
Come interpretare le informazioni sul rapporto tra alimentazione e salute

Dr. Riccardo Dalle Grave

*Responsabile Unità funzionale di riabilitazione nutrizionale
della Casa di Cura Villa Garda*

*Responsabile scientifico Associazione Italiana Disturbi
dell'Alimentazione e del Peso (AIDAP)*

Sfide della ricerca sul rapporto nutrizione e salute

- La gente non mangia lo stesso cibo pasto dopo pasto
- Molti studi dipendono dall'accuratezza con cui le persone riportano che cosa mangiano (*bias* del ricordo)
- Il cibo che mangiamo contiene migliaia di sostanze chimiche naturali, alcune sono conosciute e ben studiate, alcune conosciute e non studiate, molte completamente sconosciute e attualmente non misurabili
- Calcolare le sostanze nutritive che una persona ricava dai cibi che mangia o ha mangiato - è difficile, poiché dipende da informazioni a volte approssimative sulla composizione del cibo.

Sfide della ricerca sul rapporto nutrizione e salute (cont.)

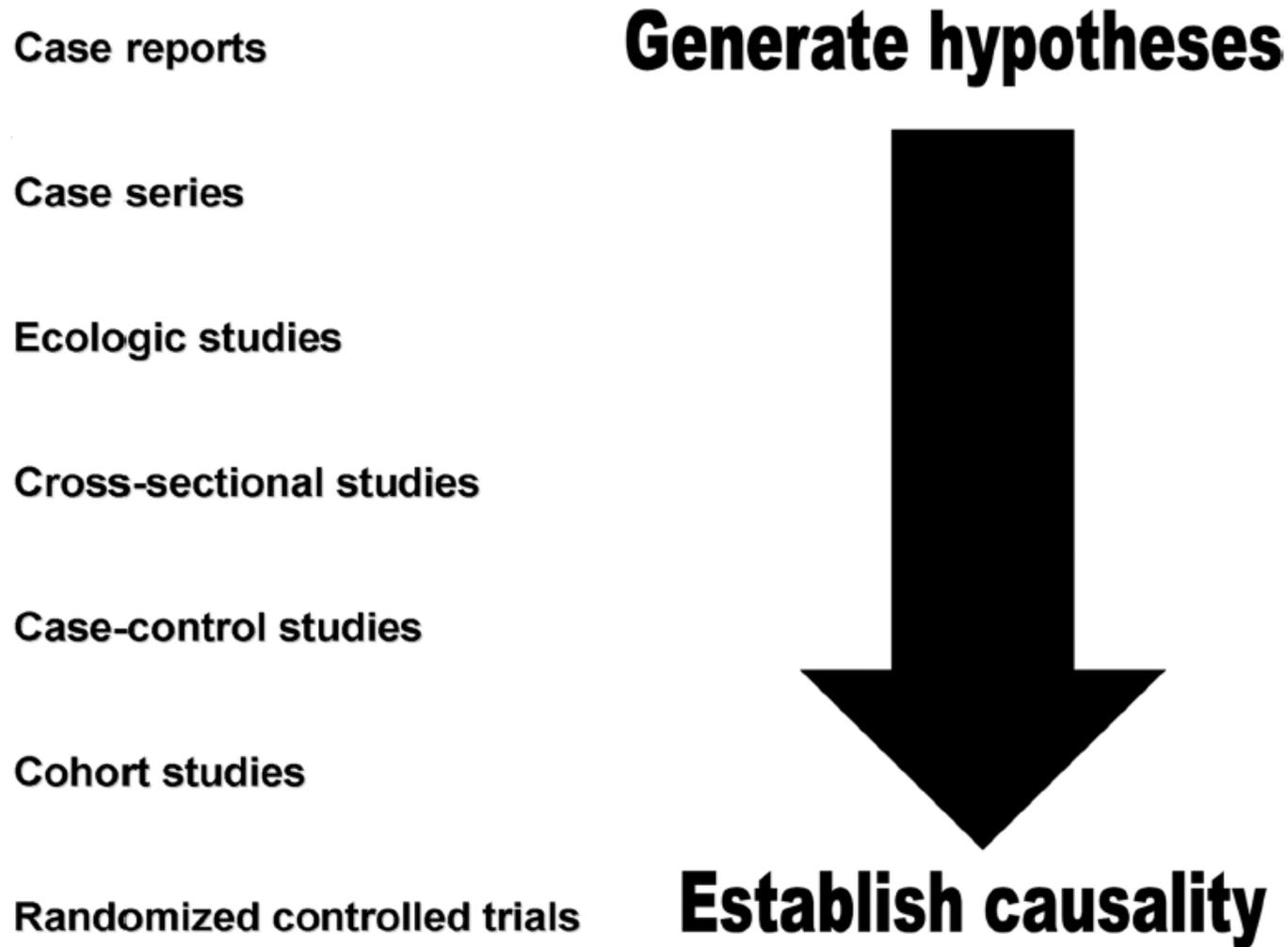
- Quasi tutti mangiano grassi, fibre, zucchero, amidi, frutta, verdura, vitamine e così via.
- Le malattie cardiache, il cancro, il diabete, l'osteoporosi, la cataratta e altre malattie croniche si sviluppano quasi sempre in molti anni o addirittura decenni
- Le cause delle malattie complesse (cancro, malattie cardiovascolari, ecc.) sono multifattoriali e dipendono solo in parte dalla dieta

