi.

Per ciò che concerne i tumori della mammella, in uno studio epidemiologico italiano di ampia dimensione *(Franceschi et al., 1996a)*, non vi era relazione con il consumo di grassi globale, e i grassi monoinsaturi (principalmente l'olio di oliva) erano risultati addirittura, seppur moderatamente, protettivi, mentre i grassi saturi erano associati a un moderato aumento di rischio. Un modesto aumento di rischio era stato osservato per i tumori dell'endometrio e dell'ovaio. Questi rischi sono analoghi a quelli dei fattori meglio definiti per tali tumori, di tipo ormonale e riproduttivo ma, contrariamente ai fattori riproduttivi, una modifica del consumo di grassi è proponibile e socialmente accettabile.

Il cancro della prostata è uno dei tumori più frequenti nell'uomo in tutti i Paesi sviluppati sul quale, tuttavia, sono disponibili soltanto pochi studi epidemiologici di buon livello. I dati di uno studio italiano hanno messo in evidenza un'associazione tra consumo di latte e latticini e tumore della prostata, ma le evidenze relative ad altre fonti di grassi restano aperte a discussione (*Talamini et al., 1992*). Questi risultati sono in accordo con diversi altri studi che hanno considerato la relazione tra consumo di grassi e cancro della prostata, e che non hanno evidenziato alcuna chiara associazione.

I dati epidemiologici italiani sono quindi compatibili con un'associazione tra una dieta ricca di grassi e rischio di tumori di colon-retto, dei genitali femminili e della prostata, e sono di particolare interesse per le notevoli variazioni nella quantità e nel tipo di grassi utilizzati nella nostra, come in altre popolazioni mediterranee.

Al di là dell'indicazione generale che ulteriore ricerca è utile su questo argomento, questi dati aprono, in ogni caso, interessanti prospettive di intervento a livello sia di prevenzione individuale (scelta dei condimenti) che industriale attraverso un maggior utilizzo di grassi mono - o poli-insaturi piuttosto che saturi nelle industrie alimentari.

**Olio di oliva e tumore della mammella: una possibile protezione**

Non è chiaro se, al di là della quantità totale di grassi, vi sia un ruolo specifico del tipo di grassi sul successivo rischio di tumore della mammella. Esperimenti su roditori avevano indicato come i grassi monoinsaturi (presenti nell'olio di oliva e di alcuni pesci) avessero un minor effetto promovente sulla carcinogenesi mammaria rispetto ai grassi saturi (predominanti nei grassi animali) o polinsaturi (predominanti negli olii vegetali). Era stato inoltre osservato come le popolazioni mediterranee (dove l'olio di oliva è più frequentemente utilizzato), pur consumando una quantità globale di grassi non trascurabile, avessero un'incidenza relativamente modesta di tumore della mammella.

Queste indicazioni su un possibile effetto protettivo dell'olio di oliva sulla carcinogenesi mammaria sono state recentemente confermate da tre studi epidemiologici condotti in Italia, oltre che in Spagna e Grecia (*La Vecchia et al., 1995)*.

E' possibile che l'olio di oliva, per alcune sue caratteristiche biologiche, e in particolare la sua ricchezza di vitamina E e altri antiossidanti, possa esercitare un effetto protettivo sul rischio di tumore della mammella, ma i dati disponibili sono ancora preliminari. E' possibile, d'altra parte, che l'apparente minor rischio di carcinoma mammario nelle forti consumatrici di olio di oliva sia da interpretare in termini relativi, ossia riferibile a un minor consumo di altri tipi di grassi potenzialmente nocivi in chi utilizzi principalmente olio di oliva.

Qualunque sia l'interpretazione corretta, è evidentemente già oggi possibile - almeno in termini prudenziali - aggiungere alla generale indicazione di ridurre il più possibile la quantità di grassi nella nostra dieta, il suggerimento di sostituire olio di oliva ai grassi animali, alle margarine e agli olii di semi vari. Un tale suggerimento può avere implicazioni favorevoli non solo per il carcinoma della mammella, ma anche per le malattie cardiovascolari in entrambi i sessi, e quindi, almeno in linea potenziale, può avere conseguenze rilevanti sia per la salute individuale, che per la sanità pubblica della nostra popolazione.

**Conclusioni**

Vi sono numerose evidenze, anche se in parte indirette, che la dieta sia, nel suo complesso, responsabile di una frazione considerevole di tumori umani, sia in Italia che in molti altri Paesi sviluppati. Tale frazione è oggi stimabile tra il 20 e il 50%. La dieta gioca un ruolo particolarmente importante nei tumori del tratto digerente, ma anche di altri organi quali la laringe e il polmone, la mammella, i genitali femminili o la prostata (*Doll e Peto, 1981; Trichopoulos et al., 1996)*.

I dati epidemiologici, inoltre, sono stati in grado di identificare tutta una serie di profili dietetici favorevoli - o sfavorevoli - all'insorgenza di molti tu-

mori comuni, e quindi in grado di fornire indicazioni per ridurre considerevolmente il rischio individuale di sviluppare una neoplasia.

L'obesità è, in particolare, un fattore di rischio ben definito per i tumori della mammella in post-menopausa, dell'endometrio (corpo dell'utero) e della colecisti (Tabella 6). Poichè è stato stimato che il 39% degli uomini ed il 25% delle donne italiane è sovrappeso, ed oltre il 6% in entrambi i sessi è chiaramente obeso, riducendo sovrappeso e obesità ogni anno in Italia potrebbero venire evitate diverse migliaia di morti per tumori. Agire su questo fattore di rischio, avrebbe inoltre ripercussioni favorevoli anche su altre patologie, in particolare il diabete, le malattie digerenti e cardiovascolari (*Lew e Garfinkel, 1979)*.

Anche al di là dell'obesità è oggi possibile fornire un quadro chiaro di una dieta a basso rischio di cancro, basata sulle indicazioni di scegliere una dieta ricca di frutta e vegetali freschi, oltre che limitare il consumo di grassi e in particolare di grassi saturi e alcool, e propendere per l'uso di olio di oliva. Tale intervento va rivolto alla definizione di campagne di informazione e

| **Tipo di tumore** | **Indice di peso** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **<80** | **80-89** | **90-109°** | **110-119** | **120-129** | **130-139** | **≥140** |
| Maschi | | | | | | | |
| Intestino | 90 | 86 | 100 | 126 | 123 | 153 | 173 |
| Prostata | 102 | 92 | 100 | 90 | 137 | 133 | 129 |
| Femmine | | | | | | | |
| Intestino | 93 | 84 | 100 | 96 | 110 | 130 | 122 |
| Colecisti e vie biliari | 68 | 74 | 100 | 159 | 174 | 180 | 398 |
| Mammella | 82 | 86 | 100 | 119 | 116 | 122 | 153 |
| Collo dell'utero | 76 | 77 | 100 | 124 | 151 | 142 | 239 |
| Corpo dell'utero | 89 | 109 | 100 | 136 | 185 | 230 | 542 |

* Da *Lew e Garfinkel, 1979.*
° Normopeso

***Tabella 6. Mortalità per tumori selezionati in base all'indice di peso nello studio dell' "American Cancer Society"*.***

di prevenzione a livello individuale, ma anche a livello di disponibilità di alimenti, di composizione dei cibi, di accesso e definizione dei prezzi dei diversi tipi di cibi e alimenti. La stessa composizione degli alimenti andrebbe meglio specificata sulla confezione, e la pubblicità o promozione dei prodotti non dovrebbe poter prescindere da informazioni corrette sulla composizione degli alimenti stessi, e delle relative implicazioni sul rischio di patologie *(Trichopoulos et al., 1996; Willett et al., 1996).*

E' utile concludere ribadendo che ulteriore ricerca è auspicabile sull'argomento, pur se resta difficile, attraverso gli strumenti offerti dall'epidemiologia, studiare a fondo i numerosi e complessi aspetti della dieta. Ciò in nessun modo, tuttavia, deve ostacolare l'intervento su fattori dietetici e nutrizionali per i quali vi sia già convincente evidenza di effetti favorevoli *(World Cancer Research Fund, 1997).*

# 5 - Dieta, trombosi e malattie cardiovascolari

L'ipotesi che il fibrinogeno plasmatico - o altri fattori dell'emostasi- siano associati al rischio di infarto miocardico deriva da osservazioni di epidemiologia descrittiva, quali la bassa mortalità cardiovascolare negli eschimesi, che hanno dieta particolarmente ricca di acidi di grassi derivati dai pesci e quindi dotata di una particolare azione antitrombotica, i ridotti livelli di fibrinogeno nei giapponesi rispetto ai caucasici, nonchè l'incidenza e mortalità relativamente basse per malattie cardiovascolari nei Paesi mediterranei.

Studi epidemiologici hanno suggerito come un frequente consumo di pesce - e di olio di oliva rispetto a grassi saturi e margarine - possa proteggere contro l'infarto miocardico *(Gramenzi et al., 1990; Tavani et al., 1997),* e studi clinici controllati hanno indicato come una somministrazione controllata di basse dosi di olio di pesce possa diminuire i livelli di fibrinogeno *(Tavani et al., 1997; Radack et al., 1989).*

Le principali evidenze, tuttavia, di una possibile associazione tra funzioni emostatiche e patologia ischemica di cuore derivano da studi di coorte (*Meade et al., 1980)*. I dati di uno studio prospettico britannico basato su 1511 uomini dai 40 ai 64 anni avevano indicato come alti livelli di fattore VII e di fibrinogeno fossero associati ad aumentato rischio di morte per patologia cardiovascolare, in particolare infarto miocardico acuto *(Meade et al., 1980).* Una successiva analisi, relativa a 109 patologie ischemiche di cuore *(Meade et al., 1980),* ha mostrato, per il terzile superiore rispetto all'inferiore, rischi relativi di 1.2 per il fattore VII, 1.5 per il fibrinogeno e 1.4 per il colesterolo.

In uno studio di 792 uomini svedesi il fibrinogeno era associato a entrambe le patologie nelle analisi univariate, con valori di 3.56 g/litro per i soggetti con infarto, 3.70 per quelli con patologia cerebrovascolare rispetto a 3.30 o nei controlli.

Lo studio con un maggior numero di casi di patologia cardiovascolare (165 uomini, 147 donne) è basato sulla coorte di Framingham *(Kannel et al., 1987).* Il rischio relativo grezzo per il terzile superiore di fibrinogeno plasmatico rispetto al terzile inferiore era di 1.7 sia per gli uomini che per le donne.

Vi è quindi una consistenza, sia tra tipi di studi diversi, sull'osservazione che il rischio relativo di cardiopatia ischemica è aumentato nei soggetti con livelli di fibrinogeno plasmatico elevato. Questa osservazione è emersa da diversi tipi di studi, e ha una plausibilità biologica in termini di ruolo del fibrinogeno stesso nel processo di trombogenesi.

L'impatto favorevole della cosiddetta dieta mediterranea sui fattori dell'emostasi e trombosi può essere dovuto ad almeno quattro fattori. Il primo è un apporto relativamente soddisfacente di pesce, soprattutto in relazione alla carne. Il secondo è l'olio di oliva, che è una miscela complessa di acidi grassi, ricca di grassi monoinsaturi, ma ricca anche di vitamina E e altri antiossidanti *(Radack et al., 1989).* Il terzo è l'apporto regolare di alcool - e in particolare di vino - che può avere effetti favorevoli non soltanto sulle lipoproteine sieriche, ma anche sui fattori della coagulazione e trombosi. Infine, la frutta e le verdure, che sono elementi essenziali della dieta mediterranea, sono ricche di diversi nutrienti e micronutrienti, alcuni dei quali possono avere altri effetti favorevoli sulla trombosi.

