

Dieta mediterranea e rischio di cancro del colon-retto: un'analisi di mediazione.

Francesca Fasanelli, Fulvio Ricceri, Alex Francia, Daniela Zugna, Maria Teresa Giraudo, Vittorio Krogh, Sara Gioni, Amalia Mattiello, Salvatore Panico, Giovanna Masala, Saverio Caini, Rosario Tumino, Graziella Frasca, Paolo Vineis, Carlotta Sacerdote

29 Ottobre 2015



1 Introduzione

- Obiettivi

2 Materiali

3 Metodi

- Analisi di mediazione

4 Risultati

- Analisi descrittive
- Waist-to-hip ratio e cancro del colon-retto
- PAI-1 e cancro del colon-retto
- Dieta mediterranea e cancro del colon-retto
- Analisi di mediazione

5 Conclusioni

Introduzione

- Una maggiore aderenza alla dieta mediterranea ha un effetto protettivo sullo sviluppo di diverse malattie cronic-degenerative, tra cui il cancro del colon-retto.
- Per spiegare tale effetto sono stati ipotizzati diversi meccanismi clinici e biologici.
- L'obesità e l'infiammazione cronica potrebbero rappresentare alcuni dei meccanismi fisiopatologici che spiegano l'effetto protettivo della dieta mediterranea sullo sviluppo del cancro.

Agnoli C, Grioni S, et al. Italian Mediterranean Index and risk of colorectal cancer in the Italian section of the EPIC cohort. Int J Cancer. 2013 Mar 15;132(6):1404-11. doi: 10.1002/ijc.27740. Epub 2012 Aug 7.

Larsson SC, Wolk A, et al. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. J Occup Am J Clin Nutr. 2007 Sep;86(3):556-65.

Keimling M, Renehan A, et al. Comparison of associations of body mass index, abdominal adiposity, and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013 Aug;22(8):1383-94. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0353. Epub 2013 May 29.

Iacoviello L, Agnoli C, et al. Type 1 plasminogen activator inhibitor as a common risk factor for cancer and ischaemic vascular disease: the EPICOR study. BMJ Open. 2013 Nov 14;3(11):e003725. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003725.

Koloverou E, Panagiotakos DB, 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 Jun 24. doi: 10.1002/dmrr.2672.

Introduzione

Obiettivi

Il lavoro è volto ad esaminare all'interno della sezione italiana dello studio EPIC:

- 1 la relazione tra dieta mediterranea e rischio di cancro del colon-retto;
- 2 la relazione tra obesità centrale (misurata come rapporto circonferenza vita-fianchi - WHR) e rischio di cancro del colon-retto;
- 3 la relazione tra infiammazione (misurata tramite il PAI-1, inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno) e rischio di cancro del colon-retto;
- 4 il ruolo di WHR e PAI-1 come potenziali mediatori della relazione tra dieta mediterranea e cancro del colon-retto.

Materiali

Sezione italiana dello studio EPIC

- 42,894 soggetti analizzati (esclusione dei casi prevalenti; esclusione dei soggetti con informazioni mancanti sulla dieta, sullo stile di vita, sulle misure antropometriche e con rapporto tra energia totale assunta e tasso di metabolismo negli estremi della distribuzione)
- 414 casi di CRC dei quali 311 cancro del colon e 103 cancro del retto
- follow up medio di 11 anni

Studio caso-coorte estratto dalla coorte EPIC Italia

- campione di 850 individui (286 uomini e 564 donne) estratto dai soggetti della coorte iniziale con campione di sangue disponibile, stratificato per centro (no Firenze)
- 289 casi di CRC (casi della coorte esclusi quelli di Firenze e i soggetti senza informazione sul PAI-1) e 822 non casi (membri della sotto-coorte con informazione su WHR e PAI-1)

Materiali

Esposizione, mediatori e confondenti

- Esposizione: Italian Mediterranean Index (IMI) (possibili valori: 0-11)
- Mediatori: WHR, PAI-1 (solo nello studio caso-coorte)
- Altre variabili:
 - età
 - sesso
 - centro di reclutamento
 - stato di fumatore (non fumatore, ex fumatore, fumatore)
 - attività fisica (inattivo, moderatamente inattivo, moderatamente attivo, attivo)
 - livello di istruzione (terzili del RII, relative index of inequality)

