

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA**

**TESI DI LAUREA**

**ALIMENTAZIONE E ONCOLOGIA: RUOLO DELLE SCELTE ALIMENTARI  
NEL BENESSERE E NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO**

**RELATORE CHIAR.MO PROF CHILIN ADRIANA**

**LAUREANDO PELLIZZARO LUCA**

**ANNO ACCADEMICO 2023/24**



A mio fratello e a mia sorella:  
un grande regalo lasciatomi  
dai miei genitori



## INDICE

INTRODUZIONE .....	1
CAPITOLO 1 .....	3
1.1. Il Cancro .....	3
1.2. Epidemiologia del Cancro .....	5
1.3. Impatto Economico del Cancro sul Sistema Sanitario Nazionale .....	9
CAPITOLO 2 .....	11
2.1. Trattamenti Farmacologici .....	11
2.2. Antitumorali Classici.....	13
2.3. Terapia a Bersaglio Molecolare.....	26
CAPITOLO 3 .....	33
3.1. Malato Oncologico .....	33
3.2. Qualità di Vita del Paziente Oncologico .....	35
CAPITOLO 4 .....	39
4.1. Alimentazione e Sicurezza Alimentare .....	39
4.1.1. Alimentazione.....	39
4.1.2. Sicurezza alimentare.....	45
4.2. Regimi Alimentari .....	50
4.2.1. Dieta Mediterranea .....	50
4.2.2. Dieta Chetogenica.....	57
4.2.3. Dieta vegetariana/vegana.....	64
CAPITOLO 5 .....	69
5.1. Alimentazione per la Prevenzione del Cancro.....	69
5.1.1. Dieta Mediterranea. ....	69
5.1.1.1. Primo Studio.....	69
5.1.1.2. Secondo Studio .....	72
5.1.1.3. Terzo Studio. ....	74
5.1.2. Dieta Vegetariana/Vegana .....	77
5.1.2.1 Primo Studio.....	77
5.1.2.2. Secondo Studio .....	78
5.1.2.3. Terzo Studio .....	78
5.2. Alimentazione nella Fase di Trattamento del Cancro.....	81
5.2.1. Dieta Chetogenica.....	81
5.2.1.1. Primo Studio. ....	81
5.2.1.2. Secondo Studio .....	82
5.2.1.3. Terzo Studio .....	82

5.2.2. Dieta Vegetariana/Vegana .....	83
5.2.2.1. Primo Studio .....	83
CONCLUSIONI .....	85
NUTRIZIONISTA E FARMACISTA: UNA SQUADRA VINCENTE .....	87
BIBLIOGRAFIA .....	89

## INTRODUZIONE

Il cancro è tra le principali cause di morte in Italia: secondo i dati dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) nel 2023 si stimano circa 395.000 nuove diagnosi di cancro [1], con un impatto sulla spesa a carico del sistema sanitario che si prevede crescerà di anno in anno. Con sempre più individui che sperimentano l'impatto del cancro e le sue conseguenze, c'è stata una maggiore attenzione sui fattori di rischio modificabili che ne sono la causa, quali obesità, fumo, alcol, diabete, stile di vita sedentario, abuso di farmaci, pratiche sessuali non protette e dieta, che hanno dimostrato di svolgere un ruolo significativo nella progressione e nello sviluppo del cancro [2]. L'Organismo Mondiale della Sanità (OMS) ha delineato le linee guida di dieta sana ed esercizio fisico per ridurre il rischio del cancro, includendo il consumo di cibi ricchi di sostanze nutritive, come verdure e legumi ricchi di fibre, frutta e cereali integrali. Inoltre, raccomanda di limitare le carni rosse, le bevande zuccherate, gli alimenti altamente trasformati e i carboidrati raffinati.

Nell'ultimo decennio, c'è stato un crescente interesse nell'esaminare l'impatto che la dieta mediterranea (MD), la dieta chetogenica (KD) e le diete a base vegetale possono avere sul rischio e sulla progressione del cancro, nonché sull'impatto che queste diete possono avere per migliorare la qualità di vita del paziente oncologico. La dieta mediterranea è composta da acidi grassi omega-3, acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi, verdure a foglia verde, frutta, cereali integrali, legumi, noci, pesce e pollame, con un apporto limitato di latticini e carni rosse lavorate. La dieta chetogenica è costituito da un alto contenuto di grassi, un moderato contenuto di proteine e un basso contenuto di carboidrati, con l'obiettivo di aumentare la concentrazione di chetoni nel corpo da utilizzare come fonte di energia alternativa per gli organi. Le diete a base vegetale si concentrano sul consumo di una dieta ricca di frutta, verdura, cereali integrali, noci, legumi e semi ed escludono tutti gli alimenti di derivazione animale.

Impostare uno specifico regime dietetico per incidere positivamente sui fattori di rischio modificabili e colpire i meccanismi alla base del cancro, insieme agli attuali trattamenti farmacologici antineoplastici, potrebbe risultare estremamente utile per i pazienti oncologici. Lo scopo di questa tesi è di raccogliere gli studi disponibili, analizzare e discutere gli impatti clinici di tre specifiche diete, ovvero la dieta mediterranea, la dieta chetogenica e la dieta vegetariana, e di riassumere le conoscenze attuali sull'impatto che le diete possono avere come sistema di prevenzione e di terapia aggiuntiva da affiancare al trattamento antineoplastico.



## CAPITOLO 1

### 1.1. Il Cancro

Il cancro è “una massa di tessuto che cresce in eccesso ed in modo sordinato rispetto ai tessuti normali e che persiste in questo stato dopo la cessazione degli stimoli che hanno indotto il processo” [3]. È una condizione patologica in cui alcune cellule del corpo crescono e si sviluppano in modo incontrollato, avendo queste persi i normali meccanismi di regolazione della crescita cellulare. L’anomalia fondamentale che porta allo sviluppo del cancro è la continua proliferazione incontrollata delle cellule tumorali. Invece di rispondere adeguatamente ai segnali che controllano il normale comportamento cellulare, le cellule neoplastiche crescono e si dividono senza controllo, invadendo i tessuti e gli organi normali e infine diffondendosi in tutto il corpo. La perdita generalizzata del controllo della crescita esibita dalle cellule tumorali è il risultato netto di anomalie accumulate in più sistemi regolatori cellulari e si riflette in diversi aspetti del comportamento cellulare che distinguono queste cellule dalle loro controparti normali.

A livello cellulare, lo sviluppo del cancro è visto come un processo a più fasi che coinvolge la mutazione e la selezione di cellule con capacità progressivamente crescente di proliferazione, sopravvivenza, invasione e metastasi (Figura 1).

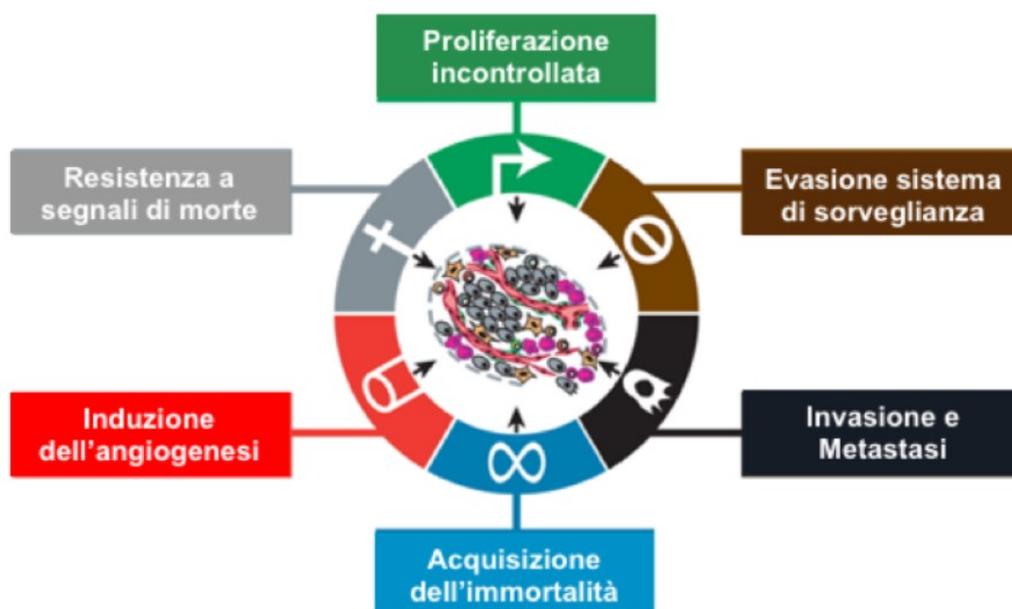


Figura 1. Hallmarks del cancro. Modificata da Hallmarks of Cancer: The Next Generation, doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013

Si ritiene che il primo passo del processo, l'inizio del tumore, sia il risultato di un'alterazione genetica che porta alla proliferazione anormale di una singola cellula. La proliferazione cellulare porta quindi alla crescita di una popolazione di cellule tumorali derivate clonalmente. La progressione del tumore continua man mano che si verificano ulteriori mutazioni all'interno delle cellule della popolazione tumorale. Alcune di queste mutazioni conferiscono un vantaggio selettivo alla cellula, come una crescita più rapida, e i discendenti di una cellula portatrice di tale mutazione diventeranno di conseguenza dominanti all'interno della popolazione tumorale. Il processo è chiamato selezione clonale e continua durante tutto lo sviluppo del tumore, quindi i tumori diventano continuamente più rapidi e sempre più maligni [4].

### Fattori di rischio

I fattori di rischio nell'incidenza del cancro sono legati principalmente a: fattori genetici, caratterizzati da mutazioni ereditarie che predispongono l'individuo allo sviluppo del cancro sin dalla nascita, e mutazioni acquisite, ovvero mutazioni del DNA che possono verificarsi durante il corso della vita a causa di fattori esterni o errori casuali; fattori ambientali, come il fumo che è la principale causa di cancro prevenibile, agenti cancerogeni, quali agenti chimici, fisici e biologici, e lo stile di vita, in particolare l'alimentazione, abuso di alcol, obesità e sedentarietà; altri fattori, quali l'invecchiamento, in quanto l'incidenza del cancro aumenta con il progredire dell'età, e l'attività del sistema immunitario [5].

I fattori genetici rappresentano non più del 5% dei casi di tumore e ad avere un impatto maggiore sono i fattori di rischio legati principalmente alle caratteristiche individuali e ambientali (ereditarietà, particolare esposizione a sostanze nocive o condizioni cliniche come squilibrio ormonale) o allo stile di vita delle persone. In particolare, un elevato indice di massa corporea, un basso apporto di frutta e verdura, la mancanza di attività fisica, l'uso di alcol e il fumo rappresentano i cinque e più importanti fattori di rischio nell'insorgenza di numerose neoplasie, insieme ad alcune infezioni croniche (es. *Helicobacter pylori*, papillomavirus umano, epatite B, epatite C e virus Epstein-Barr) [6-9] e con la mancanza di prevenzione, screening e trattamento del cancro, carenze tipiche soprattutto dei paesi in via di sviluppo [10].

Sebbene il fumo sia il principale fattore di rischio, considerato la prima causa di morte per cancro nel 22%, gli altri fattori, insieme alle caratteristiche genetiche ed ereditarie di ciascun individuo, contribuiscono in maniera decisiva alla trasformazione di cellule sane in cellule tumorali attraverso

una progressione, più o meno rapidamente in grado di modificare le lesioni precancerose in tumori maligni [11-13].

Dieta, sedentarietà, sedentarietà e obesità (conseguenza di uno stile di vita sano o non sano) sono, dopo il fumo, i principali fattori di rischio nell'insorgenza del cancro: si stima che i cambiamenti nelle abitudini alimentari possano contribuire ad evitare l'insorgenza del cancro del 30–50% [14,15].

## 1.2. Epidemiologia del Cancro

### Stime di Incidenza, Mortalità e Prevalenza

I casi di tumore sono in aumento, ma il cancro è sempre più curabile. È quanto emerge dal rapporto “I numeri del cancro 2023”, frutto della collaborazione tra AIRTUM (Associazione italiana registri tumori), AIOM (Associazione italiana di oncologia medica) e PASSI (Progressi nelle aziende sanitarie per la salute in Italia). L'incidenza esprime il numero di nuovi casi di malattia in un arco temporale e per quanto riguarda il cancro in Italia è in aumento: secondo i dati dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), nel 2023 si stimano circa 395.000 nuove diagnosi di cancro, di cui circa 208.000 tra gli uomini e circa 187.000 tra le donne [1]. Questa tendenza all'aumento è stata osservata a partire dagli anni '60 e si deve a diversi fattori, tra cui l'invecchiamento della popolazione, l'aumento dell'inquinamento ambientale e l'aumento dei fattori di rischio modificabili come il fumo, l'obesità e l'abuso di alcol. L'incidenza del cancro varia a seconda della regione, con le regioni settentrionali che presentano un'incidenza più bassa rispetto a quelle meridionali. Questa differenza è dovuta a diversi fattori, tra cui le differenze socio-economiche, le differenze nell'abitudine al fumo e le differenze nell'accesso ai servizi sanitari.

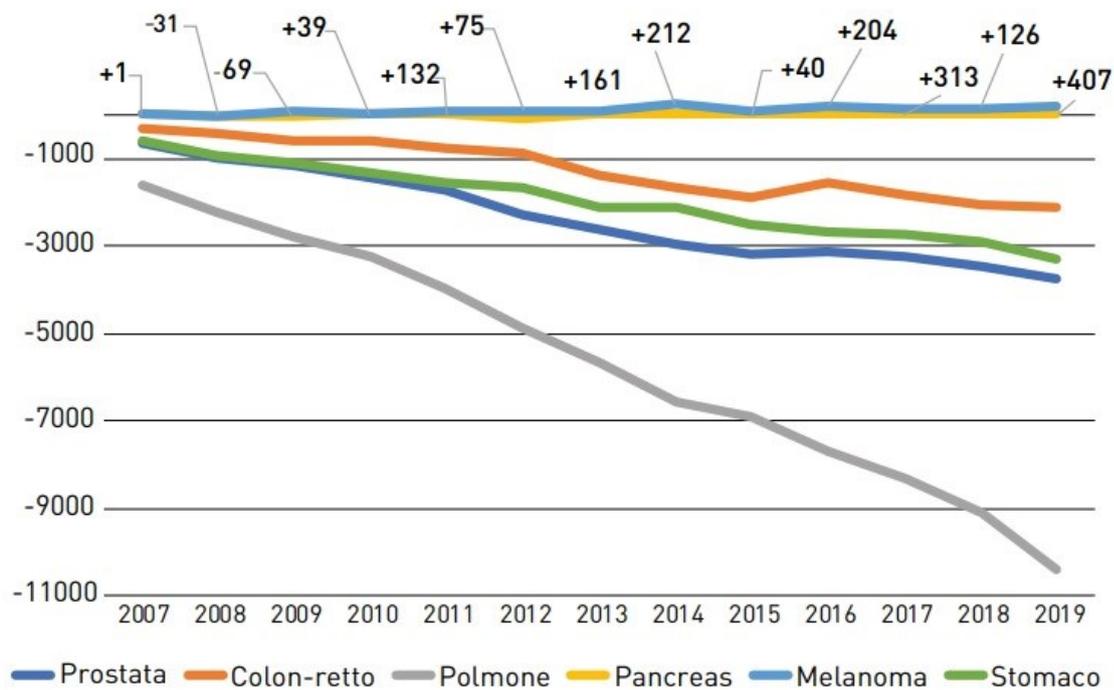
Il numero assoluto annuo di nuove diagnosi di cancro in Italia aumenterà nei prossimi due decenni, in media dell'1,3% per anno negli uomini e dello 0,6% annuo nelle donne. L'aumento delle diagnosi di cancro riguarderà anche i tumori più frequenti, quali il tumore della mammella nelle donne (+0,2% per anno), il tumore della prostata negli uomini (+1,0% per anno) e il tumore del polmone in entrambi i sessi (+1,3% per anno).

Relativamente alla frequenza di questa patologia, le stime indicano che in Italia nel 2023 i tumori più frequenti nell'uomo sono il cancro alla prostata con 41.100 casi (rappresenta il 19,8% di tutti i tumori maschili), il cancro del polmone con 29.800 casi (rappresenta il 14,3% dei tumori maschili), il cancro del colon-retto con 26.800 casi (rappresenta il 12,9% dei tumori maschili) e il cancro della vescica

con 23.700 casi (rappresenta l'11,4% dei tumori maschili). Per quanto riguarda la donna, i tumori più frequenti sono il cancro della mammella con 55.900 nuovi casi (30,0% di tutti i tumori femminili), il cancro del colon-retto con 23.700 nuovi casi (12,7% di tutti i tumori femminili), il cancro del polmone con 14.000 nuovi casi (7,4% di tutti i tumori femminili) e infine il cancro dell'endometrio con 10.200 nuovi casi (5,5% di tutti i tumori femminili).

La mortalità per tumori in Italia è in diminuzione, sia negli uomini che nelle donne. Nel 2007, si stimavano 614 morti evitate per tumori, mentre nel 2019 questo numero ha superato le 9.000. In 12 anni, si è passati da meno dell'1% a circa l'11% delle morti evitate rispetto a quanto ci si aspettava (in base ai tassi di mortalità 2003-2006). Tra gli uomini, le morti oncologiche evitate sono più di 206.000, in particolare per il tumore al polmone (oltre 73.000 morti evitate, più del 18%) e il tumore della prostata (oltre 30.000 morti evitate, più del 24%). Superiore, invece, il numero di morti osservato per tumore al pancreas (1.344 in più del numero atteso, quasi il 2%) e per melanoma (1.256 in più, quasi il 10%). Tra le donne, tra il 2007 e il 2019 sono state oltre 62.000 le morti evitate rispetto a quelle attese, il 6% circa in meno. Il vantaggio è emerso in particolare per i tumori dello stomaco (oltre 16.700 morti evitate, più di 1 su 4), del colon-retto (10.223 morti evitate, quasi il 9%) e della mammella (oltre 10.000 morti evitate, il 6%). È invece superiore il numero di decessi per tumore al polmone (oltre 16.000 morti in più), per quello al pancreas (quasi 5.000 morti in più) e per i melanomi cutanei (629 morti in più, quasi il 7%).

### A Uomini



### B Donne

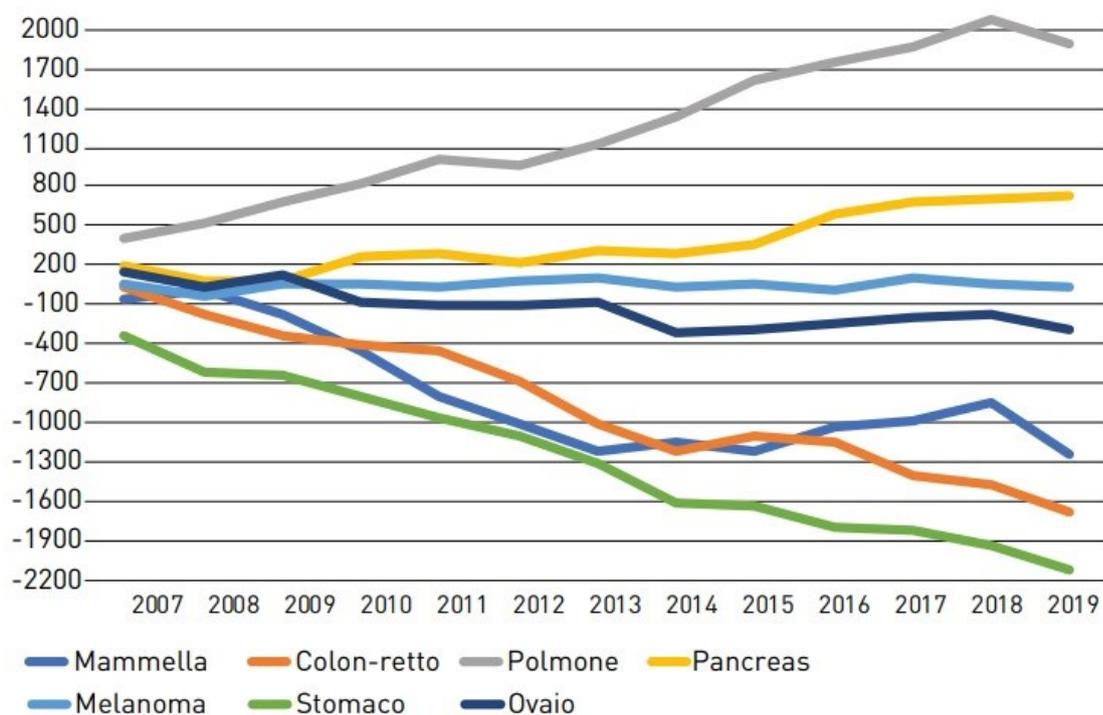


Figura 2. Differenza tra numero di morti osservate nel 2007-2019 e attese per sedi selezionate, sesso e anno di morte. AIOM. I numeri del cancro 2023.

La prevalenza, ovvero il numero di persone ancora in vita dopo una diagnosi di tumore, è invece in aumento: nel 2023 si stimano circa 2,4 milioni di persone con una diagnosi di cancro, di cui circa 1,3 milioni tra gli uomini e circa 1,1 milioni tra le donne, con una percentuale più alta nelle regioni settentrionali rispetto alle regioni meridionali.

In Italia, la sopravvivenza a cinque anni dei pazienti oncologici è in aumento. Secondo i dati del Rapporto 2023 di AIOM [1], la sopravvivenza a cinque anni per tutti i tumori maligni è stata pari a 57,5%, in aumento rispetto al 55,0% del 2022 e varia in base al sesso e alla sede tumorale. Inoltre, la sopravvivenza a cinque anni è stata più elevata nelle donne (62,0%) rispetto agli uomini (53,0%) ed è stata più elevata per i tumori del seno (86,0%), della tiroide (84,0%) e del colon-retto (61,0%), rispetto ai tumori del polmone (21,0%), dello stomaco (32,0%) e del pancreas (7,0%).

I fattori che influenzano la sopravvivenza dei pazienti oncologici sono molteplici e possono essere suddivisi in due categorie:

Fattori pre-diagnostici, che influenzano la probabilità di diagnosi precoce e quindi di cura efficace, come: fattori di rischio, quali età, sesso, familiarità, esposizione a fattori ambientali e stile di vita; accesso alle cure preventive, come lo screening e i programmi di vaccinazione.

Fattori post-diagnostici, che influenzano la risposta alle terapie e la qualità della vita dei pazienti, come: stadio del tumore al momento della diagnosi, che rappresenta il principale fattore prognostico; tipo di tumore, che determina le caratteristiche biologiche del tumore e quindi le opzioni terapeutiche; età del paziente, che può influire sulla tolleranza alle terapie; stato di salute generale del paziente, che può influenzare la risposta alle terapie; accesso alle cure, che include la disponibilità di terapie innovative, la continuità delle cure e il supporto psicologico e sociale.

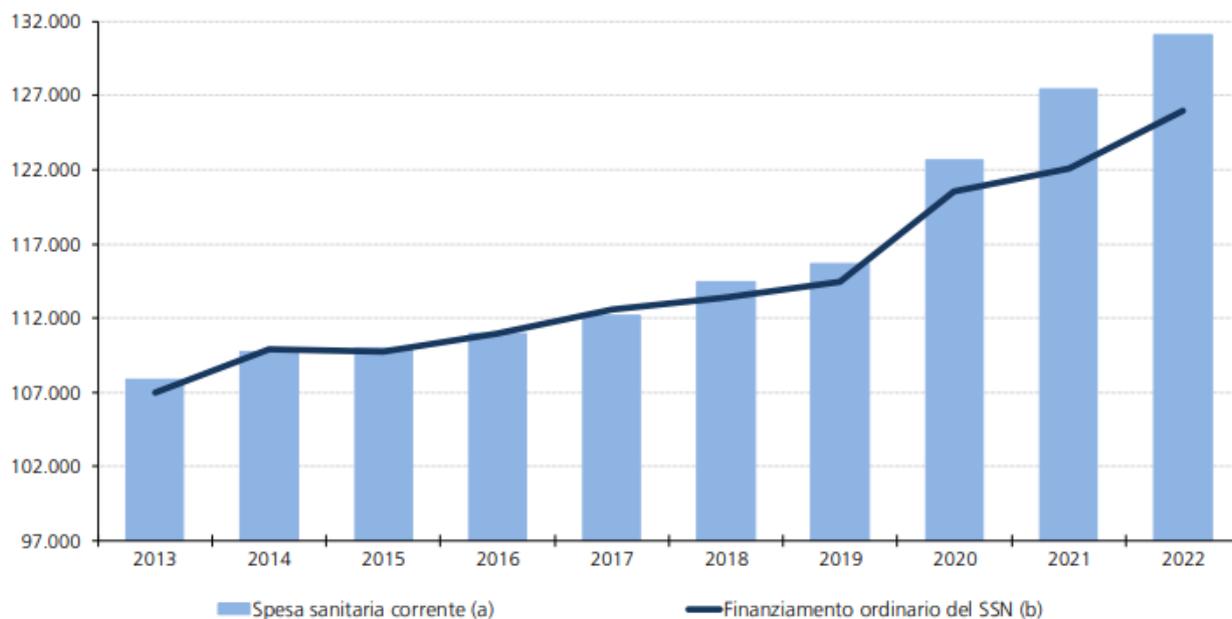
I dati italiani sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici sono in linea con quelli di altri paesi sviluppati. Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [16], la sopravvivenza a cinque anni per tutti i tumori maligni è pari a circa il 60% nei paesi ad alto reddito. Tuttavia, si osservano ancora differenze significative tra i diversi paesi, in particolare tra i paesi sviluppati e i paesi in via di sviluppo.

I progressi nella diagnosi e nel trattamento dei tumori stanno contribuendo a migliorare la sopravvivenza dei pazienti oncologici. In particolare, l'introduzione di nuove terapie, come le terapie biologiche e le terapie a bersaglio molecolare, ha portato a risultati molto positivi. È ragionevole

ipotizzare che in futuro la sopravvivenza dei pazienti oncologici continuerà a migliorare, grazie a: l'ulteriore sviluppo di nuove terapie che saranno sempre più efficaci e personalizzate; l'identificazione di nuovi fattori prognostici che consentiranno di individuare i pazienti con maggiore probabilità di cura; il miglioramento della qualità della vita dei pazienti che contribuirà a ridurre la morbilità e la mortalità secondaria.

### 1.3. Impatto Economico del Cancro sul Sistema Sanitario Nazionale

Secondo il Rapporto n.10 – Il monitoraggio della spesa sanitaria, pubblicato dalla Ragioneria Generale dello Stato – Ministero dell'Economia e delle Finanze, la spesa del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in Italia nel 2023 è stata pari a 128,1 miliardi di euro, in aumento del 2,8% rispetto al 2022 e rappresenta il 6,6% del PIL italiano, in linea con la media europea [17].



<sup>(a)</sup> Fonte: Istat, Conto economico consolidato della protezione sociale per il settore di intervento della sanità e per il settore istituzionale delle amministrazioni pubbliche, Aprile 2023.

<sup>(b)</sup> Fonte: Disposizioni normative e relative intese tra lo Stato e le Regioni.

Figura 3. Spesa sanitaria corrente di CN e finanziamento ordinario del SSN - Anni 2013-2022 (miliardi di euro). Rapporto MEF 2023: Il monitoraggio della spesa sanitaria N.10.

La spesa del SSN è ripartita tra le seguenti voci:

- Assistenza ospedaliera: 55,7 miliardi di euro (43,8%);

- Assistenza ambulatoriale: 28,5 miliardi di euro (22,2%);
- Spesa farmaceutica: 26,4 miliardi di euro (20,7%);
- Altre spese: 7,5 miliardi di euro (5,8%).

La spesa per l'assistenza ospedaliera rappresenta la voce di spesa più importante e ha registrato un incremento del 3,0% rispetto al 2022. La spesa per l'assistenza ambulatoriale ha registrato un incremento del 2,5%, mentre la spesa farmaceutica ha registrato un incremento del 2,9%, percentuali che sono destinate a crescere nei prossimi anni a causa dell'invecchiamento della popolazione e dell'aumento dei costi dei servizi sanitari.

Una buona fetta della spesa sanitaria è rappresentata dalle terapie oncologiche che in Italia nel 2023 è stata pari a 10,7 miliardi di euro, in aumento del 2,9% rispetto al 2022. La spesa per le terapie oncologiche rappresenta il 10,3% della spesa sanitaria e il 22,9% della spesa farmaceutica.

L'incremento della spesa è dovuto principalmente all'aumento dei costi dei farmaci oncologici, che sono sempre più efficaci e costosi. La spesa per le terapie oncologiche è ripartita in modo disomogeneo tra le regioni italiane: la Lombardia è la regione che spende di più per le terapie oncologiche, con una spesa pari a 1,7 miliardi di euro, seguita da Veneto, Emilia-Romagna e Lazio.

La spesa per le terapie oncologiche è destinata principalmente alle seguenti tipologie di farmaci:

- Chemioterapici: sono i farmaci più utilizzati per il trattamento dei tumori e rappresentano il 60% della spesa totale per le terapie oncologiche.
- Ormoni: sono utilizzati per il trattamento di alcuni tipi di tumori, come il tumore alla prostata, al seno e alla tiroide.
- Biologici: sono farmaci che agiscono sul sistema immunitario per combattere il tumore.
- Radioterapici: sono utilizzati per distruggere le cellule tumorali con radiazioni ionizzanti.

La spesa per le terapie oncologiche è un tema importante, che richiede un costante monitoraggio e investimento da parte delle istituzioni.

## CAPITOLO 2

### 2.1. Trattamenti Farmacologici

La chemioterapia antineoplastica, o antitumorale, è il trattamento terapeutico che consiste nella somministrazione di farmaci specifici con l'obiettivo di inibire la proliferazione cellulare e la moltiplicazione del tumore, evitando così l'invasione e la metastasi. Gli agenti chemioterapici tradizionali influenzano principalmente la sintesi macromolecolare e la funzione delle cellule neoplastiche interferendo con la sintesi del DNA, dell'RNA o delle proteine o influenzando il funzionamento appropriato della molecola preformata. Quando l'interferenza nella sintesi o nella funzione macromolecolare è sufficiente, questo porta alla morte cellulare per effetto diretto dell'agente chemioterapico o innescando l'apoptosi. Con gli agenti tradizionali, la morte cellulare può essere ritardata poiché una parte delle cellule muore a causa di un determinato trattamento. Pertanto, potrebbe essere necessario ripetere la somministrazione del medicinale per ottenere una risposta. La tossicità dei farmaci citotossici è più significativa durante la fase S, poiché è la fase di sintesi del DNA del ciclo cellulare.

La chemioterapia combinata è una scelta comune per produrre risposte adeguate: sembra che possa prevenire lo sviluppo di cloni resistenti promuovendo la citotossicità sia nelle cellule in fase di riposo sia di quelle in divisione [18]. I meccanismi cellulari che promuovono o sopprimono la proliferazione e la differenziazione cellulare sono complessi e coinvolgono diversi geni, recettori e sistemi di trasduzione del segnale. Le indagini sulla biologia delle cellule tumorali hanno portato a conoscenze significative sui meccanismi di apoptosi, angiogenesi, metastasi, trasduzione del segnale cellulare, differenziazione e modulazione dei fattori di crescita [19]. Le ricerche attuali progettano terapie mirate su questi percorsi, inibendo selettivamente la crescita, ad esempio prendendo di mira la segnalazione cellulare o l'angiogenesi, bloccando la degradazione delle proteine, ecc.

La nuova frontiera del trattamento farmacologico contro il cancro è la terapia a bersaglio molecolare (*targeted therapy*). Questo tipo di terapia farmacologica prevede di contrastare il cancro interferendo con proteine specifiche che lo aiutano a crescere e a diffondersi in tutto il corpo. Questo meccanismo d'azione è diverso dalla chemioterapia classica, la quale uccide tutte le cellule che crescono e si dividono rapidamente. Con la terapia mirata è possibile: aiutare il sistema immunitario a combattere il cancro, contrastando il meccanismo di elusione dell'immunità, arrestare la crescita del cancro, interrompendo i segnali che ne inducono proliferazione e divisione in maniera incontrollata, inibire l'angiogenesi, ovvero lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni indispensabili per la crescita tumorale,

causare la morte del cancro, attivando vie di segnalazione dell'apoptosi, e privare il cancro degli ormoni di cui ha bisogno per la crescita e lo sviluppo [20].

### Meccanismi di resistenza

La resistenza agli agenti antineoplastici è un fenomeno complesso che può essere causato da diversi fattori, sia intrinseci che estrinseci alla cellula tumorale. I fattori estrinseci che possono contribuire alla resistenza agli agenti antineoplastici riguardano la difficoltà di accesso del farmaco alle cellule cancerose: questo può accadere se queste ultime sono localizzate in organi o tessuti che presentano una barriera fisica o biologica che impedisce al farmaco di raggiungerle. Ad esempio, le cellule tumorali del sistema nervoso centrale sono protette dalla barriera ematoencefalica che impedisce al farmaco di passare dal sangue al cervello. Altro fattore può essere il dosaggio insufficiente che, se troppo basso, non sarà in grado di eliminare un numero sufficiente di cellule. Lo schema terapeutico inadeguato può portare a una diminuzione della concentrazione del farmaco nel sangue con conseguente diminuzione dell'efficacia. I fattori intrinseci che possono contribuire alla resistenza agli agenti antineoplastici riguardano le mutazioni genetiche, che possono alterare la sensibilità delle cellule tumorali al farmaco (come la mutazione del gene *p53* associata alla resistenza a molti agenti antineoplastici), modificazioni delle proteine di trasporto, responsabili del trasporto del farmaco all'interno della cellula e queste modifiche possono impedire al farmaco di raggiungere il suo bersaglio, e aumento dell'espressione di proteine di resistenza, come la glicoproteina-P.

La ricerca è volta a sviluppare nuove strategie per contrastare la resistenza agli agenti antineoplastici. L'utilizzo di combinazioni di farmaci con meccanismi d'azione diversi può ridurre la probabilità che le cellule tumorali sviluppino resistenza, l'utilizzo di farmaci con bersagli multipli e con più di un meccanismo d'azione può rendere più difficile per le cellule tumorali sviluppare resistenza e, infine, l'utilizzo di farmaci che possono superare la barriera di resistenza può consentire al farmaco di raggiungere le cellule tumorali che sono localizzate in organi o tessuti protetti.

## 2.2. Antitumorali Classici

### Alchilanti/Metallanti

Gli Alchilanti sono farmaci antineoplastici ciclo aspecifici il cui bersaglio d'azione è il DNA. Il loro meccanismo d'azione riguarda la produzione di gruppi instabili altamente elettrofilo che reagisce con centri nucleofili del DNA (in particolare l'azoto N7 della base azotata guanina), formando legami covalenti, e inibire la replicazione e la trascrizione del DNA. Nello specifico, questi farmaci possono liberare direttamente gruppi reattivi, come il clorometilaminico e aziridinico, o liberare gruppi reattivi in vivo dopo riarrangiamento, come l'isocianato (carbamoilante), il metilidrazinico e diazometano (metilanti). Sono una classe di farmaci antineoplastici che provocano effetti collaterali "pesanti" ed essendo dei citotossici non selettivi, risultano mutageni e cancerogenici.

### Mostarde Azotate

Le azotipriti, meglio note come mostarde azotate, sono agenti chemioterapici citotossici tra i più vecchi che sono stati impiegati in ambito bellico come armi chimiche. Sono composti da di(2-cloroetil)etilammina (HN1) e di(2-cloroetil)metilammina (HN2). Composti noti sono la Ciclofosfamida, il Melfalan e la Bendamustina. Il loro meccanismo d'azione riguarda l'alchilazione delle basi azotate del DNA (nucleofile) tramite la produzione dello ione aziridinio (forma attiva), provocando danno monofunzionale, danno bifunzionale intra e inter catena. Questo avviene grazie alla formazione di legami crociati (cross-link) tra i due filamenti del DNA o all'interno dello stesso filamento. Come già detto in precedenza, il sito di attacco nucleofilo principale è a carico dell'N-7 della guanina (più del 75% dei casi) e in misura minore a carico di N-3 di adenina (circa 10%), N-3 di citosina (meno del 2%) e N-3 di Tiamina (circa 1%). La presenza dell'anello aromatico in questi composti permette di ridurre la reattività e di conseguenza gli effetti avversi. Questi farmaci neoplastici vengono impiegati principalmente nei tumori solidi, nei linfomi e nelle leucemie.

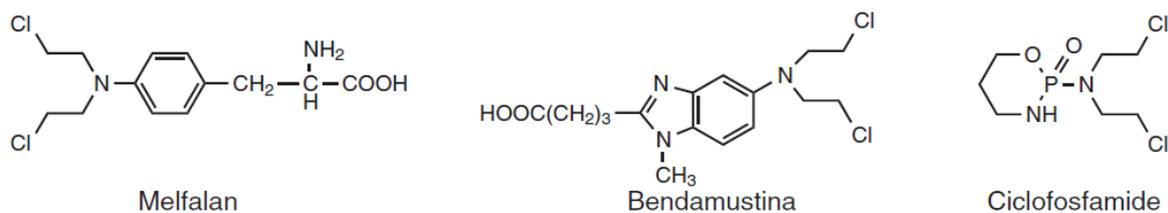


Figura 4. Mostarde azotate (da Foye's Principi di Chimica Farmaceutica, 6<sup>a</sup> Ed. Italiana, Piccin, 2021)

## Aziridine

Capostipite di questa sottocategoria di alchilanti è la Mitomicina C, un antibiotico prodotto dallo *Streptomyces caespitosus* che agisce mediante un metabolita prodotto per alchilazione bioriduttiva. Nel corso di alcuni processi metabolici la mitomicina perde il gruppo metossilico, il gruppo chinonico viene ridotto ed i metaboliti risultanti vengono attivati. In seguito a processi redox a carico dell'anello chinonico, avviene la liberazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) in grado di provocare la frammentazione del DNA. Le basi azotate del DNA (nucleofoilo) attaccano l'anello aziridinico (elettrofilo) e il metilene del residuo carbamolico, provocando l'alchilazione del DNA e la formazione di legami crociati intracatena. Questo composto viene impiegato nei tumori solidi.