# 6 - Limitare il consumo di alcool

Il consumo di bevande alcooliche è tradizionalmente elevato nei Paesi mediterranei, soprattutto in Italia e in Francia. Nei primi anni '60, questi Paesi avevano il più elevato consumo pro capite di alcool al mondo, con 17.7 litri di alcool puro (etanolo) pro capite in Francia e 12.3 in Italia. Questi valori sono scesi a 12.9 in Francia e 8.4 in Italia negli anni '90, ma sono ancora tra i livelli più alti registrati nei Paesi sviluppati, rispetto, ad esempio ai 7.4 in Gran Bretagna e ai 7.0 negli Stati Uniti. Le modalità del consumo di alcool, e i problemi ad esso associati, sono anch'essi peculiari nei Paesi mediterranei, con un consumo più frequentemente quotidiano, spesso ai pasti, e tendenzialmente di vino più che di birra e superalcoolici *(La Vecchia, 1995).*

E' probabile che un moderato consumo di alcool protegga contro l'infarto miocardico e le altre malattie ischemiche di cuore, e che questo possa, almeno in parte, spiegare l'incidenza e la mortalità relativamente basse per le malattie cardiovascolari nei Paesi mediterranei *(Tavani et al., 1996)*. Tuttavia, l'interpretazione di questa protezione in termini biologici rimane controversa. E' stato infatti suggerito che la protezione sia specifica - o più rilevante - per alcuni tipi di bevande alcooliche, quali il vino rosso, e che sia pertanto non associata all'etanolo in quanto tale, ma ad altre sostanze contenute nel vino rosso, quali composti fenolici, flavonoidi o tannino. Indipendentemente dalla popolazione studiata, tuttavia, e quindi dai principali tipi di bevande alcooliche, la maggior parte degli studi epidemiologici hanno evidenziato una riduzione fra il 20 e il 40% del rischio di patologie cardiovascolari nei bevitori moderati (ossia fino a due bicchieri per giorno), rispetto ai non bevitori. Tuttavia, il rischio nei forti bevitori era in generale superiore a quello dei non bevitori.

In ogni caso, non è semplice fissare una soglia "cautelativa" al consumo quotidiano sotto la quale l'alcool sia benefico sul rischio di patologia cardiovascolare e privo di rischi sulla salute - e, d'altra parte, definirne un limite superiore pericoloso, anche per il gran numero di organi e apparati influenzati dalle bevande alcooliche.

Effetti positivi di un consumo moderato di alcool sono stati ipotizzati anche sulla calcolosi della colecisti. Ad esempio, uno studio basato su un campione di oltre 60.000 individui rappresentativi dell'intera popolazione italiana ha evidenziato una protezione di circa il 25% nei moderati bevitori, e del 40% nei forti bevitori. Questa osservazione è tanto più importante poichè, se da un lato la calcolosi della colecisti può non essere una malattia di notevole gravità a livello individuale, essa ha tuttavia una considerevole rilevanza sanitaria e sociale, a causa della sua elevata frequenza *(La Vecchia et al., 1994).*

A livello di sanità pubblica, l'alcool ha comunque importanti implicazioni sul rischio di cirrosi epatica e di alcuni tumori, la cui incidenza e mortalità sono estremamente elevate in Italia settentrionale, Francia e Spagna, nonché in alcuni Paesi dell'Europa orientale, come l'Ungheria.

Infatti, sebbene l'etanolo non sia cancerogeno in quanto tale in sperimentazioni animali, vi è una chiara evidenza epidemiologica che il consumo di bevande alcooliche aumenti il rischio dei tumori della cavità orale e faringe, dell'esofago e della laringe. I rischi sono essenzialmente dovuti alla quantità totale di alcool (etanolo), e sono quindi associati al tipo di bevanda alcoolica più frequentemente consumata (e in generale più economica) in ciascuna popolazione *(Blot et al., 1992; Doll et al., 1993)*.

L'associazione tra consumo di alcool e neoplasie del tratto digerente e respiratorio superiore è aumentata dal fumo, con un effetto di interazione almeno moltiplicativa di ciascuno dei due fattori sul rischio dell'altro. In realtà, in assenza di alcool e tabacco, il rischio di tutti i tumori delle prime vie aeree e respiratorie sarebbe estremamente basso nei Paesi sviluppati.

L'alcool aumenta il rischio di questi tumori indipendentemente dal tabacco, anche se in assenza del fumo i rischi sono estremamente limitati, a meno che il consumo sia estremamente elevato. Ciò suggerisce che l'alcool possa favorire l'effetto cancerogeno non solo del tabacco, ma anche di altre sostanze cui i tratti digerente e respiratorio superiore siano esposti, particolarmente quelle di origine dietetica. Infatti, un forte consumo di alcool è spesso associato a una dieta povera, e una dieta carente in diversi aspetti aumenta il rischio di tumori di cavo orale, faringe ed esofago, e anche del fegato, nei forti bevitori.

Il consumo di alcool è inoltre fortemente associato al tumore primitivo del fegato, sebbene questa relazione sia più difficile da studiare mediante indagini epidemiologiche, poichè la maggior parte dei tumori epatici primitivi insorgono in seguito a una degenerazione cirrotica, che può a sua volta portare a una riduzione del consumo di alcool.

Inoltre, l'alcool è fortemente implicato nella mortalità per cirrosi epatica e incidenti e violenze. Di conseguenza, si è stimato che le morti globali attribuibili ad alcool siano oggi circa 25.000 all'anno in Italia (corrispondenti a quasi il 5% della totalità delle morti), e 45.000 in Francia (circa il 10% delle morti) *(Pignon e Hill, 1991; La Vecchia, 1995,* Tabella 7).

Oltre che a queste patologie chiaramente associate all'alcool, sul piano epidemiologico il consumo di bevande alcooliche è stato implicato nell'insorgenza del tumore dell'intestino in entrambi i sessi, e del cancro della mammella nelle donne. Sebbene queste associazioni siano modeste, e quindi ancora aperte a discussione, trattandosi dei due tumori più comuni nei Paesi sviluppati dopo quello del polmone, anche un modesto rischio associato al consumo di alcool può avere implicazioni rilevanti a livello di sanità pubblica *(Doll et al., 1993)*.

| Patologia | Numero di morti in: Italia | Francia |
|---|---|---|
| Tumori | 6.000 | 16.500 |
| Cirrosi epatica e pancreatite | 8.000 | 8.000 |
| Incidenti e violenze | 6.000 | 7.000 |
| Malattie cardiovascolari | 3.000 | 6.000 |
| Alcoolismo e psicosi | 500 | 3.000 |
| Polmonite | 300 | 500 |
| Altre e non specificate | 1.000 | 2.000 |
| ***Totale*** | ***25.000*** | ***45.000*** |

* Da *Pignon e Hill, 1991; La Vecchia, 1995, modificato.*

***Tabella 7. Numero di morti annue attribuibili all'alcool in Italia e Francia, attorno al 1990*.***

Ad esempio, per ciò che concerne il tumore della mammella, vi è tutta una serie di dati che suggeriscono come anche le donne che bevono anche un solo bicchiere di bevande alcooliche al giorno abbiano un rischio moderatamente aumentato rispetto alle non bevitrici. L'alcool potrebbe quindi spiegare circa il 10% dei tumori mammari nella nostra popolazione *(La Vecchia et al., 1989).* La possibile soglia di rischio per gli altri tumori, quali quelli del tratto digerente e respiratorio superiore, del fegato e dell'intestino, è probabilmente superiore - attorno o sopra ai due bicchieri complessivi al giorno - soprattutto per gli uomini.

Questa soglia non deve in ogni caso superare i 30 grammi di etanolo per giorno - corrispondenti a circa due bicchieri di vino, birra, o superalcoolici, pasti inclusi - e può essere inferiore per le donne *(Boyle et al., 1995).*

# 7 - Attività fisica e longevità

L'osservazione che un certo livello di attività fisica è favorevole per la nostra salute fa parte del bagaglio delle conoscenze mediche, ed è senza dubbio condivisa dall'opinione pubblica più generale. Tra i suoi numerosi effetti positivi, l'attività fisica è associata a diminuito rischio di infarto miocardico e altre malattie di cuore, di ipertensione, diabete senile, tumore del colon e forse della mammella e, nel complesso, porta ad aumentata longevità.

Ciò che non è chiaro, è il quadro e il livello di attività fisica richiesti per ottenere questi benefici. Alcuni studi, infatti, hanno suggerito che fosse sufficiente un livello moderato o leggero di attività fisica (quale una breve passeggiata, un giro in bicicletta, o un po' di giardinaggio) per ottenere questi benefici, mentre nessuno - o solo scarso - vantaggio aggiuntivo sarebbe evidente tra coloro che svolgono attività più intensa. In altri studi, invece, la protezione e i benefici sembravano aumentare in funzione diretta con l'aumentare dell'attività fisica svolta.

Di conseguenza, anche le raccomandazioni fornite da diverse organizzazioni lasciano ampio spazio a incertezze. Vi è chi raccomanda, come l' "American College per la Medicina Sportiva" di svolgere almeno 30 minuti di attività moderata, preferibilmente tutti i giorni della settimana, e chi invece insiste sull'importanza di svolgere esercizio di intensità sufficiente a produrre una considerevole accelerazione del ritmo cardiaco e respiratorio, e quindi sudorazione.

Almeno parte di queste incertezze potranno venir risolte grazie ai risultati di uno studio prospettico su oltre 17.000 ex studenti ("alunni") dell'Università di Harvard, reclutati tra il 1962 e il 1966 e seguiti fino al 1988, e i cui dati sono in grado di distinguere in maniera affidabile tra attività fisiche "vigorose" e "non-vigorose". Nel complesso, vi era una protezione da parte del complesso dell'attività fisica sul rischio globale di morte, con una riduzione del 10% circa al di sopra delle 6300 Kcalorie complessive per settimana.

Il principale risultato di questo studio, tuttavia, era l'osservazione che la protezione era ristretta alle attività fisiche "vigorose", mentre non vi era alcuna chiara tendenza alla protezione tra attività non vigorose e longevità. La riduzione della mortalità globale era del 15-20% per oltre 4200 Kcalorie per settimana spese in attività vigorose.

E' possibile che ciò rifletta diverse caratteristiche di selezione di base tra coloro che erano abituati a svolgere attività fisica vigorosa rispetto a coloro che tendevano a evitarla (perchè, ad esempio, di salute più cagionevole). I risultati dello studio, tuttavia, non si modificano tenendo presenti nelle analisi le caratteristiche di base dei soggetti, oltre a diverse altre variabili di possibile confondimento.

Le implicazioni biologiche, a livello cardiocircolatorio, ma anche metabolico, delle attività fisiche vigorose sono evidentemente diverse rispetto alle attività non vigorose, e ciò fornisce una plausibilità biologica ai risultati dello studio. Se confermati, quindi, i dati di questo studio suggerirebbero l'importanza non soltanto di svolgere una qualche attività fisica, ma anche di impegnarsi frequentemente in attività fisiche che richiedano un considerevole impegno.

Resta il problema della definizione del termine "vigoroso", che mantiene verosimilmente significato e implicazioni diverse per diverse persone, e comunque non implica necessariamente sforzi al limite del sostenibile da parte di ciascun individuo.

# 8 - Attività fisica e morte cardiaca improvvisa

La morte per arresto (o "attacco") cardiaco improvviso durante o subito dopo una strenua attività fisica è descritta così frequentemente da essere entrata nel senso comune senza tuttavia che vi sia una chiara definizione e quantificazione del problema a livello sanitario e sociale.

Almeno una decina di articoli scientifici hanno tentato di affrontare questo tema, giungendo a stime tra 0 e 2 morti per 100.000 persone-ore di esercizio. Nell'ipotesi più sfavorevole, questa stima sarebbe di 100 volte superiore al rischio di morte in periodi di non esercizio, e di 10 volte superiore al rischio di morte per incidenti stradali per ogni ora passata alla guida di un veicolo a motore. In termini di numeri assoluti, assumendo che circa la metà delle morti per malattie ischemiche di cuore sono improvvise, nel complesso il problema della morte cardiaca improvvisa potrebbe implicare diverse decine di migliaia di morti ogni anno in Italia.

Evidentemente i fattori coinvolti nella morte improvvisa da esercizio (o "stress") fisico sono numerosi e diversi. Tra di essi, oltre all'età e il sesso, vi è l'abitudine o allenamento all'esercizio. E' noto, infatti, che un esercizio fisico moderato può essere benefico per l'apparato cardiovascolare, non soltanto in termini di diminuito rischio di infarto e altre malattie di cuore, ma anche di aumentata capacità e gittata cardiaca, e di miglior ossigenazione del tessuto cardiaco.

Sono quindi essenzialmente le persone con un tipo di vita estremamente sedentario e non abituate o allenate a compiere attività fisica, che dovrebbero limitare o evitare gli sforzi fisici improvvisi e violenti.