Metodi

- Analisi nella coorte: utilizzando il modello di Cox, sono stati calcolati gli hazard ratios di incidenza di cancro del colon-retto a diversi livelli di WHR e IMI
- Analisi nel caso-coorte: utilizzando il modello di Cox modificato con il metodo di Prentice, sono stati calcolati gli hazard ratios di incidenza di cancro del colon-retto a diversi livelli di WHR, PAI-1 e IMI
- **Analisi di mediazione** per capire se WHR e PAI-1 possano essere considerati mediatori nella relazione tra dieta mediterranea e incidenza di cancro del colon-retto

Metodi

Analisi di mediazione

- Si è supposto che le misurazioni del WHR e del PAI-1 seguissero temporalmente l'adesione alla dieta mediterranea.
- Gli effetti naturale indiretto (NIE, mediato) e naturale diretto (NDE, non mediato) della dieta sul rischio di cancro del colon-retto sono stati stimati adattando ad outcome di sopravvivenza la tecnica del weighting approach per mediatori multipli.
- Tra i possibili modelli di sopravvivenza è stato scelto il modello di Cox e gli effetti diretti e indiretti sono stati espressi in scala hazard ratio.
- L'analisi di mediazione è stata condotta considerando dapprima solo WHR e quindi introducendo PAI-1 (solo nel caso-coorte).

Metodi

Analisi di mediazione: tecnica del weighting approach per mediatori multipli

- l'approccio non richiede modelli per i mediatori; i mediatori si possono influenzare l'un l'altro
- possibilità di introdurre interazioni mediatore-esposizione e mediatore-mediatore

Teorema (Vanderweele and Vansteelandt, 2014; cf. Albert, 2012)

Sotto le seguenti assunzioni:

- 1 $Y_{am} \perp\!\!\!\perp A \mid \mathbf{C}$ *assenza di confondenti della relazione esposizione-outcome*
- 2 $Y_{am} \perp\!\!\!\perp \mathbf{M} \mid (A, \mathbf{C})$ *assenza di confondenti delle relazioni mediatori-outcome*
- 3 $\mathbf{M}_a \perp\!\!\!\perp A \mid \mathbf{C}$ *assenza di confondenti delle relazioni esposizione-mediatori*
- 4 $Y_{am} \perp\!\!\!\perp \mathbf{M}_{a^*} \mid \mathbf{C}$ *nessun effetto dell'esposizione che confonde le relazioni mediatori-outcome*

$$E[Y_{a\mathbf{M}_{a^*}}] = E \left[\frac{I(A = a^*)}{P(A = a^* \mid \mathbf{C})} E(Y \mid A = a, \mathbf{M}, \mathbf{C}) \right]$$

Risultati

Analisi descrittive, WHR e PAI-1

Coorte:

Variables	IMI category				all	p-value
	Score 0-1	Score 2-3	Score 4-5	Score 6-11		
N	3089	14208	16229	9368	42894	
Median of						
Age, years	49	50	50	51	50	<0.001
WHR	0.84	0.83	0.82	0.82	0.83	<0.001

Sotto-coorte:

Variables	IMI category				all	p-value
	Score 0-1	Score 2-3	Score 4-5	Score 6-11		
N	62	284	322	154	822	
Median of						
Age, years	48	49	49	50	49	
WHR	0.88	0.85	0.84	0.82	0.84	<0.001
PAI-1	10.82	8.33	8.37	7.63	8.37	0.05

Risultati

Waist-to-hip ratio e cancro del colon-retto

	WHR			p trend
	low	medium	high	
Entire cohort				
cases	77	126	211	
HR	1	1.23 (0.92-1.64)	1.33 (1.01-1.76)	0.050
Men				
cases	31	50	89	
HR	1	1.20 (0.76-1.89)	1.72 (1.12-2.64)	0.008
Women				
cases	46	76	122	
HR	1	1.25 (0.86-1.82)	1.13 (0.79-1.62)	0.685
Case-cohort				
cases	77	99	113	
HR	1	1.15(0.77-1.71)	1.40(0.91-2.14)	0.122

- Modello aggiustato per sesso, età, centro, fumo, RII, attività fisica e IMI.