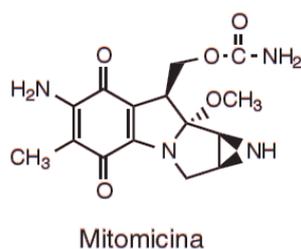


Figura 4. Mostarde azotate (da Foye's Principi di Chimica Farmaceutica, 6<sup>a</sup> Ed. Italiana, Piccin, 2021)

## Nitrosouree

Le Nitrosouree sono una classe di farmaci alchilanti caratterizzati da elevata reattività e instabilità che prevedono una somministrazione endovenosa, tranne la lomustina che per la sua lipofilia prevede somministrazione orale. Capostipite è la Carmustina. Le nitrosouree sono instabili in soluzione acquosa e si decompongono spontaneamente in due composti reattivi: un alchilisocianato (carbamoilante) e un cloroetilcarbocatione (etilante). L'isocianato e il cloroetilcarbocatione reagiscono con i gruppi nucleofili del DNA, principalmente con le basi azotate guanina e adenina. L'alchilazione del DNA può portare alla formazione di legami crociati tra le due eliche del DNA, impedendone la separazione e la replicazione. Questi composto vengono impiegati nei tumori solidi e nei linfomi.

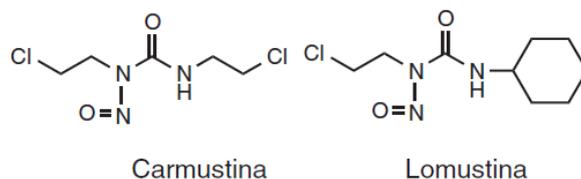


Figura 5. Nitrosouree (da Foye's Principi di Chimica Farmaceutica, 6<sup>a</sup> Ed. Italiana, Piccin, 2021)

### Idrazine e Triazeni

Idrazine e Triazeni sono profarmaci antineoplastici alchilanti per mezzo di un meccanismo di O-metilazione della base azotata guanina: questo avviene per mezzo della liberazione in vivo delle specie metilanti metilidrazina e diazometano in grado di formare un legame covalente con il DNA. Appartengono a questa classe di composti la Procarbazina, la Dacarbazina e la Temozolamide e vengono impiegati in caso di gliomi e linfomi.

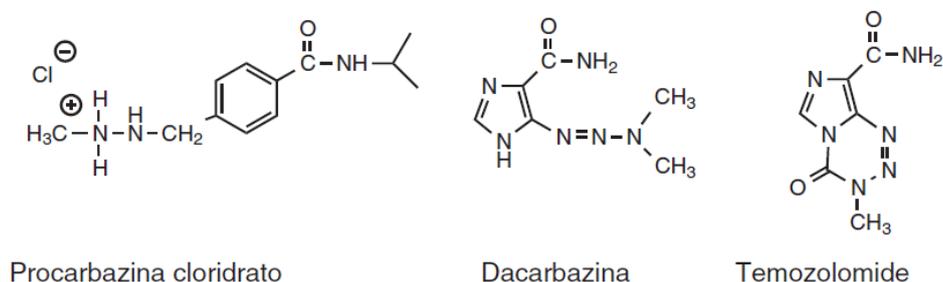


Figura 6. Idrazine e triazeni (da Foye's Principi di Chimica Farmaceutica, 6<sup>a</sup> Ed. Italiana, Piccin, 2021)

### Agenti Metallanti

Cisplatino, carboplatino e oxaliplatino sono composti, caratterizzati da un atomo centrale di platino legato covalentemente a due molecole di ammoniaca (cisplatino), a residui di acidi dicarbossilici (carboplatino) o coordinato a una molecola di diamminocicloesano (oxaliplatino). Il meccanismo d'azione del cisplatino, uno degli antitumorali più impiegati, prevede lo spiazzamento del cloro da parte di due molecole di acqua, formando una specie carica positivamente che funge da agente metallante. Questo porta alla produzioni di addotti a carico del DNA e la formazione di legami intercatena, intracatena e legami DNA-proteine. Questi legami crociati comportano una notevole

variazione conformazionale nel DNA che provoca l'inibizione della trascrizione e della replicazione. Vengono impiegati per trattare tumori solidi e linfomi.

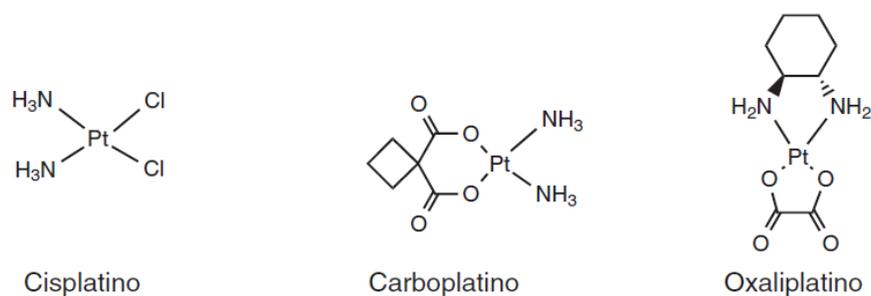


Figura 7. Agenti metallanti (da Foye's Principi di Chimica Farmaceutica, 6<sup>a</sup> Ed. Italiana, Piccin, 2021)

### Intercalanti/Antitopoisomerasici

Gli intercalanti sono una classe di farmaci antineoplastici in grado di intercalarsi parallelamente tra le coppie di basi del DNA, grazie a una porzione aromatica che caratterizza la struttura di questi composti: è importante che la costante di stabilità sia elevata in modo da deformare stabilmente la doppia elica e bloccare i processi di duplicazione e trascrizione. Molti di questi, inoltre, possiedono catene sostituenti capaci di formare legami ionici o idrogeno con i gruppi fosfato dei nucleotidi e questo permette di stabilizzare ulteriormente l'intercalazione, provocando un malfunzionamento degli enzimi che processano il DNA. Le topoisomerasi sono una categoria di enzimi appartenenti alla classe delle isomerasi che regolano il metabolismo del DNA e determinano un aumento o una diminuzione del grado di superavvolgimento. Tali enzimi svolgono un ruolo fondamentale nell'impacchettamento e nella replicazione del DNA e sono in grado di introdurre una rottura del singolo o del doppio filamento di DNA in modo temporaneo.

La topoisomerasi I è incaricata a rompere transitoriamente una sola delle catene del DNA, ruotandola attorno a quella integra e riunire le estremità interrotte, portando a un rilassamento della struttura della doppia elica. La topoisomerasi II, invece, rompe entrambe le catene di DNA e questo processo richiede idrolisi di una molecola di ATP affinché possa avvenire.

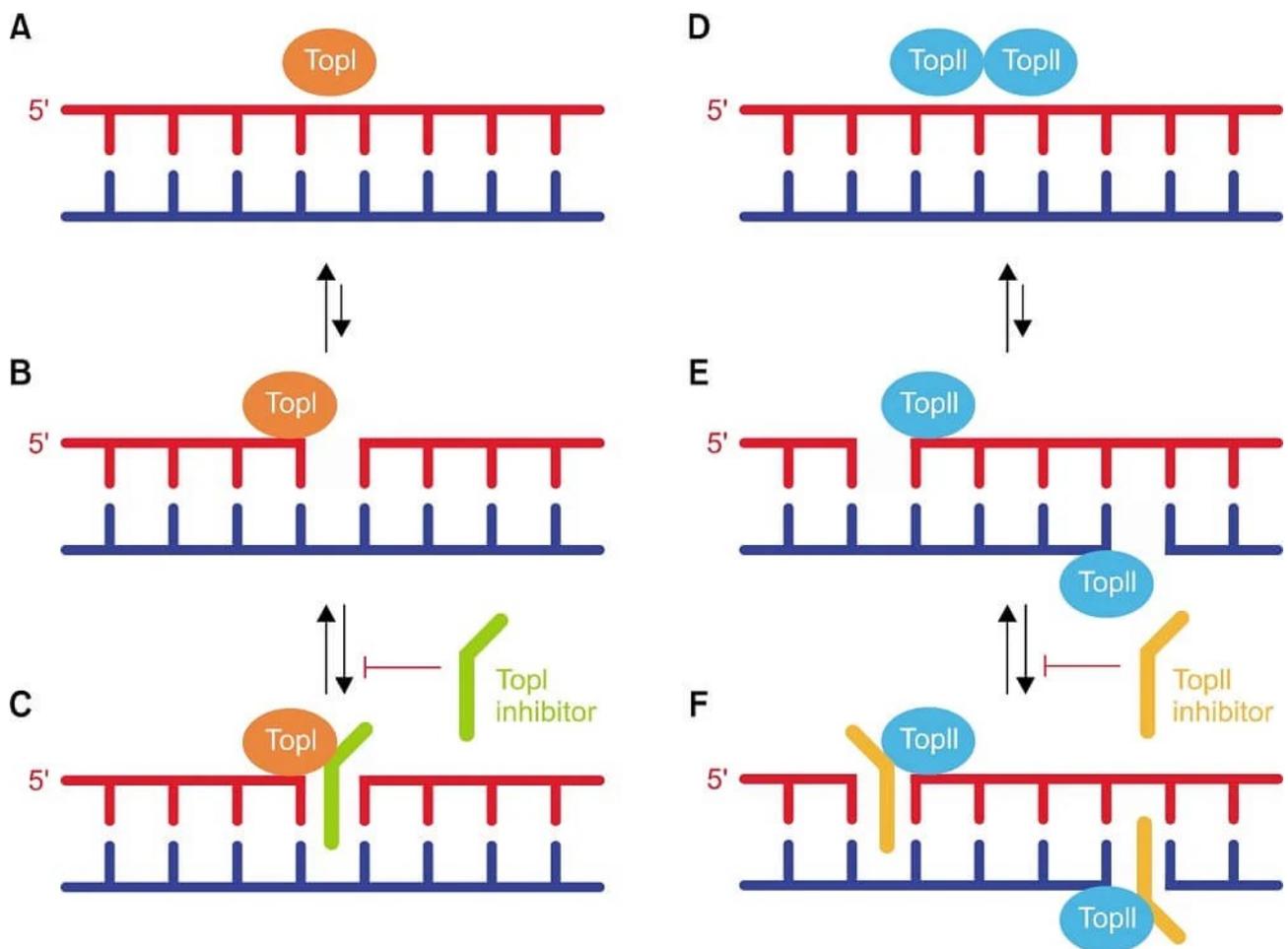


Figura 8. Topoisomerase I (TopI) and Topoisomerase II (TopII). Image Source: Young Ho Seo 2015.

La maggior parte dei farmaci intercalanti sono in grado di inibire l'attività dell'enzima topoisomerasi e quasi tutti gli antitopoisomerasici sono intercalanti. Tra questi composti troviamo intercalanti e antitopoisomerasici come le antracicline, il mitoxantrone, l'amsacrina e le camptotecine, antitopoisomerasici come l'etoposide e intercalanti come le bleomicine. Gli antitopoisomerasici si dividono in due classi distinte: i veleni delle topoisomerasi e gli inibitori catalitici. I primi agiscono stabilizzando il complesso DNA-Topoisomerasi, inibendo la rinsaldatura della rottura del DNA, accumulando DNA tagliato (a singola o doppia elica) e provocando la morte cellulare. Vengono indicati come veleni perché il DNA aperto legato all'enzima rappresenta un composto tossico per la cellula. Gli inibitori catalitici agiscono inibendo l'azione dell'enzima e impedendo la rottura del DNA.

## Antracicline

Le antracicline sono agenti chemioterapici citotossici che agiscono danneggiando il DNA e generando radicali liberi. Questa classe fa parte di una categoria più ampia di antibiotici antitumorali.

Il pro

totipo di questa classe è la Doxorubicina da cui ne sono derivati altri quali Daunorubicina, Idarubicina, Epirubicina, Aclarubicina, Mitoxantrone. Si ritiene che le antracicline esercitino i loro effetti citotossici attraverso una varietà di meccanismi:

Inibizione della Topoisomerasi II (Top II): Questa enzima svolge un ruolo chiave durante la sintesi del DNA, rompendo e richiudendo la doppia elica in modo che non si aggrovigli durante la replicazione. Le antracicline impediscono la fase di richiusura intercalandosi nel complesso DNA-Top II dopo la fase di rottura. Ciò si traduce in un gran numero di frammenti di DNA, inducendo eventualmente la cellula cancerosa ad andare incontro ad apoptosi (Figure XX).

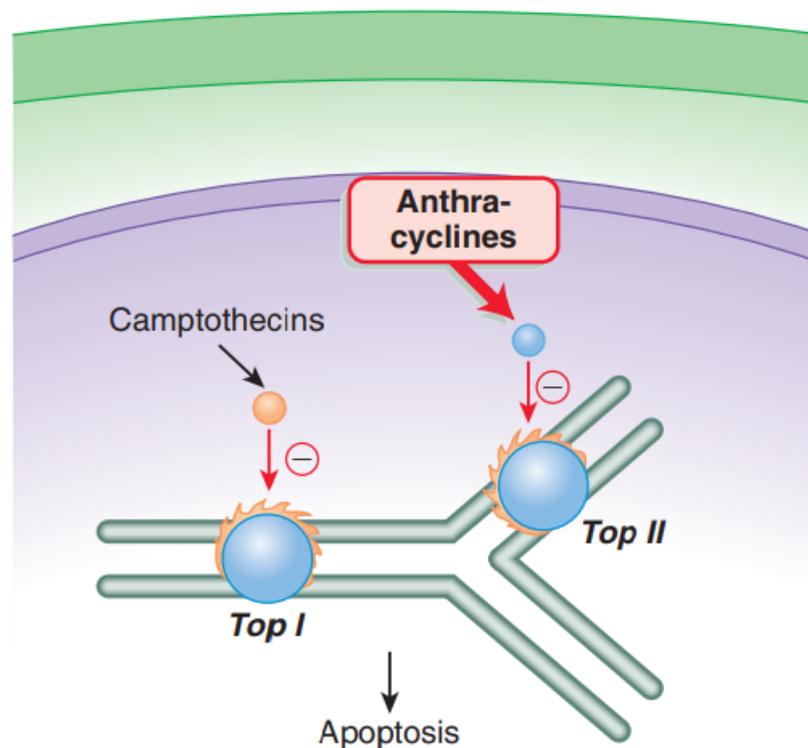


Figura 9. Meccanismo d'azione di farmaci intercalanti. Bardal et al. Neoplasia. In book: Applied Pharmacology (pp.305-324). January 2011. DOI:10.1016/B978-1-4377-0310-8.00020-8

Produzione di radicali liberi: come meccanismo secondario, le antracicline producono radicali liberi che danneggiano membrane cellulari, proteine e lipidi. Si ritiene inoltre che la generazione di radicali liberi medi una parte importante della tossicità associata a questa classe.

Intercalazione del DNA: Inoltre, le antracicline sono intercalatori del DNA, ovvero si inseriscono nella struttura del DNA, inibendo la trascrizione e la replicazione.

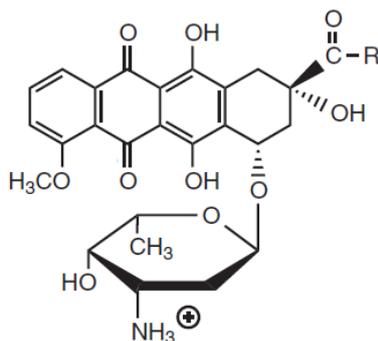


Figura 10. Struttura generale delle antracicline (da Foye's Principi di Chimica Farmaceutica, 6<sup>a</sup> Ed. Italiana, Piccin, 2021)

Per ridurre la tossicità di questi farmaci, in particolare la cardiotoxicità, sono state ideate formulazioni in liposomi a lento rilascio e in associazione con desrazoxano, composto in grado di legare il ferro e ridurre la formazione di complessi Fe-antracicline. Questi composti vengono correntemente impiegati per trattare tumori solidi, linfomi e leucemie.

### Mitoxantrone

Il Mitoxantrone è un analogo antraciclinico semplificato, caratterizzato da una porzione aromatica planare ideale per l'intercalazione e gruppi aminici in catena laterale per l'interazione ionica con i gruppi fosfato del DNA. La struttura chinonica è stabilizzata da legami idrogeno e questo previene l'instaurarsi di reazioni redox tipiche dei composti antraciclinici, evitando così la formazione di radicali cardiotoxici. È anch'esso un veleno della topoisomerasi II e viene impiegato per trattare il cancro al seno, linfomi e leucemie.

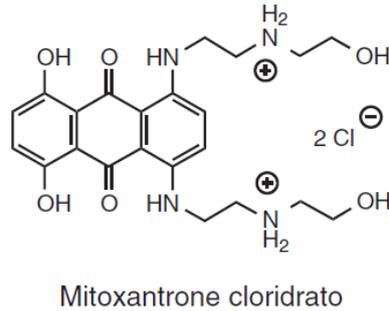


Figura 11. Mitoxantrone (da Foye's Principi di Chimica Farmaceutica, 6<sup>a</sup> Ed. Italiana, Piccin, 2021)

### Camptotecine

Le camptotecina, un alcaloide isolato dalla corteccia e dal fusto della *Camptotheca acuminata*, ha una struttura ad anello pentaciclico planare che si intercala nel DNA nel sito di rottura, impedendo la rinsaldatura. Il CPT si lega sia all'enzima che al DNA con legami idrogeno, risultando essere un veleno della topoisomerasi I. Importante per l'attività del composto è l'anello lattonico, facilmente idrolizzabile, ma che deve rimanere integro per garantire un'azione antineoplastica efficace. Questo composto presenta bassa solubilità in acqua e comporta gravi effetti collaterali nell'organismo. Sono stati approvati analoghi della camptotecina, con gruppi in grado di aumentare la solubilità e stabilizzare l'anello, attualmente utilizzati nella chemioterapia antitumorale: topotecan, irinotecan e Deruxtecan coniugato con Trastuzumab. Questi composti trovano impiego nei tumori solidi.

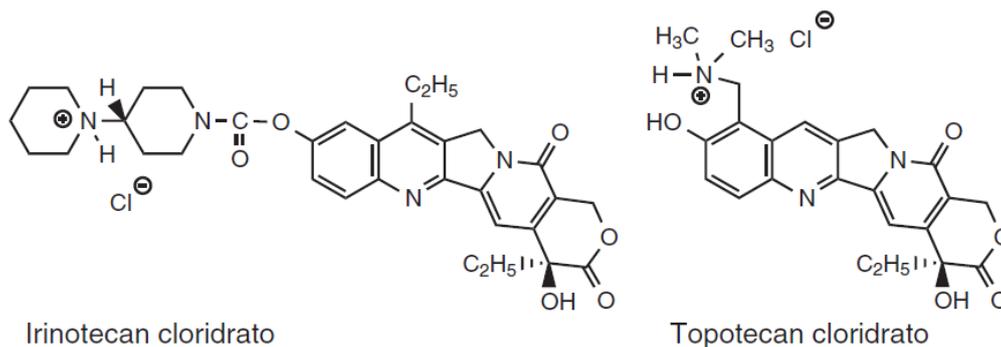


Figura 12. Derivati camptotecine (da Foye's Principi di Chimica Farmaceutica, 6<sup>a</sup> Ed. Italiana, Piccin, 2021)

### Etoposide

L'etoposide è un farmaco antineoplastico antitopoisomerasico derivato semisintetico delle epipodofillotossina. È un veleno della topoisomerasi II in grado di provocare rotture a singolo e

doppio filamento, oltre a produrre la formazione del radicale semichinonico che provoca danni diretti al DNA.

## Bleomicine

La bleomicina è un intercalatore del DNA. Gli intercalatori sono molecole che si legano al DNA e si inseriscono nella sua struttura. La bleomicina si lega allo ione ferro  $Fe^{2+}$  e questo complesso, alla presenza di ossigeno, porta alla formazione di radicali liberi. Questi radicali liberi si inseriscono tra i filamenti del DNA, causando rotture sia singole che doppie dell'elica. Quando il danno al DNA è sufficiente, la cellula muore. Una volta all'interno della cellula, la bleomicina può essere trasportata al nucleo o disaggregata dalla bleomicina idrolasi, un enzima presente sia nelle cellule normali che in quelle maligne, ma in concentrazioni minori nei polmoni e nella pelle. Si ritiene che la tossicità osservata in questi organi derivi proprio dalla mancanza di attività idrolasica in queste zone.

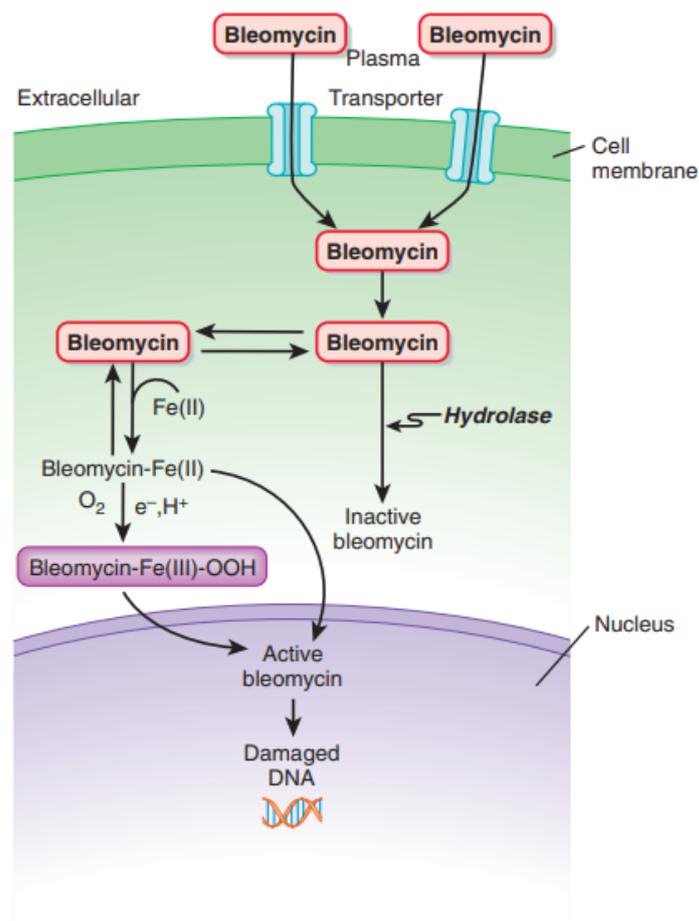


Figura 13. Meccanismo d'azione della bleomicina. Bardal et al. Neoplasia. In book: Applied Pharmacology (pp.305-324). January 2011. DOI:10.1016/B978-1-4377-0310-8.00020-8

## Antimetaboliti

Gli antimetaboliti, conosciuti anche come inibitori della sintesi del DNA, sono farmaci in grado di bloccare l'azione degli enzimi coinvolti nella produzione di precursori e basi per il DNA. Sono farmaci ciclo specifici, bloccano il ciclo cellulare in fase S, interrompendo la sintesi di nuovo DNA o determinando la sintesi di DNA alterato, quest'ultimo in grado di indurre apoptosi. A questa categoria di farmaci appartengono gli antifolici, il cui capostipite è il Metotressato e i derivati Pemetrexed e Raltitrexed; analoghi della pirimidina, come il 5-Fluorouracile, il Tegafur, la Capecitabina, la Citarabina, la Gemcitabina, l'Azacitidina e la Decitabina; analoghi della purina, come Mercaptopurina, Fludarabina, Nelarabina e Tioguanina; altri antimetaboliti come l'idrossiurea.

### Analoghi del folato

Il tetraidrofolato (THF) è un cofattore essenziale nella trasformazione del 2'-deossiuridilato (dUMP) in 2'-deossitimidilato (dTMP). Questo passaggio è fondamentale per la sintesi delle purine e quindi del DNA. Il THF è sintetizzato grazie all'azione della diidrofolato reduttasi (DHFR). Il metotressato ha un'alta affinità per la DHFR e la inibisce in modo competitivo (Figura).

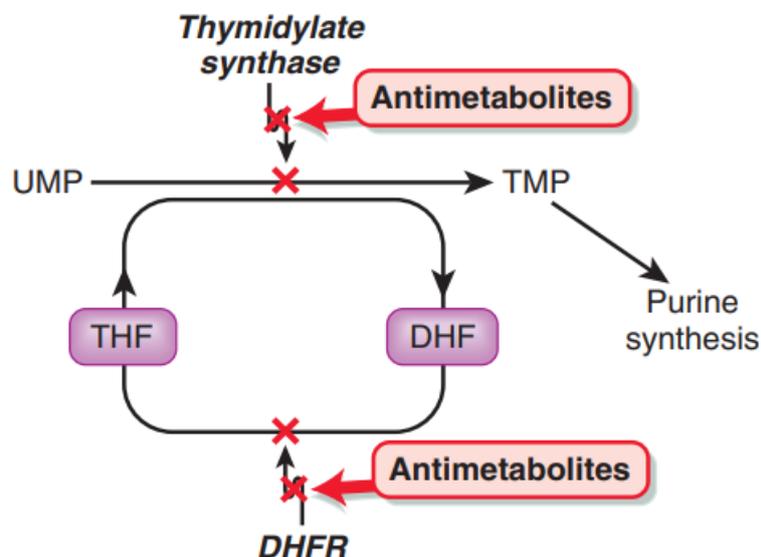


Figura 14. Meccanismo d'azione degli antimetaboliti. Bardal et al. Neoplasia. In book: Applied Pharmacology (pp.305-324). January 2011. DOI:10.1016/B978-1-4377-0310-8.00020-8

Meccanismi di resistenza che sono soliti esordire per questo farmaco sono il ridotto trasporto attraverso le membrane cellulari, le modifiche nella conformazione dell'enzima DHFR, le maggiori concentrazioni di DHFR e l'aumento dell'efflusso del farmaco.

Analoghi della pirimidina:

### 5-FU e Capecitabina

Il 5-fluorouracile è un analogo dell'uracile, convertito in 5-FdUMP (fluorodeoksiuridina monofosfato) e, sebbene interagisca con la timidilato sintetasi, non può essere convertito in dTMP (timidina monofosfato) a causa del componente fluoro, causando quindi una carenza di dTMP. Senza dTMP, la sintesi del DNA non può avvenire. Il 5-fluorouracile è un inibitore dell'enzima timidilato sintetasi ed è considerato un nucleotide ingannevole in grado di sostituirsi al substrato naturale. Analogo del 5-fluorouracile è la Capecitabina. Questa classe di composti trova impiego nel trattamento dei tumori solidi.

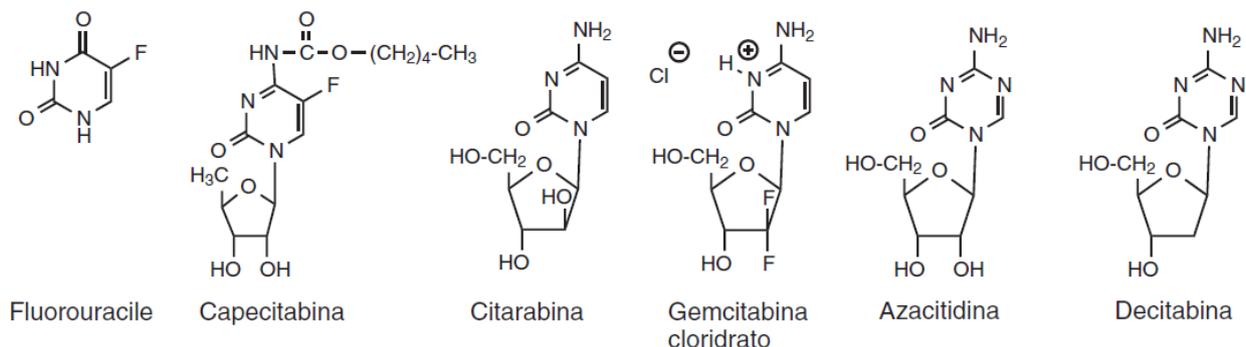


Figura 15. Antimetaboliti analoghi pirimidinici (da Foye's Principi di Chimica Farmaceutica, 6<sup>a</sup> Ed. Italiana, Piccin, 2021)

### Citarabina e Gemcitabina

La citarabina, conosciuta anche come citaraboside, è un analogo della 2'-deossicitidina (essenzialmente, citosina). Una volta entrata nella cellula, viene convertita in citaraboside trifosfato attraverso la stessa reazione di fosforilazione che subisce la 2'-deossicitidina. Il citaraboside trifosfato inibisce competitivamente la DNA polimerasi, bloccando sia la sintesi che la riparazione del DNA, e può provocare errori di lettura a seguito dell'incorporazione nel DNA. Con lo stesso meccanismo d'azione, la Gemcitabina agisce come inibitore della DNA-polimerasi. La Citarabina

trova impiego nel trattamento di leucemie e linfomi mentre la Gemcitabina viene impiegata per il trattamento di tumori solidi.

### Azacitidina e Decitabina

Una volta subito il processo di trifosforilazione a livello della cellula, sono analoghi nucleosidici in grado di inibire la DNA-metiltransferasi, enzima responsabile della metilazione del DNA, con ipometilazione del DNA e induzione dell'apoptosi cellulare. Inoltre, possono subire incorporazione in DNA e RNA e provocare errori di lettura. Sia l'Azacitidina sia la Decitabina trovano impiego nel trattamento delle leucemie.

### Analoghi della purina

Questi agenti sono analoghi nucleosidici e sono considerati antimetaboliti che interferiscono o competono con i trifosfati nucleosidici nella sintesi del DNA, dell'RNA o di entrambi. Gli agenti sono analoghi dell'adenina o della guanina e generalmente hanno un'eccellente attività contro leucemie e linfomi, forse a causa del loro assorbimento preferenziale, attivazione ed effetti nel tessuto linfoide. Gli analoghi strutturali di inosina e guanina vengono trasformati nella forma ribonucleotidica, agendo principalmente sul primo step della biosintesi dei nucleotidi purinici, mentre i derivati nucleosidici e nucleotidici vengono trasformati in trifosfati e agiscono direttamente sulla DNA-polimerasi. La 6-Mercaptopurina e la 6-Tioguanina, a seguito della trasformazione nella forma ribonucleotidica monofosfato, agiscono come inibitori dell'enzima amidofosforibosil transferasi. La Nelarabina e la Fludarabina, invece, a seguito della trifosforilazione agiscono come inibitori della DNA-polimerasi. Questi composti trovano impiego nel trattamento di leucemie e linfomi.

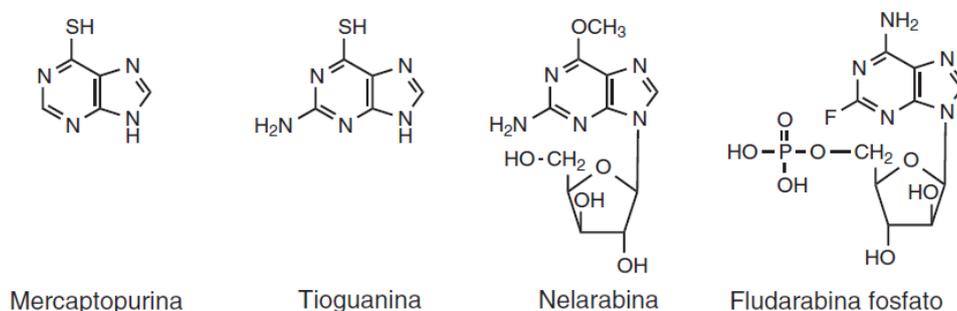


Figura 16. Antimetaboliti analoghi purinici (da Foye's Principi di Chimica Farmaceutica, 6<sup>a</sup> Ed. Italiana, Piccin, 2021)

## Antimitotici

Gli antimitotici vengono indicati come veleni del fuso, grazie alla loro capacità di interferire con la formazione e la disgregazione del fuso mitotico, l'insieme di microtubuli e proteine ad essi associate. I microtubuli sono composti da tubulina, un eterodimero composto da  $\alpha$ -tubulina e  $\beta$ -tubulina, la cui polimerizzazione porta alla formazione dei microtubuli. Questi sono in equilibrio dinamico con il pool intracellulare di  $\alpha$ -tubulina e  $\beta$ -tubulina, crescono e si accorciano costantemente e questo processo, noto come instabilità dinamica, porta al movimento polare dei cromosomi durante l'anafase. Interferendo con questo processo, si altera il normale processo di mitosi e si inibisce la proliferazione cellulare. Appartengono a questa classe di composti gli Alcaloidi della Vinca e i Taxani.

### Alcaloidi della Vinca

Sono stati isolati dal *Catharanthus roseus* (Vinca rosa); composti noti sono la Vincristina, la Vinblastina, la Vindesina e la Vinorelbina. Strutturalmente sono composti da due porzioni policicliche (catarantina e vindolina), indispensabili affinché si instauri il legame con la tubulina. Questi composti possiedono differente tossicità dovute a piccoli cambiamenti a livello della struttura molecolare. Gli alcaloidi della vinca sono inibitori dei microtubuli e si legano all'interfaccia degli eterodimeri di alfa e beta tubulina: questi aggregati risultano instabili e non funzionali, impedendo l'assemblaggio dei microtubuli e bloccando la mitosi, con arresto in metafase. Questi composti trovano impiego nel trattamento di tumori solidi, linfomi e leucemie.

### Taxani

Questi composti sono stati isolati dalla corteccia del tasso del Pacifico, ma ai giorni nostri vengono prodotti per semisintesi. Appartengono a questa categoria il Paclitaxel e il Docetaxel. Hanno una struttura complessa, distinta in porzioni: una porzione meridionale non modificabile, essenziale per l'interazione con la tubulina, e una porzione settentrionale modificabile, in grado di influenzare la farmacodinamica. I taxani si legano alla  $\beta$ -tubulina, stabilizzando il microtubulo e impedendone il disassemblaggio. Questa stabilizzazione interferisce con la dei cromosomi durante la mitosi, che porta alla morte cellulare. Sono farmaci lipofili che vengono somministrati via endovena con veicolo oleoso etanolo/olio di ricino, un tipo di veicolo segregazione sensibilizzante che costringe la cosomministrazione di cortisonici e antistaminici per mitigare questo effetto. Trovano impiego nel trattamento di tumori solidi.

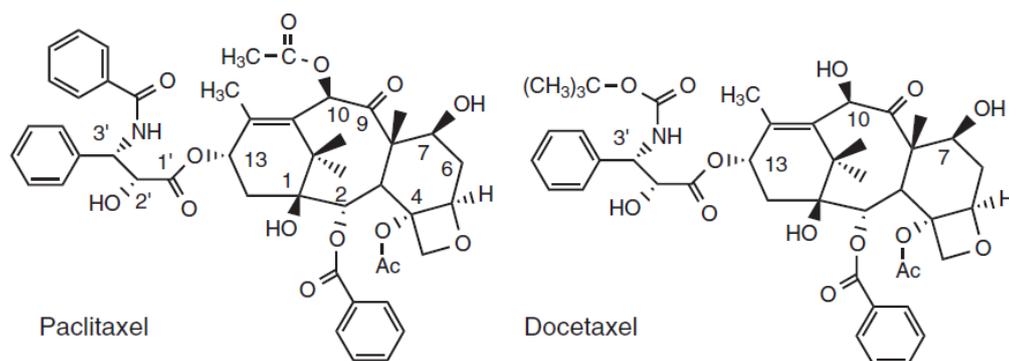


Figura 17. Taxani (da Foye's Principi di Chimica Farmaceutica, 6<sup>a</sup> Ed. Italiana, Piccin, 2021)

### 2.3. Terapia a Bersaglio Molecolare

La terapia a bersaglio molecolare (targeted therapy) è un tipo di trattamento contro il cancro che prevede di contrastare meccanismi specifici del processo di carcinogenesi prendendo di mira le proteine che controllano il modo in cui le cellule tumorali crescono, si dividono e si diffondono. La maggior parte di queste terapie riguardano l'utilizzo di piccole molecole organiche o anticorpi monoclonali

Le piccole molecole organiche hanno una dimensione tale da entrare facilmente nelle cellule, quindi vengono utilizzati per bersagli che si trovano all'interno delle cellule. Gli anticorpi monoclonali sono proteine progettate per legarsi a bersagli specifici presenti sulle cellule tumorali. Alcuni anticorpi monoclonali marcano le cellule tumorali in modo che possano essere viste e attaccate dal sistema immunitario, contrastando il loro meccanismo di elusione dell'immunità. Altri anticorpi monoclonali impediscono direttamente la crescita delle cellule tumorali o ne provocano l'apoptosi, innescando vie di segnalazione specifiche. Altri ancora trasportano le tossine alle cellule tumorali (anticorpi coniugati). La terapia a bersaglio molecolare prevede l'impiego di: inibitori delle vie di trasduzione, modulatori dell'espressione genica, induttori di apoptosi, inibitori della sintesi proteica, anticorpi monoclonali, immunoterapici, ormoni e antiormoni.

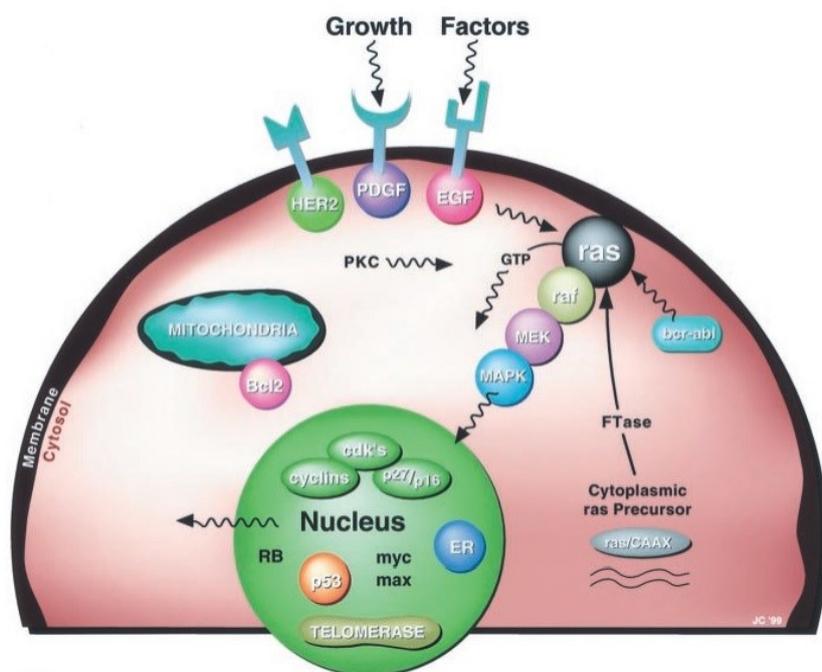


Figura 18. Esempi di bersagli molecolari nelle cellule tumorali per lo sviluppo di farmaci antitumorali. Gibbs JB. Mechanism-based target identification and drug discovery in cancer research. Science. 2000 Mar 17;287(5460):1969-73. doi: 10.1126/science.287.5460.1969. PMID: 10720316.

