

L'INTERVISTA

di Elena Mattioli

Lo studio DEDiCa: dieta, attività fisica e vitamina D dopo il tumore al seno

Risponde Livia Augustin, Unità di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli

Il tumore al seno o carcinoma mammario è il tumore più diagnosticato tra le donne, rappresentando il 24% delle diagnosi totali. In Italia la percentuale di sopravvivenza a cinque anni è dell'88%, valori che confermano un rischio residuo di recidiva significativo, che si vorrebbe abbassare. Alcune condizioni croniche, tra cui il diabete di tipo 2, l'obesità e la sindrome metabolica, possono aumentare il rischio di recidiva e di mortalità. Molte pazienti con tumore al seno, inoltre, hanno un rischio aumentato di mortalità cardiovascolare.

I meccanismi che influenzano lo sviluppo del tumore al seno e la comparsa di eventuali recidive sono numerosi, e includono iperglicemia, iperinsulinemia, elevati livelli di IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*), eccesso di estrogeni, infiammazione, stress ossidativo e la compromissione dei meccanismi cellulari di differenziazione e apoptosi che possono dipendere da fattori genetici e ambientali.

Alla luce di queste conoscenze, la ricerca ha cercato di individuare e perfezionare programmi di supporto per le pazienti con un pregresso tumore della mammella, basati su modifiche allo stile di vita che tenessero conto di uno o più di questi possibili bersagli, con l'obiettivo di migliorare la loro sopravvivenza e la loro qualità di vita, riducendo il rischio di recidive e di fattori di rischio cardiometabolici come l'obesità.

Livia Augustin, dopo un percorso di 15 anni di ricerca all'Università di Toronto al fianco del prof. David Jenkins (padre dell'Indice Glicemico), è impegnata da anni su questo tema come ricercatrice e nutrizionista clinica presso l'Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale di Napoli. Proprio in questa sede ha messo a punto lo studio randomizzato multicentrico DEDiCa: Dieta, Esercizio fisico, vitamina D, Carcinoma. I risultati dello studio, realizzato su donne con una pregressa diagnosi di tumore al seno, sono stati presentati per la prima volta al congresso dell'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), l'istituzione per eccellenza dell'oncologia mondiale. L'abstract è stato pubblicato sul *Journal of Clinical Oncology* nel mese di giugno.

Il punto di partenza è rappresentato dalla considerazione che stili alimentari di bassa qualità, inattività fisica e carenza di vitamina D sono fattori modificabili associati ad outcome sfavorevoli, sia per la recidiva di tumore al seno, sia per il rischio cardiometabolico. Si tratta del primo studio ad avere considerato contemporaneamente questi importanti elementi e a intervenire su tutti e tre.

Con il suo aiuto, cerchiamo di capire quali sono i risultati emersi dalla ricerca e che benefici è possibile offrire sul piano pratico alle pazienti.

Domanda: Quali osservazioni e quali dati hanno portato alla messa a punto di questo studio?

Risposta: Lo studio DEDiCa è stato lanciato anni fa, al mio rientro in Italia. Era in realtà la prima applicazione dell'indice glicemico al rischio oncologico. Sono partita dall'osservazione dei meccanismi metabolici alla base del cancro e di altre malattie croniche delineati dai professori Gale McKeown-Eyssen dell'Università di Toronto ed Edward Giovannucci di Harvard nel 1995. La mia idea è stata quindi di fondere questi concetti insieme ad altri tre pilastri che emergono dalla letteratura scientifica sui fattori correlati alla prevenzione, anche secondaria, del tumore al seno: l'attività fisica, l'integrazione di vitamina D (ispirata dal Prof. Cedric Garland) e la Dieta Mediterranea, che insieme definiscono la struttura dello studio DEDiCa.