Metodologia sviluppata per valutare la dieta dell'individuo

- Diari alimentari (numerosi giorni/settimane)
- Recall delle 24 ore multipli
- Recall delle 24 ore singolo
- Questionari sulla frequenza degli alimenti
- Biomarcatori (es. acqua doppiamente marcata per l'introito energetico totale, azoto urinario per l'introito proteico, ecc.)

	Vantaggi	Svantaggi
Diari alimentari	Accurati Minore errori di memoria (se compilati in tempo reale)	Carico elevato per i partecipanti Altera il comportamento alimentare Errori di stima dalle tabelle di composizione alimenti
Recall delle 24 ore multipli	Abbastanza accurati Minore errore di memoria a lungo termine Valutano modificazioni alimentazione nel tempo	Errori di memoria a breve termine Elevato carico per l'intervistatore Errori di stima dalle tabelle di composizione alimenti
Recall delle 24 ore singolo	Abbastanza accurati Minore errore di memoria a lungo termine	Errori di memoria a breve termine Elevato carico intervistatore Variazione da giorno a giorno Errori di stima dalle tabelle di composizione alimenti
Questionari di frequenza degli alimenti	Valutano introito a lungo termine Economici	Errori nel ricordo a lungo termine Omissioni (lista alimenti fissa) Devono essere cultura e popolazione specifici Semiquantitativi Errori di stima dalle tabelle di composizione alimenti
Biomarcatori	Valutazione oggettiva introito	Mancano di sensibilità e specificità per molti alimenti Non sono indicatori dell'introito individuale a lungo termine Soggetti a errori di laboratorio