#### Inibitori della trasduzione del segnale: inibitori di chinasi

Gli inibitori della chinasi sono un ampio gruppo di agenti antineoplastici che colpiscono specificamente le proteinchinasi che sono alterate nelle cellule tumorali e che sono responsabili di parte della loro crescita anormale. Le proteinchinasi sono enzimi ad attività chinasi capaci di fosforilare residui specifici nelle catene proteiche di specifici substrati. Possono essere classificate in base all'amminoacido che vanno a fosforilare: serina, treonina o tirosina. Questi enzimi rappresentano il centro di complesse cascate di segnali intracellulari che modulano la proliferazione, l'adesione, la migrazione e la differenziazione cellulare e risultano sovraespressi nella maggior parte dei tumori. Sono classificate in base al tipo di substrato fosforilato: STK sono le Serin-treoninchinasi, TK sono le Tirosinchinasi (recettoriali RTK e non recettoriali NRTK) e LK sono le Chinasi lipidiche. Esistono differenze significative nel sito catalitico di questi enzimi, ovvero il sito di legame per l'ATP, e questo permette di ottenere inibitori selettivi per le diverse chinasi.

Inibitori ATP-mimetici. Sono piccole molecole che si legano al posto dell'ATP e presentano caratteristiche peculiari, ovvero possono essere somministrate per via orale, sono in grado di inibire più chinasi (inibitori multichinasici) e le chinasi citoplasmatiche. Gli inibitori multichinasici sono

molto efficaci perché, bloccando più vie di trasmissione del segnale, aumenta la probabilità di provocare la morte della cellula cancerosa. Inibendo una singola tappa della proliferazione cellulare, la cellula può essere in grado di sopravvivere attivando altre vie di trasmissione del segnale. Vengono classificati secondo la conformazione della tasca di legame e del *DGF motif*, in Tipo I (legano la conformazione attiva) e Tipo II (legano la conformazione inattiva), o in base a reversibilità e irreversibilità del legame. Imatinib, Sunitinib e Gefitinib sono esempi di farmaci inibitori delle tirosin chinasi. Effetti collaterali tipici di questi farmaci antineoplastici sono diarrea, nausea e vomito, reazioni cutanee, eventi cardiovascolari (in particolare gli inibitori di VEGFR), e mielosoppressione (in particolare gli NRTK). Le criticità che caratterizzano gli inibitori di chinasi sono l'insorgenza di resistenza e il costo elevato. Nello specifico, la resistenza può manifestarsi a seguito di mutazioni del dominio chiansico, per amplificazione genica con sovrapproduzione della chinasi, sovraespressione del ligando con iperattivazione del recettore tirosinchinasico, modificazione della via di segnalazione con attivazioni costitutive e aumento dell'efflusso o diminuzione dell'entrata dell'inibitore. Inoltre, può verificarsi il by-pass della via di segnalazione e l'attivazione di vie di segnalazione alternative. I possibili rimedi per far fronte allo sviluppo di questi fenomeni di resistenza sono l'impiego di farmaci in combinazione dotati di target diversi o del singolo farmaco con azione multitarget.

#### Modulatori dell'espressione genica

L'espressione genica è il processo attraverso cui l'informazione contenuta in un gene (sequenza di DNA codificante) viene convertita in una macromolecola funzionale, tipicamente una proteina. Questo processo può essere regolato direttamente, tramite azione sulla sequenza codificante del DNA, e indirettamente, tramite azione sulla struttura tridimensionale del DNA. La trascrizione del DNA è regolata dalla "situazione" della cromatina. Nella cromatina il DNA è associato a istoni a formare i nucleosomi, in modo da permettere la compattazione del materiale genetico. Questa compattazione è possibile grazie alla forte interazione ionica tra residui di lisina carichi positivamente presenti sulle proteine istoniche e i gruppi fosfato carichi negativamente presenti sul DNA. L'acetilazione delle proteine istoniche provoca una neutralizzazione di carica che non permette l'interazione ionica tra residui di lisina e gruppi fosfato, provocando una distensione della struttura e una maggiore accessibilità alla struttura del DNA da parte degli enzimi deputati alla trascrizione. La deacetilazione delle proteine istoniche, invece, non consente questa distensione della struttura che risulterà più compatta e impedito l'accesso agli enzimi di trascrizione. Questo si traduce in un silenziamento genico. I modulatori dell'espressione genica sono farmaci che agiscono su questi meccanismi specifici, agendo direttamente su enzimi in grado di regolare l'espressione genica alterata nelle cellule

neoplastiche. Farmaci appartenenti a questa categoria sono gli inibitori dell'istone deacetilasi e gli inibitori di EZH2, enzima in grado di regolare l'espressione genica tramite la metilazione di lisine sulle code istoniche.

#### Regolatori della differenziazione

Farmaci appartenenti a questa classe sono i retinoidi. Sono derivati isoprenici, ovvero costituiti dalla condensazione di 4 unità isopreniche, a cui appartiene la Vitamina A e i suoi analoghi (acido retinoico, retinolo e derivati). Questi composti sono in grado di legarsi a specifici recettori nucleari (recettori dell'acido retinoico) e regolare l'espressione genica di proteine di controllo della proliferazione e differenziamento cellulare, quindi l'apoptosi. Farmaci di questo tipo sono la Tretinoina e il Bexarotone.

Altro tipo di regolatori della differenziazione sono gli inibitori IDH (isocitrato deidrogenasi), enzima che catalizza uno step limitante della carbossilazione ossidativa del ciclo di Krebs. La mutazione di questo enzima provoca l'ipermetilazione del DNA o degli istoni, bloccando la differenziazione cellulare. Farmaci di questo tipo sono l'Enasidenib e l'Ivosidenib.

#### Induttori di apoptosi

Inibitori del proteosoma. Il proteosoma è un complesso proteico deputato alla degradazione delle proteine non funzionali e di scarto, marcate tramite ubiquitazione per evitare l'eliminazione di proteine funzionali. Gli inibitori del proteosoma provocano l'accumulo di proteine regolatorie con attivazione dei meccanismi di apoptosi cellulare. Bortezomib, Carfilzomib e Ixazomib sono farmaci tipici inibitori del proteosoma.

Inibitori di PARP. L'enzima PARP è una poli ADP-ribosio polimerasi implicata nei processi di riparazione del DNA. Bloccando l'azione di questo enzima, si producono rotture nella struttura del DNA a doppio filamento e si provoca l'apoptosi della cellula. Le cellule tumorali con mutazioni BRCA sono spesso resistenti alla chemioterapia. I PARP inibitori possono rendere queste cellule più sensibili al trattamento antineoplastico, aumentandone l'efficacia. Farmaci di questo tipo sono l'Olaparib, il Rucaparib e il Niraparib.

Inibitori di BCL-2. La proteina Bcl-2 presenta attività antiapoptotica, la cui attività è controbilanciata dalle proteine Bax e Bak nelle cellule normali. L'inibizione di Bcl-2 consente l'attivazione di Bax e

Bak con conseguente innesco dell'apoptosi. Un farmaco di questo tipo è il Venetoclax, approvato da FDA nel 2016 per trattare la leucemia linfatica cronica (LLC) in pazienti con delezione localizzata sul cromosoma 17.

### Anticorpi Monoclonali

Gli anticorpi sono delle immunoglobuline, più precisamente sono delle glicoproteine, dotate di elevata specificità e affinità per l'antigene o molecola contro cui sono stati generati. Strutturalmente sono caratterizzati da quattro catene polipeptidiche: due leggere a basso peso molecolare e due pesanti ad alto peso molecolari. Vi sono, inoltre, due regioni variabili (Fab) alle estremità NH<sub>2</sub>, deputate al riconoscimento dell'antigene, e la porzione costante (Fc), il tutto legato da ponti disolfuro. La regione Fab di legame dell'antigene determina l'idiotipo dell'anticorpo e ha un'affinità per gli antigeni patogeni, consentendo all'anticorpo di mediare il suo effetto una volta legato all'antigene. La regione costante del frammento degli anticorpi svolge altre funzioni immuno-correlate, come il legame del complemento, il legame dei macrofagi e la determinazione degli isotopi di quell'anticorpo [21].

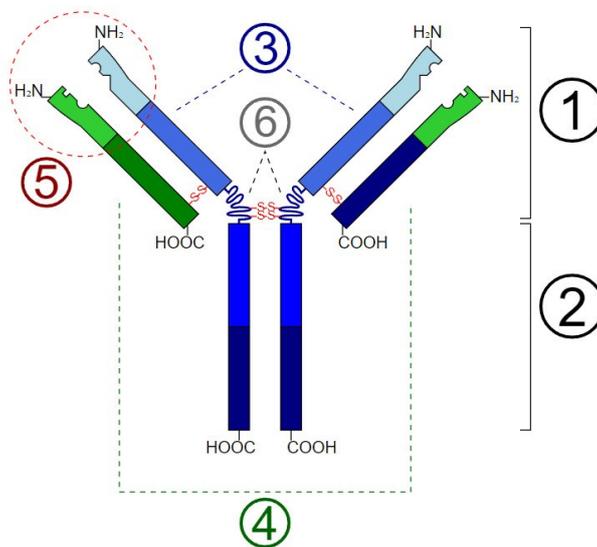


Figura 19. Struttura base di immunoglobulina (anticorpo). 1. Regione variabile Fab; 2. Regione costante Fc; 3. Catena pesante; 4. Catena leggera; 5. Sito di legame dell'antigene 6. Regioni "cerniera". Aziz M, Iheanacho F, Hashmi MF. Physiology, Antibody. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31536276.

Esistono cinque classi di anticorpi (classificate in base alla sequenza della catena pesante) e sono IgM, IgD, IgG, IgE e IgA [21,22]. Ciascuna classe di anticorpi svolge una funzione unica nella

biologia umana. Le IgG più abbondanti vengono poi ulteriormente suddivise in quattro sottoclassi in base alle loro proprietà, ovvero la posizione e la quantità dei legami disolfuro. Per le terapie a base di anticorpi monoclonali (mAbs), le IgG sono attualmente l'unica classe di anticorpi utilizzata [6]. Ciò è dovuto alla farmacocinetica, alla stabilità, alla bassa immunogenicità (soprattutto gli agenti più nuovi, umanizzati/umani), ai profili di tossicità limitati e alla producibilità accessibile di un gran numero di mAbs a una varietà di antigeni con relativa semplicità.

In base al tipo di cellule da cui sono stati ottenuti gli ibridomi per la loro produzione, gli anticorpi possono essere suddivisi per la diversa antigenicità che li caratterizzano. Possiamo avere anticorpi murini, chimerici, umanizzati e umani: la differenza risiede nella “componente” murina e umana che li caratterizza. Gli anticorpi monoclonali impiegati in terapia possono essere “nudi” (non coniugati) oppure coniugati. Gli anticorpi nudi possono agire su specifici antigeni sovraespressi sulle cellule tumorali e questo comporta l’attivazione del sistema immunitario che dirige le cellule Natural Killer contro il tumore, ovvero gli Antibody Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC): la citotossicità cellulare mediata da anticorpi. Possono anche agire su specifici recettori sovraespressi sulle cellule tumorali, con blocco del legame con il ligando naturale e interruzione della via di segnalazione (antagonismo recettoriale). Gli anticorpi coniugati, invece, sono anticorpi monoclonali ai quali vengono legati dei composti (che possono essere farmaci, tossine o molecole radioattive) al fine di consentire una veicolazione selettiva nei confronti delle cellule bersaglio (in questo caso della cellula cancerosa).



## CAPITOLO 3

### 3.1. Malato Oncologico

Il malato oncologico è un individuo che ha ricevuto una diagnosi di neoplasia maligna. L'OMS riconosce che la diagnosi di cancro possa essere un evento traumatico che può avere un impatto significativo sulla vita del paziente, sia a livello fisico che psicologico. Per questo motivo raccomanda che i pazienti oncologici ricevano un trattamento completo e integrato che includa sia cure mediche che supporto psicologico.

Le problematiche che questi malati devono affrontare possono essere riassunte in tre principali categorie:

- Problematiche cliniche: riguardano i sintomi e le complicazioni della malattia, nonché le terapie necessarie per il trattamento del tumore [23-25].
- Problematiche psicologiche: includono la paura della morte, l'ansia, la depressione, il senso di isolamento e la drastica riduzione della qualità di vita [26-28].
- Problematiche sociali: possono riguardare la perdita del lavoro, la difficoltà a mantenere i rapporti sociali e la necessità di assistenza da parte di familiari o caregiver [29,30].

Le problematiche cliniche possono essere definite come una serie di sintomi e complicanze che possono manifestarsi in seguito alla diagnosi e al trattamento del cancro. I sintomi più comuni e caratteristici sono dolore, nausea, vomito, alterazioni a livello intestinale, perdita di appetito, perdita di peso, alterazioni della pelle e della mucosa orale, immunodepressione e astenia. Le complicazioni che si possono manifestare includono lo sviluppo di metastasi, di infezioni e la tossicità da farmaci che può provocare l'interruzione del ciclo di cure e l'avanzamento della malattia.

Queste problematiche cliniche possono avere un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti oncologici; possono infatti causare complicazioni nel percorso di cura, rendendo più difficile per i pazienti oncologici aderire alle terapie e seguire le raccomandazioni dei medici, ridurre la compliance ai trattamenti, portando i pazienti oncologici a ridurre o interrompere le terapie e aumentare il rischio di recidiva, e infine affliggere la qualità di vita, in termini di benessere fisico, emotivo e sociale.

In questo contesto risulta fondamentale impostare un efficace e mirato supporto clinico che possa aiutare il paziente a gestire i sintomi più comuni come il dolore, la stanchezza, la nausea e il vomito, e affrontare le complicazioni della malattia, come le metastasi, l'immunodepressione e le infezioni.

Le problematiche psicologiche riguardano una serie di reazioni emotive, cognitive e comportamentali che si possono manifestare in seguito alla diagnosi e al trattamento del cancro. Queste problematiche sono caratterizzate da reazioni emotive, quali la paura della morte, l'ansia, la depressione, la rabbia e il senso di isolamento, reazioni cognitive, come la difficoltà di concentrazione, problemi di memoria e pensieri negativi, e reazioni comportamentali, che includono cambiamenti nell'alimentazione, nell'attività fisica, nei rapporti sociali e nella vita lavorativa. Queste reazioni possono essere aggravate da fattori quali l'età, il sesso, il livello di istruzione, il supporto sociale e la situazione familiare.

Tra problematiche psicologiche che il paziente oncologico può affrontare, la paura della morte è la più frequente ed è una reazione normale alla diagnosi di cancro. Questa può essere accompagnata da una serie di emozioni, come ansia, depressione e rabbia. In particolare, ansia e depressione possono manifestarsi in diversi modi, con sintomi tipici quali nervosismo, agitazione, difficoltà a concentrarsi, alterazione del sonno e difficoltà a dormire, tristezza, perdita di interesse, stanchezza e pensieri di morte, e possono richiedere percorsi di trattamenti specifici indicati dallo specialista medico. Al pari delle problematiche cliniche, anche le problematiche psicologiche impattano negativamente sul percorso di cura del malato e sulla qualità della vita.

Anche in questo caso risulta fondamentale il supporto psicologico che mira a far riconoscere e gestire al paziente le emozioni, come la paura, l'ansia e la depressione, e fargli affrontare la malattia, aiutandolo a sviluppare strategie adattative (coping) per affrontare la malattia e le terapie, migliorando così la qualità di vita, in termini di benessere fisico, emotivo e sociale.

Le problematiche sociali che il paziente oncologico deve affrontare sono una serie di cambiamenti nella vita sociale e lavorativa che possono manifestarsi in seguito alla diagnosi e al trattamento del cancro. Queste problematiche possono riguardare aspetti economici, i quali possono includere la perdita del lavoro, la riduzione del reddito e l'aumento delle spese mediche, aspetti familiari, ovvero l'impatto che la malattia può avere sui familiari e caregiver e la necessità di assistenza da parte dei familiari e caregiver, e razionali, che includono il cambiamento dei rapporti sociali, la difficoltà a mantenere le relazioni, e l'isolamento sociale.

In particolare, la perdita del lavoro è un problema comune per i pazienti oncologici a causa della malattia e delle terapie. La perdita del lavoro o la riduzione dell'orario di lavoro, per la necessità di dedicare più tempo alle cure, può avere un impatto significativo sulla qualità di vita del paziente, sia a livello economico che psicologico. Ne consegue una riduzione del reddito familiare che può rendere difficile per il paziente sostenere le spese mediche e le altre spese quotidiane. Le spese mediche possono essere molto elevate, soprattutto per i pazienti che necessitano di trattamenti oncologici complessi, e questo può portare il paziente a indebitarsi o a dover ridurre le spese per altre necessità. Tutto questo ha un forte impatto anche sui familiari e i caregiver che possono dover affrontare un aumento dei carichi di lavoro e delle responsabilità e possono sentirsi stressati, ansiosi e depressi.

Le problematiche sociali, così come le problematiche cliniche e psicologiche, possono avere un impatto significativo sulla qualità di vita dei malati. Un supporto efficace può essere attuato attraverso un aiuto nella gestione dei problemi economici e nel sostenere i familiari e i caregiver a gestire il paziente. Oltre alle problematiche già citate, i malati oncologici possono anche affrontare una serie di altre situazioni complesse che riguardano:

- Aspetti logistici: le terapie oncologiche possono essere lunghe e impegnative, richiedendo ai pazienti di spostarsi frequentemente per le visite e le cure.
- Aspetti burocratici: i pazienti oncologici possono aver bisogno di affrontare una serie di pratiche burocratiche, come la richiesta di esenzioni dal ticket sanitario o l'ottenimento di invalidità civile.

È importante che i pazienti oncologici siano consapevoli di queste problematiche e che ricevano il supporto necessario per affrontarle.

### 3.2. Qualità di Vita del Paziente Oncologico

Il termine qualità della vita (in inglese "Quality of Life", abbreviata in QoL) viene utilizzato per valutare il benessere generale di una persona e di una società. L'Organizzazione mondiale della sanità definisce la QoL come "la percezione che gli individui hanno della loro posizione nella vita nel contesto della cultura e dei sistemi di valori in cui vivono e in relazione ai loro obiettivi, aspettative, standard e preoccupazioni. È un concetto di ampio respiro, influenzato in modo complesso dalla

salute fisica, dallo stato psicologico, dal grado di indipendenza, dalle relazioni sociali e dalle connessioni con le caratteristiche salienti dell'ambiente" [31]. La QoL ideale corrisponde a una condizione di completo benessere fisico, mentale e sociale. È, a tutti gli effetti, la valutazione soggettiva della vita che il paziente fa rispetto a ciò che percepisce [32]. La QoL è un costrutto multidimensionale che cattura il benessere soggettivo (aspetti sia positivi che negativi) dei pazienti negli ambiti (o dimensioni) fisici, emotivi, funzionali e sociali. Esistono diversi fattori legati alla malattia che possono influenzare la QoL. L'entità dei sintomi di disagio vissuti da una persona è stata correlata alla QoL in molte persone affette da cancro. La QoL viene sempre più utilizzata come misura di risultato essenziale negli studi per decidere l'efficacia del trattamento [33]. Nel contesto della malattia, la QoL viene spesso specificata come HRQoL, ovvero qualità di vita in relazione alla salute. L'HRQoL è un concetto complesso che non è influenzato solo dai sintomi della malattia o dagli effetti collaterali delle terapie, ma anche da fattori psicologici e socioeconomici [34].

I fattori che influenzano l'HRQoL includono: sintomi ed effetti collaterali della malattia, come il dolore, la stanchezza, la mancanza di appetito, le difficoltà respiratorie; effetti psicologici della malattia, come la depressione, l'ansia, lo stress, la paura della morte; effetti socioeconomici della malattia, come la perdita del lavoro, la riduzione del reddito, la necessità di assistenza. È evidente che i sintomi e gli effetti collaterali della malattia hanno un impatto negativo sull'HRQoL. Tuttavia, anche i fattori psicologici e socioeconomici possono avere un'influenza significativa: ad esempio, lo stress per le ripercussioni lavorative o l'ansia per il futuro dei propri cari possono avere un forte impatto negativo sulla qualità della vita.

Tra i fattori che possono migliorare l'HRQoL c'è il supporto che i pazienti possono ricevere da parte della famiglia o della propria rete sociale. Il supporto sociale può fornire ai pazienti un senso di sicurezza e di appartenenza, che può aiutarli a far fronte alle difficoltà della malattia. Un fattore che può influenzare negativamente l'HRQoL è la "tossicità finanziaria": è un particolare "effetto collaterale" delle terapie dovuto alle conseguenze economiche negative dell'essere paziente. Nei Paesi dove non c'è un servizio sanitario pubblico e universalistico, coloro che non hanno un'assicurazione medica o che non riescono a pagare la quota non coperta dall'assicurazione possono andare in bancarotta per curarsi. In Italia, le terapie farmacologiche e gli interventi chirurgici sono in principio sostenuti dal Servizio sanitario nazionale (SSN). Tuttavia, i lunghi tempi di attesa fanno sempre più propendere per i più rapidi interventi a pagamento. Inoltre, a carico dei pazienti restano le spese accessorie, come gli spostamenti per le visite, gli eventuali accompagnamenti e le terapie aggiuntive

(ad esempio fisioterapia, psicoterapia, interventi nutrizionali). A questi vanno aggiunti costi indiretti come quelli dovuti alla perdita di ore di lavoro.

Misurare la QoL è importante per diversi motivi: a livello individuale, la QoL può aiutare i pazienti a comprendere l'impatto della malattia sulla loro vita e a prendere decisioni informate sulle cure. Ad esempio, un paziente anziano con una malattia cronica può scegliere di concentrarsi sulla qualità della vita piuttosto che sull'estensione della vita. Per i servizi sanitari, la QoL può aiutare a identificare le disuguaglianze nella salute, a valutare l'efficacia degli interventi sanitari e a migliorare l'allocazione delle risorse. Ad esempio, la misurazione della QoL può aiutare a identificare i gruppi di pazienti che sono più colpiti da una malattia o da un trattamento, o a determinare se un intervento sanitario sta migliorando la qualità della vita dei pazienti. Nella ricerca clinica, la QoL viene utilizzata per valutare l'efficacia di nuovi trattamenti. Ad esempio, un nuovo farmaco può essere considerato efficace se migliora la QoL dei pazienti oltre a prolungare la loro vita.

La QoL viene misurata in genere utilizzando dei questionari. I questionari sono strumenti che valutano vari aspetti della vita di una persona, come il benessere fisico, mentale e sociale. In ambito oncologico, uno dei questionari più utilizzati è il QLQ-C30, sviluppato dall'Organizzazione europea per la ricerca e il trattamento del cancro (EORTC). Il QLQ-C30 è composto da 30 domande che valutano 10 aspetti della QoL, tra cui i sintomi, la funzione fisica, la funzione sociale e la salute mentale. Il QLQ-C30 è stato sviluppato con un approccio modulare, che consente di adattarlo a diversi tipi di pazienti e di condizioni di salute. Il questionario è stato tradotto e validato in oltre 100 lingue e utilizzato in più di 5.000 studi clinici.

Oltre al QLQ-C30, esistono altri questionari specifici per misurare la QoL in relazione alla salute nei vari tipi di tumori. La disponibilità di diversi questionari è allo stesso tempo un fattore positivo e negativo. Da un lato offre ai ricercatori e ai medici una maggiore scelta, consentendo loro di scegliere lo strumento più adatto per le loro esigenze. Dall'altro, può rendere difficile confrontare i risultati ottenuti con strumenti diversi. L'ambito di ricerca sulla QoL è in continua evoluzione. In passato, la QoL era un tema trascurato dalla ricerca medica. Oggi, invece, è considerata un importante indicatore dell'efficacia degli interventi sanitari [35].

Tutti gli ambiti della QoL di un individuo possono essere influenzati dalla neoplasia. Il deterioramento della QoL inizia dopo la diagnosi del tumore maligno e perdura a causa della natura vigorosa del trattamento. I malati di cancro ricevono la chemioterapia per combattere la malattia. Sul 65% della popolazione affetta da cancro, la chemioterapia viene utilizzata come prima linea di

gestione nel 25% dei pazienti. I farmaci antitumorali prendono di mira le cellule anomale che si dividono rapidamente, contribuendo così a combattere il cancro e promuovendo la sopravvivenza dei pazienti. Nonostante la chemioterapia abbia un effetto terapeutico, è associata allo sviluppo di gravi reazioni avverse ai farmaci che possono avere effetti negativi sulla QoL di un individuo. Inoltre, la terapia antitumorale richiede una durata di somministrazione prolungata per ottenere l'effetto richiesto. I frequenti ricoveri rappresentano un onere eccessivo per i pazienti affetti da cancro. Pertanto, la terapia antitumorale genera un'enorme angoscia personale, mentale ed emotiva tra gli individui affetti da cancro, influenzando la loro QoL complessiva. I risultati della ricerca sulla QoL forniscono informazioni sugli effetti della malattia e del suo trattamento sul funzionamento e sul benessere, riconoscendo problemi comuni e progettando approcci appropriati per risolvere questi problemi. I risultati della ricerca QoL aiutano i medici a valutare l'effetto della chemioterapia sul benessere dei pazienti e a prevedere la risposta alla terapia.

## CAPITOLO 4

### 4.1. Alimentazione e Sicurezza Alimentare

#### 4.1.1. Alimentazione

L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) considera l'alimentazione adeguata e la salute come diritti umani fondamentali correlati l'uno all'altro. L'alimentazione è un fattore determinante per la salute e il benessere delle persone, sia a livello individuale che collettivo. L'alimentazione influenza lo sviluppo fisico e cognitivo, il rendimento scolastico e lavorativo, la qualità della vita e le condizioni psico-fisiche con cui si affronta l'invecchiamento. In particolare, una dieta corretta può aiutare a prevenire una serie di malattie croniche non trasmissibili (NCD), tra cui malattie cardiovascolari, cancro, diabete mellito di tipo 2, obesità e malattie respiratorie croniche [36].

Secondo l'OMS, una dieta sana è caratterizzata da un'assunzione adeguata di frutta, verdura, cereali integrali, legumi e grassi sani. È importante limitare invece l'assunzione di alimenti ad alto contenuto di energia, grassi saturi, grassi trans, zuccheri aggiunti e sale. In particolare, il consumo di frutta e verdura è associato a un ridotto rischio di sviluppare molte malattie NCD. L'importanza della dieta nel mantenimento della salute umana è supportata da un ampio insieme di prove: il Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) ha raccolto sistematicamente dati dietetici geograficamente rappresentativi da più fonti dal 1990 al 2017, caratterizzando la distribuzione nella popolazione dell'assunzione di 15 alimenti e sostanze nutritive tra gli adulti di età compresa tra 25 anni o più in 195 paesi, stimando l'effetto di ogni singolo fattore dietetico sulla mortalità per malattie non trasmissibili e qualificando l'impatto complessivo delle cattive abitudini alimentari sulla mortalità per malattie non trasmissibili. Lo studio ha evidenziato che 11 milioni di decessi (22% di tutti i decessi tra gli adulti) siano stati causati da rischi alimentari. Le malattie cardiovascolari sono state la principale causa di decessi legati all'alimentazione (10 milioni di decessi), seguiti dai tumori (913.090 di decessi) e diabete di tipo 2 (338.714 decessi). Oltre 5 milioni di decessi legati all'alimentazione si sono verificati tra gli adulti di età inferiore a 70 anni [37].

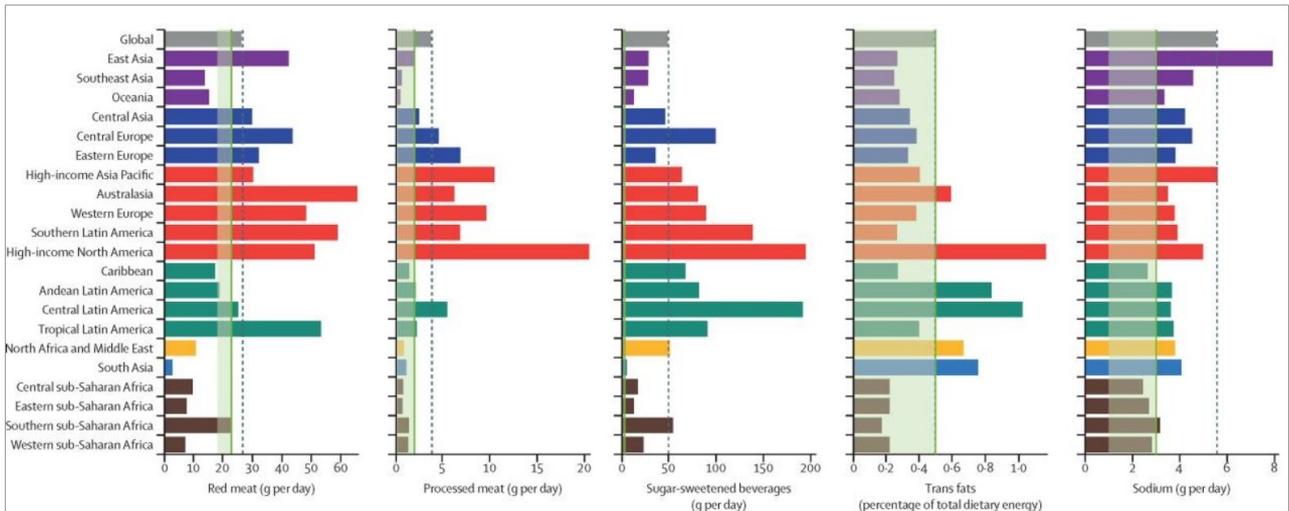


Figura 20. Assunzione standardizzata per età di fattori dietetici tra gli adulti di età pari o superiore a 25 anni a livello globale e regionale nel 2017 [37].

Lo scorretto regime alimentare sta provocando un'epidemia globale di sovrappeso e obesità che ha assunto proporzioni preoccupanti negli ultimi decenni e ha portato alla definizione del termine "globesity". Questo fenomeno non è più limitato ai Paesi industrializzati, ma si sta diffondendo anche nei Paesi in via di sviluppo e rappresenta una grave minaccia per la salute pubblica e le economie sanitarie internazionali (Figura 21) [38].



Figura 21. Andamento temporale del consumo calorico secondo le stime dell'Oms [38].

Secondo un'analisi pubblicata su The Lancet nel 2011 [39], la prevalenza di queste condizioni sta aumentando rapidamente. In Europa, il 25-70% degli adulti è in sovrappeso e il 5-30% è obeso e questo è causa di oltre 1 milione di decessi e 12 milioni di anni vita persi in buona salute ogni anno [40]. Nella Regione europea dell'OMS, la prevalenza dell'obesità è triplicata negli ultimi due decenni e ha raggiunto proporzioni epidemiche. L'eccesso di peso è determinato principalmente da una dieta scorretta, che comporta un eccesso di calorie rispetto al fabbisogno. Questo squilibrio può portare a una serie di problemi di salute, tra cui malattie cardiovascolari, diabete di tipo 2, alcuni tipi di cancro e malattie croniche dell'apparato locomotore [41].

L'alimentazione ha un ruolo rilevante sul rischio di cancro: secondo l'International Obesity Task Force, in Europa ogni anno 78 mila nuovi casi di cancro sono causati dal sovrappeso. Se questa tendenza dovesse continuare, si stima che entro il 2050 l'aspettativa di vita per gli uomini diminuirebbe di 5 anni [42,43]. Uno studio significativo che valuta il legame tra alimentazione e cancro è il rapporto Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Questo rapporto, frutto di un lavoro congiunto dell'American Institute of Cancer Research e del World Cancer Research Fund, ha analizzato oltre 7.000 studi scientifici e ha identificato dieci raccomandazioni per la prevenzione del cancro riportate in Figura 22 [44].

**Tabella 1. Raccomandazioni AICR/WRF per la prevenzione del cancro attraverso l'alimentazione**

1. Mantenersi il più possibile snelli, ma evitare di essere sottopeso
2. Praticare l'attività fisica per almeno 30 minuti al giorno
3. Evitare le bevande zuccherate. Limitare il consumo di alimenti a elevato apporto calorico
4. Consumare ortaggi, frutta, cereali e legumi di vario tipo
5. Limitare il consumo di carne rossa (come vitello, maiale e agnello) ed evitare le carni conservate
6. Se si consumano bevande alcoliche, limitarsi a 2 unità alcoliche per l'uomo e 1 unità alcolica per la donna
7. Limitare il consumo di cibi salati e gli alimenti conservati sotto sale (cloruro di sodio)
8. Non usare integratori/supplementi per la prevenzione del cancro
- 9.\* Proseguire l'allattamento al seno fino al sesto mese e poi passare ad altre bevande e alimenti
- 10.\* Chi ha una storia di cancro deve, dopo il trattamento, seguire le raccomandazioni per la prevenzione oncologica

\* raccomandazioni mirate a sottogruppi di popolazione

Figura 22. Raccomandazioni per la prevenzione del cancro attraverso l'alimentazione [44].

Un altro studio importante è l'Epic, un'indagine multicentrica europea che ha coinvolto oltre 500.000 persone. Questo studio ha dimostrato che un'alimentazione ricca di carne rossa può aumentare il

rischio di cancro allo stomaco e all'esofago [45]. L'alcol, invece, può aumentare il rischio di cancro del tratto gastroesofageo, ma non ha trovato un'associazione tra dieta e cancro della prostata, del rene o della vescica [46-48]. Non ci sono invece dati conclusivi sul cancro della mammella [49].

Un'alimentazione ricca di frutta e verdura è associata a numerosi benefici per la salute, tra cui una riduzione del rischio di malattie cardiovascolari, cancro e altre patologie croniche. Secondo l'Atlante delle malattie cardiache e dell'ictus cerebrale dell'OMS, lo scarso consumo di frutta e verdura è responsabile a livello globale di circa il 31% dei casi di malattia coronarica e di circa l'11% dei casi di ictus cerebrale. Se ogni cittadino dell'Unione europea consumasse 600 grammi di frutta e verdura al giorno, si eviterebbero più di 135 mila morti all'anno per malattie cardiovascolari. La soglia di 400 grammi al giorno, corrispondente a circa 5 porzioni, è la quantità minima consigliata [38-50].

I dati sui benefici di un abbondante consumo di frutta e verdura provengono da numerosi studi osservazionali e meta-analisi che hanno mostrato una correlazione positiva tra consumo di vegetali e legumi e la riduzione del rischio cardiovascolare, oltre che della morbilità e mortalità per queste cause [51-56]. Lo studio multicentrico europeo Epic ha rilevato che consumare in modo abituale vegetali, frutta e verdura può ridurre il rischio di tumore del colon-retto e di tumore del polmone (hazard ratio 0,86 e 0,94 rispettivamente) [57,58]. L'effetto protettivo legato all'assunzione di frutta e verdura è legato anche alla presenza di fibra alimentare, che aiuta a controllare i livelli di glucosio e lipidi nel sangue, favorisce il senso di sazietà e contribuisce al controllo del peso corporeo [56,59]. Infine, frutta e verdura sono una buona fonte di micronutrienti, come vitamine, sostanze antiossidanti e sali minerali, che svolgono un ruolo importante per la salute di tutto l'organismo [59].

Questi dati dimostrano che la nutrizione è un aspetto fondamentale della salute. Una dieta corretta fornisce all'organismo i nutrienti di cui ha bisogno per funzionare correttamente. I nutrienti sono sostanze che l'organismo non è in grado di produrre da solo e che devono essere assunti attraverso la dieta. I nutrienti essenziali includono proteine, necessarie per la costruzione e la riparazione dei tessuti, carboidrati, la principale fonte di energia per l'organismo, grassi, necessari per la produzione di energia, la costruzione di membrane cellulari e la produzione di ormoni, vitamine, necessarie per il metabolismo, la crescita e lo sviluppo, e minerali, necessari per la costruzione di ossa e denti, la funzione muscolare e la trasmissione nervosa.

I carboidrati sono una delle principali fonti di energia per l'organismo e possono essere classificati in due categorie: carboidrati complessi e carboidrati semplici. I carboidrati complessi sono presenti in alimenti come cereali, pasta, riso, legumi e patate. Sono rappresentati essenzialmente da amido e fibre

(presenti in quasi tutti i prodotti vegetali), che vengono digeriti lentamente e forniscono energia in modo graduale. I carboidrati semplici sono presenti in alimenti come dolci, merendine, snack e bevande zuccherate. Sono essenzialmente il glucosio, il saccarosio e il fruttosio che vengono digeriti rapidamente e forniscono energia in modo immediato.

I carboidrati complessi sono da preferire ai carboidrati semplici per diversi motivi: forniscono energia in modo graduale, evitando picchi di glicemia, sono una buona fonte di fibre, aiutando a regolare la digestione e a mantenere il senso di sazietà, sono meno dannosi per la salute, in quanto sono meno correlati a sovrappeso, obesità e malattie croniche. Secondo le linee guida dell'OMS, il 55-60% delle calorie da assumere durante la giornata dovrebbe provenire dai carboidrati [60]. Di questi, almeno tre quarti dovrebbero essere carboidrati complessi e un quarto carboidrati semplici. In particolare, è importante limitare l'assunzione di carboidrati semplici nell'infanzia, insieme al mancato consumo della prima colazione. Questi fattori, insieme alla sedentarietà e al scarso introito di frutta e verdura, rappresentano uno dei principali fattori di rischio per sovrappeso e obesità [61].