D'altra parte, la definizione di cosa sia o possa venir considerato uno sforzo fisico eccessivo varia con l'avanzare dell'età, per cui, ad esempio, una partita a tennis può essere faticosa ma accettabile per una persona giovane o di mezza età, ma eccessiva per una persona anziana. Il problema degli anziani, d'altra parte, è più vasto e complesso. Infatti, mentre è difficile che la morte di un giovane mentre "fa jogging" possa venir erroneamente classificata, la morte di un anziano durante (o poco dopo) una lunga camminata - che in termini relativi può causare un analogo carico sul cuore e sull'apparato circolatorio - può facilmente venir attribuita a "cause naturali", senza essere messa in relazione con l'esercizio.

Un altro problema è legato alla definizione del tempo richiesto per tornare alle condizioni cardiocircolatorie di base dopo un'attività strenua, poichè molti attacchi si verificano non durante ma dopo la cessazione dell'attività. In linea generale, è bene ricordare che l'apparato cardiocircolatorio richiede

da 15 a 30 minuti per tornare alle condizioni basali, e che quindi tutti gli attacchi che si verifichino durante un tale lasso di tempo vanno considerati (e trattati) come associati all'esercizio. D'altra parte, molti arresti cardiaci da stress si risolvono da soli o con interventi di rianimazione, per cui anche il solo computo delle morti può portare a una stima riduttiva del loro impatto sanitario globale.

Al di là del riconoscimento dell'importanza del problema a livello di salute pubblica, vi sono ancora numerosi problemi nella definizione e comprensione della morte cardiaca improvvisa legata all'attività fisica. Da una parte è comunque razionale evitare sforzi eccessivi - anche involontari - soprattutto negli anziani e nelle persone a rischio. D'altra parte non va dimenticato - in un computo globale dei rischi e benefici - l'effetto positivo di una moderata ma frequente attività fisica sull'apparato cardiovascolare, e quindi sul rischio di patologia e morte per malattie di cuore.

# 9 - Classe sociale e malattia

La classe sociale – e il livello di istruzione – sono dei forti determinanti dello stato di salute. Dati di mortalità per occupazione e classe sociale, ad esempio, sono stati raccolti in Inghilterra e Galles dal 1851 in poi, e indicano – negli anni più recenti – differenze che arrivano a 2.5-3 volte, con una mortalità globale sistematicamente più elevata nelle classi sociali più sfavorite rispetto alle più elevate *(Logan, 1982).*

Ciò che desta maggior preoccupazione, è che queste differenze negli indicatori di stato di salute tra classi sociali abbiano sistematicamente teso ad ampliarsi nel corso degli ultimi decenni, sebbene il cosiddetto "stato sociale" tenda a essere sempre più diffuso e oneroso in molti Paesi sviluppati. In realtà, questo fenomeno non è del tutto incomprensibile, e non deve necessariamente essere visto con preoccupazione. Infatti, in una società socialmente chiusa, la mobilità tra classi sociali è limitata, e quindi ogni classe sociale ha al suo interno soggetti con stato di salute migliore o peggiore. In una società più aperta e democratica, lo stato di salute diviene a sua volta un importante determinante del livello sociale, con una maggior possibilità di salire di livello sociale per chi goda di miglior salute, ma anche una sistematica tendenza a scendere – perchè ad esempio escluso dal processo produttivo – per chi abbia un peggior stato di salute. La relazione tra scolarità, reddito e malattia non è quindi univoca, ma va vista nella sua complessità *(La Vecchia, 1999).*

Al di là delle inferenze e relazioni causali, è comunque chiaro che la maggior parte delle patologie importanti sono anche in Italia più frequenti negli strati inferiori di scolarità e classe sociale. Esse includono non soltanto le patologie digerenti e respiratorie croniche, ma anche il diabete e le altre malattie del metabolismo, le anemie, le patologie psichiatriche e neurologiche, quelle osteoarticolari nonché le malattie cardiovascolari e molti tipi di tumore. E' importante in particolare ricordare che anche l'infarto miocardico acuto, le altre malattie di cuore e il tumore del polmone non sono più malattie tipiche delle classi sociali superiori, ma tendono sempre più a concentrarsi nelle classi sociali più sfavorite. La principale causa di queste tendenze è che il fumo di sigarette tende, almeno negli uomini, a divenire sempre più un'abitudine ristretta alle classi sociali meno istruite e socialmente favorite. Il consumo di alcool e altre abitudini sfavorevoli di vita sono anch'essi più frequenti nelle classi sociali più sfavorite, nelle quali si concentrano peraltro anche le esposizioni occupazionali più nocive.

Sono poche quindi oggi le patologie con gradienti sociali positivi, ossia più frequenti nelle classi sociali più elevate. Esse includono essenzialmente le allergie – in conseguenza di una maggiore attenzione diagnostica e forse di una minore esposizione ad antigeni di origine infettiva – e alcuni tumori, in particolare quello della mammella e del colon - ma non del retto. Il rischio

più elevato di tumore della mammella nelle donne più istruite e di classe sociale elevata è almeno in parte dovuto al minor numero di figli e all'età più tardiva al primo parto in questi strati sociali, perché bassa parità ed età tardiva al primo figlio sono fattori di rischio importanti per il tumore della mammella. Quanto al tumore del colon, l'assenza di attività fisica ne costituisce un fattore di rischio importante, ed è verosimile che in Italia – dove l'attività fisica nel tempo libero è ancora molto ridotta – le classi sociali più istruite ed elevate abbiano anche un'occupazione – e quindi uno stile di vita – più sedentari *(Papadimitriou et al., 1984; Levi et al., 1988; Tavani et al., 1999).*

E' vero d'altra parte che – anche per queste patologie – l'eccesso di mortalità per le classi sociali superiori tende a diminuire nel tempo, contribuendo al fenomeno di una sempre maggior differenza nello stato di salute tra diverse classi sociali.

Il messaggio principale che ne deve conseguire è la necessità di una specifica attenzione verso la salute delle classi sociali meno favorite, non solo a livello di interventi terapeutici, ma anche di prevenzione primaria e secondaria.

# 10 - Evitare i tumori occupazionali: il caso dell'asbesto

L'asbesto - o amianto - è un insieme di minerali silicati fibrosi, ampiamente utilizzati - fino ad alcuni ormai orsono - per l'isolamento termico e tutta una serie di altri impieghi, soprattutto in edilizia, nei cantieri navali, per materiali antiincendio, freni e frizioni per veicoli.

Pur essendo un minerale largamente presente in natura - e non una sostanza di sintesi - l'amianto è stato di gran lunga il principale cancerogeno occupazionale, ed è da solo ritenuto responsabile di circa la metà di tutti i tumori umani di origine occupazionale. Il singolo tumore così strettamente associato all'esposizione ad amianto da poter ritenere la relazione di causa-effetto è il mesotelioma della pleura e più raramente del peritoneo. In sostanza, una diagnosi di mesotelioma deve far ricercare un'esposizione - spesso precedente di diversi decenni - ad amianto.

L'amianto inoltre è -pur meno strettamente - associato al carcinoma del polmone. Poiché il tumore del polmone è molto più frequente di quello della pleura, tuttavia, il numero di casi di tumore, soprattutto per esposizioni a livelli elevati di asbesto, può essere più alto per i tumori del polmone che non per i mesoteliomi della pleura.

L'associazione tra amianto bruno - o amosite -, il tipo più fortemente cancerogeno, e mesotelioma della pleura fu originariamente osservata in Sud Africa nel 1960. In Italia e negli altri Paesi dell'Europa occidentale, l'utilizzo di amianto bruno fu messo al bando nei primi anni '70, ma l'amianto bianco (o crisotilo), associato a rischi minori di cancro, è stato ampiamente utilizzato fino agli anni '80, e solo negli ultimi anni è stato sostituito dalle fibre sintetiche.

Tuttavia, le conseguenze a lungo termine dell'esposizione ad amianto di diversi gruppi di lavoratori nei decenni passati sono ancor oggi in aumento, poichè il processo di carcinogenesi da amianto richiede generalmente molti decenni prima di portare allo sviluppo di un tumore clinicamente evidente.

Negli Stati Uniti, la generazione di uomini maggiormente colpiti è stata quella nata negli anni '20, poichè l'utilizzo di amianto era già stato razionalizzato e ridotto negli anni '60 e '70, e quindi il picco dell'epidemia di mesotelioma da asbesto è stato ormai raggiunto

In Europa, invece, gli interventi per ridurre l'utilizzo dell'amianto sono stati inspiegabilmente ritardati a circa 20 anni rispetto agli Stati Uniti, e l'epidemia di mesoteliomi è quindi ancora in piena espansione. Si può infatti stimare che il numero di morti per mesotelioma in Europa occidentale giungerà a quasi raddoppiare nei prossimi 20 anni, da 5.000 uomini nel 1998 a circa 9.000 nel 2.018, per diminuire solo successivamente, per un complesso

di circa 250.000 morti nei prossimi 35 anni. Per la sola Italia, la stima dei morti totale è di circa 30.000. Il picco di rischio è stato raggiunto dagli uomini nati tra il 1945 e il 1950, tra i quali circa 1 su 150 sarà destinato a morire per mesotelioma, e il rischio per i lavoratori esposti, soprattutto in edilizia e settori correlati (elettricisti, idraulici, etc.) sarà molto più elevato *(Peto et al., 1999)*.

Nonostante l'uso di amianto sia oggi stato bandito in Italia, questo rischio elevato può riguardare anche coloro che sono stati e ancora sono addetti alla manutenzione di edifici, e soprattutto i lavoratori esposti alle operazioni di rimozione dell'amianto, il che deve far mettere in discussione i benefici e rischi di tali operazioni.

Resta invece trascurabile, e non giustifica quindi alcun allarmismo, il potenziale rischio di mesotelioma cui è soggetta la popolazione generale, nonostante i ripetuti allarmi nei mass media, e quindi nell'opinione pubblica.

Infine, due considerazioni di ordine generale. La prima si riferisce ai ritardi, a livello Europeo, nel capire e intervenite sul drammatico problema della cancerogenesi occupazionale da amianto, soprattutto considerando che opportune misure erano state prese con circa 20 anni di anticipo negli Stati Uniti.

La seconda, è come si tenda spesso a temere epidemie di tumori da sostanze chimiche "nuove" e "di sintesi", mentre quello che è stato di gran larga il principale cancerogeno occupazionale è stato l'amianto, ossia una serie di sostanze fibrose naturali, utilizzate da molti decenni, e che hanno agito essenzialmente attraverso un accumulo di danni fisici, e non chimici. Solo recentemente, inoltre, è stato possibile sostituire l'amianto con fibre sintetiche di dimensioni e strutture definite in modo da evitare, nella sostanza, il rischio di mesotelioma e altri tumori (essenzialmente il carcinoma polmonare) da amianto.

# 11 - Stile di vita e salute della donna

In questo ultimo capitolo si tratterà del ruolo e delle potenzialità in termini di azioni preventive sulla salute delle donne, di fattori inerenti allo stile di vita diversi dal fumo di sigarette, in primo luogo l'alimentazione, cui è stato attribuito circa il 30% dei tumori a livello dei paesi sviluppati. Si passeranno anche in rassegna le associazioni dei tumori femminili con vari indici di massa corporea, con il livello di attività fisica, e con il consumo di alcool, nonchè con alcune infezioni virali, soprattutto il papillomavirus umano (HPV). Si tratterà di aspetti le cui implicazioni per la cancerogenesi si estendono per lo più anche al sesso maschile, ma che presentano, in quello femminile, particolare importanza in termini preventivi. Non verrà invece considerato il fumo di sigarette, che ha effetto analogo nei due sessi sul rischio di tumori del polmone, delle altre neoplasie a esso associate, e delle malattie cardiovascolari, e che costituisce la singola principale causa di malattia e di morte in entrambi i sessi.