Da un lato era già stato dimostrato che l'attività fisica era associata a minore mortalità nelle donne sopravvissute a un tumore al seno e che la sopravvivenza poteva aumentare del 50% circa con una semplice camminata veloce di almeno mezz'ora al giorno se associata al consumo giornaliero di 5 o più porzioni di frutta e verdura. Le 5 porzioni giornaliere sono previste dalle linee guida italiane e internazionali per una sana alimentazione che, pur essendo uno dei pilastri fondamentali della dieta mediterranea, si riscontra ormai solo nel 7% degli adulti in Italia (dati del 2024 studio Passi). Ora queste strategie di intervento trovano conferma nelle linee guida dell'*American Cancer Society and World Cancer Research Fund*, che incoraggiano l'adozione di una dieta sana, con una prevalenza di cibi di origine vegetale, un'attività fisica regolare e il mantenimento di un peso corporeo nella norma, per ridurre il rischio oncologico primario e secondario e per incentivare la protezione cardiovascolare.

Quali sono le caratteristiche principali del vostro studio e quali le novità dell'approccio proposto?

Nessuno studio prima del nostro aveva valutato contemporaneamente l'efficacia di tre diversi interventi noti singolarmente come benefici per la sopravvivenza e per la riduzione del rischio di recidive di tumore al seno. Per colmare questa carenza informativa a livello di studi clinici, lo studio DEDiCa è stato disegnato prevedendo per

**Dieta, attività
fisica e vitamina
D per ridurre
recidive e rischio
cardiometabolico
dopo il
tumore al seno**

entrambi i bracci di trattamento una dieta sana ed equilibrata, la dieta Mediterranea, un livello di attività fisica moderato e la supplementazione con vitamina D in concentrazioni utili per evitarne la carenza. Lo studio ha coinvolto 506 donne con pregressa diagnosi di tumore al seno, che sono state seguite per 33 mesi, dopo essere state assegnate a uno dei due gruppi d'intervento che si differenziavano per la diversa intensità del trattamento. Al gruppo ad alta intensità sono state fornite raccomandazioni per seguire una dieta mediterranea a basso indice glicemico, è stato assegnato un target di livelli vitamina D nel sangue pari a 60 ng/ml (contro i 30 ng/ml del gruppo a bassa intensità) e sono stati somministrati consigli per praticare attività fisica in modo più strutturato e continuativo, con almeno 30 minuti di camminata veloce ogni giorno. Un'altra

novità rispetto ad altri studi è che ci siamo basati sui livelli ematici di vitamina D e non sul dosaggio della supplementazione che variava a seconda delle esigenze e della stagionalità.

Attraverso quali meccanismi agiscono i tre interventi proposti?

Una dieta a basso indice glicemico stimola meno la produzione di insulina, un ormone che agisce come fattore di crescita su tutte le cellule e quindi anche su quelle tumorali. L'insulina stimola la secrezione di IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) che agisce sulle cellule tumorali e che ha la capacità di legarsi ai recettori degli estrogeni incrementando la crescita delle cellule neoplastiche dei tumori ormono-dipendenti (il 75% dei tumori al seno). La sedentarietà, il cibo povero di micronutrienti e l'obesità possono indurre il pancreas a produrre un eccesso di insulina prolungato nel tempo. In questi casi si parla di insulino-resistenza che, a lungo andare, incentiva la comparsa della sindrome metabolica, di obesità e diabete di tipo 2. Tutti questi elementi aumentano non solo il rischio cardiovascolare ma anche di cancro al seno e la mortalità precoce. La riduzione dei picchi glicemici grazie all'incremento nella dieta di più cibi a basso indice glicemico concorre alla ridotta necessità di produrre insulina e a meno stress ossidativo che è una nota causa dell'infiammazione sistemica. Quest'ultima può danneggiare non solo l'apparato circolatorio ma anche il DNA, risultando nella trasformazione neoplastica delle cellule colpite.