Le proteine sono un altro tipo di macronutrienti essenziali per la salute del nostro organismo e sono polimeri di amminoacidi legati tramite legami  $\alpha$ -peptidici. Possono essere rappresentati come strutture primarie, secondarie, terziarie e persino quaternarie, ma da un punto di vista nutrizionale è interessante solo la sequenza primaria (amminoacidica). Le proteine che ricaviamo dagli alimenti che consumiamo vengono digerite nel tratto gastrointestinale, assorbite come piccoli peptidi (di- e tripeptidi) e amminoacidi liberi, e quindi utilizzate per la sintesi delle proteine nelle nostre cellule. Inoltre, alcuni amminoacidi vengono utilizzati anche per la sintesi di prodotti specifici (non proteici), come ossido nitrico, poliammine, creatina, glutazione, nucleotidi, glucosamina, ormoni, neurotrasmettitori e altri fattori. La maggior parte del metabolismo degli amminoacidi è direttamente correlato al ricambio proteico (sintesi e degradazione): per un individuo in equilibrio di azoto, una quantità di proteine pari a quella dell'assunzione giornaliera di proteine (azoto) viene degradata ogni giorno e l'azoto viene escreto come urea e ammoniaca (con quantità limitate di creatinina e acido urico). Gli scheletri carboniosi degli amminoacidi degradati ad urea e ammoniaca vengono recuperati attraverso la gluconeogenesi o sintesi chetonica, oppure ossidati ad anidride carbonica. Dei 20 amminoacidi presenti nelle proteine, 9 sono considerati nutrizionalmente indispensabili (essenziali) negli esseri umani adulti perché il corpo non è in grado di sintetizzare i loro scheletri di carbonio. Questi 9 amminoacidi sono leucina, valina, isoleucina, istidina, lisina, metionina, treonina, triptofano e fenilalanina. Il contenuto proteico degli alimenti varia considerevolmente, ma in generale le fonti animali tendono ad essere superiori sia in termini di quantità che di qualità delle proteine rispetto agli

alimenti vegetali. Carne, uova e latte sono tutti considerati eccellenti fonti di proteine di alta qualità e la proteina dell'uovo viene spesso considerata la proteina (completa) ideale con cui confrontare il profilo aminoacidico indispensabile di altri alimenti. Alcuni alimenti a base vegetale, in particolare legumi come fagioli, piselli e lenticchie, contengono quantità considerevoli di proteine. Tuttavia, sono relativamente pochi gli alimenti di origine vegetale che forniscono quantità sufficienti di tutti gli aminoacidi indispensabili. Pertanto, la combinazione di diversi alimenti a base vegetale in piatti come riso e fagioli, o burro di arachidi e pane, si traduce in un effetto complementare che aumenta la qualità delle proteine rispetto a uno di questi tipi di alimenti consumati da soli. Pertanto, è possibile per gli adulti ottenere quantità adeguate di proteine di alta qualità da una dieta vegetariana o vegana [62].

Altri elementi importanti nella dieta sono i grassi, un tipo di macronutrienti essenziali per l'organismo la cui assunzione deve essere rapportata alla qualità di questi ultimi, ovvero è da privilegiare i grassi insaturi rispetto ai saturi e trans. I grassi insaturi sono costituiti da acidi grassi con una catena carboniosa non saturata, ovvero con uno o più doppi legami. I grassi insaturi possono essere monoinsaturi o polinsaturi. I grassi monoinsaturi sono presenti in alimenti come l'olio di oliva, l'olio di avocado e le noci e hanno un effetto benefico sulla salute cardiovascolare, in quanto contribuiscono a ridurre i livelli di colesterolo LDL ("cattivo") nel sangue. I grassi polinsaturi sono presenti in alimenti come gli oli di semi (olio di girasole, olio di mais, olio di lino, ecc.), il pesce azzurro e le noci. Di interesse in campo alimentare sono gli acidi grassi omega-3 (acido linolenico) e acidi grassi omega-6 (acido linoleico) [63,64].

Gli acidi grassi omega-3 sono particolarmente importanti per la salute cardiovascolare, in quanto contribuiscono a ridurre la frazione LDL del colesterolo e migliorare il profilo di rischio cardiovascolare. Sono presenti in alimenti come il pesce azzurro, le noci e i semi di lino. Gli acidi grassi omega-6 sono necessari per la produzione di prostaglandine, sostanze che svolgono un ruolo importante in molti processi fisiologici, tra cui la coagulazione del sangue e l'infiammazione [65]. Sono presenti in alimenti come gli oli vegetali, i cereali integrali e le uova. Le linee guida nutrizionali raccomandano che i grassi rappresentino circa il 30% delle calorie da assumere quotidianamente. Di questi, almeno il 60% dovrebbe essere rappresentato da grassi insaturi. I grassi saturi sono costituiti da acidi grassi con una catena carboniosa completamente saturata, ovvero senza doppi legami. Sono presenti in alimenti di origine animale, come carne, latticini e uova e possono portare a un aumento dei livelli di colesterolo LDL nel sangue, aumentando il rischio di malattie cardiovascolari [66].

**Tabella 2. La ripartizione ideale degli alimenti e delle calorie**

<b>Per gruppi di alimenti</b>	In una dieta equilibrata le calorie dovrebbero provenire: <ul style="list-style-type: none"><li>• per circa il 55-60% dai carboidrati</li><li>• per il 28-30% dai grassi</li><li>• per il 10-12% dalle proteine</li></ul>
<b>Nell'arco della giornata</b>	Le calorie giornaliere devono essere introdotte: <ul style="list-style-type: none"><li>• per il 40% a pranzo</li><li>• per il 30% a cena</li><li>• per il 20% a colazione</li><li>• per il 5% a metà mattina</li><li>• per il 5% a metà pomeriggio</li></ul>

*\* modificato da: Istituto nazionale di ricerca per gli alimenti e la nutrizione (Inran)*

Figura 23. Ripartizione ideale degli alimenti e delle calorie [67].

Uno studio condotto dal 1980 al 1994 su una coorte del Nurses' Health Study (85.941 donne di età compresa tra 34 e 59 anni) ha osservato un calo del 16% della mortalità cardiovascolare nell'arco dei 15 anni a seguito dell'introduzione di abitudini alimentari che limitavano i grassi a vantaggio della frutta e verdura insieme a uno stile di vita più sano [68].

#### 4.1.2. Sicurezza alimentare

Nutrizione e salute sono un binomio inscindibile, essendo la nutrizione un diritto umano fondamentale strettamente correlato alla salute. Una dieta sana è un valido strumento di prevenzione per molte malattie e di gestione e trattamento di molte altre. La qualità e la quantità degli alimenti che mangiamo influenzano lo sviluppo, sia fisico che mentale. Cibi di cattiva qualità, contaminati o non conservati correttamente possono essere causa di una vasta gamma di malattie. La sicurezza alimentare è un diritto fondamentale dell'uomo che deve essere garantito a tutti indipendentemente dal reddito o dal luogo di residenza. Essa è minacciata da numerosi agenti patogeni che causano una varietà di malattie di origine alimentare, tossine algali che causano per lo più malattie acute e tossine fungine che possono essere acutamente tossiche ma possono anche avere sequele croniche, come effetti teratogeni, immunotossici, nefrotossici ed estrogenici. Cosa forse più preoccupante, le attività industriali hanno portato a massicci aumenti della nostra esposizione a metalli tossici come piombo, cadmio, mercurio e arsenico che ora sono presenti nell'intera catena alimentare e presentano varie tossicità. I processi industriali rilasciano anche sostanze chimiche che, sebbene vietate da molto tempo, persistono nell'ambiente e contaminano il nostro cibo. Questi includono composti

organoclorurati, come 1,1,1-tricloro-2,2-bis(p-clorofenil)etano (diclorodifenil dicloroetene, DDT), altri pesticidi, diossine e composti diossina-simili. Il DDT e il suo prodotto di degradazione, il diclorofenil dicloroetilene, influenzano lo sviluppo degli organi riproduttivi maschili e femminili (interferenti endocrini). Inoltre, vi sono prove crescenti che essi presentino tossicità sullo sviluppo neurologico nei neonati e nei bambini umani. Altri contaminanti alimentari possono derivare dal trattamento degli animali con farmaci veterinari o dall'irrorazione di colture alimentari che possono lasciare residui. I farmaci utilizzati per l'allevamento degli animali risultano particolarmente problematici a causa della formazione dell'antibiotico resistenza e l'influenza diretta su fauna selvatica e ambiente. Tra i pesticidi applicati alle colture alimentari, gli organofosfati sono stati al centro di molta attenzione normativa perché vi sono prove crescenti che anch'essi influiscono sullo sviluppo del cervello. Durante la lavorazione e la cottura degli alimenti si formano numerosi contaminanti chimici. Molti di loro sono noti o sospettati cancerogeni. Altri contaminanti alimentari fuoriescono dall'imballaggio o dai contenitori di stoccaggio. Esempi che hanno attirato sempre maggiore attenzione negli ultimi anni sono gli ftalati, che hanno dimostrato di indurre malformazioni nel sistema riproduttivo maschile negli animali da laboratorio, e il bisfenolo A, che influisce negativamente sullo sviluppo del sistema nervoso centrale e degli organi riproduttivi maschili. Gli alimenti geneticamente modificati (OGM) presentano nuove sfide per le agenzie di regolamentazione di tutto il mondo perché i consumatori temono che i possibili rischi per la salute di questi alimenti non siano stati ancora compresi. Una minaccia emergente per la sicurezza alimentare deriva probabilmente dal crescente utilizzo di nanomateriali che sono già utilizzati nei materiali da imballaggio, anche se la loro tossicità rimane in gran parte inesplorata [69].

In questo contesto di sorveglianza e controllo trova posto l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), un'agenzia specializzata sul cancro dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Il compito della IARC è di promuovere la collaborazione internazionale nella ricerca sul cancro. L'Agenzia è interdisciplinare e riunisce competenze in epidemiologia, scienze di laboratorio e biostatistica per identificare le cause del cancro in modo che possano essere adottate misure preventive e ridotto il peso della malattia e della sofferenza associata [70]. Una parte dei contaminanti sopracitati sono stati identificati dalla IARC come causa ambientale del cancro negli esseri umani. La IARC identifica i rischi cancerogeni sulla base della valutazione qualitativa delle prove sugli animali e sull'uomo [71]. I gruppi di lavoro IARC classificano gli agenti, le miscele e le esposizioni in cinque categorie. La categorizzazione è una questione di giudizio scientifico che riflette la forza delle prove derivate da studi sull'uomo, su animali da esperimento e altri dati rilevanti [72]. La classificazione si basa solo sulla forza delle prove di cancerogenicità, non sull'aumento relativo del

rischio di cancro dovuto all'esposizione o sulla quantità di esposizione all'agente necessaria per causare il cancro [73]. Le categorie della classificazione IARC si dividono in:

Gruppo 1: Cancerogeno per l'uomo. Esistono prove sufficienti che la sostanza o l'esposizione causa il cancro negli esseri umani. Esempi di agenti classificati come Gruppo 1 includono il fumo di tabacco, le bevande alcoliche e il consumo di carne lavorata.

Gruppo 2A: Probabilmente cancerogeno per l'uomo. Esistono prove limitate di cancerogenicità nell'uomo, ma sono sufficienti per classificare la sostanza o l'esposizione come probabile cancerogeno. Esempi di agenti classificati come Gruppo 2A includono le emissioni derivanti dalla frittura di alimenti ad alta temperatura, le esposizioni professionali come parrucchiere o barbiere, il consumo di carne rossa e il lavoro a turni notturni.

Gruppo 2B: Possibilmente cancerogeno per l'uomo. Esistono alcune prove di cancerogenicità nell'uomo, ma non sono sufficienti per una classificazione definitiva. Esempi di agenti classificati come Gruppo 2B includono esposizioni professionali nel settore manifatturiero tessile, processi di stampa, tradizionali verdure in salamoia asiatiche e campi elettromagnetici a radiofrequenza.

Gruppo 3: Non classificabile quanto alla sua cancerogenicità per l'uomo. Al momento non ci sono prove sufficienti per classificare la sostanza o l'esposizione come cancerogena. Ad agosto 2019, circa il 50% di tutte le sostanze analizzate dallo IARC rientrano in questa categoria.

Gruppo 4: Probabilmente non cancerogeno per l'uomo. Esistono buone prove che la sostanza o l'esposizione non causa il cancro negli esseri umani. A partire da 2018, solo il caprolattame rientra in questa categoria.

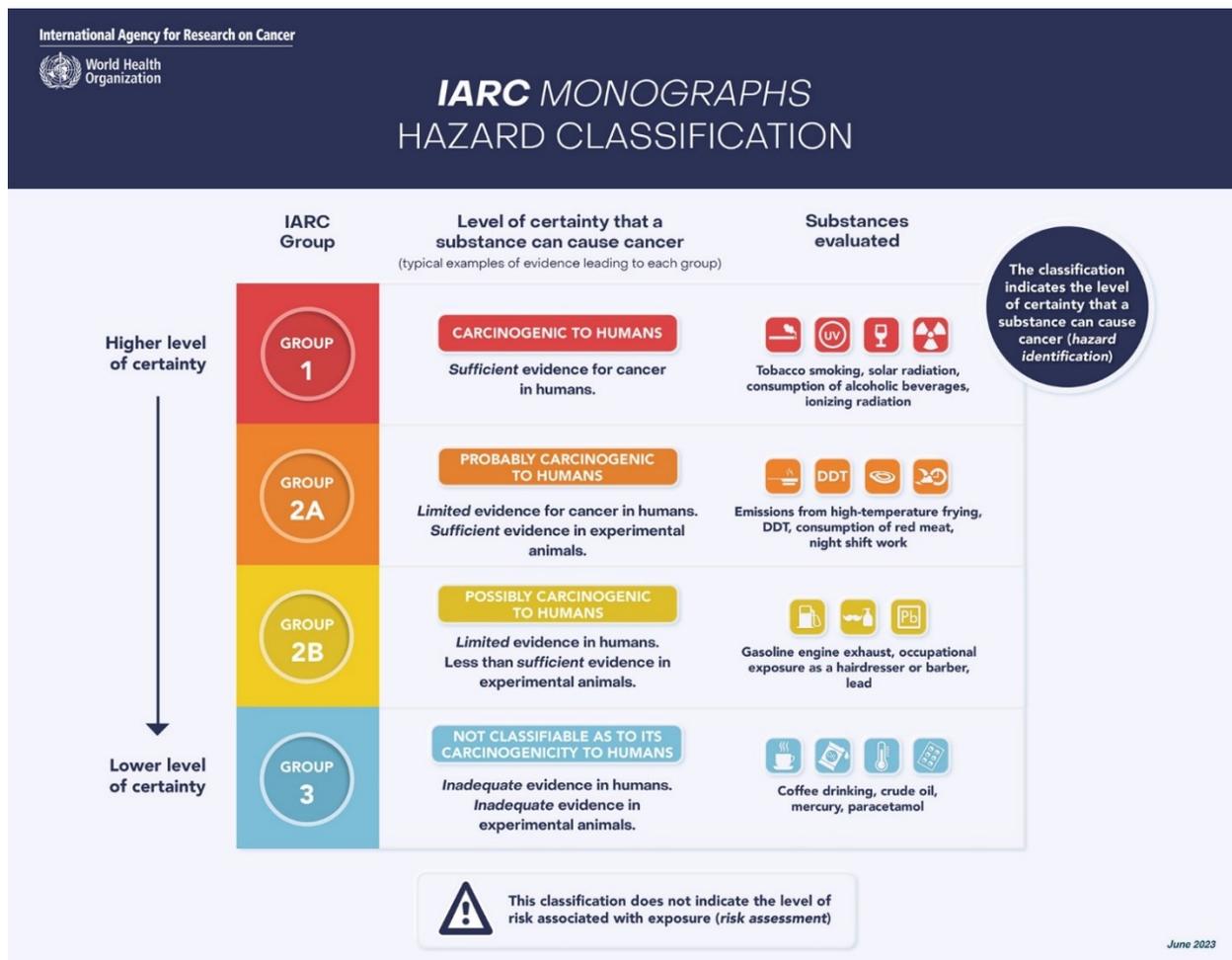


Figura 24. IARC Monographs Hazard Classification. [https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2023/06/IARC\\_MONO\\_classification\\_2023\\_updated.png](https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2023/06/IARC_MONO_classification_2023_updated.png)

La classificazione IARC aiuta a identificare le sostanze e le esposizioni che causano il cancro, sviluppare interventi per prevenire il cancro e informare il pubblico sui rischi cancerogeni.

L'Unione Europea ha adottato una serie di misure per garantire la sicurezza alimentare, tra cui: l'istituzione dell'Autorità europea per la sicurezza alimentare (Efsa), che ha il compito di fornire consulenza scientifica alle istituzioni europee in materia di sicurezza alimentare, l'adozione di un regolamento quadro sulla sicurezza alimentare, che stabilisce i principi generali per la sicurezza alimentare nell'Unione Europea, e l'adozione di un regolamento sui controlli ufficiali in materia di sicurezza alimentare, che stabilisce i criteri per la realizzazione dei controlli ufficiali in materia di sicurezza alimentare. In Italia, le attività di controllo e sorveglianza in materia di sicurezza alimentare sono svolte dall'Agenzia per la sicurezza alimentare (Autorità per la sicurezza alimentare e nutrizionale, Asan), che è stata istituita nel 2004.

La sicurezza alimentare può essere garantita solo attraverso politiche di salvaguardia dell'ambiente, efficaci regolamentazioni dell'attività industriale e un approccio integrato che coinvolge tutti gli attori della filiera alimentare, dai produttori ai consumatori. È necessario adottare pratiche adeguate di produzione, manipolazione e conservazione degli alimenti, nonché effettuare controlli periodici sugli alimenti per verificare la loro conformità alle normative.

I principali punti critici della sicurezza alimentare riguardano:

- La produzione primaria: la contaminazione degli alimenti può avvenire già in fase di produzione primaria, ad esempio a causa di contaminazione del suolo o dell'acqua utilizzati per la coltivazione o l'allevamento.
- La trasformazione: la contaminazione degli alimenti può avvenire anche in fase di trasformazione, ad esempio a causa di contaminazione delle attrezzature utilizzate o di cattive pratiche igieniche.
- La distribuzione: la contaminazione degli alimenti può avvenire anche in fase di distribuzione, ad esempio a causa di cattive condizioni di conservazione o di trasporto.
- La preparazione: la contaminazione degli alimenti può avvenire anche in fase di preparazione, ad esempio a causa di cattive pratiche igieniche o di contaminazione da parte di persone malate.

La prevenzione è il modo migliore per garantire la sicurezza alimentare. È possibile prevenire la contaminazione degli alimenti adottando pratiche igieniche adeguate in tutte le fasi della filiera alimentare, dalla produzione alla preparazione, e controlli periodici sugli alimenti per verificare la loro conformità alle normative.

## 4.2. Regimi Alimentari

### 4.2.1. Dieta Mediterranea

La dieta mediterranea è stata riconosciuta come “patrimonio culturale immateriale rispettivamente di Francia, Italia, Grecia, Spagna e Marocco” dall’Organizzazione delle Nazioni Unite per l’Educazione, la Scienza e la Cultura (UNESCO) nel 2010 [77], preservando così le caratteristiche della biodiversità locale dei Paesi del Mediterraneo e promuovere un modello alimentare in grado di apportare effetti benefici alla salute umana. Le origini della dieta mediterranea risalgono a migliaia di anni fa, con lo sviluppo delle civiltà che si sono affacciate sul bacino del Mediterraneo. In queste regioni, il clima mite e la fertilità del suolo hanno favorito la coltivazione di una grande varietà di alimenti, che hanno costituito la base della dieta locale. La dieta mediterranea è stata influenzata da una serie di fattori, tra cui:

- Le condizioni climatiche e geografiche: il clima mediterraneo, con le sue estati calde e secche e inverni miti, ha favorito la coltivazione di una grande varietà di frutta, verdura e cereali.
- La storia e la cultura: le civiltà che si sono succedute nel bacino del Mediterraneo hanno contribuito a plasmare questa dieta, introducendo nuovi alimenti e tradizioni culinarie.
- Le risorse alimentari disponibili: la dieta mediterranea si basa su alimenti che sono tradizionalmente disponibili nelle regioni mediterranee, come frutta, verdura, cereali, legumi, olio d'oliva e pesce.

Considerata per la prima volta da Ancel Keys e colleghi come una dieta povera di lipidi saturi e in grado di proteggere il sistema cardiovascolare grazie al basso livello di colesterolo nel sangue [78], negli anni successivi venne identificata come uno schema alimentare composto da alimenti ricchi di nutrienti altamente protettivi in grado di prevenire numerose malattie. Inoltre, dato il ruolo protettivo svolto dalla dieta mediterranea sui danni al DNA, è stata spesso studiata nella valutazione della mortalità generale come stile di vita potenziale e benefico per l'aumento della longevità nelle persone sane. [78,79] La dieta mediterranea è caratterizzata da un elevato apporto di verdure, legumi, frutta fresca, cereali non raffinati, frutta secca e olio di oliva (soprattutto olio extravergine di oliva, cioè ottenuto con spremitura meccanica e con tasso di acidità contenuto inferiore allo 0,8% come da Regolamento CEE n.2568/91), da un consumo moderato di pesce e latticini, da un basso apporto di carni rosse e da un moderato uso di alcol, principalmente vino rosso consumato durante i pasti

principali. [75] Nei paesi mediterranei questi alimenti vengono consumati quotidianamente, seguendo abitudini precise e tradizionali: l'olio d'oliva viene assunto tutti i giorni e in abbinamento ai primi piatti (verdure e legumi) per migliorarne il gusto, la frutta fresca è un dessert consumato a fine dei pasti principali o come spuntino di metà mattina o pomeriggio, il formaggio viene consumato con insalate o stufati e infine la carne rossa è il piatto forte solo nelle occasioni speciali. [80-83]

Date le simili caratteristiche climatiche e morfologiche dell'intera area mediterranea, la dieta mediterranea classica presenta alcune peculiarità specifiche che dipendono dalle specificità di ciascun Paese e anche dalla particolarità all'interno di una determinata area. [83,84] Pertanto, per studiare la dieta mediterranea e i suoi benefici sulla salute, è stato necessario identificare le caratteristiche comuni tra i diversi modelli di dieta mediterranea, così da creare una piramide alimentare (figura 2) in cui sono stati riportati i principali alimenti di ciascuna specifica tipologia di dieta mediterranea e la loro frequenza di assunzione, in modo da uniformare i diversi modelli di dieta mediterranea con riferimento sia agli alimenti che alla loro giusta quantità di assunzione.

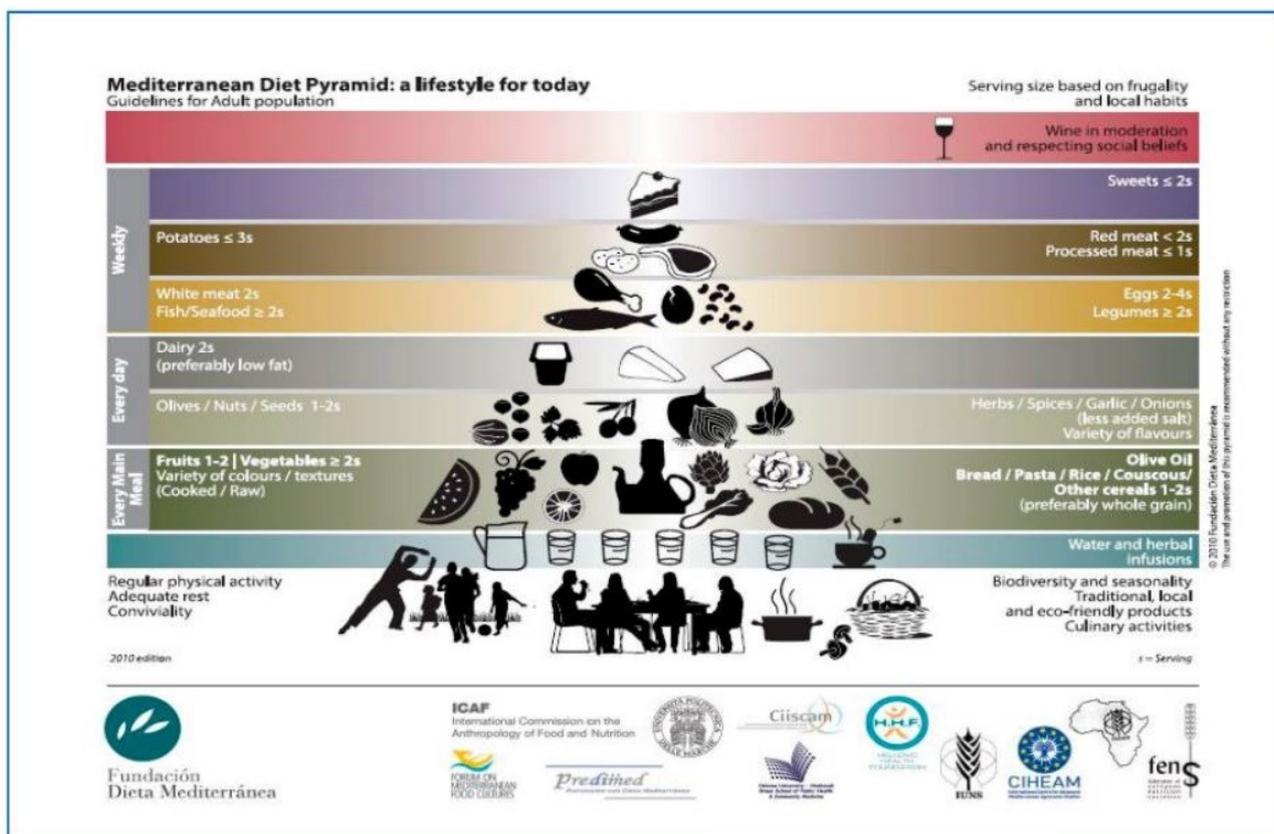


Figura 25. Piramide della dieta mediterranea. Fonte di informazioni: Mentella MC et al. (2019).

Osservando la Figura 25, è possibile notare come la dieta nella sua accezione più ampia, ossia comprensiva di tutte le specificità legate a ciascuna area del Mediterraneo, sia un modello dietetico che promuove un elevato apporto di cereali integrali, frutta e verdura, un consumo moderato di latticini, pollame e pesce e un basso consumo di carni rosse e dolci. Il consumo di vino è consentito, a condizione che il suo uso sia moderato, mentre l'olio d'oliva è consigliato come sostituto dei grassi in ogni pasto principale [85]. L'attività fisica regolare, il riposo adeguato, la convivialità, la biodiversità e la stagionalità, i prodotti tradizionali, locali ed ecologici e le attività culinarie sono parte integrante della piramide della dieta mediterranea.

La dieta mediterranea viene spesso paragonata ad altri modelli alimentari sani, come la dieta chetogenica o la dieta vegetariana. Tutti questi tipi di diete hanno due tipi di caratteristiche: derivano da precise linee guida e sono formulate includendo o escludendo alimenti specifici, il tutto avendo dei pro e dei contro. La dieta mediterranea presenta numerosi vantaggi legati alle caratteristiche individuali e ai valori esogeni legati alla conservazione delle tradizioni e delle abitudini e alla tutela dell'ambiente [86]. La dieta mediterranea è caratterizzata da benefici positivi, salutistici e nutrizionali come emerge dall'ampia letteratura dedicata a questo modello alimentare; in particolare il valore aggiunto è dovuto alla combinazione di alimenti sani e dai molteplici benefici nutrizionali (elevato apporto di vitamine e nutrienti) con la diversità degli alimenti (dalla verdura e frutta alla carne e al pesce, senza divieto di alcol), il rispetto della stagionalità dei prodotti ogni ingrediente, la freschezza dei prodotti in modo da massimizzare il contenuto di nutrienti e sostanze protettive, e l'utilizzo di tutti gli alimenti disponibili, dolci compresi, in un contesto di frugalità e moderazione [87-89].

Poiché la dieta mediterranea non è solo un modo di mangiare cibi specifici, ma è una sorta di filosofia che coinvolge tutte le dimensioni di un individuo, ha un impatto sulle abitudini di vita modificando l'approccio individuale al cibo e l'uso stesso del cibo [89]. Aderire a questa dieta significa apprendere una varietà di pratiche alimentari, abilità nella preparazione dei cibi e attività culinarie coniugando i sapori e gli odori piacevoli dei cibi con le conoscenze e le tradizioni mediterranee trasmesse di generazione in generazione, vivendo il momento del pasto come parte fondamentale della vita quotidiana, in cui la socialità, la comunicazione e la convivialità coinvolgono una dimensione psicofisica [88]. In termini di fattori socio-economici e ambientali, la scelta di adottare una dieta mediterranea significa ridurre l'impatto della produzione alimentare sull'ambiente, riducendo le perdite di lavorazione degli alimenti, gli sprechi e gli imballaggi alimentari, il consumo di energia, il trasporto degli alimenti, il consumo di acqua e la gestione dei rifiuti. Tutte le questioni ambientali sono aumentate da una forte domanda di carne e latticini e di prodotti non legati alle abitudini locali

e tradizionali e ne deriva che il rapporto tra alimentazione e ambiente è inversamente correlato: più salute, minor impatto ambientale [90], come emerso nella Doppia Piramide proposta dal Barilla Center for Food and Nutrition nel giugno 2009 (Figura 26).

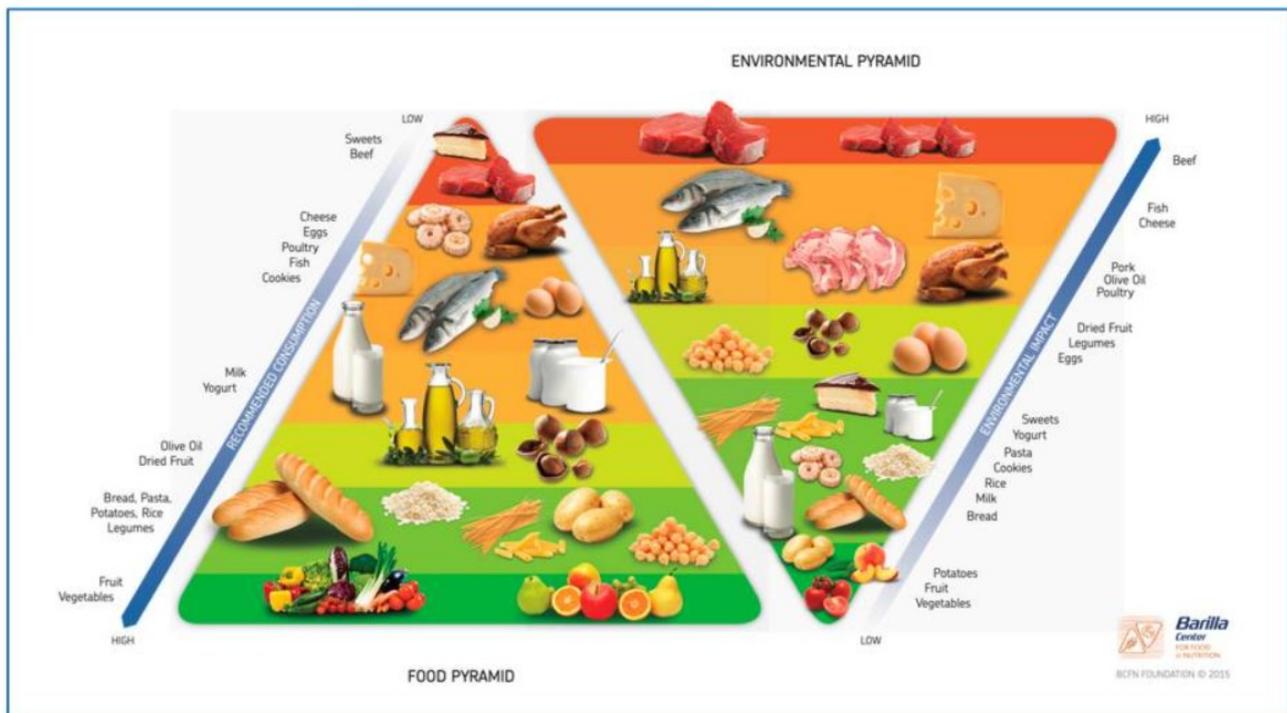


Figura 26: Doppia Piramide proposta dal Barilla Center for Food and Nutrition—Fonte: Barilla Center For Food and Nutrition ([https://www.barillacfn.com/en/dissemination/double\\_pyramid/](https://www.barillacfn.com/en/dissemination/double_pyramid/)).

La tutela dell’ambiente, anche se nel breve termine non sembra collegata all’insorgenza di molte malattie, ha un potente effetto nel lungo periodo: gli allevamenti intensivi o le coltivazioni intensive hanno un enorme impatto sull’ambiente, aumentando le emissioni di gas serra, lo sfruttamento del territorio e dell’acqua fonti e inquinamento, tra gli altri motivi [87].

### Evidenze

Determinare il meccanismo di interazione tra gli alimenti mediterranei e la prevenzione delle principali malattie croniche non trasmissibili richiede uno studio approfondito dei macro e microelementi contenuti in ciascun alimento o prodotti da ciascuno di essi in risposta ad un determinato metodo di cottura. In Figura 27 sono riportati i principali alimenti mediterranei, i loro componenti biochimici e la loro conseguente azione. Nel complesso, i polifenoli e le sostanze fitochimiche, contenuti in molti alimenti mediterranei, hanno un effetto protettivo e antiossidante, anche per bilanciare gli acidi grassi contenuti in alcuni alimenti della dieta mediterranea, come l'olio

d'oliva. Le fibre contenute nei cereali integrali, nelle verdure, nei legumi e nella frutta, oltre ad aumentare le vitamine antiossidanti e le sostanze fitochimiche, riducono la resistenza all'insulina, inibiscono l'assorbimento del colesterolo nell'intestino e la sintesi del colesterolo nel fegato [74,91].

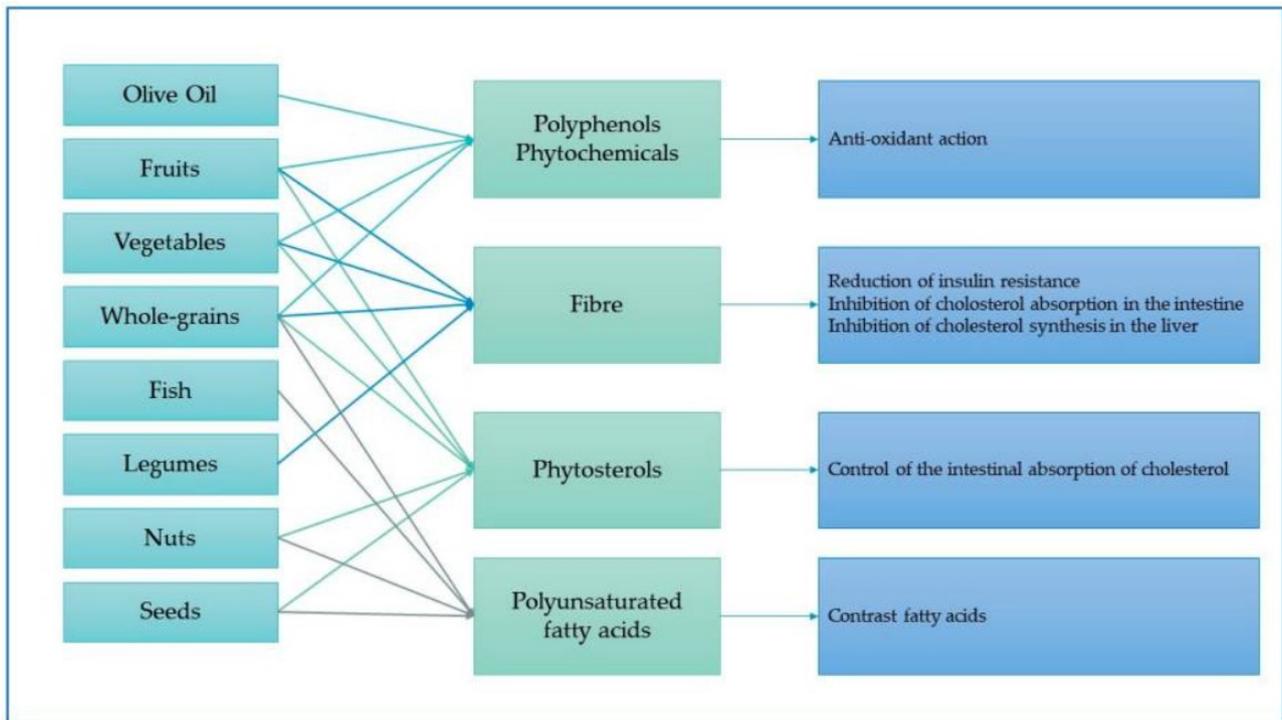


Figura 27. Meccanismo di interazione tra componenti della dieta mediterranea ed effetti benefici. Fonte di informazioni: Lăcătușu et al. (2019).

### Dieta mediterranea e malattie cardiovascolari

La dieta mediterranea è probabilmente la dieta meglio studiata e maggiormente basata sull'evidenza per prevenire non solo le malattie cardiovascolari ma anche altre malattie croniche, poiché è diventata lo standard per un'alimentazione sana e un modello dietetico di particolare valore. Il vantaggio principale della dieta mediterranea sembra risiedere nella sua sinergia tra vari nutrienti e alimenti cardioprotettivi [92]. Infatti, è stato scoperto che la dieta e, in misura minore, i suoi componenti riducono il rischio di malattie cardiovascolari attraverso meccanismi che includono la riduzione di surrogati della malattia cardiovascolare come pressione sanguigna, lipidi, disfunzione endoteliale, glucosio, indice di massa corporea e circonferenza della vita, nonché fornendo una maggiore biodisponibilità di NO, proprietà antiossidanti ed effetti antinfiammatori.

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morbilità e mortalità nel mondo, indipendentemente dalla razza, dall'etnia o dal sesso. Ottimisticamente, misure semplici ed economicamente vantaggiose come una dieta adeguata dovrebbero essere in grado di alleviare l'epidemia di obesità e il conseguente carico di malattie cardiovascolari poiché si stima che le scelte di stile di vita possano rappresentare fino al 40% delle morti premature per malattie cardiovascolari. È stato costantemente dimostrato che la dieta mediterranea, composta da pesce, grassi insaturi, cereali integrali, frutta e verdura, noci e legumi, riduce la morbilità e la mortalità cardiovascolare, nonché i marcatori surrogati in meta-analisi, studi di coorte e studi randomizzati di controllo (RCT). Questi miglioramenti corrispondono alla riduzione del carico di malattie cardiovascolari dimostrata da interventi altamente comprovati e pubblicizzati, e si avvicinano a misure come l'attività fisica e la cessazione del fumo.