Hierarchy of Epidemiologic Study Design



Metodi di ricerca per studiare il rapporto alimentazione e malattie

Studi ecologici

Si focalizzano sul **confronto di gruppi**, piuttosto che di individui

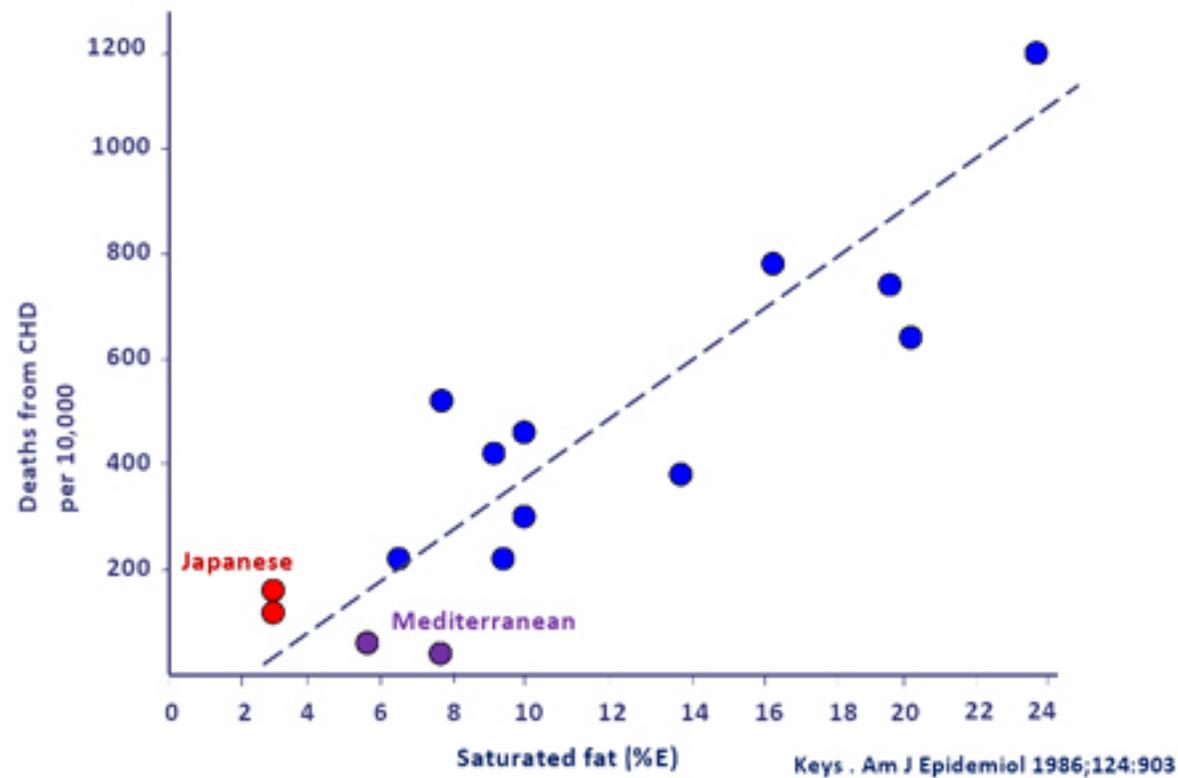
Relazione tra la frequenza di una malattia in diverse popolazioni ed il consumo pro capite di fattori nutrizionali

- Origine delle informazioni nutrizionali: Dati di Bilancio Alimentare (nazionale o regionale)
 - Alimenti prodotti + alimenti importati
 - Alimenti esportati + alimentazione animale, ecc

Es. *Seven Country Study*

- Quando è misurato solo il gruppo primario (*exploratory vs analytic study*)
- Quando i soggetti sono raggruppati per il gruppo (*multiple-group study*), per il tempo (*time-trend study*) o per il luogo e il tempo (*mixed study*).

Seven Country Study: *Saturated fat and hearth disease*



Metodi di ricerca per studiare il rapporto alimentazione e malattie

Studi ecologici

Pro	Contro
<ul style="list-style-type: none">• Alte differenze nella esposizione• Alte differenze nella frequenza della malattia• I consumi alimentari medi dei soggetti residenti in una data area sono più stabili nel tempo di quelli individuali	<ul style="list-style-type: none">• Impossibilità di tener conto di possibili confondimenti<ul style="list-style-type: none">▪ Genetica, fattori nutrizionali non misurabili (energia, ecc.), stili di vita, fattori ambientali• Grossolanità delle informazioni derivate<ul style="list-style-type: none">▪ Soltanto indirettamente collegate al reale consumo individuale▪ Qualità dell'informazione variabile

Metodi di ricerca per studiare il rapporto alimentazione e malattie

Studi ecologici (su popolazioni con abitudini particolari)

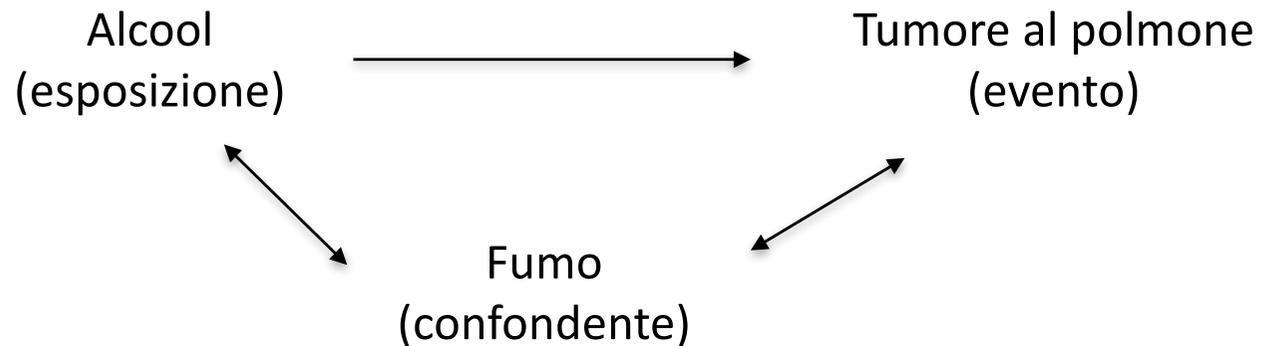
Popolazioni con diete inusuali (etniche o religiose)