Si ricordi che le donne sono più disponibili degli uomini a seguire raccomandazioni dietetiche e che questo può, a sua volta, ripercuotersi sull'intera famiglia. Per contro, le donne sono più suscettibili degli uomini ai danni dell'alcool (si pensi al tumore della mammella) e tendono a gradi estremi di sedentarietà. L'obesità, poi, presenta nel sesso femminile implicazioni più marcate e meglio comprese che nel senso maschile, ed è associata con il più importante tumore della donna (mammella). Infine, a causa del ruolo predominante del HPV nell'insorgenza dei tumori della cervice uterina e della vulva, la percentuale dei tumori attribuita alle infezioni virali (10-15%) è leggermente più elevata nella donna che nell'uomo.

**Alimentazione**

In questa sezione si cercherà di illustrare i risultati più solidi della ricerca su dieta e tumori della donna e di indicare gli interventi preventivi più importanti e facilmente attuabili, con particolare attenzione alle caratteristiche dell'alimentazione italiana.

L'alimentazione costituisce un insieme di fattori particolarmente complessi, che includono fonti importanti di calorie, consumate a livello di centinaia di grammi al giorno (carboidrati, grassi e proteine), sostanze indispensabili a livelli che vanno da μg a gr al giorno (fibre, vitamine e minerali), nonchè una varietà di sostanze chimiche che si formano durante certi processi di cottura o di conservazione dei cibi (es. nitrosamine, amine eterocicliche, ossidi ed idroperossidi) o che contaminano gli stessi a vari livelli della loro produzione (es. residui di pesticidi).

Quest'ultimo gruppo include anche alcune sostanze che sono risultate capaci di indurre, se somministrate in grandi quantità, tumori in animali

d'esperimento. Nonostante le diffuse preoccupazioni, il loro reale ruolo nella oncogenesi umana è, però, molto scarso o nullo, grazie soprattutto alla capacità dell'organismo dei mammiferi longevi come l'uomo di difendersi dall'effetto di sostanze nocive a basse dosi. Deve, anzi, essere sottolineato che alcuni antiossidanti utilizzati oggi come conservanti (es. acido ascorbico, o vitamina C e tocoferolo, o vitamina E) hanno un potenziale anti-cancerogeno. La distinzione stessa tra sostanze sintetiche, considerate pericolose, e naturali, considerate innocue o benefiche, è del tutto fittizia. Ad esempio, più del 99% dei pesticidi assunti con la dieta è naturalmente presente nelle piante commestibili, come difesa naturale contro gli insetti. Metà di tali "pesticidi" naturali risultano, però, in grandi quantità, cancerogeni nei roditori (*Ames et al.,1995*).

Gli altri due aspetti dell'alimentazione (quantità di cibi calorici e presenza di vitamine, fibre e minerali) sono invece risultate molto più rilevanti per determinare l'insorgenza di molti tipi di tumore nell'uomo. Un'osservazione iniziale in questo campo è stata che topi sottoposti a restrizione calorica, ma con dieta equilibrata, avevano un rischio di tumore inferiore ed erano più longevi di topi cui era permesso nutrirsi a volontà. Non esistono molti studi sul rischio di tumore in uomini sottoposti a restrizione calorica e molti potenziali dati di questo tipo (es. osservazioni in periodi di guerra e carestie) sono influenzati da contemporanei gravi squilibri qualitativi nell'alimentazione.

La maggioranza degli studi epidemiologici suggerisce, tuttavia, che, mediamente, i soggetti con tumore riferiscono diete a maggior contenuto calorico dei controlli sani. In due grandi studi caso-controllo condotti di recente in Italia, un aumento di circa 100 kcal nell'alimentazione quotidiana comportava incrementi di 5‰ e 2%, rispettivamente, nel rischio di tumore. Dati analoghi sono emersi per il carcinoma dell'endometrio e dell'ovaio.

Ci si è ovviamente, interrogati su se le calorie *per se* comportassero un aumento di rischio o fossero determinati tipi di cibi ad essere più nocivi. I principali indiziati sono stati finora i grassi, soprattutto quelli di origine animale o saturi. In effetti i grassi forniscono, a parità di peso, circa il doppio di calorie dei carboidrati e delle proteine, e aumentano il rischio di aterosclerosi e patologia cardiovascolare. Tuttavia, dati sull'associazione tra grassi e tumori provenivano essenzialmente da studi eseguiti in Nord America e Nord Europa, dove questi erano soprattutto grassi animali e rappresentavano una fonte predominante dell'introito, ed anche dell'eccesso, calorico.

Anche per questo argomento è stato importante condurre grandi indagini epidemiologiche nell'Europa mediterranea, dove il tipo di alimentazione è diversa e più del 50% delle calorie deriva da amidi, cioè pane e pasta, una percentuale molto elevata per un paese ricco. La tabella 8 illustra i principali risultati degli studi italiani sovramenzionati per quanto riguarda i tumori di

| Consumo giornaliero | Mammella % | Colon-retto % |
|---|---|---|
| Latte | -7 | -8† |
| Caffè, te | -5 | -6† |
| Pane, pasta e patate | 6 | 10† |
| Carni rosse | 16 | 15 |
| Altre carni | 4 | -2 |
| Pesce | -57 | -45 |
| Formaggio | -2 | -1 |
| Verdure crude | -14 | -19† |
| Verdure cotte | -7 | -40† |
| Verdure (tutte) | -11† | -23† |
| Frutta | -2 | -6† |
| Dolci e zucchero | 1 | 3 |

* Aggiustata per variabili confondenti;
† Variazione significativa ($p<0.05$)

***Tabella 8. Variazione percentuale del rischio di carcinomi di mammella e colon-retto per l'aggiunta di una porzione giornaliera di diversi gruppi di alimenti. Italia 1991-96.****

mammella e colon-retto. E' effettivamente emerso che anche pane e pasta aumentano il rischio di questo tumore, in misura di circa il 10% in più per ogni porzione aggiuntiva al giorno.

E' probabile che, nell'associazione tra consumo di pane e pasta e rischio di tumori, abbia pesato negativamente l'utilizzo predominante di farina raffinata, priva cioè delle fibre e delle vitamine di cui sono ricchi i cereali integrali. Se ne deduce che, nella dieta mediterranea, gli amidi possano rappresentare una sorgente eccessiva di calorie (con la conseguenza sfavorevole di indurre obesità, di cui si parlerà più avanti). Configurano, inoltre, un'alimentazione "monotona" e relativamente povera di quei micronutrienti che sono abbondanti nella verdura, nella frutta e nei cereali integrali.

Per quanto concerne i cibi ricchi di proteine, le carni (distinte in rosse e altro tipo), ma non i formaggi e il latte presentano una modesta associazione positiva (cioè sfavorevole). Il pesce, soprattutto, rappresenta un significativo fattore protettivo. Ad esempio, l'aggiunta di una porzione di pesce al giorno sembrerebbe diminuire di circa il 50% il rischio di tumore della mammella e del colon-retto (tabella 8).

Per quanto concerne il consumo di grassi, studi condotti in vari paesi del Sud Europa, quali Spagna, Italia e Grecia, hanno suggerito che è necessario fare una distinzione tra diversi tipi e soprattutto tra grassi saturi (animali) e polinsaturi (derivanti soprattutto da olio d'oliva e di semi). Più i secondi predominano sui primi, più si ottiene una diminuzione del rischio di tumore. Questo risultato è biologicamente plausibile (ad esempio la composizione delle membrane cellulari dipende dal rapporto grassi polinsaturi e saturi nella dieta) e simile a quello che si osserva anche per la protezione dalle malattie cardiovascolari. In sostanza, in paesi come l'Italia sembra più utile sostituire i grassi saturi con grassi polinsaturi piuttosto che aumentare la quota già molto elevata di carboidrati (*Tavani et al., 1997*).

Di gran lunga il risultato più forte e consistente di centinaia di studi epidemiologici su dieta e tumori è la forte protezione derivante da una alimentazione ricca di verdura e frutta. I dati italiani alla tabella 8 mostrano, ad esempio, che l'aggiunta di una porzione di verdura al giorno diminuirebbe il rischio di tumore mammario e intestinale del 10-20%. Per il tumore della mammella l'effetto favorevole è più marcato per le verdure crude mentre, per entrambi i tumori, la protezione derivante dalla frutta è più modesta, forse perchè, contrariamente alle verdure, non si associa all'effetto benefico dell'olio. Tuttavia, la frutta è risultata più utile contro altri tumori, soprattutto il carcinoma gastrico. E' interessante ricordare che l'incidenza di quest'ultimo è scesa di circa tre volte negli ultimi decenni, testimoniando l'effetto favorevole di alcuni aspetti dell'alimentazione moderna (es. maggiore accesso a verdura e frutta durante tutto l'anno, migliore conservazione dei cibi).

In seguito a queste forti evidenze, un aumento del consumo di verdura e frutta è entrato a far parte, insieme alle raccomandazioni su fumo, alcool, e screening, di tutti i decaloghi internazionali per la prevenzione dei tumori della donna. Il National Cancer Institute, negli Stati Uniti, ha anche ritenuto essenziale stabilire un obiettivo preciso per la popolazione generale: almeno tre porzioni quotidiane di verdura e due di frutta. Si tratta, soprattutto, in paesi come l'Italia di un obiettivo non ancora raggiunto, ma realistico, soprattutto con uno sforzo per migliorare la disponibilità di questi prodotti nella refezione collettiva e nei locali pubblici dove una quota sempre più alta di persone consuma almeno un pasto al giorno.

E' importante notare che, se cinque porzioni al giorno sono auspicabili, non c'è ragione di credere che un numero anche superiore non sia ancora più favorevole. Soprattutto per la verdura cruda, a bassa densità calorica e scarso contenuto zuccherino, non esiste il rischio di eccedere. I vantaggi di una dieta ricca di sostanze di origine vegetale hanno, del resto, una spiegazione nell'evoluzione della specie umana. I bisogni alimentari dell'organismo umano si sono sviluppati in centinaia di migliaia di anni in cui i nostri predecessori, cacciatori raccoglitori, basavano la propria sopravvivenza sul consumo di una grande quantità e varietà di prodotti vegetali e, di conse-

guenza, avevano livelli di assunzione di fibre e di molte vitamine (es. la vitamina C) e minerali (es. calcio) che eccedevano di diverse volte i livelli attuali (*Eaton et al.,1997*).

Un ultimo aspetto riguarda quali sostanze contenute in frutta e verdura siano responsabili degli effetti favorevoli osservati. Candidati più probabili sono sostanze antiossidanti come le vitamine C ed E, i carotenoidi ed i flavonoidi che, tra l'altro, hanno una debole attività estrogenica, tale da competere, forse, con gli estrogeni prodotti endogenamente. Si deve, però, ricordare che gli studi clinici randomizzati che hanno valutato l'impatto, soprattutto della somministrazione di supplementi (compresse) di antiossidanti, sul rischio tumorale non hanno, in genere, prodotto risultati incoraggianti, con la possibile eccezione di uno studio condotto in Cina su una popolazione con un introito vitaminico senz'altro subottimale. Non risulta, pertanto, utile e potrebbe, anzi, risultare nocivo suggerire oggi il consumo di preparati vitaminici, per la prevenzione dei tumori, al di fuori di studi controllati. Resta aperto il quesito su perchè supplementi a base di vitamina C, E, carotenoidi, ecc. non funzionino in maniera paragonabile al consumo abbondante di frutta e verdura. Non è, infatti, chiaro se la protezione dei prodotti vegetali sia da attribuire ad altre sostanze non ancora identificate o sia legata all'interazione tra numerosi componenti attivi da prodotti vegetali.

In conclusione, le modifiche più salienti dell'alimentazione per ottenere vantaggi nella prevenzione dei tumori sono riassunte alla tabella 9. Oltre agli aspetti già discussi, vi si menziona anche una riduzione del consumo di sale che è probabilmente collegato con i tumori di esofago e stomaco. Si tratta di raccomandazioni scelte per la loro semplicità e per la loro specificità rispetto alle abitudini degli italiani, potenzialmente utilizzabili nella comunicazione tra medico e paziente (*ISTAT, 1996*) .

**Obesità**

Il sovrappeso e l'obesità sono associati alle malattie del sistema cardiovascolare, ipertensione, diabete e concomitante insulino-resistenza, osteoartrite e alcuni tipi di tumore, in particolare quelli dell'endometrio, della mammella, della colecisti, del colon-retto e della prostata (*Hunter e Willett, 1993*). Associazioni inverse, invece, sono state riscontrate con l'osteoporosi e, forse con i tumori di testa e collo.