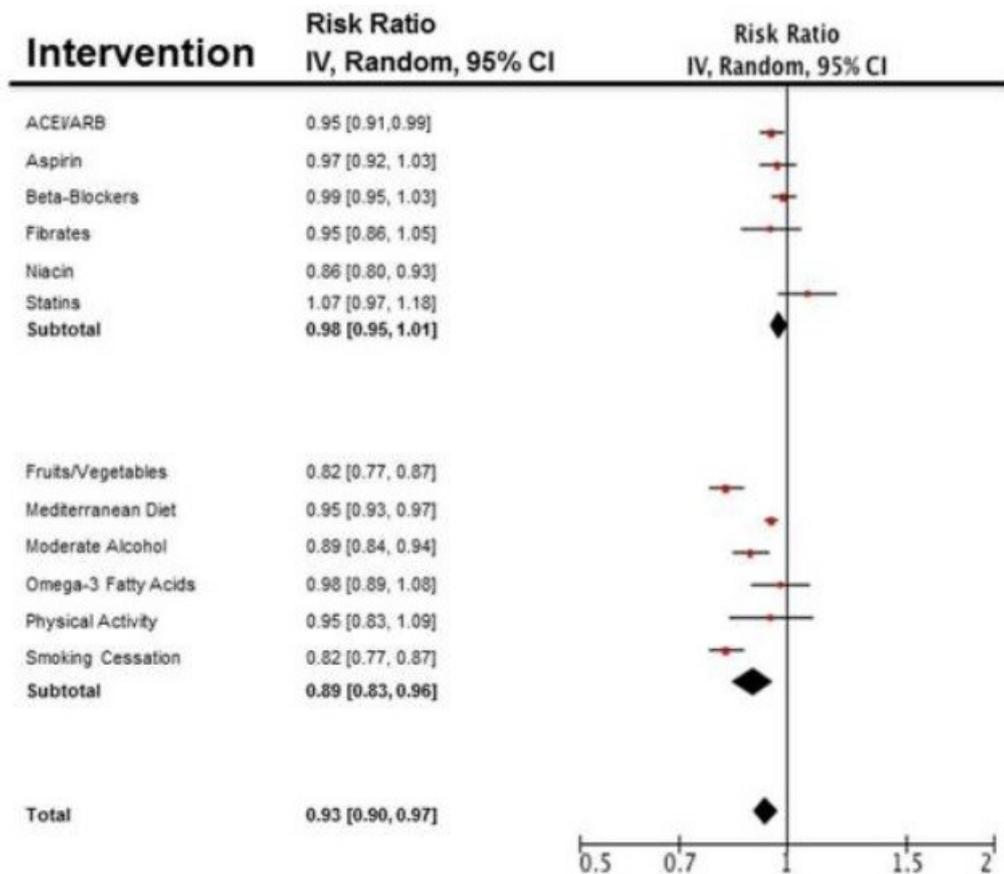


Figura 28. Forrest Plot che descrive graficamente le stime della riduzione del rapporto di rischio basate su recenti meta-analisi di studi che hanno esaminato l'aderenza ai farmaci rispetto al placebo e gli interventi sullo stile di vita rispetto al controllo. Am J Med. 2015

Stime di modifiche allo stile di vita come la dieta mediterranea nel suo complesso, frutta e verdura, cessazione del fumo, alcol moderato, acidi grassi omega-3 e miglioramento l'attività fisica apporta benefici sostanziali per la prevenzione delle malattie cardiovascolari non osservati con le terapie mediche standard comunemente utilizzate come le statine, il blocco del sistema renina-angiotensina, i fibrati, l'aspirina e i beta-bloccanti [93].

#### Dieta mediterranea e diabete

Le prove provenienti da studi prospettici hanno concluso che l'adesione alla dieta mediterranea è inversamente associata al rischio di diabete [94]. In una meta-analisi di otto studi prospettici, 5 nell'Europa meridionale e 3 in popolazioni non mediterranee, il rischio di diabete mellito di tipo 2 era inferiore del 13% tra coloro che seguivano una dieta mediterranea. In un successivo rapporto dello studio ATTICA che comprendeva 3.042 partecipanti, non inclusi nella precedente meta-analisi, l'aderenza media e alta rispetto alla bassa aderenza alla dieta mediterranea erano associate a una minore incidenza a 10 anni di diagnosi di diabete, del 49% negli uomini e del 69% nelle donne [95].

L'associazione inversa negli studi osservazionali di coorte è stata confermata nello studio PREDIMED, in cui una dieta mediterranea (consigli dietetici integrati con olio d'oliva o noci) ha prodotto una riduzione del rischio del 30% rispetto al gruppo di controllo [96]. In una meta-analisi comprendente 5 studi randomizzati, la dieta mediterranea ha fornito un migliore controllo glicemico tra i pazienti con diabete di tipo 2 e prediabete rispetto alle diete di controllo, comprese le diete a basso contenuto di grassi [97].

#### Dieta mediterranea e neuropatie

Diverse meta-analisi pubblicate indicano che una maggiore aderenza alla dieta mediterranea è associata a una migliore cognizione globale e memoria [98], minori rischi di deterioramento cognitivo [99,100] e malattie neurodegenerative [99,101]. La Figura 29 mostra studi prospettici che analizzano l'associazione tra l'adesione alla dieta mediterranea e il declino cognitivo, la demenza e il morbo di Alzheimer. Una recente meta-analisi ha identificato 31 studi longitudinali sulla dieta mediterranea in relazione al declino cognitivo, alla demenza o al morbo di Alzheimer [101]. Una maggiore aderenza alla dieta mediterranea è stata associata a un minore declino cognitivo dopo 4-26 anni di follow-up. Un altro modello dietetico, l'Intervento Mediterraneo-DASH per il ritardo neurodegenerativo (MIND), che si sovrappone ampiamente alla dieta mediterranea, ma che ha individuato alimenti

specifici ritenuti neuroprotettivi come le verdure a foglia verde e i frutti di bosco, era fortemente associato al ritardo del declino cognitivo [102].

## Mediterranean diet and cognitive function

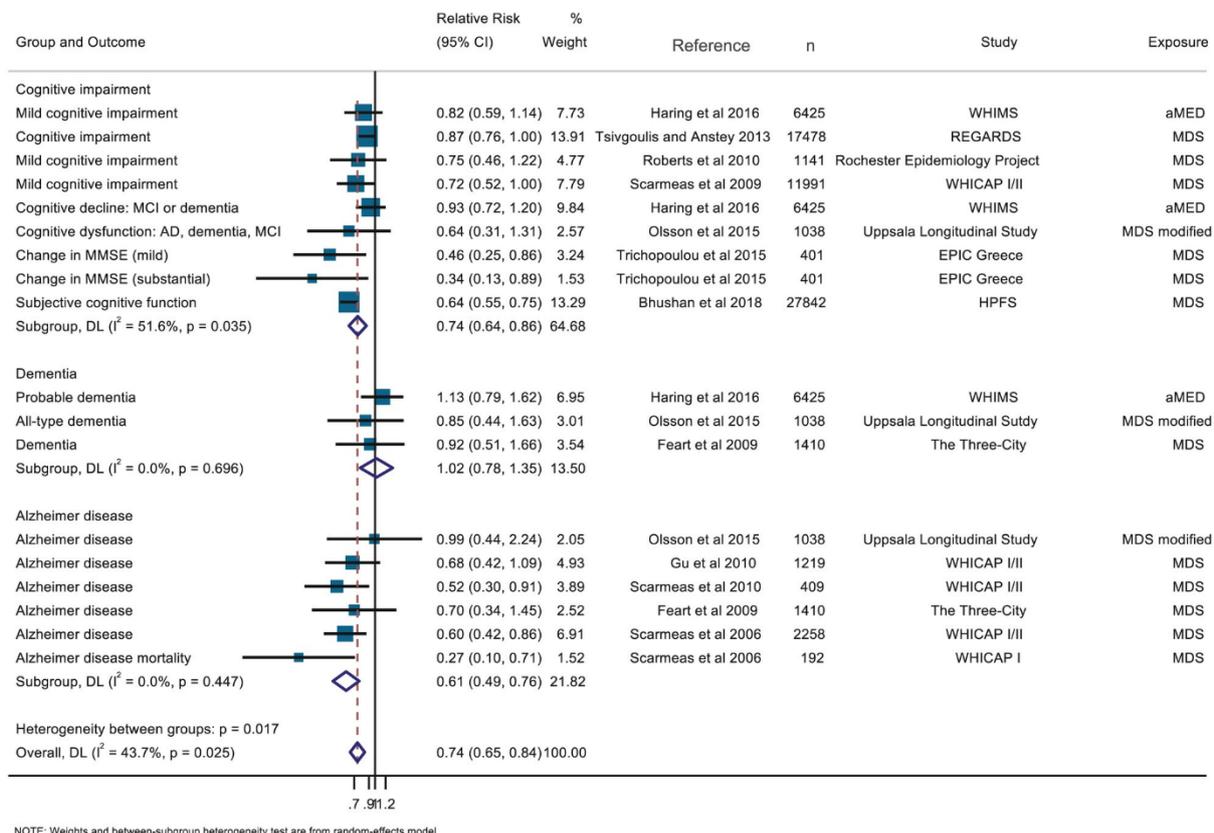


Figura 29. Studi prospettivi sull'associazione tra aderenza alla dieta mediterranea e declino cognitivo, demenza e malattia di Alzheimer. Stime ottenute e adattate da Serra-Majem et al. Mol Aspects Med. 2019.

### 4.2.2. Dieta Chetogenica

La dieta chetogenica è una strategia nutrizionale basata sulla riduzione dei carboidrati alimentari, che "obbliga" l'organismo a produrre autonomamente il glucosio necessario alla sopravvivenza e ad aumentare il consumo energetico dei grassi contenuti nel tessuto adiposo. Non esiste un solo tipo di dieta chetogenica e sono chetogenici tutti gli stili alimentari che forniscono una quantità di calorie, carboidrati e talvolta di proteine inferiore al necessario. Alcuni tipi di dieta chetogenica vengono utilizzati in ambito clinico (ad esempio contro l'epilessia non responsiva ai farmaci, obesità grave

associata a certe patologie metaboliche ecc), ma si tratta di sistemi prevalentemente sfruttati nel campo del fitness e della cultura estetica.

## Storia della Chetogenica

La dieta chetogenica comprende una componente ricca di grassi, pochissimi carboidrati e proteine adeguate [105-107], ed è stato utilizzato clinicamente fin dai primi anni '20 per controllare le crisi epilettiche nei pazienti con epilessia, in particolare in quelli che non rispondono adeguatamente ai farmaci antiepilettici [107-109]. La storia degli interventi dietetici utilizzati come “cure” per l'epilessia risale probabilmente al 500 avanti Cristo, mentre il digiuno è stato riconosciuto come una terapia efficace contro l'epilessia ed è stato persino registrato nella raccolta ippocratica [108]. L'implementazione moderna del digiuno come trattamento antiepilettico iniziò nel 1911 [108], quando si notò che una dieta contenente pochi carboidrati, ma un'elevata percentuale di grassi, poteva produrre acetone e acido beta-idrossibutirrico ( $\beta$ -HB), simile a quanto osservato nella fame [110], e che approcci alternativi che producono chetonemia potrebbero ottenere effetti simili a quelli del digiuno [105]. Nel 1921, Russel Wilder propose per primo che una dieta che producesse chetoni potesse essere efficace quanto il digiuno per il trattamento dell'epilessia e conìò il termine “dieta chetogenica” [108]. In particolare, la dieta chetogenica può imitare gli effetti metabolici del digiuno senza una significativa deprivazione calorica. La dieta chetogenica ha goduto di ampia popolarità, come approccio medico per il trattamento dell'epilessia, per quasi un decennio prima dell'introduzione degli agenti antiepilettici, come la difenilidantoina. La dieta chetogenica è riemersa negli anni '90 e si è affermata come opzione per il trattamento dell'epilessia resistente ai farmaci [108,109,111,112]. Negli ultimi decenni, la dieta chetogenica ha ricevuto ampio interesse a causa dei suoi effetti benefici in una serie di malattie, come disturbi neurologici, obesità, diabete mellito di tipo 2 (T2DM), cancro, disturbi intestinali e compromissione respiratoria [113-123].

## Metabolismo chetogenico

Nella dieta chetogenica, i carboidrati sono limitati e quindi non possono soddisfare tutte le esigenze metaboliche del corpo. Invece, gli acidi grassi sono utilizzati come principale fonte di energia. Questi vengono utilizzati attraverso l'ossidazione degli acidi grassi nei mitocondri della cellula. Gli esseri umani possono convertire alcuni aminoacidi in glucosio mediante un processo chiamato gluconeogenesi, ma non possono farlo utilizzando gli acidi grassi [104]. Poiché gli aminoacidi sono necessari per produrre proteine, essenziali per la crescita e la riparazione dei tessuti corporei, queste non possono essere utilizzate solo per produrre glucosio. Ciò potrebbe rappresentare un problema per

il cervello, poiché normalmente è alimentato esclusivamente dal glucosio e la maggior parte degli acidi grassi non attraversa la barriera ematoencefalica. Tuttavia, il fegato può utilizzare gli acidi grassi a catena lunga per sintetizzare i tre corpi chetonici  $\beta$ -idrossibutirrato, acetoacetato e acetone. Questi corpi chetonici entrano nel cervello e sostituiscono parzialmente il glucosio nel sangue come fonte di energia [103].

Acetone, 3-B-idrossibutirrato (3HB) e acetoacetato contengono tutti un gruppo chetonico e sono quindi molto solubili nei tessuti corporei. La solubilità di questi chetoni ne consente il trasporto attraverso il corpo verso vari tessuti. Gli importanti passaggi limitanti la velocità nel metabolismo dei chetoni comprendono la lipasi ormono-sensibile (HSL), l'acetilCoA carbossilasi, la succinilCoA-ossido transferasi (SCOT) e l'HMG-CoA sintasi. L'HSL e l'HMG-CoA sintasi sono inibiti dall'insulina e stimolati dal glucagone. L'acetilCoA carbossilasi è stimolata dall'insulina e inibita dal glucagone. Tutti e tre questi enzimi hanno lo stesso effetto di rallentare la produzione di chetoni in presenza di insulina e di aumentarla in presenza di glucagone. Infine, l'aumento dei livelli di acetoacetato nei mitocondri degli organi bersaglio inibisce lo SCOT e quindi inibisce il metabolismo dei chetoni [124-126].

### Processo di Chetogenesi

Il processo di chetogenesi inizia con molecole grasse di acil-CoA. Queste molecole derivano dalla lipolisi degli acidi grassi a catena lunga tramite la lipasi sensibile agli ormoni. Anche i trigliceridi e gli amminoacidi possono essere fonti di acetil-CoA; tuttavia, queste fonti solitamente ammontano a meno del 10% del totale. La regolazione della lipasi ormono-sensibile (HSL) avviene tramite feedback negativo derivante dall'aumento della concentrazione di insulina e glucosio. Il feedback positivo del glucagone e delle catecolamine beta-adrenergiche aumenta l'attività della lipasi ormono-sensibile per fornire più molecole grasse di acil-CoA. La regolazione dell'HSL avviene tramite fosforilazione da parte della proteina chinasi A (PKA). La PKA viene attivata dall'AMP ciclico (cAMP) che è direttamente a valle del recettore sulla superficie cellulare, influenzato dagli ormoni. Gli acidi grassi attraversano la membrana cellulare e circolano nel sangue. Alcuni tessuti del corpo, come il muscolo scheletrico, il miocardio e il fegato, possono utilizzare gli acidi grassi come fonte di energia, il che contrasta con il fatto che il cervello non può utilizzare gli acidi grassi per produrre energia e deve utilizzare i corpi chetonici come mezzo di trasporto di energia dai depositi di grasso.

Gli acidi grassi nel sangue vengono convertiti in corpi chetonici quando l'insulina è bassa e la concentrazione di acidi grassi è elevata. L'acil-CoA viene trasportato nei mitocondri del fegato dal

sistema navetta della carnitina. Questo sistema coinvolge due proteine transmembrana per spostare le molecole di acil-CoA attraverso la membrana mitocondriale. La prima proteina è la carnitina palmitil transferasi I (CPT-1), questa proteina sul lato citosolico della membrana mitocondriale trasferisce l'acil-CoA attraverso la membrana esterna. Durante questo processo, una molecola di carnitina viene attaccata alla molecola di acil-CoA per produrre un'acilcarnitina. L'acilcarnitina viene trasportata attraverso la matrice mitocondriale da una proteina trasportatrice chiamata carnitina/acilcarnitina translocasi. Nella membrana mitocondriale interna, la molecola di acilcarnitina viene riconvertita in acil-CoA e carnitina dal CPT-2.

La sintesi dei chetoni nel fegato produce acetoacetato e beta-idrossibutirrato da due molecole di acetil-CoA. Questo processo inizia nei mitocondri del fegato dopo aver trasportato la molecola grassa di acil CoA nella membrana mitocondriale interna tramite la navetta della carnitina. Le molecole grasse di acil-CoA subiscono beta-ossidazione per diventare molecole di acetil-CoA. Le molecole di acetil-CoA vengono convertite in malonil-CoA mediante acetil-CoA carbossilasi o acetoacetil-CoA mediante 3-chetotiolasi. Il malonil-CoA funge da feedback negativo al fegato CPT-1. L'acetoacetil-CoA viene ulteriormente convertito in 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) dall'HMG-CoA sintasi. L'HMG-CoA sintasi è essenziale per questo processo, poiché è il passaggio limitante per la sintesi dei corpi chetonici. La regolazione dell'HMG-CoA sintasi è influenzata positivamente dal glucagone e regolata negativamente dall'insulina. L'HMG-CoA viene infine convertito in acetoacetato dall'HMG-CoA liasi. A questo punto, l'acetoacetato può essere convertito in 3-B-idrossibutirrato (3HB) dalla 3HB deidrogenasi. L'acetoacetato e il 3HB sono acidi organici che si diffondono liberamente attraverso le membrane cellulari nel sangue e in altri organi del corpo.

All'arrivo nei mitocondri di organi distanti, i corpi chetonici vengono utilizzati per produrre energia. Il primo passo è un enzima che converte l'acetoacetato in acetoacetil-CoA. L'enzima responsabile di questa conversione è chiamato succinil-CoA-ossido transferasi (SCOT) ed è il passaggio limitante la velocità per l'utilizzo dei chetoni per produrre energia. Alte concentrazioni di acetoacetato hanno un feedback negativo su SCOT per diminuire la conversione dei chetoni. Infine, l'acetoacetil-CoA viene convertito in acetil-CoA dalla metilacetoacetil-CoA tiolasi.

L'acetil-CoA può essere trasformato in citrato e impiegato attraverso il ciclo dell'acido citrico per produrre FADH<sub>2</sub> e NADH, oppure può essere convertito in ossalacetato e utilizzato nella gluconeogenesi [124-127].

## Evidenze

### Dieta chetogenica ed epilessia

Il gruppo di Neal nel 2008 [128] ha condotto il primo studio clinico randomizzato e controllato per valutare l'efficacia di una dieta chetogenica nell'epilessia resistente ai farmaci. Hanno osservato 145 bambini con epilessia che non hanno risposto a due farmaci antiepilettici. I bambini sono stati divisi in modo casuale in due gruppi: uno ha ricevuto immediatamente una dieta chetogenica e l'altro dopo tre mesi con una combinazione di due farmaci antiepilettici. Dopo tre mesi, il gruppo che seguiva la dieta chetogenica aveva una riduzione del 75% nella frequenza delle crisi rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, il 38% dei bambini nel gruppo della dieta chetogenica ha avuto una riduzione >50% delle convulsioni e il 7% ha avuto una diminuzione >90% della frequenza delle crisi. I dati hanno mostrato che la dieta chetogenica presenta vantaggi rispetto al mancato cambiamento del trattamento. Quasi il 25% dei bambini trattati con la dieta chetogenica ha riportato effetti collaterali come mancanza di energia, vomito, fame, dolore addominale, diarrea e problemi del gusto. Tuttavia, l'effetto collaterale più comunemente riportato del trattamento con dieta chetogenica è stata la stitichezza.

Recentemente sono stati pubblicati diversi studi clinici randomizzati che supportano l'uso di una dieta chetogenica nel trattamento dell'epilessia resistente ai farmaci, ma questi studi hanno un punto debole associato alle piccole dimensioni del campione. Ad esempio, uno studio randomizzato e controllato su una dieta chetogenica nell'epilessia pediatrica refrattaria è stato studiato per 4 mesi in 48 bambini (26 dieta chetogenica, 22 cura come al solito) di età compresa tra 1 e 18 anni [129]. La frequenza media delle crisi dopo 4 mesi rispetto al basale è stata significativamente inferiore nel gruppo con dieta chetogenica (56%) rispetto al gruppo con terapia abituale (99%). Il doppio dei pazienti nel gruppo chetogenico ha avuto una significativa diminuzione della frequenza delle crisi. I pazienti trattati con una dieta chetogenica, tuttavia, hanno avuto un risultato significativamente più elevato in termini di sintomi gastrointestinali.

### Dieta chetogenica e diabete

L'iperglicemia è la caratteristica più frequente del diabete mellito tipo 2 (insulino-resistente); tuttavia, la fisiopatologia di questo tipo di diabete coinvolge la resistenza all'insulina e l'iperinsulinemia. Pertanto, la riduzione dei livelli di insulina dovrebbe essere un obiettivo terapeutico nel trattamento del diabete mellito tipo 2. Una meta-analisi sistematica che comprendeva 13 studi ha dimostrato che

la dieta chetogenica non solo garantisce l'apporto base di nutrienti ma mantiene anche un bilancio energetico negativo, diminuendo così la fluttuazione e la riduzione della secrezione di insulina causata anche dalla ridotta assunzione di carboidrati, che alla fine porta ad una maggiore sensibilità all'insulina [130].

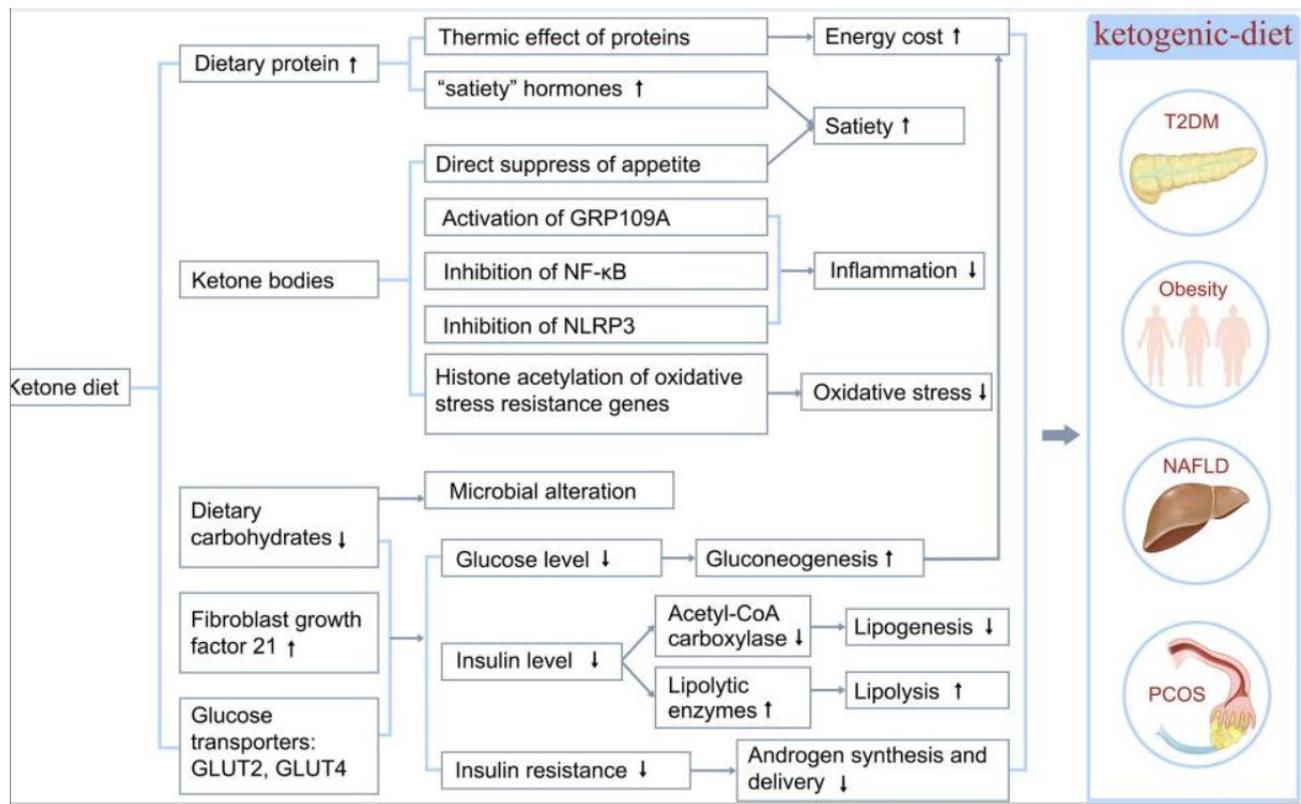


Figura 30. Possibili meccanismi attraverso i quali la dieta chetogenica migliora i disordini metabolici.

Pertanto, la dieta chetogenica migliora il controllo glicemico nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, riducendo l'assorbimento di glucosio e migliorando la sensibilità sistemica all'insulina. La restrizione dei carboidrati può aumentare il rischio di ipoglicemia nei pazienti che ricevono insulina e secretagoghi dell'insulina e pertanto, si raccomanda di modificare il dosaggio del farmaco in base all'obiettivo del controllo glicemico e al tipo di terapia antidiabetica quando si prescrive la dieta chetogenica ai pazienti con diabete mellito di tipo 2 [131].

### Dieta chetogenica e obesità

Con la crescente prevalenza dell'obesità, il 21° secolo ha visto l'emergere di vari programmi dietetici, con la dieta chetogenica in prima linea, per promuovere la perdita di peso e migliorare le prestazioni fisiche. Molti studi hanno dimostrato che la KD è una dieta potenzialmente promettente per ridurre

l'obesità mantenendo la capacità di svolgere attività fisica. In una meta-analisi di 11 studi, sono state riportate riduzioni di peso significative nel gruppo "Low Carb Diet" rispetto al gruppo con dieta a basso contenuto di grassi. È interessante notare che gli autori hanno attribuito questo effetto a un minore apporto energetico piuttosto che alla composizione dei macronutrienti [132]. Negli individui assegnati a una "Very Low Carb Ketogenic Diet", il peso corporeo, trigliceridi e pressione arteriosa diastolica sono diminuiti, mentre il Colesterolo HDL e il Colesterolo LDL sono aumentati e hanno comportato una maggiore perdita di peso rispetto ai soggetti assegnati a una dieta a basso contenuto di grassi a lungo termine; quindi, una VLCKD può essere un'opzione alternativa nell'obesità [133]. Allo stesso modo, una meta-analisi di studi randomizzati e controllati (RCT) ha dimostrato che, rispetto alle diete a basso contenuto di grassi, la dieta chetogenica ha migliorato più efficacemente i parametri metabolici associati al controllo glicemico, del peso e dei lipidi nei partecipanti obesi, in particolare quelli con diabete preesistente [134].

I lipidi plasmatici costituiscono la principale preoccupazione urgente della KD nel trattamento dell'obesità: l'opinione generale è che una dieta a basso contenuto di carboidrati, ricca di proteine e ricca di grassi sia potenzialmente malsana perché può aumentare il colesterolo LDL e i trigliceridi, un problema particolarmente importante nei soggetti obesi. Tuttavia, diverse linee di evidenza supportano gli effetti positivi della dieta chetogenica su questi fattori di rischio cardiovascolare. La maggior parte degli studi dimostra ampiamente che un ridotto assorbimento di carboidrati può ridurre i livelli di colesterolo totale e trigliceridi e aumentare il livello di colesterolo HDL [133].

#### Dieta chetogenica e cancro

Il cancro è una delle più grandi sfide globali per la salute pubblica ed è una delle principali cause di mortalità globale. Gli approcci complementari per migliorare significativamente l'efficacia delle terapie antitumorali standard sono scarsi. La KD sembra sensibilizzare la maggior parte dei tumori al trattamento standard sfruttando il metabolismo di riprogrammazione delle cellule tumorali, rendendolo un candidato promettente nella terapia adiuvante del cancro [117].

Le cellule tumorali utilizzano il glucosio come fonte di energia primaria. Per soddisfare le esigenze di rapida proliferazione, le cellule tumorali utilizzano la glicolisi, anche in presenza di ossigeno: un fenomeno noto come "effetto Warburg". [235] Pertanto, qualsiasi intervento farmacologico che riduca i livelli di glucosio intratumorale può essere efficace nel rallentare la crescita del tumore. Durante l'implementazione della dieta chetogenica, le cellule tumorali hanno un accesso limitato al glucosio e non possono utilizzare i corpi chetonici come fonte di energia a causa della funzione

mitocondriale aberrante e della ridotta attività enzimatica per il consumo di chetoni, il che rende la dieta chetogenica un approccio promettente per la prevenzione del cancro. A causa di una riduzione dei livelli di glucosio nel sangue, la dieta chetogenica potrebbe influenzare contemporaneamente il metabolismo del glucosio e la segnalazione glucosio-dipendente nelle cellule tumorali. Inoltre, la carenza di glucosio porta a una soppressione del ciclo lattato/piruvato, che inibisce la neovascolarizzazione, l'attivazione del fattore di crescita epidermico vascolare indotto dall'ipossia e l'angiogenesi e causa la necrosi definitiva nelle cellule tumorali, in particolare per gli xenotrapianti di adenocarcinoma del colon.

Oltre agli studi preclinici, gli studi clinici hanno dimostrato gli effetti benefici della KD sulla terapia antitumorale. Uno studio condotto su pazienti affetti da cancro dell'ovaio e dell'endometrio ha riportato che la dieta chetogenica ha migliorato la salute fisica generale e aumentato l'energia nei pazienti senza chemioterapia. [135] Pertanto, la somministrazione di dieta chetogenica può essere un potenziale approccio per migliorare l'efficacia terapeutica della chemioterapia.

Nel loro insieme, la KD ha mostrato benefici nell'inibizione della crescita tumorale e una maggiore efficacia di molteplici terapie antitumorali in vari tipi di cancro, tra cui il glioblastoma, la prostata, il colon, il pancreas e il cancro del polmone. Questi meccanismi possono essere attribuiti ad una fonte limitata di glucosio e ad una ridotta infiammazione. Tuttavia, l'efficacia della KD potrebbe essere influenzata dal tipo di cancro, dal sottotipo, dalle caratteristiche genetiche o dalla sindrome associata al tumore. Gli studi futuri dovrebbero concentrarsi su studi più molecolari e su RCT con disegni di studio eterogenei e campioni di grandi dimensioni al fine di chiarire i meccanismi della KD nella terapia del tumore e valutare l'applicazione della KD in ambito clinico.

#### 4.2.3. Dieta vegetariana/vegana

La dieta vegetariana, definita come un profilo dietetico caratterizzato dall'astensione dal consumo di carne e prodotti a base di carne, pollame, frutti di mare e carne di qualsiasi altro animale, sta conoscendo una notevole popolarità tra la popolazione generale.

Il vegetarianismo affonda le sue origini nel 3200 a.C., quando le antiche civiltà egiziane iniziarono ad adottare diete vegetariane basate sulla convinzione che l'astensione dal consumo di carne avrebbe facilitato la reincarnazione [135]. In India, altra importante culla del vegetarianesimo, questa pratica

era anche associata al fatto che gli indù considerano sacre le mucche e sostengono i principi della nonviolenza [136]. Successivamente, anche i filosofi greci adottarono una dieta vegetariana, tra cui Pitagora fu una figura di spicco: per molti secoli, il vegetarianismo fu conosciuto come la dieta “pitagorica” [137,138]. Nell'era cristiana, il vegetarianismo perse la sua forza, guadagnando di nuovo una certa visibilità solo tra la fine del XVIII e l'inizio del XIX secolo, quando la teoria dell'evoluzione di Darwin sfidò la visione della Chiesa secondo cui gli animali non avevano un'anima e il loro unico scopo sulla Terra era quello di servire gli esseri umani [135,138]. Nel corso della storia, l'espansione del vegetarianismo è stata associata a religioni che predicano il rispetto per tutti gli esseri viventi e adottano principi di nonviolenza, come l'Induismo, il Giainismo, il Sikhismo, il Buddismo, il movimento Hare Krishna e la Chiesa avventista del settimo giorno. Inoltre, nel XX e XXI secolo, la scienza ha osservato numerosi benefici per la salute potenzialmente associati alla riduzione del consumo di carne. Tali benefici hanno rafforzato la pratica del vegetarianesimo in tutto il mondo e hanno attirato sempre più seguaci [137].

Attualmente, la prevalenza mondiale del vegetarianismo non è uniforme. L'Asia è il continente con la più alta prevalenza, con il 19% della popolazione che adotta questa pratica [139]. L'India, il singolo Paese con la più alta prevalenza al mondo (quasi il 40% della popolazione), contribuisce ai risultati del continente asiatico [140]. La prevalenza in Africa e nel Medio Oriente è di circa il 16%; e nell'America centrale e meridionale l'8%. La prevalenza più bassa del vegetarianismo si riscontra nel Nord America (circa il 6% della popolazione è vegetariana) e in Europa, dove il vegetarianismo è adottato solo dal 5% della popolazione.

Il vegetarianismo comprende diversi tipi di diete, classificate in base al loro grado di restrizione. Generalmente, per vegetarianismo si intende l'esclusione della carne dalla propria dieta, ma nell'ambito del vegetarianesimo si possono classificare anche altri modelli alimentari meno restrittivi. Questi includono, ad esempio, i flexitariani, che consumano carne sporadicamente, o anche una volta alla settimana; i pescatariani, che evitano tutta la carne, eccetto pesce e frutti di mare; e gli ovolattovegetariani, che bandiscono tutti i tipi di carne ma consumano prodotti di origine animale, come uova e latticini. Una dieta vegetariana rigorosa, invece, esclude tutti gli alimenti di origine animale. Il veganismo è un concetto più ampio, che implica l'adozione di una dieta vegetariana rigorosa, nonché l'esclusione di altri articoli di consumo realizzati con prodotti animali o che si basano sullo sfruttamento animale, come cosmetici e articoli di abbigliamento [141,142]. Per scopi didattici, una dieta vegetariana rigorosa viene spesso definita dieta vegana.

Diverse motivazioni possono portare ad adottare una dieta vegetariana [143-146]. Le preoccupazioni etiche sono le ragioni principali, basate sull'idea che la macellazione degli animali per il consumo umano sia moralmente inappropriata. Un'altra motivazione importante è la salute e i potenziali effetti benefici del vegetarianismo. Anche le religioni che incoraggiano l'astensione dal consumo di carne e le preoccupazioni sull'impatto ambientale della produzione di carne sono importanti motivazioni per l'adozione del vegetarianismo. [140,142]

I benefici per la salute della dieta vegetariana sono stati ampiamente riportati da studi trasversali e prospettici di coorte nel corso degli ultimi 50 anni, ma le incertezze dovute alle dimensioni limitate del campione di alcuni di questi studi e al fatto che alcuni ampi studi prospettici di coorte includevano particolari coorti di soggetti ancora rimanere.

Infatti, in generale, i vegetariani tendono ad essere più attenti agli aspetti legati alla salute, più magri e in migliore salute rispetto agli onnivori, ed è stato dimostrato che gruppi specifici non sono generalizzabili alla popolazione generale per la bassa prevalenza di fattori di rischio. Questi risultati potrebbero indicare la presenza di difetti nell'analisi dei possibili benefici per la salute della dieta vegetariana.

Ad oggi la dieta vegana, ovvero la totale esclusione di qualsiasi sostanza di derivazione animale, è un modello che sta suscitando un notevole interesse tra la popolazione generale. Pochi studi hanno riportato che la dieta vegana sembra essere salutare, ma non sono stati ottenuti dati conclusivi.

## Evidenze

Seguire una dieta vegetariana può portare a migliori risultati di salute e a un minor rischio di malattie non trasmissibili, che potrebbero influenzare positivamente il dominio fisico della qualità della vita. Una dieta nutrizionalmente adeguata è essenziale per raggiungere e mantenere una buona salute generale. Uno studio trasversale condotto con vegetariani in Brasile (n = 3319) ha osservato che i vegetariani hanno indicatori di qualità della dieta migliori rispetto alla popolazione brasiliana generale, secondo i parametri utilizzati in un sondaggio annuale nazionale condotto dal Ministero della Salute [148,149]. È stato osservato che una percentuale maggiore di vegetariani aveva un consumo giornaliero più adeguato di frutta e verdura [148] rispetto alla popolazione brasiliana generale (38,1% contro 23,1%), sulla base delle raccomandazioni dell'OMS (cinque porzioni al giorno) [150]. Inoltre tra i vegetariani è stato osservato un consumo settimanale regolare e inferiore di bibite analcoliche e succhi artificiali (3,9% contro 14,4%). Tra i diversi tipi di vegetariani, i vegani

hanno mostrato i risultati migliori. Le diete vegetariane, compreso il vegetarianesimo rigoroso (veganesimo), sono considerate sane e adeguate dal punto di vista nutrizionale e possono soddisfare i bisogni nutrizionali delle persone in tutte le fasi della vita, purché tali diete siano ben pianificate [147]. Inoltre, i benefici legati alla prevenzione e al migliore controllo delle malattie croniche tra i vegetariani sono già stati descritti e potrebbero anche portare a risultati positivi nella loro qualità di vita. È ben noto il ruolo del microbiota intestinale nella regolazione di numerose funzioni biologiche e nella prevenzione delle malattie croniche, così come il ruolo fondamentale della dieta nel microbiota e nella salute intestinale degli individui [151-153]. Un consumo eccessivo di proteine potrebbe alterare i modelli del microbiota intestinale stimolando la proliferazione di batteri capaci di fermentare gli aminoacidi. Tale fermentazione provoca la produzione di molecole responsabili dell'aumento della permeabilità intestinale, dell'infiammazione e persino del cancro [154]. L'assunzione di grassi saturi, presenti principalmente negli alimenti di origine animale, è un altro fattore che contribuisce ad aumentare l'infiammazione sistemica, possibilmente attraverso l'attivazione dei recettori Toll-like (TLR), che, una volta attivati, innescano una risposta immunitaria proinfiammatoria intestinale e sistemica [155]. L'attivazione dei TLR e la conseguente cascata infiammatoria comportano un aumento del rischio di disordini metabolici e malattie croniche, come cancro, resistenza all'insulina e malattie cardiovascolari [155]. Le diete vegetariane solitamente hanno un contenuto più elevato di carboidrati e fibre, oltre a livelli più bassi di proteine e grassi, in particolare grassi saturi. Gli studi che confrontano il microbiota di vegetariani e non vegetariani mostrano che una dieta a base vegetale può favorire la diversità e il profilo dei batteri che compongono il microbiota intestinale. Oltre alle differenze osservate nel microbiota, con un profilo batterico più favorevole, una dieta vegetariana (con un elevato consumo di cibi integrali, frutta e verdura) porta ad un aumento della produzione di metaboliti dalla fermentazione di prebiotici e sostanze fitochimiche da parte di questi batteri, che hanno inoltre un effetto positivo sulla salute dell'ospite, sia a livello intestinale che sistemico, contribuendo alla prevenzione delle malattie croniche [156]. Tra le malattie croniche, le malattie cardiovascolari rappresentano il 43,6% dei decessi in tutto il mondo [157]. Risultati positivi nel controllo dei fattori di rischio di malattie cardiovascolari sono stati osservati in studi clinici che hanno promosso cambiamenti nello stile di vita, inclusa l'adozione di diete vegetariane, vegane e a base vegetale [158-161]. Una revisione degli studi osservazionali condotta nel 2018 ha valutato i fattori di rischio cardiovascolare nei vegani. Nella maggior parte dei paesi, le diete vegetariane erano associate a un minore apporto di energia e grassi saturi e a un migliore profilo cardiovascolare (peso corporeo inferiore, livelli di colesterolo LDL, pressione sanguigna, glucosio a digiuno e trigliceridi) [162].