Per tutte queste ragioni una dieta a basso indice glicemico è preferibile a una dieta ad alto indice glicemico, poiché per la stessa quantità di carboidrati richiede un minore rilascio di insulina e picchi glicemici meno elevati e quindi meno dannosi. Già nei primi anni 2000 avevamo dimostrato che la dieta a basso indice glicemico si associava alla riduzione del rischio di sviluppare il tumore al seno. Lo studio DEDiCa ha dimostrato che il fenomeno presenta alcuni aspetti di relazione dose-risposta: una maggiore diminuzione dell'indice glicemico è risultata infatti associata a un numero inferiore di recidive.

L'efficacia dell'attività fisica, anche di grado moderato, nel ridurre i tassi di recidiva e di mortalità di tumore al seno, si spiega in parte grazie al fatto che è in grado di ridurre i livelli di insulina e di estrogeni. I benefici dell'attività fisica oggi noti sono molto numerosi e si riflettono favorevolmente sia sull'organismo che sulla psiche.

La terza componente del trattamento dello studio DEDiCa è la vitamina D, la cui

carezza è implicata nello sviluppo dei tumori, incluso quello al seno. Per ridurre il rischio occorre evitare non solo le carenze, ma anche l'insufficienza, tramite l'esposizione moderata al sole o la supplementazione. Solo il 20% della vitamina D proviene infatti dal cibo (dai prodotti di origine animale e funghi) che rimane quindi una fonte secondaria, specie se gli animali e funghi non sono esposti alla luce naturale che aiuta a produrre la vitamina D. Nel nostro studio DEDiCa abbiamo osservato che il numero di recidive era minore tra le pazienti con incrementi ematici maggiori di vitamina D. È da sottolineare che lo studio prevedeva dosaggi fino a 60 ng/ml, e quindi ben entro i livelli di normalità, che possono raggiungere anche 100 ng/ml.

Studi osservazionali precedenti avevano già notato che valori ematici bassi erano associati a una maggiore mortalità da tumore al seno. Ora anche le più recenti meta-analisi commissionate dalla *World Cancer Research Fund International* (WCRF) attraverso il progetto *Continuous Update Project* (CUP) dimostrano un beneficio della vitamina D dopo una diagnosi di tumore al seno.

Sembra quindi utile inserire anche questo elemento nelle linee guida di prevenzione, specie per le donne che già hanno dovuto affrontare il tumore al seno, visti i risultati incoraggianti degli studi a oggi disponibili.

Quali sono i risultati emersi dallo studio riguardo alle percentuali di recidiva del tumore nei due bracci di trattamento? Avete osservato altre differenze tra sottogruppi di pazienti?

Abbiamo riscontrato un basso tasso di recidive, 37, 19 delle quali nel gruppo di bassa intensità e 18 nel gruppo di trattamento più intensivo: quindi non sono emerse differenze attribuibili ai bracci di studio ma all'aderenza al trattamento. Un'analisi dell'aderenza al trattamento DEDiCa ci ha tuttavia permesso di osservare che le partecipanti con tumore del seno ormono-sensibile e più aderenti al programma DEDiCa intensivo, mostravano una riduzione significativa delle recidive rispetto alle meno aderenti. Le donne che hanno mantenuto una dieta a minore indice glicemico, la camminata veloce per 30 minuti al giorno e che hanno raggiunto livelli di vitamina D in media di 50 ng/ml hanno quindi diminuito il proprio rischio di recidiva del 76%, risultato non ottenuto da chi ha avuto aderenza più bassa o da chi aveva avuto un tumore non sensibile agli ormoni. Le aderenti ormonopositive erano il 40% ovvero 197.

Quali sono stati gli effetti degli interventi previsti dallo studio sulla sindrome metabolica? Perché è importante abbassare il rischio cardiovascolare nelle pazienti che hanno avuto un tumore al seno?