Pro	Contro
<ul style="list-style-type: none">• Simili a quegli degli studi ecologici• Spesso condividono le stesse condizioni ambientali del gruppo di controllo	<ul style="list-style-type: none">• Molti fattori (alimentari e non alimentari) distinguono questi gruppi dalle popolazioni di confronto

Metodi di ricerca per studiare il rapporto alimentazione e malattie

Confondimento

- In molte circostanze non è sufficiente raccogliere le informazioni solo sull'esposizione e l'evento di interesse.
- L'alcol aumenta il rischio del tumore al polmone?



Metodi di ricerca per studiare il rapporto alimentazione e malattie

Studi caso-controllo

Studi in cui le informazioni sulle variabili dietetiche sono ottenute da **soggetti malati e paragonate con quelle ottenute da soggetti sani**: in altre parole la misura dello stato di malattia precede quella dell'esposizione, che viene valutata retrospettivamente

Es. Dimostrazione del legame tra fumo di tabacco e cancro ai polmoni, di Richard Doll e Bradford Hill

Metodi di ricerca per studiare il rapporto alimentazione e malattie

Studi caso-controllo

Pro	Contro
<ul style="list-style-type: none">• Possono essere applicati anche a malattie rare• Permettono di studiare contemporaneamente molteplici aspetti nutrizionali• Più efficienti e rapidi degli studi di coorte• Permettono di controllare l'effetto di fattori non nutrizionali (confondimento) sia in sede di disegno dello studio (matching) sia in fase di analisi	<ul style="list-style-type: none">• Scelta di un adeguato gruppo di controllo può risultare problematica<ul style="list-style-type: none">▪ Stessa popolazione dei casi▪ Nel caso di controlli ospedalieri, l'esposizione investigata non sia in relazione alla particolare condizione del gruppo di controllo• Non vi è inoltre la possibilità, presente negli studi prospettici di coorte, di ottenere informazioni su outcome diversi dalla specifica malattia• La conoscenza da parte dei soggetti dell'eventuale malattia, potrebbe modificare la dieta o la sua descrizione

Metodi di ricerca per studiare il rapporto alimentazione e malattie

Studi di coorte

Si segue un **largo gruppo di persone (coorte)** che mostrano una **caratteristica comune** (es. occupazione o luogo di residenza) per un lungo periodo di tempo.

Si fanno domande sulla dieta, fumo, alcool, studi, occupazione, altro. Il **gruppo è seguito nel tempo** (almeno una decade) con valutazioni periodiche direttamente tramite *questionari di frequenza degli alimenti* o indirettamente (certificati di morte)

Viene valutato il livello di esposizione nei diversi soggetti e infine l'incidenza o la mortalità della malattia durante un dato periodo di tempo o follow-up

Es. Valutare se l'assunzione di fibre si associa al cancro del colon

Studi di coorte famosi

- American Cancer Society
- Adventist Health Studies
- Black Women's Health Study
- European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition and Study (EPIC).
- Health Professionals Follow-Up Study.
- Iowa Women's Health Study.
- Mexican Teachers' Cohort.
- Multiethnic Cohort Study of Diet and Cancer
- NIH-AARP Diet and Health Study.
- Nurses' Health Study/ Nurses' Health Study II.
- Shanghai Women's and Men's Studies

Metodi di ricerca per studiare il rapporto alimentazione e malattie

Studi di coorte

Pro	Contro
<ul style="list-style-type: none">• Non vi è il rischio che la diagnosi di malattia influenzi la misura della dieta del soggetto, dal momento che l'esposizione viene misurata prima del verificarsi della malattia• Possibilità di esaminare gli effetti della dieta nei confronti di diversi tipi di patologie• Permettono di controllare l'effetto di fattori non nutrizionali (confondimento)• Permettono di effettuare ripetute misurazioni dell'esposizione dietetica nel tempo	<ul style="list-style-type: none">• Necessità di reclutare decine di migliaia di partecipanti per patologie cronico degenerative• Seguire la coorte per lunghi periodi• Perdite al follow up che variano a secondo dei livelli dei fattori nutrizionali• I questionari di frequenza degli alimenti, seppur validati con il recall delle 24 h e con biomarcatori sono soggetti a molti errori nella valutazione di quello che le persone realmente mangiano

Metodi di ricerca per studiare il rapporto alimentazione e malattie

Studi randomizzati e controllati

La metà di un gruppo di volontari viene assegnata in modo casuale alla dieta o al trattamento sperimentale e l'altra metà viene assegnata a una dieta o trattamento di confronto (chiamato controllo) o a nessun trattamento. L'Endpoint - morte, infarto, rottura femore ecc - viene confrontato con il numero nel gruppo di controllo.