Uno studio di revisione del 2019 condotto dal Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) dell'Associazione europea per lo studio del diabete (EASD) ha associato i modelli alimentari vegetariani con una riduzione del 28% dell'incidenza di malattia coronarica e un calo del 22% dell'incidenza di malattie coronariche. Questo studio ha raccolto dati da revisioni sistematiche con meta-analisi che correlavano diversi modelli dietetici e risultati cardiometabolici nei pazienti diabetici [163]. Seguire una dieta vegetariana equilibrata può ridurre l'infiammazione sistemica e il rischio di diabete, due fattori strettamente legati all'insorgenza e alla progressione delle malattie cardiovascolari [164]. Il consumo di carboidrati raffinati, grassi saturi, carni lavorate e bevande zuccherate aumenta il rischio di diabete di tipo 2, soprattutto se combinato con un basso consumo di fibre alimentari. Una dieta ipocalorica a base vegetale, invece, ha un effetto protettivo [165]. La prevalenza del diabete tra i vegetariani è da 1,6 a 2 volte inferiore rispetto a quella tra gli onnivori [166]. In uno studio controllato di 24 settimane con diabetici, gli individui che seguivano una dieta vegetariana hanno mostrato una maggiore perdita di peso (6,2 kg contro 3,2 kg, in media), una migliore sensibilità all'insulina (30% contro 20%), una maggiore riduzione del grasso viscerale e dei farmaci, oltre a un migliore profilo ormonale (aumento di adiponectina e riduzione di leptina) e migliori livelli di antiossidanti, rispetto a chi segue una dieta standard per il controllo del diabete [167].

Una dieta vegetariana può apportare benefici anche nella prevenzione del cancro. Oltre ai migliori risultati di controllo del peso dei vegetariani [168], che possono essere considerati un fattore protettivo contro il cancro [169], il loro maggiore consumo di fibre alimentari potrebbe avere effetti protettivi dovuti alla modulazione del microbiota intestinale. Inoltre, come descritto in precedenza, un consumo eccessivo di proteine può portare ad un aumento della produzione di metaboliti infiammatori da parte del microbiota intestinale [154], e il consumo di grassi saturi (presenti principalmente negli alimenti di origine animale) è in grado di attivare i recettori Toll-like. Ciò stimola la produzione di citochine proinfiammatorie [155] e tutti questi fattori insieme possono creare un ambiente favorevole al cancro.

## CAPITOLO 5

### 5.1. Alimentazione per la Prevenzione del Cancro

#### 5.1.1. Dieta Mediterranea.

La dieta mediterranea è considerata uno dei modelli alimentari più salutari a livello mondiale grazie ad una combinazione di alimenti ricchi principalmente di antiossidanti e nutrienti antinfiammatori. Molti studi hanno dimostrato una relazione forte e inversa tra un elevato livello di aderenza alla dieta mediterranea e alcune malattie croniche come malattie cardiovascolari, diabete e il cancro. Considerati i suoi effetti protettivi nel ridurre i processi ossidativi e infiammatori a carico delle cellule ed evitare danni al DNA, la proliferazione cellulare e loro sopravvivenza, angiogenesi, infiammazione e metastasi, la dieta mediterranea è considerata un metodo potente e gestibile per combattere l'incidenza del cancro.

##### 5.1.1.1. Primo Studio

Lo studio " Adherence to the Mediterranean diet and risk of gastric cancer: a systematic review and dose–response meta-analysis" [172] è una meta-analisi che ha esaminato l'associazione tra l'aderenza alla dieta mediterranea e il rischio di cancro gastrico.

Metodologia. I ricercatori hanno condotto una meta-analisi di 11 studi osservazionali che includevano un totale di 1.366.318 partecipanti. La Figura 1 indica il processo di selezione degli studi. La ricerca iniziale ha prodotto 348 potenziali articoli, di cui 52 duplicati. Dei restanti 296 articoli, sono stati esclusi 225 articoli sulla base dei titoli e/o degli abstract; 42 articoli sulla base di studi irrilevanti. Quindi, dopo aver letto le versioni full-text dei restanti 29 articoli, 18 articoli sono stati esclusi per i seguenti motivi: 7 erano revisioni sistematiche o meta-analisi, 4 non valutavano il rischio di cancro gastrico; 2 erano abstract di conferenze; 1 ha riportato gli stessi partecipanti; 4 non hanno menzionato il punteggio della dieta mediterranea. Infine, 11 studi hanno soddisfatto i criteri di ammissibilità e sono stati inclusi in questa meta-analisi.

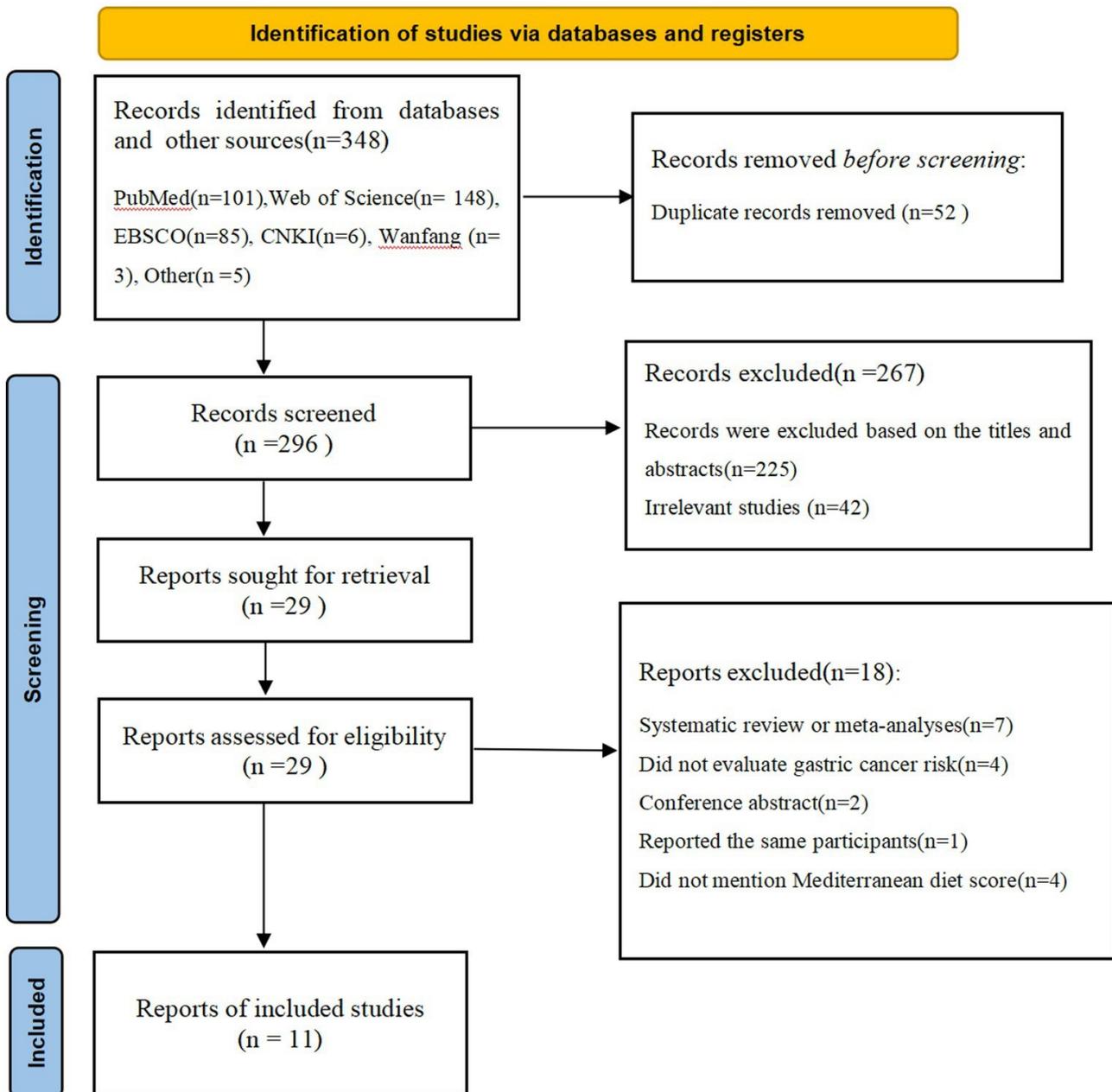


Figura 31. Diagramma di flusso del processo di selezione degli studi. Zhu Q et al., 2023.

Sono stati inclusi undici articoli comprendenti 5.708 casi di cancro gastrico e 1.366.318 partecipanti per valutare il legame tra l'adesione alla dieta mediterranea e il rischio di cancro gastrico. La Figura 2 ha mostrato l'evidenza di una diminuzione del rischio di cancro gastrico nelle categorie più alte rispetto a quelle più basse della dieta mediterranea (RR = 0,71; IC 95%: 0,59–0,84,  $p < 0,001$ ). C'era evidenza di una sostanziale eterogeneità tra gli studi ( $I^2 = 79,7\%$ ,  $p < 0,001$ ), e pertanto l'effetto è stato valutato utilizzando il modello a effetti casuali.

Risultati. La massima aderenza alla dieta mediterranea era associata a una riduzione del 29% del rischio di cancro gastrico (RR: 0,71; IC 95%: 0,59–0,84,  $p < 0,001$ ). Inoltre, l'analisi lineare dose-risposta ha mostrato che ogni incremento di 1 punteggio nel punteggio della dieta mediterranea era associato a un rischio inferiore del 5% di cancro gastrico (RR: 0,95; IC 95%: 0,94–0,96,  $p < 0,001$ ). L'analisi stratificata ha mostrato un'associazione significativa tra l'adesione alla dieta mediterranea e il rischio di cancro gastrico negli studi caso-controllo (RR = 0,44; IC 95%: 0,32–0,61,  $p < 0,001$ ), e un'associazione marginalmente significativa negli studi prospettici di coorte (RR = 0,88; IC al 95%: 0,79–0,98,  $p = 0,024$ ), rispettivamente. Allo stesso tempo, un'associazione più significativa tra dieta mediterranea e riduzione del rischio di cancro gastrico è stata osservata in altri paesi (RR = 0,28; 95%CI: 0,16–0,49,  $p < 0,001$ ) rispetto ai paesi occidentali (RR = 0,75; 95 %IC:0,64–0,88,  $p = 0,001$ ).

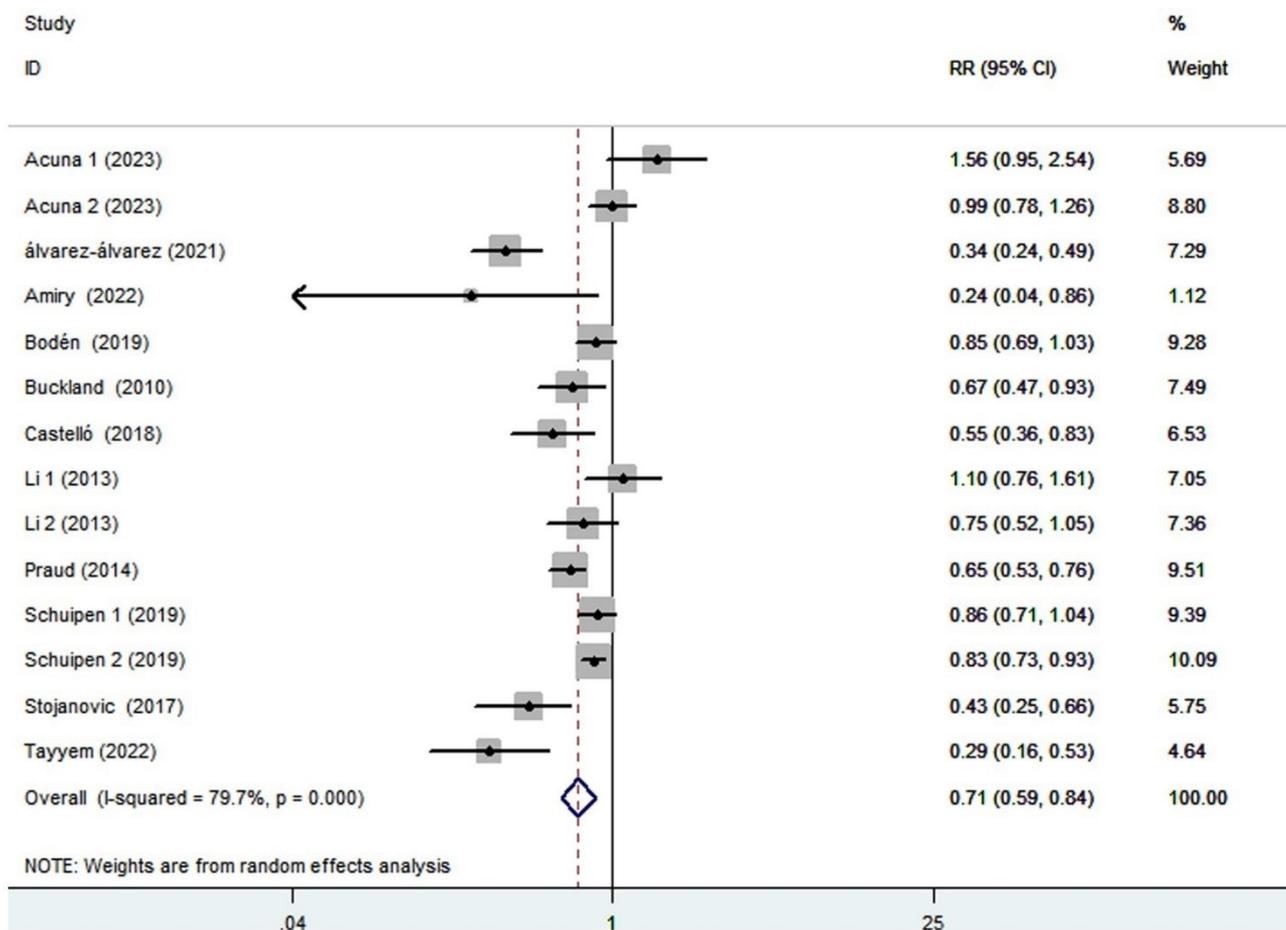


Figura 32. Forest plot dell'associazione tra aderenza alla dieta mediterranea e rischio di cancro gastrico. Zhu Q et al., 2023.

Questo studio fornisce prove convincenti che l'aderenza alla dieta mediterranea può essere un fattore protettivo contro lo sviluppo del cancro gastrico. Gli effetti benefici sembrano essere gradualmente, con

un rischio di cancro sempre più basso all'aumentare dell'aderenza alla dieta. È importante sottolineare che si tratta di uno studio osservazionale, quindi non può dimostrare un rapporto di causa-effetto diretto. Tuttavia, i risultati supportano l'ipotesi che la dieta mediterranea, ricca di frutta, verdura, cereali integrali, pesce e grassi sani, possa avere un ruolo nella prevenzione del cancro gastrico.

Limiti. Lo studio si basa su dati osservazionali, quindi non è possibile stabilire un nesso causale diretto. Gli studi inclusi nella metanalisi presentano differenze metodologiche che potrebbero introdurre bias. Sono necessari ulteriori studi per confermare i risultati e identificare i meccanismi specifici attraverso cui la dieta mediterranea potrebbe proteggere dal cancro gastrico.

Conclusioni. Questo studio fornisce solide evidenze a sostegno dell'associazione tra aderenza alla dieta mediterranea e riduzione del rischio di cancro gastrico. Sebbene siano necessari ulteriori studi per confermare i risultati e comprenderne i meccanismi, questi risultati supportano l'adozione di un'alimentazione sana e bilanciata in linea con la dieta mediterranea come potenziale strategia per la prevenzione del cancro.

#### 5.1.1.2. Secondo Studio

Lo studio "Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Pancreatic Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis" [173] ha esaminato l'associazione tra l'aderenza alla dieta mediterranea e il rischio di cancro al pancreas. La dieta mediterranea è ricca di frutta, verdura, cereali integrali, legumi e pesce, e ha dimostrato di avere numerosi benefici per la salute, tra cui la riduzione del rischio di malattie cardiovascolari e diabete.

Metodologia. La rendicontazione del processo e dei risultati è stata condotta sulla base delle linee guida Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020 (PRISMA). La ricerca elettronica strutturata è stata condotta consultando tre diversi database: PubMed/MEDLINE, Excerpta Medica Database (EMBASE) e Scopus. Sono stati recuperati un totale di 245 articoli, di cui 36 da PubMed/Medline, 125 da EMBASE e 84 da Scopus. Al termine del processo di screening, nell'attuale revisione sistematica sono stati inclusi un totale di otto articoli. La stragrande maggioranza degli studi erano studi di coorte (n = 6) con una media di 15,6 anni di follow-up. I restanti due erano studi caso-controllo.

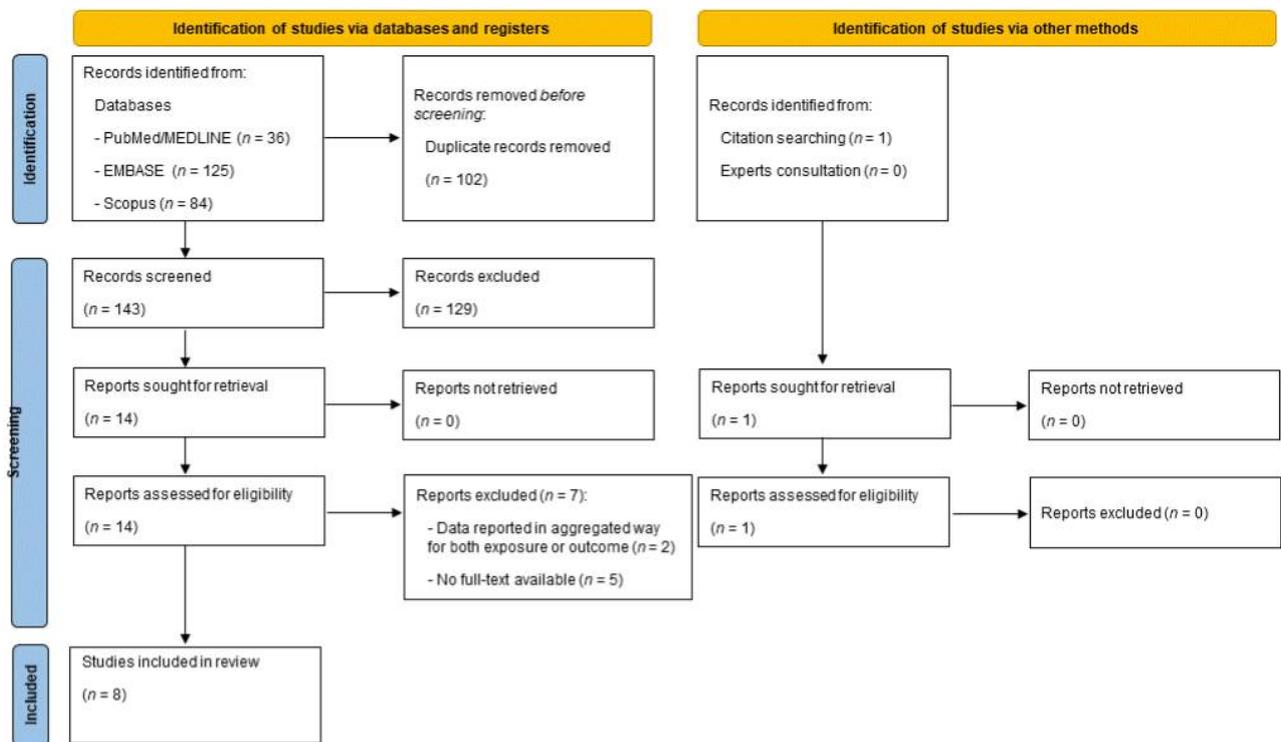


Figure 33. PRISMA flow diagram reporting the selection process. Nucci D et al., 2023

Risultati. L'ES aggregato era 0,78 [(IC 95% = 0,68–0,90), valore p = 0,001] sulla base di 1.301.320 partecipanti (figura 2a) con moderata eterogeneità statistica ( $I^2 = 65,48$ , valore p = 0,003). La potenziale distorsione della pubblicazione è stata rilevata mediante valutazione visiva del diagramma a imbuto (figura 2b) e confermato dal test di regressione lineare di Egger (intercetta  $-1,24$ , valore p = 0,331).

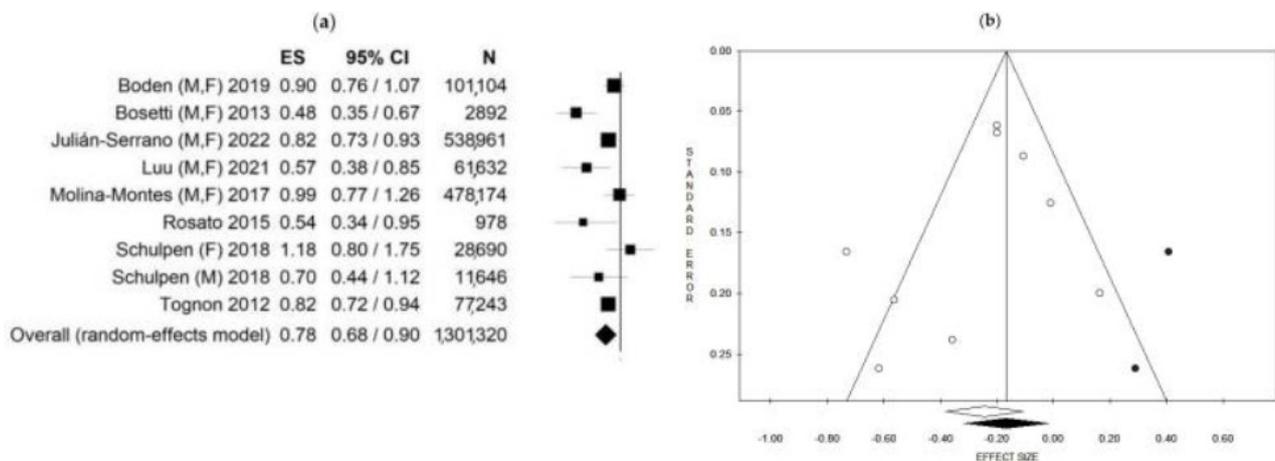


Figura 34. Forest plot (a) e Funnel plot (b) utilizzando il modello a effetti casuali dell'analisi principale. Nucci D et al., 2023

Interpretazione. Lo studio fornisce evidenze moderate a favore di un possibile ruolo protettivo della dieta mediterranea contro il cancro al pancreas. Seguire più fedelmente i principi della dieta mediterranea sembrerebbe ridurre il rischio di sviluppare la malattia di circa un quinto. È importante sottolineare che si tratta di uno studio osservazionale, non di un esperimento controllato, quindi non può dimostrare un rapporto di causa-effetto diretto. Tuttavia, i risultati supportano l'ipotesi che la dieta mediterranea, ricca di frutta, verdura, cereali integrali, pesce e grassi monoinsaturi, possa avere proprietà benefiche nella prevenzione di questo tipo di cancro.

Limiti. Il numero di studi analizzati, seppur consistente, rimane limitato rispetto ad altre metanalisi. Gli studi inclusi presentano differenze metodologiche che potrebbero introdurre bias. Non è possibile escludere completamente che altri fattori non considerati abbiano influenzato i risultati.

Conclusioni. Questo studio suggerisce che seguire la dieta mediterranea potrebbe essere una strategia utile per ridurre il rischio di cancro al pancreas. Sono necessarie ulteriori ricerche per confermare definitivamente questa associazione e comprenderne i meccanismi precisi. Tuttavia, in considerazione dei benefici noti per la salute generale associati alla dieta mediterranea, seguirla rappresenta comunque una scelta alimentare positiva.

#### 5.1.1.3. Terzo Studio.

Lo Studio “Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis” [174] è uno studio pubblicato a settembre 2017. Analizza la relazione tra l'aderenza alla dieta mediterranea e il rischio di sviluppare diversi tipi di cancro. Si tratta di una metanalisi aggiornata, ovvero integra i risultati di studi precedenti con quelli più recenti, offrendo una visione più completa e attuale.

Metodologia. Il processo di revisione aggiornato ha mostrato 27 studi che non erano stati inclusi nella precedente meta-analisi (numero totale di studi valutati: 83 studi). Nel presente aggiornamento è stata inclusa una popolazione complessiva di 2.130.753 soggetti. Studi di coorte e studi caso-controllo che indagano l'associazione tra la dieta mediterranea e rischio di mortalità per cancro e tipi di cancro nella popolazione generale; la mortalità per cancro e la recidiva di cancro tra i sopravvissuti al cancro sono state incluse in questo aggiornamento. Da ciascuno studio sono stati estratti i seguenti dati: nome del primo autore, paese, nome dello studio, disegno dello studio, risultato, dimensione della popolazione, follow-up, età all'ingresso, sesso, componenti del punteggio, intervallo di punteggio, fattori di aggiustamento e stime di rischio (Hazard ratio (HR), Risk ratio (RR) o Odds ratio (OR) più aggiustati

confrontando la categoria di aderenza più alta con quella più bassa) con i corrispondenti IC al 95%. L'eterogeneità è stata stimata mediante il test Cochrane Q insieme alla statistica  $I^2$ . Un valore  $I^2 > 50\%$  indica una sostanziale eterogeneità tra gli studi. Nel loro insieme, 83 studi sono stati inclusi nel presente aggiornamento della revisione sistematica: 27 studi aggiuntivi (due studi randomizzati, 16 studi di e nove studi caso-controllo) che non erano stati inclusi nelle precedenti meta-analisi. Complessivamente, due studi randomizzati, comprendenti 4.887 soggetti; 51 studi di coorte comprendenti 2.025.303 soggetti (casi di incidenza; vie biliari: 163; vescica: 1804; mammella: 18.782; colon-retto: 15.108; endometrio: 1.392; esofageo: 848; cistifellea: 77; gastrico: 1382; testa e collo: 1868; fegato : 509; pancreatico: 865; prostata: 29.806; ovarico: 696; respiratorio: 9875); e 30 studi caso-controllo con 100.563 soggetti hanno raggiunto gli obiettivi e sono stati inclusi nella meta-analisi aggiornata. Nel presente aggiornamento è stata inclusa una popolazione complessiva di 2.130.753 soggetti.

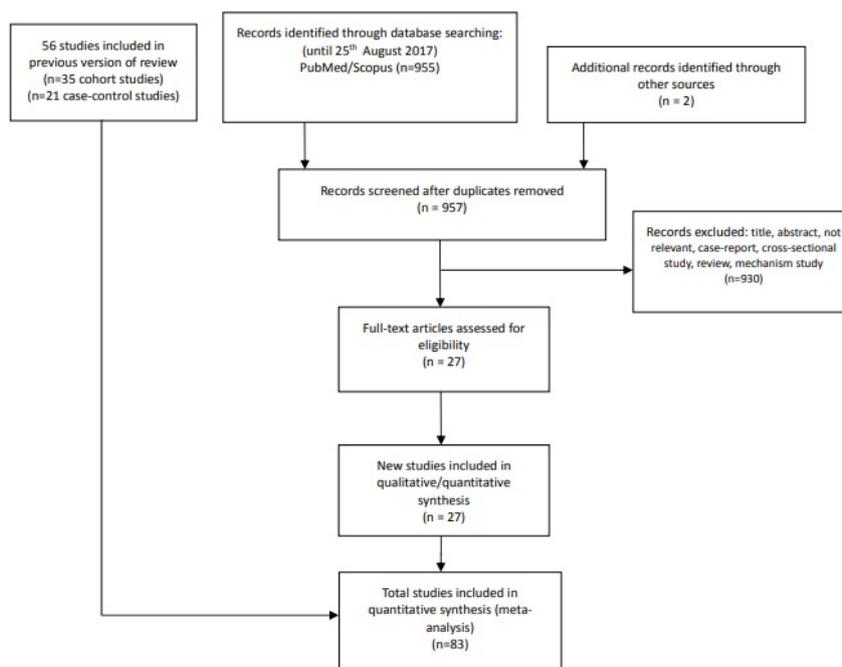


Figura 35. Diagramma di flusso aggiornato per il processo di selezione degli articoli di meta-analisi. Schwingshackl L et al., 2017

Risultati principali. Lo studio ha incluso 22 studi con un totale di oltre 1.1 milioni di partecipanti.

La documentazione dei diversi esiti clinici ha dimostrato che il rischio complessivo di mortalità per cancro, valutato in 14 coorti e in un RCT utilizzando un modello a effetti casuali, vedeva una relazione inversa tra elevata aderenza alla dieta mediterranea e rischio di mortalità complessiva per cancro

(coorte RR : 0,86, intervallo di confidenza (CI) al 95% da 0,81 a 0,91;  $I^2 = 81\%$ ;  $n = 15$  studi) ma non tra un RCT (RR RCT : 0,75, IC 95% da 0,17 a 3,33,  $I^2 = NA$ ). Nel complesso, quindi, l'analisi ha mostrato che una maggiore aderenza alla dieta mediterranea è associata a una riduzione del rischio di morte per cancro in generale. Effetti benefici specifici sono stati osservati per la riduzione del rischio di cancro colon-rettale, polmonare, gastrico e della mammella.

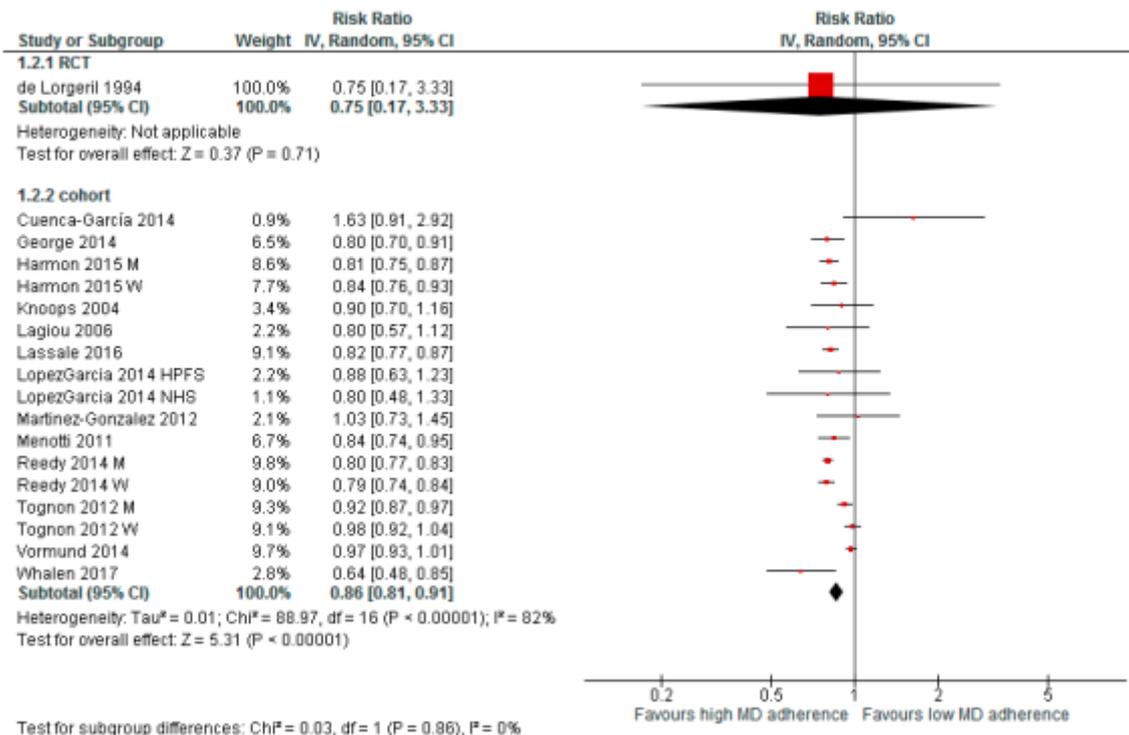


Figura 36: Forest plot che mostra il rapporto di rischio (RR) aggregato con IC al 95% per il rischio di mortalità per cancro per un RCT e quattordici studi di coorte. Schwingshackl L et al., 2017.

Interpretazione. Lo studio fornisce evidenze convincenti a sostegno dell'effetto protettivo della dieta mediterranea contro diversi tipi di cancro. Seguire maggiormente i principi di questa dieta sembra ridurre il rischio di morte per cancro e l'incidenza di alcuni tipi specifici. È importante sottolineare che lo studio è osservazionale, quindi non può dimostrare un nesso causale diretto. Tuttavia, i risultati supportano l'ipotesi che la dieta mediterranea, ricca di frutta, verdura, cereali integrali, pesce e grassi sani, possa avere proprietà antitumorali.

Limiti. Le differenze metodologiche tra gli studi inclusi potrebbero introdurre bias. È difficile escludere completamente l'influenza di altri fattori di rischio. I meccanismi precisi attraverso cui la dieta mediterranea agisce contro il cancro non sono del tutto compresi.

Conclusioni. Questo studio conferma il ruolo potenzialmente protettivo della dieta mediterranea nella prevenzione del cancro. Sebbene siano necessarie ulteriori ricerche per comprenderne appieno i meccanismi d'azione, l'adozione di questa dieta rappresenta una strategia alimentare sana e potrebbe contribuire alla riduzione del rischio di sviluppare diverse tipologie di cancro.

### 5.1.2. Dieta Vegetariana/Vegana

Il cancro è una delle principali patologie in tutto il mondo e una causa comune di morte sia negli uomini che nelle donne [175]. Tra i tumori più frequenti e mortali, il cancro del colon-retto, il cancro al seno nelle donne e il cancro alla prostata negli uomini sono i più rappresentativi [175]. Le conoscenze attuali suggeriscono che i fattori ambientali estrinseci sono i principali contributori alla carcinogenesi e, tra questi, la dieta potrebbe svolgere un ruolo chiave nel modificare il rischio di cancro [176]. I composti che caratterizzano il contenuto della dieta possono potenzialmente esercitare un'azione protettiva e avversa verso il rischio di cancro come risultato di effetti diretti e indiretti [177]. I modelli dietetici a base vegetale ricchi di frutta e verdura sono ricchi di fibre [178], composti antiossidanti e acidi grassi sani, sia acidi grassi monoinsaturi che acidi grassi polinsaturi (PUFA), che sono associati a un ridotto rischio di cancro [179,180]. Al contrario, le diete caratterizzate da cibi grassi trasformati, bevande alcoliche e dolci, ricchi di acidi grassi trans, alcol e carboidrati raffinati, sono state correlate ad un aumento del rischio di cancro, principalmente ma non limitato ai tumori del tratto digestivo [181-183]. La dieta vegetariana e la sua “restrizione” vegana hanno evidenziato in diversi studi la capacità di prevenire alcune delle malattie croniche non trasmissibili, compreso il cancro.

#### 5.1.2.1 Primo Studio

Sasanfar et al. [184] hanno esaminato la relazione tra il consumo di una dieta a base vegetale e il rischio di cancro al seno in 412 partecipanti con diagnosi di cancro al seno e 456 controlli. I dati dietetici sono stati raccolti utilizzando un questionario validato sulla frequenza alimentare composto da 168 voci. Le diete sono state raggruppate nelle classificazioni di una dieta sana a base vegetale,

una dieta malsana a base vegetale e una dieta complessiva a base vegetale. Hanno trovato un'associazione tra la riduzione del rischio di cancro al seno e il consumo di una dieta sana a base vegetale ( $p < 0,002$ ); in particolare, i partecipanti che hanno consumato il quartile più alto della dieta sana a base vegetale erano associati al rischio più basso di cancro al seno. Questi risultati sono stati mantenuti sia nelle donne in pre-menopausa che in quelle post-menopausa. I ricercatori hanno concluso che il consumo di una dieta a base vegetale, in particolare una dieta sana a base vegetale, potrebbe ridurre significativamente le probabilità di cancro al seno.

#### 5.1.2.2. Secondo Studio

Liu et al. [185] hanno condotto uno studio longitudinale su 88.770 donne e 48.197 uomini, con follow-up ogni quattro anni dal 1980 al 2012, utilizzando un questionario sulla frequenza alimentare per monitorare la qualità della dieta a base vegetale consumata e lo sviluppo del carcinoma epatocellulare. Durante il periodo di monitoraggio, 156 partecipanti hanno sviluppato carcinomi epatocellulari. È stato osservato che le diete a base vegetale hanno una relazione inversa con il rischio di carcinoma epatocellulare ( $p < 0,03$ ). La sostituzione di carboidrati e cereali raffinati con grassi vegetali all'interno delle linee guida dietetiche a base vegetale ha ridotto ulteriormente il rischio di cancro epatocellulare ( $p < 0,001$ ). È stato osservato che i partecipanti senza diabete mellito di tipo 2 che mantenevano una dieta di qualità a base vegetale avevano un'incidenza inferiore di carcinoma epatocellulare ( $p < 0,049$ ). Gli autori hanno concluso che il consumo di una dieta a base vegetale potrebbe portare a un'ulteriore riduzione dei fattori di rischio rispetto alle diete a base animale. Inoltre, i ricercatori hanno notato che le sostituzioni all'interno della dieta a base vegetale potrebbero aumentare il suo impatto sul carico del cancro.