Una premessa importante nello studio della relazione tra obesità e malattia è che la massa corporea è, in realtà, una variabile assai complessa, i cui aspetti più rilevanti, soprattutto nella facilitazione dei processi neoplastici, non sono ancora del tutto compresi. Ovviamente il peso è una variabile essenziale per misurare l'obesità, ma poichè risulta influenzato dall'altezza, si preferisce utilizzare una misura indipendente da quest'ultima: l'indice di massa corporea o BMI (Body Mass Index), che corrisponde al rapporto tra il peso in kg ed una potenza (di solito il quadrato) dell'altezza in cm. L'altezza stessa, tuttavia, conserva un suo interesse come indice di massa corporea

| | |
|---|---|
| ⇨ | Mantenere il peso nei limiti della norma, e non aumentare di peso nella mezza età. |
| ⇨ | Consumare ogni giorno almeno tre porzioni di verdura e due di frutta. Prediligere la verdura cruda condita con olio. La verdura non è solo "contorno". In quantità abbondante (100-200 gr) può sostituire il primo o il secondo piatto, soprattutto se si hanno problemi di sovrappeso. |
| ⇨ | Non eccedere nel consumo di pane e pasta e preferire pane e pasta integrali. |
| ⇨ | Preferire le carni magre ed il latte scremato. Sostituire la carne con il pesce (almeno 2 volte alla settimana). |
| ⇨ | Sostituire il più possibile burro e margarina con olio di oliva e di semi. |
| ⇨ | Consumare poco zucchero e pochi dolci. Preferire la frutta ai dolci, ai pasti e durante il giorno; |
| ⇨ | Abituarsi a mangiare poco salato, preferendo, per insaporire, erbe e spezie; |
| ⇨ | Se si desiderano consumare bevande alcooliche, non eccedere 2 bicchieri al giorno (circa 250 ml di vino o il doppio di birra). Ricordare che le donne sono più vulnerabili ai danni dell'alcool degli uomini. |

***Tabella 9. Spiegare la prevenzione: l'alimentazione.***

"magra" e, forse, di introito calorico nelle età della crescita più rapida (infanzia ed adolescenza).

Alcuni studi hanno poi messo in luce come un possibile fattore per distinguere il rischio individuale potesse essere la localizzazione corporea prevalente del peso in eccesso. L'adiposità addominale (caratterizzata da un rapporto elevato tra la circonferenza della vita e quella dei fianchi), molto più comune negli uomini che nelle donne, è stata più specificamente implicata nell'insorgenza di alcune patologie (es. diabete e cardiovascolari). Così, accanto al BMI sono state ideate altre misure, come il rapporto vita / fianchi e il rapporto vita / altezza. Inoltre, si è cercato di studiare l'effetto delle variazioni del peso nell'arco della vita e della efficienza metabolica, ovvero il rapporto tra energia assunta con l'alimentazione e peso corporeo.

Un problema specifico riguarda, per le malattie con un lungo periodo di latenza, quali i tumori, il periodo della vita più importante per la determinazione del rischio (es. infanzia, adolescenza, alcuni decenni prima della diagnosi di tumore, o quant'altro). Più in generale, si deve ricordare che spesso, negli studi epidemiologici, le informazioni sugli indici di massa corporea possono essere inaccurate (es., perchè riferite dal soggetto stesso) o distorte dalle prime conseguenze della malattia stessa (es. negli studi di tipo caso-controllo).

La tabella 10 mostra la relazione tra rischio di tumore della mammella e BMI nella sesta, settima ed ottava decade di età, così come emergono dal grande studio caso-controllo italiano, già più volte menzionato. L'analisi è ristretta alle donne in post-menopausa poichè nello studio italiano, come nella maggioranza delle indagini precedenti, il sovrappeso non sembrava aumentare il rischio di sviluppare un tumore della mammella prima della menopausa. Anche in vicinanza della menopausa (<60 anni), non si ritrova un'associazione significativa. Questa emerge, con chiarezza, soprattutto sopra i 70 anni, con un rischio relativo (RR) di 2.9 per le donne con BMI >28.8 rispetto a quelle con BMI < 21.7.

La spiegazione biologica di questo effetto del peso e dell'interazione tra peso ed età è legata a fattori ormonali. Infatti, al cessare della produzione ovarica di estrogeni e progesterone, la massa adiposa diviene in maniera crescente nella donna anziana il determinante principale dei livelli di estrogeni circolanti, a loro volta una causa riconosciuta del tumore mammario. L'effetto e il meccanismo ormonale d'azione dell'obesità risultano ancora più chiari per il carcinoma dell'endometrio. Nella tabella 11 sono illustrati gli effetti delle due principali cause di iperestrogenemia nelle donne dopo la menopausa, cioè la terapia estrogenica e appunto, l'obesità. Entrambe risultano all'incirca triplicare il rischio di questo tumore. E, inoltre, interessante notare che, insieme, obesità e terapia estrogenica non raggiungono un RR di 10.8 (cioè 3.2 per 3.4), come ci si potrebbe aspettare, ma solo di 5.3. Questo dipende probabilmente da un effetto "plateau" del rischio, quando un livello elevato di estrogeni è stato raggiunto (es. saturazione dei recettori estrogenici).

| | **Età (anni)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **50 - 59** | | **60 - 69** | | **≧70** | |
| **BMI** | **RR** | **95% CI)** | **RR** | **(95% CI)** | **RR** | **(95% CI)** |
| < 21.7 | 1 | | 1 | | 1 | |
| 21.7 - 23.7 | 0.8 | (0.5 - 1.2) | 1.0 | (0.7 - 1.4) | 2.4 | (1.2 - 4.9) |
| 23.8 - 25.7 | 0.9 | (0.6 - 1.3) | 1.3 | (0.9 - 1.8) | 1.5 | (0.8 - 2.9) |
| 25.8 - 28.8 | 1.1 | (0.7 - 1.6) | 1.3 | (0.9 - 1.9) | 1.5 | (0.8 - 2.8) |
| > 28.8 | 1.1 | (0.7 - 1.6) | 1.5 | (1.0 - 2.1) | 2.9 | (1.5 - 5.9) |

* Aggiustati per variabili confondenti

***Tabella 10. Rischi relativi (RR) e intervalli di confidenza al 95%* per il tumore della mammella in donne in postmenopausa, per valori di indice di massa corporea (BMI) e per età. Italia: 1519 casi e 1653 controlli (Franceschi et al, 1996b).***

In termini preventivi, questi dati illustrano l'importanza prioritaria del controllo del peso, soprattutto nella donna anziana. La rilevanza di un fattore di rischio dipende sia dalla forza della sua associazione con una malattia che dalla sua frequenza nella popolazione. La figura 2 mostra la distribuzione in Italia dei soggetti obesi, cioè con BMI ≥ 30, per sesso ed area geografica. La percentuale di obesità tra gli uomini risulta leggermente maggiore di quella tra le donne per tutte le aree geografiche. Il sud del paese, inoltre, mostra percentuali più alte per entrambi i sessi. Questo comporta, come conseguenza, che la frazione di malattie di vario tipo attribuibili all'obesità sia leggermente maggiore nel sud che nel nord d'Italia.

L'obesità, quindi, anche se non considerata una patologia in sè, risulta direttamente o indirettamente correlata con molte malattie e con diversi tipi di tumore. Due tipi di strategie hanno un effetto positivo a questo proposito. Sul versante dietetico, un minor introito calorico, particolarmente riguardo ai grassi saturi, facilitata da una sostituzione di piatti energetici con frutta e verdura; su quello dell'attività fisica, un maggiore dispendio energetico abituale, con un aumento di diversi tipi di attività fisica, anche nei soggetti anziani.

E' bene ricordare infine che anche un solo aumento di peso di 10-15 Kg tra l'età di 20 l'età matura - anche se non porta a obesità conclamata - è associato a rischio aumentato di malattie cardiovascolari e alcuni tumori. Il peso raggiunto in età matura dovrebbe quindi non superare di 5 Kg quello registrato a 20 anni.

**Attività fisica**

Dopo aver considerato il problema della sovralimentazione e quello del sovrappeso, è indispensabile esaminare la questione del dispendio calorico, ovvero dell'attività fisica.

La sedentarietà costituisce senz'altro uno dei rischi maggiori dello stile di vita moderno. Per comprendere come il livello di attività fisica di una po-

| **Terapia estrogenica** | **Obesità** | |
|---|---|---|
| | **No** | **Si** |
| **No** | 1 | 3.2 |
| **Si** | 3.4 | 5.3 |

* Aggiustati per variabili di confondimento

***Tabella 11. Rischi relativi* di adenocarcinoma dell'endometrio a secon - da dell'obesità e dell'uso di terapia estrogenica.***

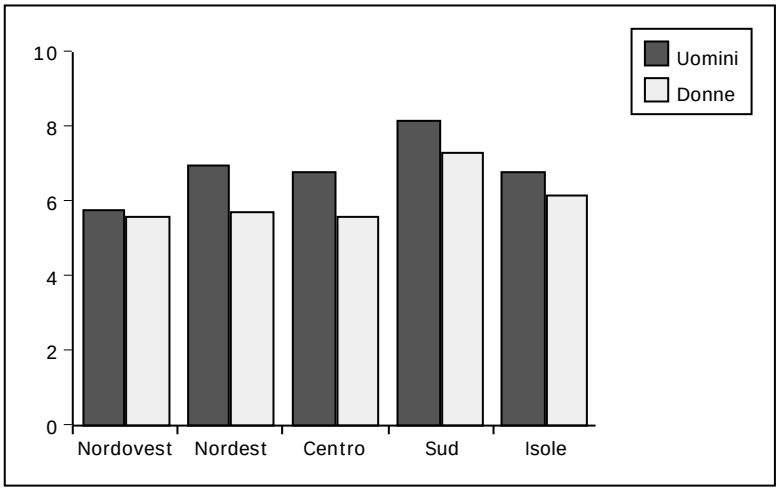



***Figura 2. Percentuale di obesi (indice di massa corporea, BMI ≥30) in soggetti di età ≥15 anni per sesso e area. Italia 1991 (Pagano e La Vecchia, 1994).***

polazione influenzi numerosi indicatori sanitari basti ricordare che una grande indagine nutrizionale condotta in Cina negli anni Ottanta ha evidenziato un introito calorico giornaliero di circa 2.641 kcal, a fronte delle 2,360 nella popolazione degli Stati Uniti, nonostante livelli notevolmente inferiori per quanto riguardava il peso medio (50 kg verso 70 kg, nelle donne) e la colesterolemia (circa due volte più bassa) nella popolazione cinese rispetto a quella nordamericana. La differenza derivava, evidentemente, dal dispendio energetico molto maggiore, soprattutto per il lavoro ed i trasporti, in una società relativamente arretrata come quella cinese. Si potrebbe, anzi, sostenere che, se gli incidenti stradali figurano tra le tre principali cause di morte in Italia nei giovani adulti, le automobili, con la conseguente sedentarietà, siano alla base di una quota non trascurabile di tumori ed altre malattie croniche.

Se la sedentarietà colpisce entrambi i sessi, spesso raggiunge nelle donne livelli particolarmente marcati. Su un campione di più di 3.000 donne italiane di età compresa tra 20 e 74 anni (media=58), intervistate nell'ambito degli studi caso-controllo sovramenzionati, risultava che solo il 15% circa avesse mai svolto un'attività occupazionale faticosa (es. operaia, contadina, ecc.) e circa il 70% ed 80%, rispettivamente prima e dopo la menopausa, non svolgesse alcun tipo di attività fisica nel tempo libero. Lo stesso studio dimostrava, in compenso, una protezione significativa da livelli di attività fisica anche modesti contro i tumori di mammella, endometrio e colon-retto (*D'Avanzo et al., 1996*).

Tra i vari aspetti dello stile di vita moderno, l'attività fisica è stato l'ultimo a concentrare l'attenzione degli epidemiologi e della comunità scientifica principalmente per la difficoltà di quantificarla accuratamente e di distinguere il suo effetto da quello della classe sociale. E', infatti, in corso un profondo cambiamento che vede diminuire nelle classi sociali meno abbienti, il dispendio energetico a livello occupazionale, pur restando queste poco inclini, per ragioni economiche e logistiche, ad impegnarsi in attività sportive nel tempo libero (*Faggiano et al., 1994*). Già, comunque, alcune decine di studi supportano gli effetti benefici dell'attività fisica, soprattutto rispetto ai tumori della mammella e del colon, con diminuzioni del rischio del 20-40% circa nei gruppi più attivi.