Ho voluto includere nello studio DEDiCa la valutazione degli aspetti cardiometabolici perché il rischio di mortalità per patologia cardiovascolare dopo una dia-

Il Continuous Update Project (CUP)

Portato avanti dal *World Cancer Research Fund* (WCRF) in partnership con l'*American Institute for Cancer Research* (AICR), è un programma scientifico rigoroso e in continuo aggiornamento, che analizza come la dieta, l'attività fisica e il peso corporeo influenzino il rischio di tumore e la sopravvivenza (<https://www.wcrf.org/research-policy/global-cancer-update-programme/about-the-global-cancer-update-programme>; <https://www.aicr.org/research/the-continuous-update-project/>).

gnosi di tumore al seno, è elevato. Le terapie a cui spesso sono sottoposte le donne per eradicare il tumore (chemioterapia, radioterapia e terapia biologica) sono sempre più personalizzate ed efficaci ma non scevre da effetti avversi specie sul cuore e sul profilo cardiovascolare. Anche le terapie ormono-soppressive degli estrogeni, molto efficaci e molto utilizzate, hanno questo rovescio della medaglia, così come la menopausa in sé. Generalmente il peso corporeo aumenta del 5% dopo un anno dalla diagnosi invece dopo un anno di trattamento DEDiCa, nel gruppo di alta intensità abbiamo osservato una perdita di peso del 4% rispetto ai valori iniziali e significativa rispetto al gruppo di bassa intensità. Inoltre, tra le partecipanti allo studio già portatrici della sindrome metabolica all'arruolamento, la prevalenza della sindrome, durante i primi 12 mesi, si è ridotta del 34% nel gruppo a bassa intensità di trattamento, mentre il calo è stato addirittura del 65% nel gruppo ad alta intensità. Questo si è tradotto in una probabilità di remissione della sindrome metabolica di 2,5 volte maggiore per il braccio di alta intensità. Nel complesso, gli interventi sullo stile di vita previsti nel nostro studio hanno contribuito alla perdita di peso delle partecipanti, che alla diagnosi presentano già sovrappeso/obesità nel 65% dei casi, alla remissione della sindrome metabolica e a una riduzione del rischio di recidive nelle donne con tumore al seno ormono-sensibile aderenti al programma DEDiCa.

Può darci dei dettagli sui cibi a basso indice glicemico consigliati dal vostro studio?

Nello studio, il gruppo ad alta intensità è stato istruito in modo approfondito a scegliere esclusivamente alimenti a base di carboidrati con un indice glicemico inferiore a 55. Gli alimenti principali con queste caratteristiche includono: i legumi, come fagioli, lenticchie, ceci; i cereali integrali come orzo, farro, riso nero (venere) e riso parboiled, avena, e segale in grani interi; la pasta consumata rigorosamente "al dente" per mantenere un impatto glicemico ridotto; frutta, come mele, pere, frutti di bosco, albicocche, prugne e arance. Le banane andrebbero scelte e consumate poco mature (verdi agli apici) per avere un indice glicemico più basso. Inoltre, frutta a guscio, come noci, mandorle (circa 20-30 g al giorno), e grassi come quelli dell'avocado e dell'olio extravergine di oliva, aiutano a ridurre l'indice glicemico del pasto. Le bevande zuccherate sono da evitare perché vanno ad aumentare il rischio di obesità, di malattie cardiovascolari e di infiammazione.

Tre regole + 1 di prevenzione del cancro

- 1. Mantenere il peso nella norma o perdere il 4-5% del peso corporeo in eccesso.**
- 2. Seguire una dieta sana: verdura e frutta (400g al giorno di ciascuna), legumi almeno 3 volte a settimana, cereali integrali a basso indice glicemico a ogni pasto, semi/frutta secca a guscio almeno 100g a settimana.**
- 3. Restare fisicamente attivi: camminata veloce, nuoto, bicicletta, ballo, giardinaggio, ecc.**

Fonte: Linee guida WCRF/AIRC per la prevenzione del cancro nella popolazione generale, 2022

+ 1 Mantenere alti i livelli di vitamina D nel sangue, evitando in assoluto insufficienza o carenza

Quali sono i valori desiderabili di vitamina D nel sangue nella popolazione generale e nelle pazienti che partecipavano allo studio?