#### 5.1.2.3. Terzo Studio

Lo studio è stato pubblicato nel 2017 da Dinu et al. [186] e analizza l'associazione tra diete vegetariane e vegane e diversi esiti di salute, utilizzando una metanalisi di studi osservazionali. Lo scopo di questo studio era di chiarire l'associazione tra diete vegetariane e vegane, fattori di rischio per malattie croniche, rischio di mortalità per tutte le cause, incidenza e mortalità per malattie cardiovascolari, cancro totale e tipo specifico di cancro (colon-retto, seno, prostata e polmone), attraverso meta-analisi.

Metodo. È stata condotta una ricerca completa su Medline, EMBASE, Scopus, The Cochrane Library e Google Scholar. Sono stati inclusi 86 studi trasversali e 10 studi prospettici di coorte.

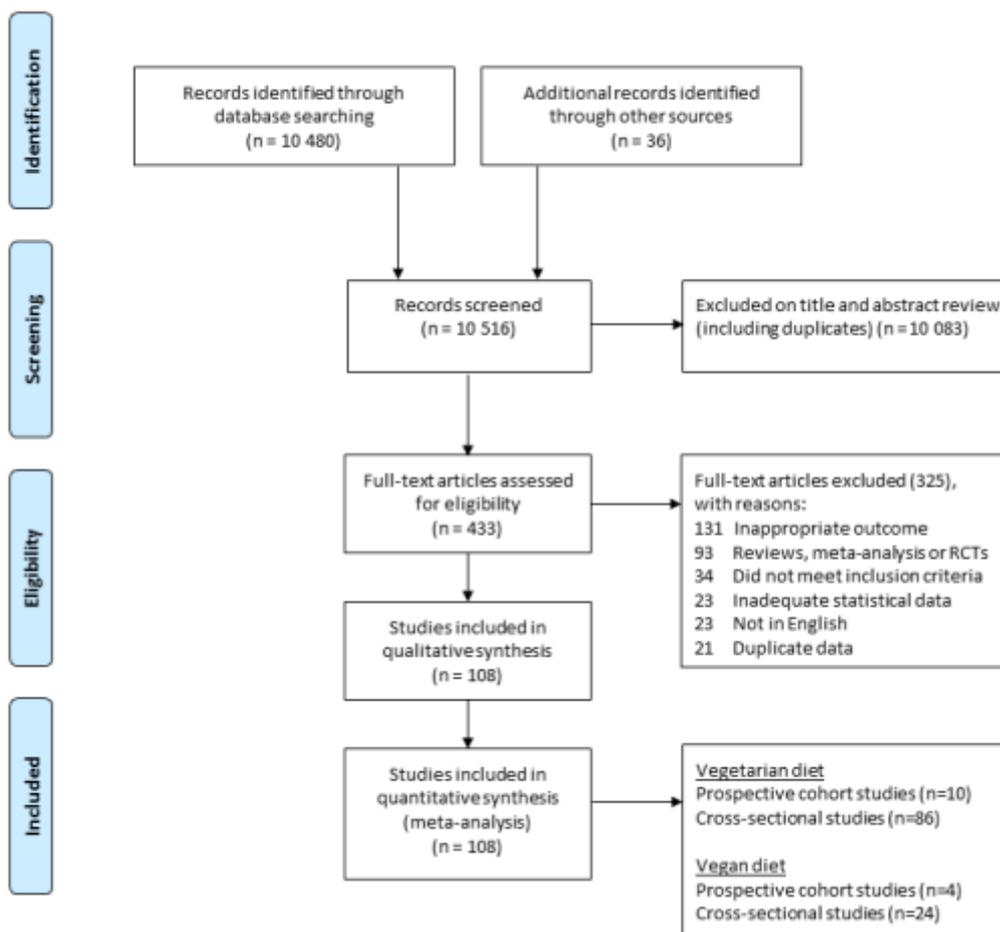


Figura 37. Diagramma di flusso PRISMA per la strategia di ricerca. Dinu M et al., 2017

L'analisi complessiva degli studi trasversali ha riportato livelli significativamente ridotti di indice di massa corporea (BMI), colesterolo totale, colesterolo LDL e livelli di glucosio nei vegetariani e nei vegani rispetto agli onnivori.

Per quanto riguarda gli studi prospettici di coorte, l'analisi ha mostrato una significativa riduzione del rischio di incidenza e/o mortalità per cardiopatia ischemica (RR 0,75; 95% CI, da 0,68 a 0,82) e di incidenza di cancro totale (RR 0,92; 95% CI da 0,87 a 0,98), ma non del totale delle malattie cardiovascolari e cerebrovascolari, della mortalità per tutte le cause e della mortalità per cancro. Nessuna associazione significativa è stata evidenziata quando sono stati analizzati tipi specifici di cancro. L'analisi condotta tra i vegani ha riportato un'associazione significativa con il rischio di incidenza di cancro totale (RR 0,85; IC 95%, da 0,75 a 0,95), nonostante ottenuta solo in un numero limitato di studi.

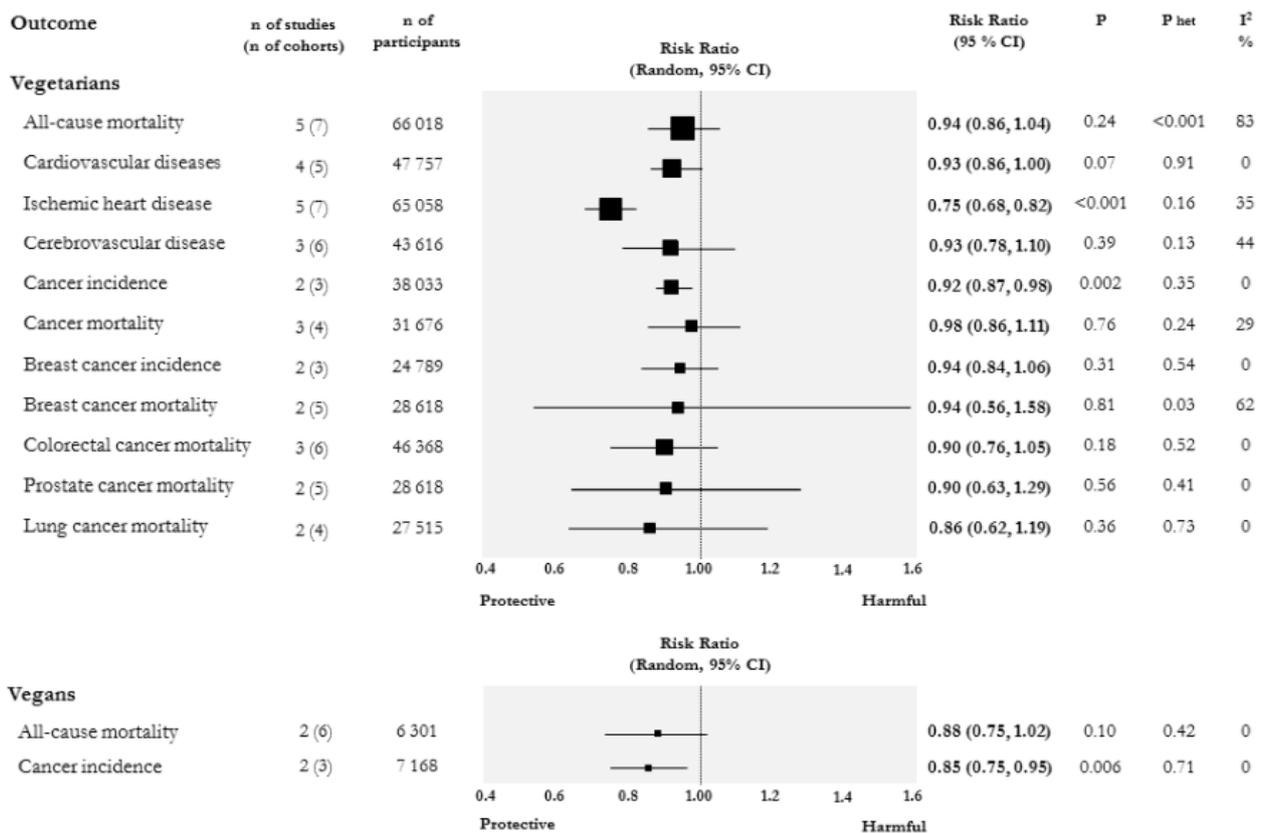


Figura 38. Riepilogo del Forrest plot della mortalità per tutte le cause, dell'incidenza e della mortalità per malattie cardio-cerebrovascolari, del cancro totale e del tipo specifico di cancro. Dinu M et al., 2017

Questa meta-analisi completa riporta un effetto protettivo significativo di una dieta vegetariana rispetto all'incidenza e/o alla mortalità per cardiopatia ischemica (-25%) e all'incidenza per cancro totale (-8%). La dieta vegana ha conferito una significativa riduzione del rischio (-15%) di incidenza di cancro totale. Rispetto alle diete onnivore, i risultati suggeriscono un potenziale ruolo protettivo di queste alimentazioni per ridurre il rischio di malattie cardiovascolari, alcuni tipi di cancro, diabete di tipo 2 e obesità.

Limiti. Si tratta di uno studio osservazionale, non può dimostrare causalità diretta tra alimentazione e salute. Gli studi inclusi presentano differenze metodologiche che potrebbero introdurre bias. Non è possibile escludere completamente l'influenza di altri fattori di rischio non considerati.

Conclusioni. Questo studio offre interessanti spunti che suggeriscono possibili benefici per la salute derivanti da diete vegetariane e vegane. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per confermare definitivamente queste associazioni e comprenderne i meccanismi sottostanti.

## 5.2. Alimentazione nella Fase di Trattamento del Cancro

### 5.2.1. Dieta Chetogenica

Il potenziale effetto antitumorale della dieta chetogenica è stato investigato e dimostrato in alcuni studi in vitro. Questi studi hanno rivelato che le linee cellulari tumorali (glioma, mammella e colon) non sono in grado di utilizzare chetoni come fonte di energia alimentare quando sono affamate di glucosio, con conseguente diminuzione della glicolisi e della proliferazione del tumore [187-189]. Inoltre, numerosi studi sui topi hanno supportato gli effetti antitumorali della dieta chetogenica in vari tipi di cancro, tra cui cervello [190], prostata [191-195], seno [196], polmone [197], tumori gastrici [198] e del colon [199] e la capacità di inibire la progressione del tumore e prolungare la sopravvivenza nei topi con cancro metastatico [200].

Secondo i ricercatori guidati da Tobias Janowitz, scienziato del Cold Spring Harbor Laboratory e del Northwell Health Cancer Institute di New Hyde Park, nello stato di New York, “il cancro è, sotto molti aspetti, una malattia metabolica: il tumore causa infatti numerosi cambiamenti metabolici che influenzano l’assorbimento e l’utilizzo dei nutrienti, tanto da indurre, nelle fasi avanzate della malattia, la cachessia” [201]. La cachessia è un progressivo indebolimento dell’organismo, caratterizzato da perdita di peso e massa muscolare, ed è associata a esiti peggiori della malattia. Secondo i ricercatori, la dieta chetogenica, ricca di grassi e povera di carboidrati, colpisce la dipendenza delle cellule tumorali dallo zucchero riducendo l’inflammatione e rallentando la crescita tumorale, ma in alcuni tumori causa cachessia.

#### 5.2.1.1. Primo Studio.

Khodabakhshi et al. [202] hanno valutato un totale di 80 pazienti, 40 pazienti con cancro al seno sottoposti a chemioterapia e 40 controlli, in uno studio clinico randomizzato per analizzare l’impatto della dieta chetogenica come terapia di supporto somministrata per 90 giorni. I pazienti sottoposti a trattamento con chemioterapia sono stati assegnati in modo casuale al gruppo KD, ovvero che seguivano una dieta chetogenica, o al gruppo di controllo. In concomitanza con il ricovero, a metà percorso e dopo 12 settimane, sono stati raccolti campioni di sangue a digiuno per la valutazione di insulina, IGF-1, CEA, CA15-3, VES, CRP, IL-10 e TNF- $\alpha$ . L’ecografia per i pazienti con malattia localmente avanzata e le scansioni TC o MRI per i pazienti con malattia metastatica sono state eseguite al momento del ricovero e dopo 12 settimane. Al termine della chemioterapia, i pazienti con

malattia localmente avanzata sono stati sottoposti a intervento chirurgico ed è stato ricalcolato lo stadio. Anche i pazienti con metastasi sono stati valutati per il tasso di risposta.

È stato determinato che il gruppo sottoposto a dieta chetogenica (KD) ha ridotto significativamente le dimensioni del tumore di 27 mm rispetto a 6 mm e la stadiazione del cancro, riferendosi al cambiamento delle dimensioni e della posizione del tumore ( $p < 0,01$ ). Inoltre, è stato riscontrato che i marcatori infiammatori cruciali di TNF-alfa ( $p < 0,001$ ), insulina ( $p < 0,002$ ) e IGF-1 ( $p = 0,02$ ) erano diminuiti in modo significativo mentre IL-10 era aumentato ( $p < 0,001$ ). Questi risultati sono preziosi poiché la sottoregolazione di TNF-alfa, insulina e IGF-1 limita l'angiogenesi del tumore, mentre la sovraregolazione di IL-10 amplifica gli effetti antitumorali. Gli autori hanno concluso che la dieta chetogenica potrebbe essere una terapia benefica per i pazienti in chemioterapia poiché la dieta riduce i marcatori infiammatori, i marcatori tumorali, i fattori di crescita, le dimensioni del tumore e lo stadio del tumore.

#### 5.2.1.2. Secondo Studio

Khodabakhshi et al. [203] hanno arruolato 60 pazienti con cancro al seno e hanno assegnato 30 pazienti al gruppo di sola chemioterapia e gli altri 30 pazienti al gruppo con dieta chetogenica e chemioterapia, il tutto per una durata di 3 mesi. La dieta chetogenica è stata somministrata per 90 giorni e monitorata con il database di riferimento standard USDA. Il tasso di sopravvivenza globale nel gruppo chemioterapia sottoposto a dieta chetogenica è risultato significativamente aumentato rispetto al gruppo trattato con sola chemioterapia ( $p < 0,04$ ). È stato riscontrato un aumento dei chetoni nel sangue e una riduzione della glicemia a digiuno, entrambi importanti mediatori per limitare la crescita del tumore con l'introduzione della dieta ( $p < 0,001$ ). Inoltre, l'associazione chemioterapia e dieta chetogenica ha ridotto positivamente il profilo lipidico e i marcatori renali ed epatici nei pazienti. Gli autori hanno concluso la potenziale efficacia della dieta chetogenica come trattamento neoadiuvante per i pazienti con cancro al seno.

#### 5.2.1.3. Terzo Studio

Furukawa et al. [204] hanno condotto uno studio longitudinale su 10 pazienti con diagnosi di cancro del colon in stadio IV per valutare l'alterazione dell'efficacia del trattamento chemioterapico con l'aggiunta della dieta chetogenica come terapia aggiuntiva. I pazienti sono stati divisi in tre gruppi: il gruppo responsivo alla chemioterapia e sottoposto a dieta chetogenica, il gruppo non responsivo alla chemioterapia e sottoposto alla dieta chetogenica e il gruppo esclusivamente sottoposto alla

chemioterapia. La chemioterapia è stata somministrata in combinazione con una dieta chetogenica modificata con trigliceridi a catena media (MCT) con un rapporto di 1,4:1 in 10 pazienti. I ricercatori hanno scoperto che i pazienti nel gruppo chetogenica-chemioterapia avevano un tasso di risposta alla terapia del 60% e un tasso di controllo della malattia del 70%. Non è stato riscontrato alcun miglioramento complessivo nei tassi di sopravvivenza; tuttavia, i periodi di sopravvivenza dei soggetti del gruppo reattivo alla chemioterapia-chemioterapia erano più lunghi, pari a 50 mesi, rispetto a 23 e 32,5 mesi nel gruppo non responsivo alla chemioterapia e nel gruppo trattato con sola chemioterapia, rispettivamente. Si è concluso che l'aggiunta della dieta chetogenica alla chemioterapia può essere una terapia di supporto benefica da offrire ai pazienti per migliorare la sopravvivenza e l'efficacia dei trattamenti farmacologici. Nel frattempo, a causa del numero limitato di pazienti coinvolti nello studio, sono necessari studi futuri.

## 5.2.2. Dieta Vegetariana/Vegana

### 5.2.2.1. Primo Studio

In uno studio prospettico di coorte, Ratjen et al. [205] ha introdotto una dieta a base vegetale a 1.404 sopravvissuti al cancro del colon-retto, a 6 anni dopo la diagnosi, per analizzarne l'impatto sulla sopravvivenza e sul tasso di recidiva. Per determinare la qualità della dieta a base vegetale, i ricercatori hanno valutato gli alimenti vegetali sani come cereali integrali, verdure, frutta, legumi, noci, oli, tè/caffè e alimenti vegetali meno salutari come cereali raffinati, succhi di frutta, zucchero, bevande zuccherate, patate, dolci/dessert. La dieta a base vegetale è stata valutata tramite un questionario sulla frequenza alimentare composto da 112 voci nell'arco di 12 mesi. Nel complesso, i ricercatori hanno scoperto che il consumo di una dieta a base vegetale ha mostrato una significativa riduzione del tasso di mortalità dei sopravvissuti al cancro del colon-retto a sette anni dalla remissione. Inoltre, i ricercatori hanno scoperto che un aumento di 10 punti nel punteggio di una dieta a base vegetale si traduce in una riduzione del 28% del tasso di mortalità ( $p < 0,04$ ). Al contrario, è stato riscontrato che una diminuzione di 10 punti nel punteggio della qualità della dieta a base vegetale causa un rischio più elevato di mortalità in tutte le età e in tutti i sessi ( $p < 0,04$ ). Un'ulteriore scoperta, ma statisticamente insignificante, è stata che una dieta a base vegetale di qualità superiore ha portato a tassi di mortalità più bassi, mentre una dieta a base vegetale di qualità inferiore ha portato a tassi di mortalità più elevati. Nel complesso, gli autori hanno concluso che l'introduzione di una dieta a base

vegetale nella dieta dei sopravvissuti al cancro del colon-retto potrebbe migliorare i tassi di sopravvivenza e la salute generale.

## CONCLUSIONI

Attuare un'alimentazione di alta qualità durante i trattamenti oncologici non è solo la base per fornire energia adeguata ai sistemi corporei per mantenere il sostentamento, ma svolge anche un ruolo cruciale nella prevenzione del rischio di cancro e nella gestione della progressione. La transizione alle diete salutari del Mediterraneo, alla chetogenica e alle diete a base vegetale ha avuto una grande influenza nel migliorare i risultati dei pazienti. Analizzando la letteratura, vi sono un vasto numero di articoli hanno a sostegno del passaggio a una di queste diete per prevenire l'incidenza del cancro o nel ridurre la progressione, la stadiazione, i marcatori tumorali e infiammatori [7,184,185,202-221].

Si è scoperto che la dieta mediterranea ha il maggior numero di ricerche condotte sul suo impatto sulla prevenzione del cancro. In questa revisione sono analizzate tre meta-analisi che hanno valutato la capacità di ridurre il rischio di di cancro gastrico [222], cancro al pancreas [223], colon-retto, polmone, gastrico e mammella e mortalità complessiva per cancro [224]. Le meta-analisi sono il *gold standard* per la valutazione dell'efficacia di un intervento. Nel complesso queste tre meta-analisi hanno evidenziato la capacità della dieta mediterranea di ridurre il rischio di cancro, dimostrandosi un utile come sistema di prevenzione. Per quanto riguarda la dieta chetogenica in fase di prevenzione, in questa revisione non è stato preso in considerazione alcuno studio in quanto sono risultati piuttosto "deboli" e, soprattutto, la letteratura scientifica presenta un buon numero di studi in fase preclinica, ritenuti non adatti allo scopo di questa tesi. Riguardo alla dieta vegetariana/vegana è stato riscontrato che seguire diete sane a base vegetale riduce il rischio di insorgenza del cancro e migliora la prognosi dei pazienti; tuttavia, è stato riscontrato che le diete malsane a base vegetale hanno tassi di mortalità più elevati [205,225,226]. Esiste una mancanza di omogeneità tra le classificazioni delle diete vegetali sane e malsane; oltre alla mancanza di ricerche che indaghino la transizione verso una dieta a base vegetale con trattamenti oncologici, e una grande eterogeneità all'interno delle popolazioni di studio e dei metodi di ricerca indicano la necessità di ulteriori studi [225,227,228].

Nella fase di trattamento, la dieta che si è dimostrata più indicata è stata la dieta chetogenica. Nello specifico, se abbinato alla chemioterapia tradizionale, gli studi di Khodabakhshi et al. [202,203] e Furukawa et al. [204] hanno riscontrato implicazioni positive e significative nell'aggiunta della dieta chetogenica alla chemioterapia piuttosto che alla sola chemioterapia. È stato riscontrato che i pazienti che assumevano una dieta chetogenica con chemioterapia avevano dimensioni del tumore ridotte di ulteriori 21 mm, stadiazione del cancro inferiore, fattori antitumorali aumentati di IL-10, fattori ridotti che promuovono l'angiogenesi come TNF-alfa, insulina e IGF-1, e un tasso di sopravvivenza più elevato [202,203,204]. Gli studi sulla dieta chetogenica presentati in questa tesi non hanno la "forza"

di una meta-analisi o di uno studio randomizzato controllato con placebo (RCT), ma evidenziano la necessità di ulteriori analisi e di effettuare delle meta-analisi o degli RCT che possano evidenziare il vero ruolo che questo tipo di regime alimentare può avere per migliorare il trattamento anticancro e migliorare la qualità di vita del paziente oncologico.

In conclusione, a causa del numero e della forza degli studi che correlano positivamente i componenti della dieta mediterranea con la diminuzione dell'incidenza e della progressione del cancro [7,206-219] rispetto alla dieta chetogenica e a base vegetale, la dieta mediterranea sembra essere l'opzione dietetica più supportata dall'evidenza per gli individui che hanno una maggiore probabilità di sviluppare il cancro o hanno una diagnosi di cancro. Gli effetti delle diete chetogeniche e a base vegetale dovrebbero essere studiati ulteriormente.

Oltre ad ampliare il campo di applicazione di questi regimi alimentari, i benefici di tutte e tre le diete dovrebbero essere valutati nei pazienti sottoposti non solo alla chemioterapia, la principale area di ricerca attuale, ma anche nel campo in rapida crescita della terapia a bersaglio molecolare. La *targeted therapy* si concentra sull'assistenza al sistema immunitario nell'identificazione, localizzazione e attacco delle cellule tumorali creando popolazioni durevoli di cellule T tumore-specifiche che possono mirare, lisare ed eradicare specificamente le cellule tumorali invece della chemioterapia che conduce un'apoptosi immunologica diffusa delle cellule [229,230]. La terapia a bersaglio molecolare è stata approvata per numerosi tipi di cancro [229]. Le interazioni tra dieta e le nuove terapie mirate devono ancora essere studiate e comprendere l'impatto di queste diete con questo metodo di trattamento può ulteriormente fornire ai medici indicazioni sulle raccomandazioni dietetiche per i pazienti.

## NUTRIZIONISTA E FARMACISTA: UNA SQUADRA VINCENTE

Sono la Dr.ssa Giulia Gadioli, Biologa Nutrizionista.

Dal 2022 ho scelto di appoggiarmi per l'esercizio della mia professione anche alle farmacie del territorio.

La scelta è dettata dal fatto che ritengo le farmacie l'anello di congiunzione tra le strutture sanitarie ed il cittadino e, volendo praticare una nutrizione rivolta a tutti i livelli della popolazione, dando possibilità di accesso al servizio anche a chi ha conoscenze, ma, soprattutto, risorse economiche e di spostamento sul territorio limitate, riconosco in esse strutture di riferimento fondamentali già consolidate all'interno delle comunità.

Il farmacista, attuando un doveroso lavoro di accoglienza e cura, in particolare dei pazienti cronici, ma non solo, ricopre un ruolo di fiducia da non sottovalutare. Il paziente, caregiver o cittadino, in special modo se frequentatore abituale della farmacia, spesso riserva per la figura al di là del bancone domande e confidenze che al medico curante non si sente di esporre o non ha modo di porre. Vedendo nella farmacia un vero e proprio primo punto di appoggio sanitario, chiede consigli e delucidazioni sulle terapie e sui "disturbi" riportati nella sua cartella clinica o in quella del familiare di cui si prende cura, tenendo al quanto in considerazione ciò che gli viene riferito dal professionista [231,234,238].

Già da diversi anni oramai si lavora per riformare la figura delle farmacie ed inquadrarle come check point strutturale della sanità territoriale, superando il concetto di semplici "distributrici di farmaci e integratori" [233,239]. Lo scambio tra nutrizionista e farmacista rientra nell'importanza del fare rete, così da garantire un servizio a 360°, in una sanità centrata sui bisogni del cittadino stesso.

In tutto ciò, le competenze multifattoriali del farmacista rivestono un ruolo fondamentale nell'ottica di reindirizzare i pazienti ai professionisti di riferimento [237].

Un ottimo esempio di una farmacia che si colloca al centro di una rete è l'istituzione del servizio di analisi del sangue all'interno delle strutture farmaceutiche, che ha dato la possibilità di effettuare indagini sierologiche ottenendo i risultati in estemporanea. Ciò permette altrettanta rapidità nel primo intervento, in cui rientra spesso, ad esempio, la terapia nutrizionale stessa.

Per citare Ippocrate "Fa che il cibo sia la tua medicina e che la medicina sia il tuo cibo".

Si pensi al paziente medio e alla ormai diffusa Sindrome Metabolica (prevalenza del 30% nella popolazione europea). La terapia nutrizionale è il gold standard in questo frangente [240], ma ancora troppo spesso il paziente medio si limita ad assumere i farmaci prescritti dal medico curante e, se vi è un aggravamento, potrebbe essere preso in carico dal Dipartimento specifico della Azienda Ospedaliera Locale, nella quale non sempre comunque riesce ad accedere al servizio di terapia nutrizionale, data la mole di lavoro dei reparti della sanità pubblica, altrimenti rimarrà a “gestione casalinga”. Ebbene, il farmacista che osserva nelle analisi del cittadino una variazione dei parametri di riferimento per questa sindrome, in questo frangente ha il dovere, come professionista della salute, non solo di reindirizzare la persona al medico curante, ma, data la sua formazione, di illustrarle possibili soluzioni non farmacologiche, indirizzando il paziente ad una terapia focalizzata a risolvere la causa delle problematiche emerse, accanto o meno alla terapia farmacologica. Il passaggio è senza dubbio facilitato se lo specialista di riferimento, in questo caso il nutrizionista per l'appunto, è già a disposizione in sede ed il paziente può prendere appuntamento per un primo colloquio direttamente con il personale della farmacia, senza necessità di ricerca ulteriore.

Altro esempio, di non poca rilevanza, è la grande quantità di pazienti oncologici che fanno riferimento al farmacista per le terapie prescritte. È noto come, nel trattamento oncologico rivesta un ruolo di fondamentale importanza non solo l'integrazione mirata, ma anche la terapia nutrizionale stessa, per migliorare sia l'efficacia farmacologica dei trattamenti, ma anche la qualità di vita del paziente stesso, aiutando il fisico a sopportare nel migliore dei modi gli invasivi e spesso invalidanti trattamenti chemioterapeutici [232,235]. È chiara, dunque, l'importanza del lavoro di squadra tra le due figure professionali.

In conclusione, il farmacista può e deve avere un ruolo strategico in una sanità territoriale capillare, che mette il cittadino al centro, aspetto che rende fondamentale l'acquisizione di competenze trasversali, nelle quali rientra senza ombra di dubbio anche la Scienza della Nutrizione in tutte le sue sfumature [236]. Tutto ciò si configura come un vantaggio sia per la comunità che per la sanità stessa, facilitando la presa in carico dei pazienti e la loro aderenza alle terapie, oltre a garantire un miglioramento nelle cure fornite e nella loro efficacia.

Dr.ssa Giulia Gadioli  
Biologa Nutrizionista

## BIBLIOGRAFIA

1. AIOM. I numeri del cancro 2023. [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023\\_AIOM\\_NDC\\_def.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023_AIOM_NDC_def.pdf)
2. World Health Organization. European code against cancer. <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/it/>
3. Cit. in Robbins Basic Pathology, 8<sup>a</sup> edizione, Saunders/Elsevier 2007, cap. 6
4. Cooper GM. The Cell: A Molecular Approach. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. The Development and Causes of Cancer. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>
5. IARC. Le cause del cancro. 2018. <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/cose-il-cancro/cause-del-cancro>
6. Barchitta M., Maugeri A., Quattrocchi A., Agrifoglio O., Scalisi A., Agodi A. The Association of Dietary Patterns with High-Risk Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: A Cross-Sectional Study in Italy. *Nutrients*. 2018;10:469. doi: 10.3390/nu10040469.
7. Ricceri F., Giraudo M.T., Fasanelli F., Milanese D., Sciannameo V., Fiorini L., Sacerdote C. Diet and Endometrial Cancer: A Focus on the Role of Fruit and Vegetable Intake, Mediterranean Diet and Dietary Inflammatory Index in the Endometrial Cancer Risk. *BMC Cancer*. 2017;17:757. doi: 10.1186/s12885-017-3754-y.
8. Hodge A.M., Bassett J.K., Shivappa N., Hebert J.R., English D.R., Giles G.G., Severi G. Dietary Inflammatory Index, Mediterranean Diet Score, and Lung Cancer: A Prospective Study. *Cancer Causes Control*. 2016;27:907–917. doi: 10.1007/s10552-016-0770-1.
9. Bodén S., Myte R., Wennberg M., Harlid S., Johansson I., Shivappa N., Hébert J.R., Van Guelpen B., Nilsson L.M. The Inflammatory Potential of Diet in Determining Cancer Risk; A Prospective Investigation of Two Dietary Pattern Scores. *PLoS ONE*. 2019;14:e0214551. doi: 10.1371/journal.pone.0214551.
10. World Health Organization Cancer. [(accessed on 30 June 2019)]; Available online: [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer)
11. Schwingshackl L., Hoffmann G. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cancer Med*. 2015;4:1933–1947. doi: 10.1002/cam4.539.

12. Panunzio M., Caporizzi R., Cela E.P., Antoniciello A., Di Martino V., Ferguson L.R. Promotion of the Mediterranean Diet In Cancer Long-Survivors by Means of the Med-Food Anticancer Program: A Pilot Study. *Ann. Ig.* 2019;31:45–51. doi: 10.7416/ai.2019.2258.
13. Ndlovu T., van Jaarsveld F., Caleb O.J. French and Mediterranean-Style Diets: Contradictions, Misconceptions and Scientific Facts-A Review. *Food Res. Int.* 2019;116:840–858. doi: 10.1016/j.foodres.2018.09.020.
14. Donaldson M.S. Nutrition and Cancer: A Review of the Evidence for an Anti-Cancer Diet. *Nutr. J.* 2004;3:19. doi: 10.1186/1475-2891-3-19.
15. Vineis P., Wild C.P. Global Cancer Patterns: Causes and Prevention. *Lancet.* 2014;383:549–557. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62224-2.
16. World Health Organization. Global Cancer Observatory. Cancer Over Time. <https://gco.iarc.fr/en>
17. MEF. Rapporto 2023: Il monitoraggio della spesa sanitaria N.10. <https://www.rgs.mef.gov.it/Documenti/VERSIONE-I/Attivit--i/Spesa-soci/Attivit-monitoraggio-RGS/2023/IMDSS-RS2023.pdf>
18. Baserga R. The cell cycle. *N Engl J Med.* 1981 Feb 19;304(8):453-9.
19. Adjei AA, Hidalgo M. Intracellular signal transduction pathway proteins as targets for cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 10;23(23):5386-403.
20. National Cancer Institute. Targeted Therapy to Treat Cancer. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>
21. Cohen S. Antibody structure. *J Clin Pathol Suppl (Assoc Clin Pathol).* 1975;6:1-7.
22. Buss NA, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, de Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. *Curr Opin Pharmacol.* 2012 Oct;12(5):615-22.
23. Emery J, Butow P, Lai-Kwon J, Nekhlyudov L, Rynderman M, Jefford M. Management of common clinical problems experienced by survivors of cancer. *Lancet.* 2022 Apr 16;399(10334):1537-1550. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00242-2. PMID: 35430021.
24. Cordova MJ, et al. Frequency and correlates of post-traumatic-stress-disorder like symptoms after treatment for breast cancer. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 1995;63:6–981.
25. Zugazagoitia J, Guedes C, Ponce S, Ferrer I, Molina-Pinelo S, Paz-Ares L. Current Challenges in Cancer Treatment. *Clin Ther.* 2016 Jul;38(7):1551-66. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.03.026. Epub 2016 May 2. PMID: 27158009.
26. Lai JS, Garcia SF, Salsman JM, Rosenbloom S, Cella D. The psychosocial impact of cancer: evidence in support of independent general positive and negative components.

- Qual Life Res. 2012 Mar;21(2):195-207. doi: 10.1007/s11136-011-9935-2. Epub 2011 Jun 4. PMID: 21643875; PMCID: PMC3766316.
27. Van Beek FE, Wijnhoven LMA, Holtmaat K, Custers JAE, Prins JB, Verdonck-de Leeuw IM, Jansen F. Psychological problems among cancer patients in relation to healthcare and societal costs: A systematic review. *Psychooncology*. 2021 Nov;30(11):1801-1835. doi: 10.1002/pon.5753. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34228838; PMCID: PMC9291760.
  28. Zabora J, et al. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psycho-Oncology*. 2001;10(1):19–28
  29. Kornblith AB. Psychosocial adaption of cancer survivors. In: Holland JC, editor. *Psychooncology*. Oxford University Press; New York, New York: 1998. pp. 223–254.
  30. Moyer A, Salovey P. Psychosocial sequelae of breast cancer and its treatment. *Annals of Behavioral Medicine*. 1996;18:110–125.
  31. Minayo MC, Hartz ZM, Buss PM. Quality of life and health: a necessary debate. *Ciênc Saúde Colet* 2000; 5:7–18.
  32. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995; 41:1403 L-1409.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8560308><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8560308>. Accessed February 11, 2015.
  33. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*. 1993;118(8):622–9.
  34. Hand C. Measuring health-related quality of life in adults with chronic conditions in primary care settings: Critical review of concepts and 3 tools. *Can Fam Physician*. 2016 Jul;62(7):e375–83. PMCID: PMC4955103.
  35. Jacobsen PB, Davis K, Cella D. Assessing quality of life in research and clinical practice. *Oncology*. 2002;16(9; SUPP/10):133-140.
  36. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations, Fruit and vegetables for health: Report of a Joint FAO/WHO Workshop (Kobe, Giappone, 2004). 2005.
  37. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019 May 11;393(10184):1958-1972. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30041-8. Epub 2019 Apr 4. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jun 26;397(10293):2466. PMID: 30954305; PMCID: PMC6899507.

38. Golan M., Fainaru M., Weizman A., Role of behaviour modification in the treatment of childhood obesity with the parents as the exclusive agents of change. In: *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1998;22:1217-24.
39. Finucane M.M., Stevens G.A. et al, National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. In: *The Lancet* 2011;377:557-67.
40. World Health Organization, WHO Global InfoBase. WHO global comparable estimates [online database]. Ginevra, 2005
41. Wang Y., Lobstein T., Worldwide trends in childhood overweight and obesity. In: *International Journal of Pediatric Obesity* 2006;1:11-25.
42. International Obesity Task Force, *Obesity in Europe: the case for action*. Londra, 2002.
43. World Health Organization. Regional Office for Europe, *The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. Summary*. 2007. Versione italiana: Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (Ccm) e Società italiana di nutrizione umana (Sinu), *La sfida dell'obesità nella Regione europea dell'Oms e le strategie di risposta*. Compendio. 2008.
44. American Institute of Cancer Research (AICR) and the World Cancer Research Fund (WRF). *Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. 2007.
45. Gonzalez C.A., Jakszyn P. et al, Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. In: *J Natl Cancer Inst* 2006;98:354-54.
46. Allen K.T.J., Appleby P. et al, Fruits and vegetables and prostate cancer: no association among 1.104 case in prospective study of 130.544 men in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. In: *Int J Cancer* 2004;109:119-24.
47. Weikert S., Boeing H. et al, Fruits and vegetables and renal cell carcinoma. Findings from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). In: *Int J Cancer* 2006;118:3133-39.
48. Buchner F.L., Bueno-De-Mesquita H.B. et al, Consumption of vegetables and fruit and the risk of bladder cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. In: *Int J Cancer* 2009;125:2643-51.

49. Pala V., Krogh V. et al, Meat, eggs, dairy products, and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. In: *Am J Clin Nutr* 2009;90:602-12.
50. Sistema di sorveglianza Passi (Progressi della Aziende sanitarie per la salute in Italia), Rapporto nazionale 2010.
51. He F.J., Nowson C.A., MacGregor G.A., Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. In: *The Lancet* 2006;367:320-6.
52. Dauchet L., Amouyel P. et al, Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. In: *J Nutr* 2006;136:2588-93.
53. Gillman M.W., Cupples L.A. et al, Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. In: *JAMA* 1995;14:173:1113-17.
54. Trichopoulou A., Costacou T. et al, Adherence to a mediterranean diet and survival in a Greek population. In: *N Engl J Med* 2003;348:2599-2608.
55. Hu F.B., Willett W.C., Optimal diets for prevention of coronary heart disease. In: *JAMA* 2002;288:2569-78.
56. Mozaffarian D., Kumanyika S.K. et al, Cereal, fruit, and vegetable fiber intake and the risk of cardiovascular disease in elderly individuals. In: *JAMA* 2003;289:1659-66.
57. van Duijnhoven F.J., Bueno-De-Mesquita H.B. et al, Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: The European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. In: *Am J Clin Nutr* 2009;89:1441-52.
58. Buchner F.L., Bueno-De-Mesquita H.B. et al, Fruit and vegetables consumption and the risk of histological subtypes of lung cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. In: *Cancer Cause Control* 2010;21:357-71.
59. Istituto nazionale di ricerca per gli alimenti e la nutrizione (Inran), Linee guida per una sana alimentazione italiana. 2003.
60. World Health Organization, WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (Cosi)
61. Health Behaviour in School-aged Children (Hbsc). A World Health Organization Collaborative Cross-national Study. Studio Hbsc-Italia 2010: presentazione dei dati nazionali.
62. Watford M, Wu G. Protein. *Adv Nutr.* 2018 Sep 1;9(5):651-653. doi: 10.1093/advances/nmy027. PMID: 30060014; PMCID: PMC6140426.
63. Ulijaszek S.J., Seven models of population obesity. In: *Angiology* 2008;59:34s-38s.