Senz'altro l'attività fisica contribuisce al controllo del peso, riducendo i depositi adiposi e, quindi, il substrato per la trasformazione di androgeni surrenalici in estrogeni. Sembra particolarmente efficace contro l'obesità "centrale", che potrebbe avere conseguenze metaboliche più marcate di quella periferica (ovvero a carico di fianchi e cosce). Inoltre, l'esercizio fisico riduce la resistenza all'insulina e, quindi, i picchi di iperinsulinemia che sembrano costituire, a causa della presenza di recettori insulinici in molte neoplasie, un fattore di stimolo neoplastico. Agirebbe, quindi, ma in modo opposto, con lo stesso meccanismo con cui una dieta ricca di zuccheri e pane e pasta raffinati causa iperglicemia e, probabilmente, tumori. Infine, analogamente a certi tipi di alimentazione (ricchi di verdure e fibre), l'attività fisica può modulare favorevolmente la sensazione di sazietà.

Non c'è, dunque, alcun dubbio che la promozione dell'attività fisica debba rientrare tra le raccomandazioni da supportare con decisione. La tabella 12 propone un'altra scheda per favorire la comunicazione di messaggi preventivi tra medico curante e paziente, ponendo l'accento su quelle che sono le maggiori remore, nel pubblico femminile, ad intraprendere un pur moderato programma di esercizio fisico (es. 20-30 minuti per alcuni giorni alla settimana).

**Alcool**

Un moderato consumo di alcool protegge contro l'infarto miocardico e le altre malattie ischemiche di cuore, e questo può, almeno in parte, spiegare l'incidenza e mortalità relativamente bassa per malattie cardiovascolari nei paesi mediterranei. Invece, il rischio nei forti bevitori era in generale più alto rispetto a quello dei non bevitori.

Non è semplice riuscire a fissare una soglia del consumo quotidiano sotto la quale l'alcool sia possibilmente benefico sul rischio di patologia cardiovascolare, ma privo di effetti collaterali. D'altra parte, è anche difficile definire un limite superiore prudente rispetto a malattie e rischi di incidente. L'alcool ha, infatti, importanti implicazioni sul rischio di cirrosi epatica e di alcuni tumori, quali quelli della cavità orale e faringe, dell'esofago e del laringe (*Blot, 1992*).

| Che cosa ne pensereste di una ricetta che, contemporaneamente, potrebbe ridurre il vostro peso, abbassare la pressione arteriosa ed il colesterolo nel sangue, il rischio di infarto, diabete e di diversi tipi di tumore, e, in più, farvi sentire meglio? Questa ricetta è svolgere con regolarità un'attività fisica, seppur moderata. | |
|---|---|
| **Scuse** | **Risposta** |
| Non ho abbastanza energia | Anche un esercizio moderato è meglio di niente. Incominciate gradualmente |
| Non ho tempo | Stabilite un orario per l'attività fisica, come per ogni altro impegno importante. Inseritela anche nelle altre attività quotidiane (es. scale, percorsi a piedi o in bicicletta) |
| L'attrezzatura è costosa | Preferite all'inizio, sport che hanno bisogno di poco (camminate, jogging, nuoto, o bicicletta, se ne possedete una) |
| Non mi piace fare sport | Oltre a scegliere l'attività più gradita, il problema è incominciare. Poi ci si prende gusto |
| Gli sport sono troppo faticosi | Non c'è bisogno di strafare. Gli esperti suggeriscono almeno 20-30 minuti di attività moderata (es. camminare a passo sostenuto) se non tutti i giorni, almeno 3-4 volte alla settimana. |

***Tabella 12. Spiegare la prevenzione: l'esercizio fisico.***

L'associazione tra consumo di alcool e neoplasie del tratto digerente e respiratorio superiore è potenziata dal fumo, con un effetto di interazione moltiplicativa di ciascuno dei due fattori sul rischio dell'altro. Inoltre, un forte consumo di alcool è spesso associato con una dieta povera la quale, a sua volta, aumenta il rischio di un gran numero di tumori.

Purtroppo per il sesso femminile, il consumo di bevande alcooliche è anche stato associato al cancro della mammella. Sebbene questa associazione sia relativamente modesta e quindi ancora aperta a discussione, anche un piccolo aumento del rischio per una patologia così comune può avere implicazioni rilevanti a livello di sanità pubblica.

Uno studio caso-controllo italiano, (*Ferraroni et al., 1998)* ha evidenziato, in accordo con precedenti dati da numerosi paesi diversi, che le donne che

bevevano più di due bicchieri di bevande alcooliche al giorno avevano un aumento di circa il 30% del rischio di tumore della mammella. Tale elevazione era soprattutto notevole nelle donne in premenopausa, con un raddoppio del rischio. L'effetto sfavorevole dell'alcool era maggiore per i consumi più elevati, mentre non variava sostanzialmente con la durata dell'abitudine e con il tipo di bevanda alcoolica assunta prevalentemente.

**Infezioni**

Più di cent'anni fa si incominciò a sospettare che alcuni virus ed altri agenti infettivi fossero responsabili dell'insorgenza di certi tipi di tumori. Per molti decenni, tuttavia, non si fecero progressi in questa direzione, principalmente perchè non si disponeva di modelli animali o di tecniche diagnostiche adeguati. In effetti, le ipotesi infettive furono gradualmente abbandonate per, tuttavia, riemergere con forza a seguito dei sostanziali progressi diagnostici resi possibili dalla ingegneria molecolare, soprattutto la disponibilità dei test basati sulla "polymerase chain reaction" (PCR), in grado di identificare anche pochissime copie virali.

Negli ultimi vent'anni la combinazione di grandi studi epidemiologici con metodiche di laboratorio sofisticate ha permesso di provare che numerosi tumori comuni hanno un'etiologia prevalentemente, anche se non esclusivamente, infettiva. Tali tumori includono l'epatocarcinoma (associato ai virus dell'epatite B e C); il carcinoma e linfoma gastrici (associati con l'*Helicobacter Pylori*), alcuni linfomi di tipo Hodgkin e non-Hodgkin (associati con il virus di Epstein-Barr), la leucemia a cellule-T (associata con il virus linfotropico per le cellule T), il sarcoma di Kaposi (associato con l'herpes virus di tipo 8), nonchè una quota di carcinomi vescicali, intestinali ed epatici (associati con alcuni parassiti diffusi nei paesi poveri).

Tra i tumori ad etiologia virale il più importante e meglio studiato è il tumore della cervice uterina. Circa il 90% dei casi di questo tumore, che è ancora il primo tumore femminile nei paesi poveri e rappresenta circa il 3% dei tumori della donna in Italia, è attribuibile all'infezione da HPV, con un rischio relativo nelle donne portatrici di infezione cronica aumentato di circa 70 volte. L'HPV è anche una causa di più rari tumori di vulva, ano e pene. Questo fa sì che la quota di tumori globalmente attribuita ad infezioni (8% nei paesi ricchi e 21% nei paesi poveri) risulti più elevata nelle donne che negli uomini (*Pisani et al., 1997*).

L'origine infettiva del carcinoma della cervice è stata a lungo sospettata per via della sua associazione con la promiscuità sessuale. Tuttavia, non tutti i tipi di HPV sono risultati ugualmente pericolosi: alcuni, come l'HPV 6 e 12, sono principalmente responsabili di lesioni benigne quali i condilomi acuminati, mentre altri (soprattutto l'HPV 16 e 18, ma anche 31 e 33) hanno un chiaro potenziale cancerogeno, derivante, probabilmente, dalla presenza,

nel DNA virale, delle oncoproteine E6 ed E7, che interferiscono con importanti regolatori della proliferazione cellulare (es. p53 e pRB).

La prevalenza di infezione da HPV è alta (5-40%) nelle donne sessualmente attive e aumenta con il numero di partner sessuali. Poichè l'infezione può risolversi spontaneamente, la sua prevalenza diminuisce con l'avanzare dell'età. Solo le infezioni persistenti hanno rilevanza per l'insorgenza di tumori del collo dell'utero (*IARC, 1995*).

Dunque, l'HPV rappresenta oggi un agente cancerogeno eccezionalmente forte e ben compreso anche dal punto di vista del meccanismo di azione. E' facile, perciò, immaginare che queste conoscenze possano produrre in tempi brevi un impatto sulle strategie di prevenzione dei tumori cervicali ed anogenitali.

Dal punto di vista della prevenzione, oltre a raccomandare pratiche sessuali sicure, soprattutto l'uso di preservativo, esiste la grande prospettiva dei vaccini. Vaccini sono in studio, a base di proteine ricombinanti del capside virale (virus-like particles). La risposta a questi vaccini, in termini di stimolo alla produzione di anticorpi neutralizzanti, è risultata buona sia nei modelli animali che nell'uomo, ma non è sicuro che sia efficace nel prevenire le infezioni. Non è, inoltre, chiaro se esista tra i diversi tipi di HPV una qualche resistenza crociata. Anche a infezione avvenuta, si studia il ruolo di un vaccino terapeutico, a base delle oncoproteine trasformanti sovramenzionate (E6 ed E7). E', infine, molto probabile che, con la disponibilità di test commerciali per l'HPV sempre più affidabili ed economici, questi trovino un loro ruolo nelle strategie di screening citologico del tumore della cervice. Tale ruolo potrebbe includere una diversa intensità degli strisci cervicovaginali (PAP test) a seconda della presenza e del tipo di HPV, nonchè, in caso di persistente negatività per l'infezione, la non necessità di ulteriore screening oltre i 50-55 anni.

# 12 - Conclusioni

Evitare la malattia, e giungere a morire in tarda età senza aver contratto patologie croniche e debilitanti è un obiettivo oggi possibile per la maggior parte della popolazione.

Abolendo il fumo di sigarette, evitando di aumentare di peso nella mezza età e migliorando la dieta, limitando il consumo di alcool e svolgendo un'attività fisica quotidiana anche moderata, oltre che controllando le esposizioni a cancerogeni e tossici occupazionali e ambientali si potrebbe giungere a dimezzare la mortalità specifica per età, e quindi aumentare l'attesa di vita di circa 5 anni per la popolazione generale. Ciò, anche in assenza di ulteriori progressi della medicina, ma essenzialmente applicando le conoscenze oggi disponibili.

Più della metà di questo beneficio sarebbe ottenibile con la sola eliminazione del fumo di sigarette, che consentirebbe di aumentare di 3 anni circa l'attesa di vita, evitando nel contempo diverse patologie croniche come quelle respiratorie croniche e cardiovascolari.

Ancor più importante, queste misure consentirebbero di aumentare l'attesa di vita in buona salute - e quindi la vita attiva sia sul piano sociale che personale - evitando quindi costi insopportabili a livello di organizzazione sanitaria e sociale.

Resta quindi inspiegabile e ingiustificata la scarsa attenzione data alla prevenzione, non solo da una medicina largamente orientata alla terapia, ma anche da una società che di fatto ignora molte delle conoscenze disponibili per migliorare la salute e la qualità della vita, solo per investire considerevoli risorse in terapie dispendiose e spesso dall'efficacia limitata o discutibile.

**RINGRAZIAMENTI**

*Si ringrazia l'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro per il generoso contributo, e la Sig.ra M. Paola Bonifacino per l'assistenza editoriale.*

# Bibliografia

Ames BN, Gold LS, Willett WC. The causes and prevention of cancer. *Proc Natl Acad Sci* 92: 5258-5265, 1995.

Bailar JC III, Cornik HL. Cancer undefeated. *N. Engl. J. Med.* 336:1569-1574, 1997.

Balzi D, Bidoli E, Franceschi S, Arniani S, Pisani P, Geddes M e Associazione Italiana Registri Tumori. *Stima dell'incidenza e mortalità per tumore nelle Re - gioni Italiane, 1990*. Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Aviano (PN), 1997.

Block G., Patterson B., Subar A.: Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. *Nutr. Cancer* 18:1-29, 1992.

Blot W.J.: Alcohol and cancer. *Cancer Res.* 52 (Suppl.):2119s-2123s, 1992.