- Randomizzati
- Doppio cieco

Metodi di ricerca per studiare il rapporto alimentazione e malattie

Studi randomizzati e controllati

Pro	Contro
<p>Confondimento minimizzato dalla randomizzazione</p> <ul style="list-style-type: none">• Possibilità di massimizzare il contrasto tra i gruppi attraverso un intervento attivo• Particolarmente adatto per valutare ipotesi su componenti minori della dieta (oligoelementi, vitamine)• Può dare informazioni sul periodo di latenza, non verificabile negli studi osservazionali	<ul style="list-style-type: none">• Tempo di latenza tipicamente non conosciuto• Qualsiasi mancanza di effetto può essere dovuto ad un'insufficiente durata• Compliance alla modifica dietetica si attenua durante un intervento lungo• Gruppo di controllo può adottare comportamenti simili al gruppo d'intervento, se ritenuto particolarmente benefico• Partecipanti altamente selezionati in base alla propria sensibilità alla salute ed alla motivazione• Soggetti a maggior rischio per le loro abitudini alimentari (maggiore effetto atteso) sono sotto rappresentati• Considerazioni etiche richiedono l'interruzione dell'intervento quando una differenza tra i gruppi è evidente• Su alcune ipotesi, considerazioni pratiche od etiche lo rendono impossibile (e.g. alcool e tumore alla mammella)

Metodi di ricerca per studiare il rapporto alimentazione e malattie

Revisioni sistematiche, metanalisi e pooled analysis

Revisione sistematica: esamina la letteratura medica per identificare tutti gli studi pertinenti e quindi offre conclusioni basate su di essi.

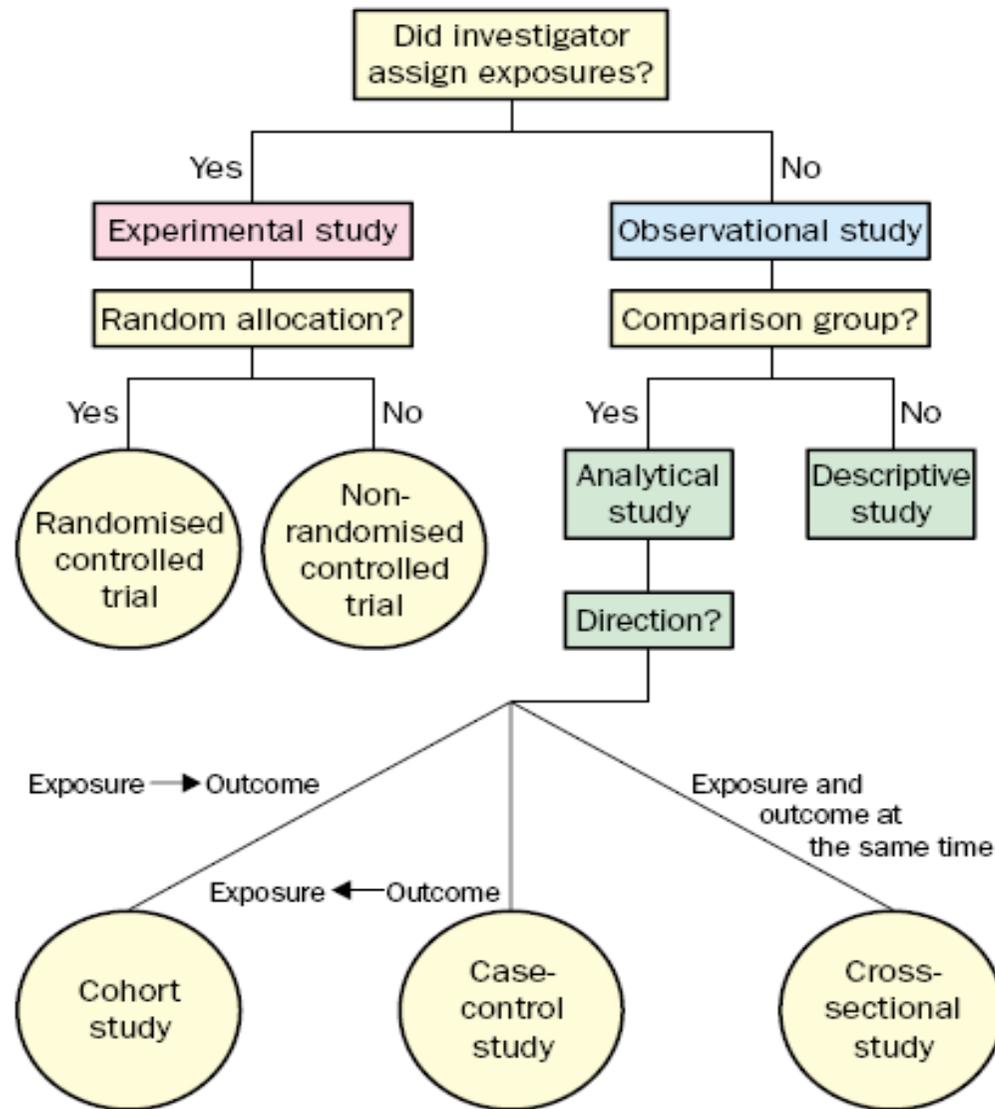
Meta-analisi: è una tecnica clinico-statistica quantitativa che permette di combinare i dati di più studi pubblicati condotti su di uno stesso argomento, generando un unico dato conclusivo per rispondere a uno specifico quesito clinico.