64. World Health Organization, Global Database on Body Mass Index. Classificazione internazionale del sottopeso, sovrappeso e obesità nell'adulto in base al Bmi.
65. Innes JK, Calder PC. Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018 May;132:41-48. doi: 10.1016/j.plefa.2018.03.004. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29610056.
66. Maki KC, Dicklin MR, Kirkpatrick CF. Saturated fats and cardiovascular health: Current evidence and controversies. *J Clin Lipidol*. 2021 Nov-Dec;15(6):765-772. doi: 10.1016/j.jacl.2021.09.049. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34649831.
67. Health Behaviour in School-aged Children (Hbsc). A World Health Organization Collaborative Cross-national Study. Studio Hbsc-Italia 2010: presentazione dei dati nazionali.
68. Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE. The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. *J Womens Health*. 1997 Feb;6(1):49-62. doi: 10.1089/jwh.1997.6.49. PMID: 9065374.
69. Borchers A, Teuber SS, Keen CL, Gershwin ME. Food safety. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Oct;39(2):95-141. doi: 10.1007/s12016-009-8176-4. PMID: 19911313.
70. IARC's Mission: Cancer research for cancer prevention. <https://www.iarc.who.int/about-iarc-mission/>
71. Klaassen, Curtis (2013). Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, Eighth Edition. McGraw Hill Professional. p. 91. ISBN 978-0-07-176922-8.
72. "Preamble to the IARC Monographs" (PDF). IARC Monographs (January 2006 ed.). International Agency for Research on Cancer: 22–23. September 2015 [1991]. Retrieved 13 April 2018.
73. "Evaluations of the strength of the evidence for carcinogenicity". International Programme on Chemical Safety. January 1999. Retrieved 16 May 2010.
74. Lăcătușu C.M., Grigorescu E.D., Floria M., Onofriescu A., Mihai B.M. The Mediterranean Diet: From an Environment-Driven Food Culture to an Emerging Medical Prescription. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019;16:942. doi: 10.3390/ijerph16060942.
75. Trichopoulou A., Critselis E. Mediterranean Diet and Longevity. *Eur. J. Cancer Prev*. 2004;13:453–456. doi: 10.1097/00008469-200410000-00014.
76. Dinu M., Pagliai G., Casini A., Sofi F. Mediterranean Diet and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies and Randomised Trials. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2018;72:30–43. doi: 10.1038/ejcn.2017.58.

77. UNESCO. Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity. UNESCO; Paris, France: 2013.
78. Keys A., Menotti A., Karvonen M.J., Aravanis C., Blackburn H., Buzina R., Djordjevic B.S., Dontas A.S., Fidanza F., Keys M.H., et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am. J. Epidemiol.* 1986;124:903–915. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114480.
79. Martinez-Gonzalez M.A., Bes-Rastrollo M., Serra-Majem L., Lairon D., Estruch R., Trichopoulou A. Mediterranean Food Pattern and the Primary Prevention of Chronic Disease: Recent Developments. *Nutr. Rev.* 2009;67:S111–S116. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00172.x.
80. Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Chrysohoou C., Stefanadis C., Toutouzas P. Risk Stratification of Coronary Heart Disease in Greece: Final Results from the CARDIO2000 Epidemiological Study. *Prev. Med.* 2002 doi: 10.1006/pmed.2002.1108.
81. Dilis V., Katsoulis M., Lagiou P., Trichopoulos D., Naska A., Trichopoulou A. Mediterranean Diet and CHD: The Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Cohort. *Br. J. Nutr.* 2012;108:699–709. doi: 10.1017/S0007114512001821.
82. Rizzello F., Spisni E., Giovanardi E., Imbesi V., Salice M., Alvisi P., Valerii M.C., Gionchetti P. Implications of the Westernized Diet in the Onset and Progression of IBD. *Nutrients.* 2019;11:1033. doi: 10.3390/nu11051033.
83. Trichopoulou A., Lagiou P. Healthy Traditional Mediterranean Diet: An Expression of Culture, History, and Lifestyle. *Nutr. Rev.* 2009 doi: 10.1111/j.1753-4887.1997.tb01578.x.
84. Sofi F. The Mediterranean Diet Revisited: Evidence of Its Effectiveness Grows. *Curr. Opin. Cardiol.* 2009;24:442–446. doi: 10.1097/HCO.0b013e32832f056e. 84
85. Prabhakaran D., Khandelwal S., Martínez-González M.A., Tong T.Y., Forouhi N.G., Trichopoulou A., Mozaffarian D., de Lorgeril M. Definitions and Potential Health Benefits of the Mediterranean Diet: Views from Experts around the World. *BMC Med.* 2014;12:112. doi: 10.1186/1741-7015-12-112.
86. Dernini S., Berry E.M. Mediterranean Diet: From a Healthy Diet to a Sustainable Dietary Pattern. *Front. Nutr.* 2015;2:15. doi: 10.3389/fnut.2015.00015.
87. Alsaffar A.A. Sustainable Diets: The Interaction between Food Industry, Nutrition, Health and the Environment. *Food Sci. Technol. Int.* 2016;22:102–111. doi: 10.1177/1082013215572029.

88. Bach-Faig A., Berry E.M., Lairon D., Reguant J., Trichopoulou A., Dernini S., Medina F.X., Battino M., Belahsen R., Miranda G., et al. Mediterranean Diet Pyramid Today. Science and Cultural Updates. *Public Health Nutr.* 2011;14:2274–2284. doi: 10.1017/S1368980011002515.
89. Bonaccio M., Iacoviello L., De Gaetano G. The Mediterranean Diet: The Reasons for a Success. *Thromb. Res.* 2012;129:401–404. doi: 10.1016/j.thromres.2011.10.018.
90. Ciati R., Ruini L. Sustainable Diets and Biodiversity Directions and Solutions for Policy, Research and Action. Barilla Center for Food & Nutrition; Parma, ITALY: 2012. Double Pyramid: Healthy Food for People, Sustainable Food for the Planet.
91. Jacobs D.R., Gross M.D., Tapsell L.C. Food Synergy: An Operational Concept for Understanding Nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009 doi: 10.3945/ajcn.2009.26736B.
92. Jacobs DJ, Gross MD, Tapsell LC. Food synergy: an operational concept for understanding nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1543S–8S.
93. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2015 Mar;128(3):229-38. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.10.014. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25447615; PMCID: PMC4339461.
94. Jannasch F, Kröger J, Schulze MB. Dietary patterns and Type 2 diabetes: A systematic literature review and meta- analysis of prospective studies. *J Nutr.* 2017; 147: 1174–82.
95. Koloverou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Georgousopoulou EN, Grekas A, et al. Adherence to Mediterranean diet and 10-year incidence (2002–2012) of diabetes: correlations with inflammatory and oxidative stress biomarkers in the ATTICA cohort study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015; 32(1): 73–81.
96. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014; 160: 1–10.
97. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: A systematic review with meta-analyses. *BMJ Open.* 2015; 5(8):e008222.
98. Lehert P, Villaseca P, Hogervorst E, Maki PM, Henderson VW. Individually modifiable risk factors to ameliorate cognitive aging: A systematic review and meta-analysis. *Climacteric.* 2015; 18: 678–89.

99. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimer's Dis.* 2014; 39: 271–82.
100. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kostis R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol.* 2013; 74: 580–91.
101. Van Den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, Van De Rest O. The Mediterranean, dietary approaches to stop hypertension (DASH), and mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay (MIND) diets are associated with less cognitive decline and a lower risk of Alzheimer's Disease-A Review. *Adv Nutr.* 2019; 10: 1040–65.
102. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Barnes LL, Bennett DA MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimer's Dement.* 2015; 11: 1015–22.
103. Hartman AL, Gasior M, Vining EP, Rogawski MA. The neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatr Neurol.* 2007 May;36(5):281–292. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2007.02.008. PMID 17509459
104. Kerndt PR, Naughton JL, Driscoll CE, Loxterkamp DA. Fasting: the history, pathophysiology and complications. *West J Med.* 1982 Nov;137(5):379–399. PMID 6758355.
105. Wilder RM. The effect on ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin. Bull.* 1921;2:307–308.
106. Peterman MG. The ketogenic diet. *J. Am. Med. Assoc.* 1928;90:1427–1429.
107. Ulamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S, Pluta R. Ketogenic diet and epilepsy. *Nutrients.* 2019;11:2510.
108. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2008;49(Suppl 8):3–5.
109. Yuen AW, Sander JW. Rationale for using intermittent calorie restriction as a dietary treatment for drug resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;33:110–114.
110. Woodyatt RT. Objects and method of diet adjustment in diabetes. *Arch. Intern. Med.* 1921;28:125–141.
111. Neal EG, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:500–506.
112. Neal EG, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50:1109–1117.

113. Stafstrom CE, Rho JM. The ketogenic diet as a treatment paradigm for diverse neurological disorders. *Front. Pharmacol.* 2012;3:59.
114. Rusek M, Pluta R, Ulamek-Koziol M, Czuczwar SJ. Ketogenic diet in Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:3892.
115. Westman EC, Tondt J, Maguire E, Yancy WS., Jr. Implementing a low-carbohydrate, ketogenic diet to manage type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2018;13:263–272.
116. Muscogiuri G, et al. The management of very low-calorie ketogenic diet in obesity outpatient clinic: a practical guide. *J. Transl. Med.* 2019;17:356.
117. Weber DD, et al. Ketogenic diet in the treatment of cancer—where do we stand? *Mol. Metab.* 2020;33:102–121.
118. Paoli A, et al. Ketogenic diet and microbiota: friends or enemies? *Genes.* 2019;10:534.
119. Ang QY, et al. Ketogenic diets alter the gut microbiome resulting in decreased intestinal Th17 cells. *Cell.* 2020;181:1263–1275 e1216.
120. Kong C, et al. Ketogenic diet alleviates colitis by reduction of colonic group 3 innate lymphoid cells through altering gut microbiome. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2021;6:154.
121. Gangitano E, et al. Ketogenic diet as a preventive and supportive care for COVID-19 patients. *Nutrients.* 2021;13:1004.
122. Li RJ, Liu Y, Liu HQ, Li J. Ketogenic diets and protective mechanisms in epilepsy, metabolic disorders, cancer, neuronal loss, and muscle and nerve degeneration. *J. Food Biochem.* 2020;44:e13140.
123. Abbasi J. Interest in the ketogenic diet grows for weight loss and type 2 diabetes. *J. Am. Med. Assoc.* 2018;319:215–217.
124. Fukao T, Lopaschuk GD, Mitchell GA. Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004 Mar;70(3):243-51.
125. Evans M, Cogan KE, Egan B. Metabolism of ketone bodies during exercise and training: physiological basis for exogenous supplementation. *J Physiol.* 2017 May 01;595(9):2857-2871.
126. Dhillon KK, Gupta S. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Feb 6, 2023. Biochemistry, Ketogenesis.
127. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab.* 2017 Feb 07;25(2):262-284.

128. Neal E.G., Chaffe H., Schwartz R.H., Lawson M.S., Edwards N., Fitzsimmons G., Whitney A., Cross J.H. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:500–506. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70092-9.
129. Lambrechts D.A., de Kinderen R.J., Vles J.S., de Louw A.J., Aldenkamp A.P., Majoie H.J. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 2017;135:231–239. doi: 10.1111/ane.12592.
130. Yuan X, et al. Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Diabetes.* 2020;10:38–38.
131. Feinman RD, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition.* 2015;31:1–13.
132. Mansoor N, Vinknes KJ, Veierod MB, Retterstol K. Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Nutr.* 2016;115:466–479.
133. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Nutr.* 2013;110:1178–1187.
134. Choi YJ, Jeon S-M, Shin S. Impact of a ketogenic diet on metabolic parameters in patients with obesity or overweight and with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2020;12:2005.
135. Cohen CW, et al. Favorable effects of a ketogenic diet on physical function, perceived energy, and food cravings in women with ovarian or endometrial cancer: a randomized, controlled trial. *Nutrients.* 2018;10:1187.
136. Beig B.B. Master's Thesis. Universidade Estadual Paulista; São Paulo, Brazil: 2008. *A Prática Vegetariana em Rio Claro: Corpo, Espírito e Natureza.*
137. Alsdorf L. In: *The History of Vegetarianism and Cow-Veneration in India.* Alsdorf L., Bollée W., editors. Routledge; Weisbaden, Germany: 2010.
138. Savage G.P. Vegetarianism: A nutritional Ideology? Part 1: History, Ideology and nutritional aspects. *NZ Sci. Rev.* 1996;53:72–78. doi: 10.13140/2.1.3984.1921.
139. De Souza E.C.G., Duarte M.S.L., da Conceição L.L. In: *Alimentação Vegetariana—Atualidades na Abordagem Nutricional.* 1st ed. Editora Rubio, editor. Rubio; Rio de Janeiro, Brasil: 2017.

140. Amato P.R., Partridge S.A. *The New Vegetarians: Promoting Health and Protecting Life*. Springer; São Paulo, Brasil: 1989. *The Origins of Modern Vegetarianism*; pp. 1–29.
141. Statista *Vegetarian Diet Followers Worldwide by Region*. [(accessed on 2 January 2019)]; Available online: <https://www.statista.com/statistics/597408/vegetarian-diet-followers-worldwide-by-region/>
142. Ruby M.B. Vegetarianism. A blossoming field of study. *Appetite*. 2012;58:141–150. doi: 10.1016/j.appet.2011.09.019.
143. Clarys P., Deliens T., Huybrechts I., Deriemaeker P., Vanaelst B., De Keyzer W., Hebbelinck M., Mullie P. Comparison of nutritional quality of the vegan, vegetarian, semi-vegetarian, pescovegetarian and omnivorous diet. *Nutrients*. 2014;6:1318–1332. doi: 10.3390/nu6031318.
144. Slywitch D.E. In: *Alimentação Sem Carne—Um Guia Prático Para Montar a sua Dieta Vegetariana com Saúde*. 2nd ed. Alaúde Editorial LTDA, editor. Alaúde Editorial LTDA; São Paulo, Brasil: 2015.
145. Le L.T., Sabaté J., Singh P.N., Jaceldo-Siegl K. The design, development and evaluation of the vegetarian lifestyle index on dietary patterns among vegetarians and non-vegetarians. *Nutrients*. 2018;10:542. doi: 10.3390/nu10050542.
146. Kessler C.S., Holler S., Joy S., Dhruva A., Michalsen A., Dobos G., Cramer H. Personality Profiles, Values and Empathy: Differences between Lacto-Ovo-Vegetarians and Vegans. *Forsch. Komplementarmed*. 2016;23:95–102. doi: 10.1159/000445369.
147. Rosi A., Mena P., Pellegrini N., Turrone S., Neviani E., Ferrocino I., Di Cagno R., Ruini L., Ciati R., Angelino D., et al. Environmental impact of omnivorous, ovo-lacto-vegetarian, and vegan diet. *Sci. Rep*. 2017;7:1–9. doi: 10.1038/s41598-017-06466-8.
148. Hargreaves S.M., Nakano E.Y., Zandonadi R.P. Brazilian Vegetarian Population—Influence of Type of Diet, Motivation and Sociodemographic Variables on Quality of Life Measured by Specific Tool (VEGQOL) *Nutrients*. 2020;12:1406. doi: 10.3390/nu12051406.
149. Academy of Nutrition and Dietetics *Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets*. *J. Acad. Nutr. Diet*. 2016;116:1970–1980. doi: 10.1016/j.jand.2016.09.025.
150. Hargreaves S.M., Araújo W.M.C., Nakano E.Y., Zandonadi R.P. Brazilian vegetarians diet quality markers and comparison with the general population: A nationwide cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2020;15:1–21. doi: 10.1371/journal.pone.0232954.

151. Ministério da Saúde . *Vigitel Brasil 2018: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção Para Doenças Crônicas por Inquerito Telefônico*. Ministério da Saúde; Brasília, Brazil: 2019.
152. WHO Diet, Nutrition and Prevention of Chronic Disease . *Report of a WHO Study Group (WHO Technical Report Series 797)* WHO; Geneva, Switzerland: 2003.
153. Rinninella E., Cintoni M., Raoul P., Lopetuso L.R., Scaldaferri F., Pulcini G., Miggiano G.A.D., Gasbarrini A., Mele M.C. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*. 2019;11:2393. doi: 10.3390/nu11102393.
154. De Angelis M., Ferrocino I., Calabrese F.M., De Filippis F., Cavallo N., Siragusa S., Rampelli S., Di Cagno R., Rantsiou K., Vannini L., et al. Diet influences the functions of the human intestinal microbiome. *Sci. Rep.* 2020;10:1–15. doi: 10.1038/s41598-020-61192-y.
155. Singh R.K., Chang H.W., Yan D., Lee K.M., Ucmak D., Wong K., Abrouk M., Farahnik B., Nakamura M., Zhu T.H., et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J. Transl. Med.* 2017;15:1–17. doi: 10.1186/s12967-017-1175-y.
156. Diether N.E., Willing B.P. Microbial fermentation of dietary protein: An important factor in diet–microbe–host interaction. *Microorganisms*. 2019;7:19. doi: 10.3390/microorganisms7010019.
157. Rocha D.M., Caldas A.P., Oliveira L.L., Bressan J., Hermsdorff H.H. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. *Atherosclerosis*. 2016;244:211–215. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.015.
158. Tomova A., Bukovsky I., Rembert E., Yonas W., Alwarith J., Barnard N.D., Kahleova H. The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota. *Front. Nutr.* 2019;6 doi: 10.3389/fnut.2019.00047.
159. World Health Organization . *World Health Statistics 2020: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals*. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2020.
160. Crimarco A., Springfield S., Petlura C., Streaty T., Cunanan K., Lee J., Fielding-Singh P., Carter M.M., Topf M.A., Wastyk H.C., et al. A randomized crossover trial on the effect of plant-based compared with animal-based meat on trimethylamine-N-oxide and cardiovascular disease risk factors in generally healthy adults: Study with Appetizing

- Plantfood - Meat Eating Alternative Trial (SWAP-MEAT) *Am. J. Clin. Nutr.* 2020;112:1188–1199. doi: 10.1093/ajcn/nqaa203.
161. Najjar R.S., Moore C.E., Montgomery B.D. Consumption of a defined, plant-based diet reduces lipoprotein(a), inflammation, and other atherogenic lipoproteins and particles within 4 weeks. *Clin. Cardiol.* 2018;41:1062–1068. doi: 10.1002/clc.23027.
162. Djekic D., Shi L., Brolin H., Carlsson F., Särnqvist C., Savolainen O., Cao Y., Bäckhed F., Tremaroli V., Landberg R., et al. Effects of a Vegetarian Diet on Cardiometabolic Risk Factors, Gut Microbiota, and Plasma Metabolome in Subjects With Ischemic Heart Disease: A Randomized, Crossover Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9:e016518. doi: 10.1161/JAHA.120.016518.
163. Shah B., Newman J.D., Woolf K., Ganguzza L., Guo Y., Allen N., Zhong J., Fisher E.A., Slater J. Anti-inflammatory effects of a vegan diet versus the american heart association–recommended diet in coronary artery disease trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7:1–14. doi: 10.1161/JAHA.118.011367.
164. Benatar J.R., Stewart R.A.H. Cardiometabolic risk factors in vegans; A meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE.* 2018;13:1–23. doi: 10.1371/journal.pone.0209086.
165. Kahleova H., Salas-Salvadó J., Rahelić D., Kendall C.W.C., Rembert E., Sievenpiper J.L. Dietary patterns and cardiometabolic outcomes in diabetes: A summary of systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients.* 2019;11:2209. doi: 10.3390/nu11092209.
166. Kahleova H., Levin S., Barnard N.D. Vegetarian Dietary Patterns and Cardiovascular Disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2018;61:54–61. doi: 10.1016/j.pcad.2018.05.002.
167. Kolb H., Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med.* 2017;15:1–11. doi: 10.1186/s12916-017-0901-x.
168. Kahleova H., Pelikanova T. Vegetarian Diets in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes. *J. Am. Coll. Nutr.* 2015;34:1–11. doi: 10.1080/07315724.2014.976890.
169. Kahleova H., Matoulek M., Malinska H., Oliyarnik O., Kazdova L., Neskudla T., Skoch A., Hajek M., Hill M., Kahle M., et al. Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more than conventional diet in subjects with Type2 diabetes. *Diabet. Med.* 2011;28:549–559. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03209.x.
170. Huang R.Y., Huang C.C., Hu F.B., Chavarro J.E. Vegetarian Diets and Weight Reduction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Gen. Intern. Med.* 2015;31:109–116. doi: 10.1007/s11606-015-3390-7.
171. Zitvogel L., Pietrocola F., Kroemer G. Nutrition, inflammation and cancer. *Nat. Immunol.* 2017;18:843–850. doi: 10.1038/ni.3754.

172. Zhu Q, Shu L, Zhou F, Chen LP, Feng YL. Adherence to the Mediterranean diet and risk of gastric cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Front Nutr*. 2023 Sep 8;10:1259453. doi: 10.3389/fnut.2023.1259453. PMID: 37743920; PMCID: PMC10515622.
173. Nucci D, Nardi M, Cinnirella A, Campagnoli E, Maffeo M, Perrone PM, Shishmintseva V, Grosso FM, Castrofino A, Castaldi S, Romanò L, Gianfredi V. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Pancreatic Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jan 29;20(3):2403. doi: 10.3390/ijerph20032403. PMID: 36767770; PMCID: PMC9915542.
174. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017 Sep 26;9(10):1063. doi: 10.3390/nu9101063. PMID: 28954418; PMCID: PMC5691680.
175. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A et al. (2015) The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol* 1, 505–527.
176. Wu S, Powers S, Zhu W et al. (2016) Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. *Nature* 529, 43–47.
177. Martinez ME, Marshall JR & Giovannucci E (2008) Diet and cancer prevention: the roles of observation and experimentation. *Nat Rev Cancer* 8, 694–703.
178. Guine RP, Ferreira M, Correia P et al. (2016) Knowledge about dietary fibre: a fibre study framework. *Int J Food Sci Nutr* 67, 707–714.
179. Giacosa A, Barale R, Bavaresco L et al. (2013) Cancer prevention in Europe: the Mediterranean diet as a protective choice. *Eur J Cancer Prev* 22, 90–95.
180. D’Alessandro A, De Pergola G & Silvestris F (2016) Mediterranean Diet and cancer risk: an open issue. *Int J Food Sci Nutr* 67, 593–605.
181. Bagnardi V, Rota M, Botteri E et al. (2015) Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 112, 580–593.
182. Wiseman M (2008) The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc* 67, 253–256.
183. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ et al. (2015) Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 16, 1599–1600.

184. Adherence to plant-based dietary pattern and risk of breast cancer among Iranian women. Sasanfar B, Toorang F, Booyani Z, Vassalami F, Mohebhi E, Azadbakht L, Zendejdel K. *Eur J Clin Nutr.* 2021;75:1578–1587.
185. Plant-based and animal-based low-carbohydrate diets and risk of hepatocellular carcinoma among us men and women. Liu Y, Yang W, VoPham T, et al. *Hepatology.* 2021;73:175–185.
186. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017 Nov 22;57(17):3640-3649. doi: 10.1080/10408398.2016.1138447. PMID: 26853923.
187. Fine E.J., Miller A., Quadros E.V., Sequeira J.M., Feinman R.D. Acetoacetate reduces growth and ATP concentration in cancer cell lines which over-express uncoupling protein 2. *Cancer Cell Int.* 2009;9:14. doi: 10.1186/1475-2867-9-14.
188. Magee B.A., Potezny N., Rofe A.M., Conyers R.A. The inhibition of malignant cell growth by ketone bodies. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 1979;57:529–539. doi: 10.1038/icb.1979.54.
189. Maurer G.D., Brucker D.P., Bähr O., Harter P.N., Hattingen E., Walenta S., Mueller-Klieser W., Steinbach J.P., Rieger J. Differential utilization of ketone bodies by neurons and glioma cell lines: A rationale for ketogenic diet as experimental glioma therapy. *BMC Cancer.* 2011;11:315. doi: 10.1186/1471-2407-11-315.
190. Zhou W., Mukherjee P., Kiebish M.A., Markis W.T., Mantis J.G., Seyfried T.N. The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutr. Metab.* 2007;4:5. doi: 10.1186/1743-7075-4-5.
191. Mavropoulos J.C., Buschemeyer W.C., Tewari A.K., Rokhfeld D., Pollak M., Zhao Y., Febbo P.G., Cohen P., Hwang D., Devi G., et al. The Effects of Varying Dietary Carbohydrate and Fat Content on Survival in a Murine Lncap Prostate Cancer Xenograft Model. *Cancer Prev. Res.* 2009;2:557–565. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0188.
192. Mavropoulos J.C., Isaacs W.B., Pizzo S.V., Freedland S.J. Is There a Role for a Low-Carbohydrate Ketogenic Diet in the Management of Prostate Cancer? *Urology.* 2006;68:15–18. doi: 10.1016/j.urology.2006.03.073.
193. Masko E.M., Thomas J.A., Antonelli J.A., Lloyd J.C., Phillips T.E., Poulton S.H., Dewhirst M.W., Pizzo S.V., Freedland S.J. Freedland. Low-Carbohydrate Diets and Prostate Cancer: How Low Is “Low Enough”? *Cancer Prev. Res.* 2010;3:1124–1131. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0071.

194. Kim H.S., Masko E.M., Poulton S.L., Kennedy K.M., Pizzo S.V., Dewhirst M.W., Freedland S.J. Carbohydrate restriction and lactate transporter inhibition in a mouse xenograft model of human prostate cancer. *BJU Int.* 2012;110:1062–1069. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.10971.x.
195. Caso J., Masko E.M., Ii J.A.T., Poulton S.H., Dewhirst M., Pizzo S.V., Freedland S.J., Thomas J.A. The effect of carbohydrate restriction on prostate cancer tumor growth in a castrate mouse xenograft model. *Prostate.* 2012;73:449–454. doi: 10.1002/pros.22586.
196. Ho V.W., Leung K., Hsu A., Luk B., Lai J., Shen S.Y., Minchinton A.I., Waterhouse D., Bally M.B., Lin W., et al. A Low Carbohydrate, High Protein Diet Slows Tumor Growth and Prevents Cancer Initiation. *Cancer Res.* 2011;71:4484–4493. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3973.
197. Allen B.G., Bhatia S.K., Buatti J.M., Brandt K.E., Lindholm K.E., Button A.M., Szweda L.I., Smith B.J., Spitz D.R., Fath M.A. Ketogenic Diets Enhance Oxidative Stress and Radio-Chemo-Therapy Responses in Lung Cancer Xenografts. *Clin. Cancer Res.* 2013;19:3905–3913. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0287.
198. Otto C., Kaemmerer U., Illert B., Muehling B., Pfetzer N., Wittig R., Voelker H.U., Thiede A., Coy J.F. Growth of human gastric cancer cells in nude mice is delayed by a ketogenic diet supplemented with omega-3 fatty acids and medium-chain triglycerides. *BMC Cancer.* 2008;8:122. doi: 10.1186/1471-2407-8-122.
199. Wheatley K.E., Williams E.A., Smith N.C., Dillard A., Park E.Y., Nunez N.P., Hursting S.D., Lane M.A. Low-Carbohydrate Diet Versus Caloric Restriction: Effects on Weight Loss, Hormones, and Colon Tumor Growth in Obese Mice. *Nutr. Cancer.* 2008;60:61–68. doi: 10.1080/01635580701510150.
200. Poff A.M., Ari C., Seyfried T.N., D'Agostino D.P. The Ketogenic Diet and Hyperbaric Oxygen Therapy Prolong Survival in Mice with Systemic Metastatic Cancer. *PLoS ONE.* 2013;8:e65522. doi: 10.1371/journal.pone.0065522.
201. Ferrer M, Mourikis N, Davidson EE, Kleeman SO, Zaccaria M, Habel J, Rubino R, Gao Q, Flint TR, Young L, Connell CM, Lukey MJ, Goncalves MD, White EP, Venkitaraman AR, Janowitz T. Ketogenic diet promotes tumor ferroptosis but induces relative corticosterone deficiency that accelerates cachexia. *Cell Metab.* 2023 Jul 11;35(7):1147-1162.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2023.05.008. Epub 2023 Jun 12. PMID: 37311455.

202. Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Seyfried TN, Kalamian M, Davoodi SH. Effects of ketogenic metabolic therapy on patients with breast cancer: a randomized controlled clinical trial. *Clin Nutr.* 2021;40:751–758.
203. Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Mehrad-Majd H, Kalamian M, Davoodi SH. Feasibility, safety, and beneficial effects of MCT-based ketogenic diet for breast cancer treatment: a randomized controlled trial study. *Nutr Cancer.* 2020;72:627–634.
204. Furukawa K, Shigematsu K, Katsuragaw H, Tezuka T, Hataji K. J. Investigating the effect of chemotherapy combined with ketogenic diet on stage IV colon cancer. *Clin. Oncol.* 2019;37:0.
205. Ratjen I, Enderle J, Burmeister G, Koch M, Nöthlings U, Hampe J, Lieb W. Post-diagnostic reliance on plant-compared with animal-based foods and all-cause mortality in omnivorous long-term colorectal cancer survivors. *Am J Clin Nutr.* 2021;114:441–449.
206. Mantzorou M, Tolia M, Poultzidi A, et al. Adherence to Mediterranean diet and nutritional status in women with breast cancer: What is their impact on disease progression and recurrence-free patients' survival? *Curr Oncol.* 2022;29:7482–7497.
207. Gardeazabal I, Romanos-Nanclares A, Martínez-González MÁ, et al. Mediterranean dietary pattern is associated with lower incidence of premenopausal breast cancer in the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. *Public Health Nutr.* 2020;23:3148–3159.
208. Mourouti N, Kontogianni MD, Papavagelis C, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower likelihood of breast cancer: a case-control study. *Nutr Cancer.* 2014;66:810–817.
209. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer.* 2014;111:1454–1462.
210. Erdrich S, Bishop KS, Karunasinghe N, Han DY, Ferguson LR. A pilot study to investigate if New Zealand men with prostate cancer benefit from a Mediterranean-style diet. *PeerJ.* 2015;3:0.
211. Castelló A, Boldo E, Amiano P, et al. Mediterranean dietary pattern is associated with low risk of aggressive prostate cancer: MCC-Spain Study. *J Urol.* 2018;199:430–437.
212. Stojanovic J, Giraldi L, Arzani D, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of gastric cancer: results of a case-control study in Italy. *Eur J Cancer Prev.* 2017;26:491–496.

213. Álvarez-Álvarez L, Vitelli-Storelli F, Rubín-García M, et al. Relationship between the risk of gastric cancer and adherence to the Mediterranean diet according to different estimators. MCC—Spain Study. *Cancers (Basel)* 2021;13:5281.
214. Amiry F, Mousavi SM, Barekzai AM, Esmailzadeh A. Adherence to the Mediterranean diet in relation to gastric cancer in Afghanistan. *Front Nutr.* 2022;9:830646.
215. Tayyem R, Al-Awwad N, Allehdan S, et al. Mediterranean dietary pattern is associated with lower odds of gastric cancer: a case-control study. *Cancer Manag Res.* 2022;14:2017–2029.
216. Grosso G, Biondi A, Galvano F, et al. Factors associated with colorectal cancer in the context of the Mediterranean diet: a case-control study. *Nutr Cancer.* 2014;66:558–565.
217. Bravi F, Spei ME, Polesel J, et al. Mediterranean diet and bladder cancer risk in Italy. *Nutrients.* 2018;10:1061.
218. Gnagnarella P, Maisonneuve P, Bellomi M, et al. Red meat, Mediterranean diet and lung cancer risk among heavy smokers in the COSMOS screening study. *Ann Oncol.* 2013;24:2606–2611.
219. Barrea L, Muscogiuri G, de Alteriis G, et al. Adherence to the Mediterranean diet as a modifiable risk factor for thyroid nodular disease and thyroid cancer: results from a pilot study. *Front Nutr.* 2022;9:944200.
220. Rigi S, Mousavi SM, Benisi-Kohansal S, Azadbakht L, Esmailzadeh A. The association between plant-based dietary patterns and risk of breast cancer: a case-control study. *Sci Rep.* 2021;11:3391.
221. Liu Y, Yang W, VoPham T, et al. Plant-based and animal-based low-carbohydrate diets and risk of hepatocellular carcinoma among us men and women. *Hepatology.* 2021;73:175–185.
222. Zhu Q, Shu L, Zhou F, Chen LP, Feng YL. Adherence to the Mediterranean diet and risk of gastric cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Front Nutr.* 2023 Sep 8;10:1259453. doi: 10.3389/fnut.2023.1259453. PMID: 37743920; PMCID: PMC10515622.
223. Nucci D, Nardi M, Cinnirella A, Campagnoli E, Maffeo M, Perrone PM, Shishmintseva V, Grosso FM, Castrofino A, Castaldi S, Romanò L, Gianfredi V. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Pancreatic Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Jan 29;20(3):2403. doi: 10.3390/ijerph20032403. PMID: 36767770; PMCID: PMC9915542.

224. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017 Sep 26;9(10):1063. doi: 10.3390/nu9101063. PMID: 28954418; PMCID: PMC5691680.
225. Hardt L, Mahamat-Saleh Y, Aune D, Schlesinger S. Plant-based diets and cancer prognosis: a review of recent research. *Curr Nutr Rep*. 2022;11:695–716.
226. Anyene IC, Ergas IJ, Kwan ML, Roh JM, Ambrosone CB, Kushi LH, Cespedes Feliciano EM. Plant-based dietary patterns and breast cancer recurrence and survival in the pathways study. *Nutrients*. 2021;13:3374.
227. DeClercq V, Nearing JT, Sweeney E. Plant-based diets and cancer risk: What is the evidence? *Curr Nutr Rep*. 2022;11:354–369.
228. Molina-Montes E, Salamanca-Fernández E, Garcia-Villanova B, Sánchez MJ. The impact of plant-based dietary patterns on cancer-related outcomes: a rapid review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12:2010.
229. Ventola CL. Cancer immunotherapy, part 2: efficacy, safety, and other clinical considerations. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5481296/> P T. 2017;42:452–463.
230. Emens LA, Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer Immunol Res*. 2015;3:436–443
231. CittadinanzAttiva. 3° Rapporto Annuale sulla Farmacia - Il ruolo delle farmacie e la loro relazione con i cittadini nell'emergenza Covid-19. 2020.
232. Federazione Ordini Farmacisti Italiani. Linee guida per una migliore adesione alle terapie farmacologiche. Milano: Edra, 2017.
233. Teresa Spadea, Paola Brusa, Roberto Gnani, Massimo Mana, Mario Giaccone, Giuseppe Costa. La Farmacia dei Servizi: verso un nuovo modello per la prevenzione delle patologie croniche. *Recenti Prog.Med.* 2017; 108: 168-171  
[https://www.epi.piemonte.it/allegati/a\\_Farmacia%20Comunit\\_testo%20a%20pagamento.pdf](https://www.epi.piemonte.it/allegati/a_Farmacia%20Comunit_testo%20a%20pagamento.pdf)
234. IHPB Italian Health Policy Brief. Evoluzione e ruolo del farmacista sul territorio: sanità di prossimità, npt e poct. Anno XII n°4 2022. [https://altis-ops.it/wp-content/uploads/2022/06/04\\_2022\\_ist\\_rev.01.pdf](https://altis-ops.it/wp-content/uploads/2022/06/04_2022_ist_rev.01.pdf)
235. Paola Brusa, Irene Pignata. Il contributo della farmacia territoriale al miglioramento dell'aderenza alle terapie. *Recenti Prog.Med.* 2021; 112: 565-569

- [https://www.recentiproggressi.it/r.php?v=3658&a=36418&l=345543&f=allegati/03658\\_2021\\_09/fulltext/RPM\\_0921.07\\_Dossier%20-%20Brusa.pdf](https://www.recentiproggressi.it/r.php?v=3658&a=36418&l=345543&f=allegati/03658_2021_09/fulltext/RPM_0921.07_Dossier%20-%20Brusa.pdf)
236. Il ruolo strategico delle farmacie sul territorio. Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna <https://salute.regione.emilia-romagna.it/notizie/regione/2022/aprile/il-ruolo-strategico-delle-farmacie-sul-territorio-1>
237. Federazione Nazionale Unitaria Titolari di Farmacia (federfarma.it) <https://www.federfarma.it/Edicola/Filodiretto/VediNotizia.aspx?id=25473#:~:text=La%20farmacia%2C%20presidio%20di%20prossimit%C3%A0,e%20come%20punta%20avanzata%20del> <https://www.federfarma.it/Edicola/Filodiretto/VediNotizia.aspx?id=23168> <https://www.federfarma.it/Edicola/Filodiretto/VediNotizia.aspx?id=23191> <https://www.federfarma.it/Edicola/Filodiretto/VediNotizia.aspx?id=25634>
238. Meridiano Sanità: Il valore delle Farmacie. <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1779433.pdf>
239. L'evoluzione del mondo farmaceutico in Italia. La farmacia, da dispensatrice di prodotti a point of care sul territorio. Allegra Petrone – Tesi di Laurea LUISS Dipartimento di Impresa e Management Corso di Laurea Triennale in Economia e Management Cattedra di Marketing A.A. 2019-20. [https://tesi.luiss.it/28983/1/220761\\_PETRONE\\_ALLEGRA.pdf](https://tesi.luiss.it/28983/1/220761_PETRONE_ALLEGRA.pdf)
240. Sindrome Metabolica: Diagnosi e Gestione Clinica. SIPREC [https://www.siprec.it/images/siprec/pubblicazioni/documenti/pdf/2006\\_SindromeMetabolica.pdf](https://www.siprec.it/images/siprec/pubblicazioni/documenti/pdf/2006_SindromeMetabolica.pdf)