Risultati

PAI-1 e cancro del colon-retto

	PAI-1			p trend
	I tertile	II tertile	III tertile	
Case-cohort				
cases	67	100	122	
HR	1	1.28 (0.85-1.94)	1.76 (1.15-2.69)	0.008

- Modello aggiustato per sesso, età, centro, fumo, RII, attività fisica, WHR e IMI.

Iacoviello L, Agnoli C, et al. **Type 1 plasminogen activator inhibitor as a common risk factor for cancer and ischaemic vascular disease: the EPICOR study.** *BMJ Open.* 2013 Nov 14;3(11):e003725. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003725.

Risultati

Dieta mediterranea e cancro del colon-retto

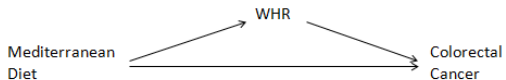
	IMI category				p trend
	0-1	2-3	4-5	6-11	
Entire cohort					
cases	50	119	166	79	
HR	1	0.50(0.36-0.70)	0.61(0.44-0.83)	0.51(0.35-0.73)	0.050
HR*	1	0.50(0.36-0.70)	0.61(0.44-0.83)	0.51(0.35-0.73)	0.054
Men					
cases	19	60	67	24	
HR	1	0.73(0.43-1.22)	0.76(0.45-1.26)	0.52(0.29-0.97)	0.078
HR*	1	0.73(0.43-1.22)	0.76(0.45-1.26)	0.53(0.29-0.97)	0.084
Women					
cases	31	59	99	55	
HR	1	0.37(0.24-0.57)	0.52(0.34-0.78)	0.48(0.31-0.76)	0.324
HR*	1	0.37(0.24-0.58)	0.52(0.34-0.78)	0.48(0.31-0.76)	0.330
Case-cohort					
cases	37	65	121	56	
HR	1	0.34(0.19-0.59)	0.55(0.31-0.95)	0.56(0.30-1.05)	0.858
HR**	1	0.37(0.21-0.65)	0.57(0.33-0.98)	0.57(0.31-1.08)	0.974

- *HR* = aggiustato per sesso, età, centro, fumo, RII, attività fisica;
- *HR** = aggiustato per sesso, età, centro, fumo, RII, attività fisica e WHR;
- *HR*** = aggiustato per sesso, età, centro, fumo, RII, attività fisica, WHR e PAI-1.

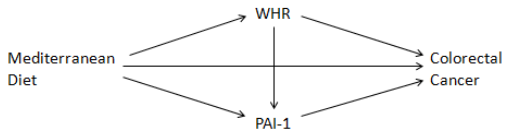
Risultati

Analisi di mediazione

Cohort and case-cohort



Case-cohort



Risultati

Analisi di mediazione

	IMI category			
	0-1	2-3	4-5	6-11
Entire cohort				
NDE	1	0.50(0.39-0.53)	0.59(0.40-0.69)	0.47(0.35-0.57)
NIE (through WHR)	1	1.00(0.97-1.08)	1.00(0.94-1.23)	1.00(0.91-1.35)
TCE	1	0.50(0.37-0.54)	0.59(0.40-0.72)	0.48(0.33-0.61)
Case-cohort				
NDE	1	0.33(0.18-0.64)	0.54(0.30-0.97)	0.57(0.29-1.03)
NIE (through WHR)	1	1.05(0.79-1.38)	1.03(0.74-1.27)	0.96(0.71-1.25)
TCE	1	0.35(0.18-0.68)	0.55(0.26-1.00)	0.55(0.26-0.96)
Case-cohort				
NDE	1	0.36(0.22-0.52)	0.56 (0.43-0.69)	0.57(0.36-0.87)
NIE (through WHR and PAI-1)	1	0.96 (0.80-1.12)	0.99(0.95-1.18)	0.92(0.94-1.00)
TCE	1	0.35 (0.23-0.60)	0.55(0.42-0.82)	0.53(0.34-0.82)

Conclusioni

- La dieta mediterranea sembra essere protettiva rispetto allo sviluppo di cancro del colon-retto.
- L'indice di adiposità centrale (WHR) sembra essere associato ad un aumento di rischio di sviluppo di cancro del colon-retto.
- Il marker di infiammazione (PAI-1) sembra essere associato ad un aumento di rischio di sviluppo di cancro del colon-retto.
- L'effetto protettivo di IMI sembra essere in minima parte mediato da WHR e PAI-1.

Grazie per l'attenzione!