- Raccolgono dati solo da studi pubblicati e quindi non possono acquisire informazioni da studi "negativi", che tendono a non essere pubblicati.
- È richiesta una profonda conoscenza dell'argomento.

Pooled analysis: gli investigatori forniscono dati grezzi, sia pubblicati che non pubblicati, e li analizzano complessivamente

- I più attendibili

Epidemiologic Study Designs



Understanding Nutritional Epidemiology and Its Role in Policy^{1,2}

Ambika Satija,^{3,4} Edward Yu,³ Walter C Willett,³⁻⁵ and Frank B Hu^{3-5*}

³Department of Nutrition and ⁴Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA; and ⁵Channing Division of Network Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

- Per superare le difficoltà della valutazione dell'introito calorico e nutrizionale a lungo termine
 - Effettuare “misurazioni ripetute” con questionari alimentari validati associati a marker biologici specifici
- Per dedurre delle causalità e informare la politica sanitaria
 - Combinare i dati degli studi randomizzati controllati che valutano gli outcome intermedi e quelli degli studi osservazionali prospettici che valutano gli outcome a lungo termine.
 - Riassumere queste evidenze nelle revisioni sistematiche e meta-analisi che, dovrebbero adottare una rigorosa metodologia e raggiungere conclusioni condivise

A future direction in nutritional epidemiologic research

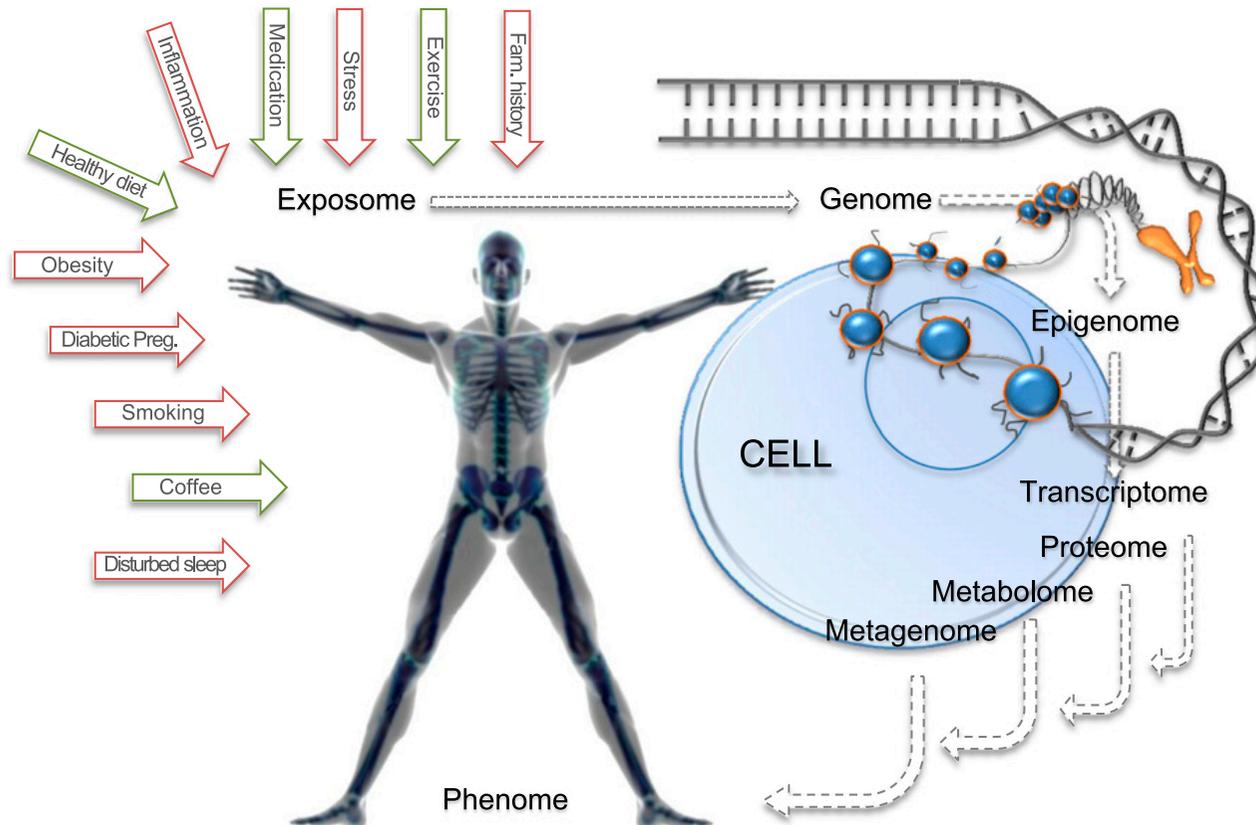


Figure 1—The future of research on stratified diabetes medicine: a systems epidemiology approach to the discovery of interactions between the exposome (all nongenetic elements to which we are exposed) and the quantifiable elements of the human physiome.

Suggerimenti che possono aiutare a capire a quali notizie nutrizionali vale la pena prestare attenzione

Studi eseguiti sugli esseri umani

- Gli studi sugli animali possono aprire la strada a future ricerche ma raramente sono la base per cambiare la dieta delle persone

Studi eseguiti nel mondo reale