Boyle P., Veronesi U., Tubiana M., Alexander F.E., Calais da Silva F., Denis L.J., Freire J.M., Hakama M., Hirsch A., Kroes R., La Vecchia C., et al.: European School of Oncology advisory report to the European Commission for the "Europe against cancer programme". European code against cancer. *Eur. J. Cancer* 31A:1395-1405, 1995.

Cairns J. *"Matters of life and death. Perspectives on public health, molecular biology, cancer, and the prospects for the human race"*. Princeton University Press, Princeton, N.J., 1997.

Cole P, Rodu B. Declining cancer mortality in the United States.? *Cancer* 78: 2045-2048, 1996.

D'Avanzo B, Nanni O, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Giacosa A, Conti E, Montella M, Talamini R, Decarli A. Physical activity and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 5: 155-160, 1996.

Decarli A., La Vecchia, C.: Environmental factors and cancer mortality in Italy: Correlational exercise. *Oncology* 43:116-126, 1986.

Decarli A, La Vecchia C. Cancer mortality in Italy, 1993. *Tumori*, 83:643-649.

Doll R, Peto R. *Le cause del cancro (edizione italiana). Prospettive di prevenzione*. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 1983.

Doll R., Forman D., La Vecchia C., Woutersen R.: Alcoholic beverages and cancers of the digestive tract and larynx. In: *"Health Issues Related to Alcohol Consumption"*, ILSI Press, Washington, pp. 126-166, 1993.

Doll R., Peto R.: The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J. Natl. Cancer Inst.* 66:1191-1308, 1981.

Eaton SB, Eaton SB III, Konner MJ. Paleolithic nutrition revisited: a twelve-year retrospective on its nature and implications. *Eur J Clin Nutr* 51: 207-216, 1997.

Faggiano F, Zanetti R, Costa G. Cancer risk and social inequalities in Italy. *J. Epidemiol. Community Health* 1994;48:447-452.

Ferraroni M, Decarli A, Franceschi S, La Vecchia C. Alcohol consumption and risk of breast cancer: a multicentre Italian case-control study. *Eur. J. Cancer*, 34: 1403-1409,1998.

Franceschi S., Favero A., Decarli A., Negri E., La Vecchia C., Ferraroni M., Russo A., Salvini S., Amadori D., Conti E., Montella M., Giacosa A.: Intake of macronutrients and the risk of breast cancer. *Lancet* 347:1351-1356, 1996a.

Franceschi S, Favero A, La Vecchia C, Barri E., La Vecchia C., Ferraroni M., Russo A., Salvini S., Amadori D., Conti E., Montella M., Giacosa A.: Intake of macronutrients and the ri*Int J Cancer* 67: 181-186, 1996b.

Franceschi S, Favero A, La Vecchia C, Negri E, Conti E, Montella M, Giacosa A, Nanni O, Decarli A. Food groups and risk of colorectal cancer in Italy. *Int J Cancer* 72: 56-61, 1997.

Franceschi S, Favero A, La Vecchia C, Negri E, Dal Maso L, Salvini S, Decarli A, Giacosa A. Influence of food groups and food diversity on breast cancer risk in Italy. *Int J Cancer* 63: 785-789, 1995.

Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 6: 164-179, 1995.

Gramenzi A, Gentile G, Fasoli M, et al. Association between certain foods and risk of acute myocardial infarction in women. *Br Med J* 1990; 300:771-773.

Hunter DJ, Willett WC. Diet, body size, and breast cancer. *Epidemiol Rev* 15: 110-132. 1993.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol drinking*. Vol. 44. IARC, Lyon, 1988.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomavirus*. Vol. 64. IARC, Lyon, 1995.

Iso H, Folsom AR, Wu KK, et al. Hemostatic variables in Japanese and Caucasian men. Plasma fibrinogen, factor VIIc, factor VIIIc, and von Willebrand factor and their relations to cardiovascular disease risk factors. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 925-934.

ISTAT. *Stili di vita e condizione di salute. Indagini Multiscopo sulle famiglie. Anni 1993-1994*. ISTAT, Roma, 1996.

Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 1987; 258:1183-1186.

La Vecchia C. *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I). Caleidoscopio* 57: 1-70 (1991).

La Vecchia C. *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II). Caleidoscopio* 58: 1-62 (1991).

La Vecchia C.: Alcohol in the Mediterranean diet: Assessing risks and benefits. *Eur. J. Cancer Prev*. 4:3-5, 1995.

La Vecchia C. *Nutrizione e tumori. Implicazioni di prevenzione e prospettive di ricerca*. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 1997.

La Vecchia C. La prevenzione del cancro. Epidemiologia e prospettive. *Recenti Progressi in Medicina* 89, 23-26, 1998.

La Vecchia C. Scolarità, indicatori di classe sociale e malattie. *Recenti Progressi in Medicina*, 90, 653, 1999.

La Vecchia C., Chatenoud L., Franceschi S., Soler M., Parazzini F., Negri E. Vegetables and fruit and human cancer: update of an Italian study. (Letter). *Int. J. Cancer*, 82: 151-152, 1999.

La Vecchia C., Decarli A., Ferraroni M., Negri E.: Alcohol drinking and prevalence of self-reported gallstone disease in the 1983 Italian National Health Survey. *Epidemiology* 5:533-536, 1994.

La Vecchia C., Franceschi S.: Alimentazione e tumori. *Le Scienze, Suppl.,* pp. 24-30, 1994.

La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Decarli A, Giacosa A, Lipworth L. Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy). *Cancer Causes Control* 6, 545-550, 1995.

La Vecchia C, Negri E, Pagano R, Decarli A. Education, prevalence of disease, and frequency of health care utilisation. The 1983 Italian National Health Survey. *J. Epidemiol. Community Health* 1987; 41:161-165.

La Vecchia C., Negri E., Parazzini F., Boyle P., Fasoli M., Gentile A., Franceschi S.: Alcohol and breast cancer: Update from an Italian case-control study. *Eur. J. Cancer* 25:1711-1717, 1989.

La Vecchia C., Negri E., Parazzini F., Marubini E., Trichopoulos D.: Diet and cancer risk in Northern Italy: An overview from various case-control studies. *Tumori* 676:306-310, 1990.

La Vecchia C., Tavani A.: Fruit and vegetables and human cancer. *Eur. J. Cancer* Prev., 7: 7-8, 1998.

Levi F., Franceschi S., La Vecchia C., Randimbison L., Te V.C. Lung carcinoma trends by histologic type in Vaud and Neuchatel, Switzerland, 1974-1994. *Cancer*, 79: 906-914, 1997a.

Levi F, La Vecchia C, Negri E, Lucchini F. Declining cancer mortality in European Union. *Lancet* 349:508-509, 1997b.

Levi F, Negri E, La Vecchia C, Te V-C. Socioeconomic groups and cancer risk at death in the Swiss Canton of Vaud. *Int. J. Epidemiol.* 1988;17: 711-717.

Lew E.A., Garfinkel L.: Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J. Chron. Dis.* 32:563-576, 1979.

Logan WPD. *Cancer Mortality by Occupation and Social Class 1851-1971.* IARC Scientific Publications No. 36. Lyon: IARC, 1982, pp. 112-114.

Meade TW, North WRS, Chakrabati R, et al. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980;i:1050-1054.

Negri E., La Vecchia C., Franceschi S., D'Avanzo B., Parazzini F.: Vegetable and fruit consumption and cancer risk. *Int. J. Cancer* 48:350-354, 1991.

Pagano R., La Vecchia C. Overweight and obesity in Italy, 1990-91. *Int. J. Obes.* **18**, 665-669, 1994.

Papadimitriou C, Day N, Tzonou A, Gerovassilis F, Manousos O, Trichopoulos D. Biosocial correlates of colorectal cancer in Greece. *Int. J. Epide - miol.* 1984;13:155-159.

Parazzini F. *L'Epidemiologia della Patologia Ostetrica. Caleidoscopio*, 92, 1994.

Peto J., Decarli A., La Vecchia C., Levi F., Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br. J. Cancer,* 79: 666-672, 1999.

Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr. *Mortality from smoking in developed countries, 1950-2000. Indirect estimates from National Viral Statistics*. Oxford University Press, Oxford, 1994.

Pignon J.P., Hill, C.: Nombre de décès attributables à l'alcool, en France, en 1985. Gastroenterol. *Clin. Biol.* 15:51-66, 1991.

Pisani P, Parkin DM, Munoz N, Ferlay J. Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 6, 387-400, 1997.

Potter J.D., Steinmetz K.: Vegetables, fruit and phytoestrogens as preventive agents. In: *"Principles of Chemoprevention"* (eds. Stewart BW, McGregor D., Kleihues O.). International Agency for Research on Cancer, Lyon, IARC Publ. no. 139., pp. 61-90, 1996.

Radack K, Deck C, Huster G. Dietary supplementation with low-dose fish oils lowers fibrinogen levels: a randomized, double-blind controlled study. *Ann Intern Med* 1989; 111:757-758.

Steinmetz K.A., Potter J.D.: Vegetables, fruit, and cancer. II. Mechanisms. *Cancer Causes Control* 2:427-442, 1991.

Talamini R., Franceschi S., La Vecchia C., Serraino D., Barra S., Negri E.: Diet and prostatic cancer: A case-control study in northern Italy. *Nutr. Cancer* 18:277-286, 1992.

Tavani A, Fioretti F, Franceschi S, Gallus S, Negri E, Montella M, Conti E, La Vecchia C. Education, socioeconomic status and risk of cancer of the colon and rectum. *Int. J. Epidemiol.* 1999;28:380-385.

Tavani A., La Vecchia C., Negri E., D'Avanzo B., Franzosi M.G., Tognoni G.: Alcohol intake and risk of myocardial infarction in Italian men. J. *Epidemiol. Biostat.* 1:31-39, 1996.

Tavani A., Negri E., D'Avanzo B., La Vecchia C. Margarine intake and risk of nonfatal acute myocardial infarction in Italian women. *Eur. J. Clin. Nutr.* 51: 30-32 (1997)

Trichopoulos D., Li F.P., Hunter D.J.: What causes cancer? *Sci. Am.* 275:50-57, 1996.

Willett W.C., Colditz G.A., Mueller N.E.: Strategies for minimizing cancer risk. *Sci. Am.* 275:58-63, 1996.

World Cancer Research Fund in Association with American Institute for Cancer Research. "*Food, nutrition and the prevention of cancer: a global prospective*". World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research, Washington, 1997.