Oggi i valori normali e desiderabili della 25-OH vitamina D (calcidiolo) in Italia sono stati abbassati a 20 ng/ml dai 30 ng/ml di prima del 2019. Nel braccio a bassa intensità abbiamo mantenuto il valore di sufficienza dell'epoca ovvero di 30 ng/ml, e cercato di mantenere quello ad alta intensità intorno a 60 ng/ml, raggiungendo una media di 51 ± 12 ng/ml. Alla luce dei risultati emersi e della letteratura scientifica disponibile si deduce che le donne sopravvissute a un tumore al seno traggano più benefici con valori più alti (40-50 ng/ml), ricordando che il valore limite è di 100 ng/ml.

Alla luce dei risultati, quale messaggio si può dare alle donne che sono state colpite da un tumore al seno?

Il messaggio è semplice e di incoraggiamento ad agire in prima persona perché i risultati che si possono ottenere sono reali e derivano da modifiche che ogni donna può apportare al proprio stile di vita, sono sicure e anche a basso costo. L'impegno e la costanza nel tempo sono però fondamentali. Camminare a passo svelto per 30 minuti al giorno e seguire una dieta sana come quella mediterranea, ricca di cibi vegetali e di fibre (almeno 30 g/die), con carboidrati a basso indice glicemico, frutta secca e grassi sani come l'olio d'oliva extra vergine sono comportamenti sicuri ed economici che le pazienti possono intraprendere subito per proteggere la propria salute a lungo termine, avendo cura di mantenere i livelli di vitamina D ampiamente nella norma.

Questo approccio su più fronti può offrire una protezione clinicamente importante alle pazienti che sono sopravvissute a un tumore al seno, sia sul fronte delle recidive sia su quello cardiovascolare, che speriamo emerga con evidenza anche maggiore durante la continuazione del nostro studio.

Bibliografia di riferimento

- American Cancer Society. *Can I lower my risk of breast cancer progressing or coming back?* Cancer.org. 2026. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/living-as-a-breast-cancer-survivor/can-i-lower-my-risk-of-breast-cancer-progressing-or-coming-back.html>.
- Augustin LS, Dal Maso L, La Vecchia C, Parpinel M, Negri E, Vaccarella S, et al. *Dietary glycemic index and glycemic load, and breast cancer risk: a case-control study.* Ann Oncol. 2001;12(11):1533-8.
- Augustin LS, Di Lauro V, Libra M, et al. *The effects of Mediterranean diet, physical activity, and vitamin D on breast cancer recurrence and cardiometabolic health: A multicenter randomized trial.* J Clin Oncol. 2026; 44(16_suppl):511-511.
- Augustin LS, Libra M, Crispo A, Grimaldi M, De Laurentiis M, Rinaldo M, et al. *Low glycemic index diet, exercise and vitamin D to reduce breast cancer recurrence (DEDiCa): design of a clinical trial.* BMC Cancer. 2017;17(1):69.
- Becerra-Tomás N, Balducci K, Abar L, Aune D, Cariolou M, Greenwood DC, et al. *Postdiagnosis dietary factors, supplement use and breast cancer prognosis: Global Cancer Update Programme (CUP Global) systematic literature review and meta-analysis.* Int J Cancer. 2023;152(4):616-634.
- Friedenreich CM, Gregory J, Kopciuk KA, Mackey JR, Courneya KS. *Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival.* Int J Cancer. 2009;124(8):1954-1962.
- Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. *Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation.* Prev Med. 1990;19(6):614-22.
- Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, et al. *Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17(2):379-386.
- Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. *Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange.* Am J Clin Nutr. 1981;34(3):362-6.