- Gli studi sulla dieta fatti negli ospedali o nei centri di ricerca speciali valutano solo marker intermedi di malattia, quindi non possono prevedere in modo affidabile le conseguenze di diverse abitudini o strategie alimentari su ciò che conta davvero: la salute delle persone

Studi che guardano le malattie, non i marcatori intermedi

- I marcatori intermedi (es. restringimento delle arterie del cuore o cambiamenti nella densità ossea) non si traducono necessariamente in malattie reali.

Suggerimenti che possono aiutare a capire a quali notizie nutrizionali vale la pena prestare attenzione (cont.)

Studi di grandi dimensioni

- Nella scienza, il gioco d'azzardo è il vero problema. Maggiore è la dimensione dello studio, minore è la possibilità che il caso spieghi differenze potenzialmente importanti tra due gruppi

Peso dell'evidenza

- La prova più persuasiva che un effetto è reale deriva da una serie di studi condotti da diversi ricercatori in tempi diversi, utilizzando metodi diversi e coinvolgendo diversi gruppi di persone
 - Un buon esempio di evidenza consistente è il legame tra consumo moderato di alcol e riduzione del rischio di malattie cardiache.

Conclusioni

- Lo studio del rapporto tra dieta e salute è complesso e presenta molte sfide che abbiamo solo in parte vinto
- Gli studi di coorte, sebbene siano quelli più attendibili per stabilire il rapporto tra cibi e salute, si basano sui dati dei questionari di frequenza degli alimenti che, seppur validati sono soggetti a molti errori nella valutazione di quello che le persone realmente mangiano
- Allo stato attuale delle nostre conoscenze le indicazioni nutrizionali derivate dagli studi epidemiologici di coorte per migliorare la nostra salute vanno seguite in **modo flessibile**, come linee guida, e non come regole rigide ed estreme

**“Be careful about reading health books.
You may die of a misprint”**

**“Stai attento a leggere i libri sulla salute.
Potresti morire per un errore di stampa”**

Mark Twain