# Indice

Prefazione . . . . . » 3

Premessa . . . . . » 5

1 - Mappe epidemiologiche della prevenzione . . . . . » 7

2 - Abolire il fumo di sigaretta . . . . . » 16

3 - I rischi delle nuove sigarette . . . . . » 21

4 - Dieta e cancro . . . . . » 23

5 - Dieta, trombosi e malattie cardiovascolari . . . . . » 32

6 - Limitare il consumo di alcool . . . . . » 34

7 - Attività fisica e longevità . . . . . » 37

8 - Attività fisica e morte cardiaca improvvisa . . . . . » 39

9 - Classe sociale e malattia . . . . . » 41

10 - Evitare i tumori occupazionali: il caso dell'asbesto . . . . . » 43

11 - Stile di vita e salute della donna . . . . . » 45

12 - Conclusioni . . . . . » 58

Ringraziamenti . . . . . » 58

Bibliografia . . . . . » 59

Indice . . . . . » 65

# Caleidoscopio

## *Italiano*

1. **Rassu S.:** ***Principi generali di endocrinologia.*** **Gennaio '83**
2. **Rassu S.:** ***L'ipotalamo endocrino.*** **Giugno '83**
3. **Rassu S.:** ***L'ipofisi.*** **Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.:** ***La prolattina.*** **Aprile '84**
5. **Rassu S.:** ***Il pancreas endocrino.*** **Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).*** **Luglio '84.**
7. **Rassu S.:** ***L'obesita'.*** **Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*****Aspetti morfofunzionali del - l'ovaio.*** **Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (1).*** **Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.*** **Gennaio'85.**
11. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.*** **Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.*** **Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.:** ***Il TSH.*** **Giugno '85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.:** ***La β-endorfina plasmatica e liquorale.*** **Agosto '85.**
15. **Baccini C.:** ***Le droghe d'abuso (1).*** **Ottobre '85.**
16. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.*** **Dicembre '85.**
17. **Nuti R.:** ***Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.*** **Febbraio '86**
18. **Cavallaro E.:** ***Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.*** **Marzo '86.**
19. **Fanetti G.:** ***AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.*** **Maggio '86.**
20. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Toxoplasmosi, immunologia e clinica.*** **Luglio '86.**
21. **Limone P.:** ***Il feocromocitoma.*** **Settembre '86.**
22. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.:** ***Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici.*** **Novembre '86.**
23. **Bolcato A.:** ***Allergia.*** **Gennaio '87.**
24. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio enzimoimmunologico e fluoroimmunologico.*** **Febbraio '87.**
25. **Carani C.:** ***Patologie sessuali endocrino-metaboliche.*** **Marzo '87.**
26. **Sanna M., Carcassi R., Rassu S.:** ***Le banche dati in medicina.*** **Maggio '87.**
27. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.:** ***L'amenorrea.*** **Giugno '87.**
28. **Zilli A., Pagni E., Piazza M.:** ***Il paziente terminale.*** **Luglio '87.**
29. **Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.:** ***Patologie prostatiche.*** **Settembre '87.**
30. **Cingolani M.:** ***Manuale di ematologia e citologia ematologica.*** **Novembre '87.**
31. **Kubasik N.P.:** ***Ibridomi ed anticorpi monoclonali.*** **Gennaio '88.**
32. **Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.:** ***Diagnostica del carcinoma mammario.*** **Febbraio '88.**
33. **Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.:*****Neuroendocrinologia dello stress.*** **Marzo '88.**

**34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.:** ***La fecondazione in vitro.*** **Maggio '88.**
**35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.:** ***Il gozzo nodulare.*** **Giugno '88.**
**36. Baccini C.:** ***Le droghe d'abuso (2).*** **Luglio '88.**
**37. Piantino P., Pecchio F.:** ***Markers tumorali in gastroenterologia.*** **Novembre '88.**
**38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.:** ***Le leucemie acute infantili.*** **Gennaio '89.**
**39. Sommariva D., Branchi A.:** ***Le dislipidemie.*** **Febbraio '89.**
**40. Butturini U., Butturini A.:** ***Aspetti medici delle radiazioni.*** **Marzo '89.**
**41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.:** ***Diagnostica delle neoplasie colo-rettali.*** **Aprile '89.**
**42. Palleschi G.:** ***Biosensori in Medicina.*** **Maggio '89.**
**43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.:** ***HTLV-I.*** **Giugno '89.**
**44. Fanetti G.:** ***Emostasi: fisiopatologia e diagnostica.*** **Luglio '89.**
**45. Contu L., Arras M..:** ***Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie.*** **Settembre '89.**
**46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.:** ***Immunologia dell'occhio.*** **Ottobre '89.**
**47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E. :** ***Infezioni oppor - tunistiche in corso di AIDS.*** **Gennaio '90.**
**48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.:** ***La coriogonadotropina umana.*** **Febbraio '90.**
**49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.:** ***L'immunologia del diabete mellito.*** **Marzo '90.**
**50. Cappi F.:** ***La trasfusione di sangue: terapia a rischio.*** **Aprile '90.**
**51. Tortoli E., Simonetti M.T.:** ***I micobatteri.*** **Maggio '90.**
**52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.:** ***Anticorpi antinucleo.*** **Giugno '90.**
**53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.:** ***Le macchine in terapia intensiva.*** **Luglio '90.**
**54. Goracci E., Goracci G.:** ***Gli allergo-acari.*** **Agosto '90.**
**55. Rizzetto M.:** ***L'epatite non A non B (tipo C).*** **Settembre '90.**
**56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.:** ***Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali.*** **Ottobre '90.**
**57. La Vecchia C.** ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (I).*** **Gennaio '91.**
**58. La Vecchia C.** ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (II).*** **Febbraio '91.**
**59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.:** ***Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti.*** **Marzo '91.**
**60. Bedarida G., Lizioli A.:** ***La neopterina nella pratica clinica.*** **Aprile '91.**
**61. Romano L.:** ***Valutazione dei kit immunochimici.*** **Maggio '91.**
**62. Dondero F. e Lenzi A.:** ***L'infertilità immunologica.*** **Giugno '91.**
**63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.:** ***Gli Oncogèni.*** **Luglio '91.**
**64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.:** ***In - fezione-malattia da HIV in Africa.*** **Agosto '91.**
**65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.:** ***L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.*** **Settembre '91.**
**66. Gentilomi G.A.:** ***Sonde genetiche in microbiologia.*** **Ottobre '91.**
**67. Santini G.F. , Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.:** ***Le sonde di DNA e la virulenza batterica.*** **Gennaio '92.**
**68. Zilli A., Biondi T.:** ***Il piede diabetico.*** **Febbraio '92.**
**69. Rizzetto M.:** ***L'epatite Delta.*** **Marzo '92.**
**70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.:** ***Gli screening neonatali.*** **Aprile '92.**
**71. Tavani A., La Vecchia C.:** ***Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.*** **Luglio '92.**
**72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.:** ***L'ormone della crescita.*** **Agosto '92.**

**73. Contu L., Arras M.:** ***Molecole di membrana e funzione immunologica (I).*** **Settembre '92.**
**74. Ferrara S.:** ***Manuale di laboratorio I.*** **Ottobre '92.**
**75. Gori S.:** ***Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti.*** **Novembre '92.**
**76. Ferrara S.:** ***Manuale di laboratorio II.*** **Gennaio '93.**
**77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.:** ***Ipertensione Arteriosa.*** **Febbraio '93.**
**78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.:** ***I linfomi non Hodgkin.*** **Marzo '93.**
**79. Arras M., Contu L.:** ***Molecole di membrana e funzione immunologica (II).*** **Aprile '93.**
**80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.:** ***Terapia antiretrovirale.*** **Maggio '93.**
**81. Rizzetto M.:** ***L'epatite C.*** **Settembre '93.**
**82. Andreoni S.:** ***Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti.*** **Ottobre '93.**
**83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.:** ***Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow.*** **Novembre '93.**
**84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.:** ***Chemiluminescenza.*** **Dicembre '93.**
**85. Hernandez L.R., Osorio A.V.:** ***Applicazioni degli esami immunologici.*** **Gennaio 94.**
**86. Arras M., Contu L.:** ***Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I lnfociti B.*** **Febbraio '94.**
**87. Rossetti R.:** ***Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo B (SGB).*** **Marzo '94.**
**88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.:** ***Marcatori biochimici del rimodel - lamento osseo.*** **Aprile '94.**
**89. Fanetti G.:** ***Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare.*** **Settembre '94.**
**90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.:** ***Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario.*** **Ottobre '94.**
**91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.:** ***Helicobacter pylori.*** **Novembre '94.**
**92. Parazzini F.:** ***L'epidemiologia della patologia ostetrica.*** **Febbraio '95.**
**93. Proietti A., Lanzafame P.:** ***Il virus di Epstein-Barr.*** **Marzo '95.**
**94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.:** ***Im - munoflogosi nell'asma bronchiale.*** **Maggio '95.**
**95. Manduchi I.:** ***Steroidi.*** **Giugno '95.**
**96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.:** ***Sindromi tossiche sostenute da prin - cipi di origine vegetale.*** **Luglio '95.**
**97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.:** ***Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani.*** **Ottobre '95.**
**98. La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.:** ***Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica.*** **Dicembre '95.**
**99. Zilli A., Biondi T., Conte M.:** ***Diabete mellito e disfunzioni conoscitive.*** **Gennaio '96.**
**100. Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.:** ***Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma.*** **Marzo '96.**
**101. Cogato I. Montanari E.:** ***La Sclerosi Multipla.*** **Aprile '96.**
**102. Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.:** ***Malattie a trasmissione sessuale.*** **Maggio '96.**
**103. Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.:** ***Il linfoma di Hodgkin.*** **Giugno '96.**
**104. Marcante R., Dalla Via L.:** ***Il virus respiratorio sinciziale.*** **Luglio '96.**
**105. Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.:** ***Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tis - sutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative.*** **Ottobre '96.**
**106. Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.:** ***Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale.*** **Novembre '96.**

**107.Morganti R.:** ***Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*****. Dicembre '96.**
**108.Andreoni S.:** ***Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*****. Gennaio '97.**
**109. Salemi A., Zoni R.:** ***Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*****. Febbraio '97.**
**110. Meisner M.:** ***Procalcitonina*****. Marzo '97.**
**111. Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.:** ***Malattie a trasmissione sessuale (2)*****. Aprile '97.**
**112. Palleschi G. Moscone D., Compagnone D.:** ***Biosensori elettrochimici in Biomedicina*****. Maggio '97.**
**113. Valtriani C., Hurle C.:** ***Citofluorimetria a flusso*****. Giugno '97.**
**114. Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.:** ***Alcol e problemi correlati*****. Settembre '97.**
**115. Piccinelli M.:** ***Depressione Maggiore Unipolare*****. Ottobre '97.**
**116. Pepe M., Di Gregorio A.:** ***Le Tiroiditi*****. Novembre '97.**
**117. Cairo G.:** ***La Ferritina*****. Dicembre '97.**
**118. Bartoli E.:** ***Le glomerulonefriti acute*****. Gennaio '98.**
**119. Bufi C., Tracanna M.:** ***Computerizzazione della gara di Laboratorio*****. Febbraio '98.**
**120. National Academy of Clinical Biochemistry:** ***Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide*****. Marzo '98.**
**121. Fava G., Rafanelli C., Savron G.:** ***L'ansia*****. Aprile '98.**
**122. Cinco M.:** ***La Borreliosi di Lyme*****. Maggio '98.**
**123. Giudice G.C.:** ***Agopuntura Cinese*****. Giugno '98.**
**124. Baccini C.:** ***Allucinogeni e nuove droghe (1)*****. Luglio '98.**
**125. Rossi R.E., Monasterolo G.:** ***Basofili*****. Settembre '98.**
**126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.:** ***Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1*****. Novembre '98.**
**127. Baccini C.:** ***Allucinogeni e nuove droghe (1I)*****. Dicembre '98.**
**128. Muzi P., Bologna M.:** ***Tecniche di immunoistochimica*****. Gennaio '99.**
**129. Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.:** ***Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivirali*****. Febbraio '99.**
**130. Castello G., Silvestri I.:*****Il linfocita quale dosimetro biologico*****. Marzo '99.**
**131. AielloV., Caselli M., Chiamenti C.M.:** ***Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correlata*****. Aprile '99.**
**132. Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.:** ***Medicina Termale e Malattie Reumatiche*****. Maggio '99.**
**133. Rossi R.E., Monasterolo G.:** ***Eosinofili*****. Giugno '99.**
**134. Fusco A., Somma M.C.:** ***NSE (Enolasi Neurono-Specifica)*****. Luglio '99.**
**135. Chieffi O., Bonfirraro G., Fimiani R.:** ***La menopausa*****. Settembre '99.**
**136. Giglio G., Aprea E., Romano A.:** ***Il Sistema Qualità nel Laboratorio di Analisi*****. Ottobre '99.**
**137. Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C.:** ***Infezioni intestinali da Campylobacter e microrganismi correlati*****. Novembre '99.**
**138. Giovanella L.:** ***Tumori Neuroendocrini: Diagnosi e fisiopatologia clinica*****. Dicembre '99.**
**139. Paladino M., Cerizza Tosoni T.:** ***Umanizzazione dei Servizi Sanitari: il Case Management*****. Gennaio 2000.**
**140. La Vecchia C.:** ***Come evitare la malattia*****. Febbraio 2000.**

**Caleidoscopio**
***Rivista mensile di Medicina***
anno 18, numero 140

**Direttore Responsabile**
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: rassu@ssnet.it

**Responsabile Ufficio Acquisti**
Giusi Cunietti

**EDITORE**

**Consulenti di Redazione**
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

**Segretaria di Direzione**
Letizia Cuccuru

**Servizio Abbonamenti**
Maria Grazia Papalia
Flavio Damarciasi

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax (010) 803498- 809070.
Internet URL:http://medicalsystems.editoria.com e http://www.medicalsystems.it
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay, Guida Pratica Immulite®, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora, Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

**Stampa**
Tipolitografia ATA
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Febbraio 2000
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano