
Studio ROCAV – Risk Of Cardiovascular diseases and abdominal aortic Aneurysm in Varese

Data Quality Assessment dati relativi all'alimentazione

Versione: finale

Data: 16 Gennaio 2019

A cura di: Paolo Lasalvia, Licia Iacoviello, Francesco Gianfagna, Marco M Ferrario, e Giovanni Veronesi

Sommario

Executive summary	3
1. Metodi	4
1.1 <i>Descrizione questionario alimentare: dati grezzi ed elaborati</i>	4
1.2 <i>Completezza della compilazione</i>	8
1.3 <i>Consistenza interna della compilazione</i>	8
1.3.1 <i>Intake calorico giornaliero troppo elevato</i>	8
1.3.2 <i>Correlazione tra nutrienti</i>	8
1.3.3 <i>Intake calorico derivato dal software NAF e calcolato a partire dai macro-nutrienti</i>	8
1.3.4 <i>Analisi stagionalità della compilazione: variazione nell'intake calorico giornaliero</i>	8
1.4 <i>Consistenza esterna della compilazione</i>	9
2. Risultati	10
2.1 <i>Completezza</i>	10
2.2 <i>Consistenza interna</i>	10
2.3 <i>Consistenza esterna</i>	11
2.4 <i>Statistiche descrittive: nutrienti</i>	12
2.5 <i>Statistiche descrittive: frequenze e quantità gruppi di alimenti</i>	12
3. Discussione ed implicazioni per le analisi	12
4. Ringraziamenti	13
5. Riferimenti bibliografici	14
6. Tabelle e figure	15

Elenco allegati:

Allegato 1: Sintesi distribuzioni di frequenza per nutrienti, frequenze e quantità di gruppi di alimenti

Executive summary

The present Data Quality Assessment documents *completeness and consistency* of the dietary data for the ROCAV (Risk Of Cardiovascular diseases and abdominal aortic Aneurysm in Varese) Study. The habitual (over the last year) dietary consumption for the participants was ascertained through the EPIC study *Food Frequency Questionnaire* (FFQ). The FFQ items (n=389) have been elaborated using the *Nutrition Analysis of Food Frequency Questionnaire* (NAF) software developed by the Istituto Nazionale dei Tumori, to derive the average daily intake of nutrients and energy, as well as daily frequency and quantity (in grams) for n=75 groups of foods.

About 98% of questionnaires were considered *complete*, after having applied two criteria, one based on the number of FFQ items with missing data, and the other based on a lower threshold limit for daily caloric intake as reported in literature (800 and 500 Kcal/day for men and women, respectively). Among these, 95% of questionnaires had no more than 3 items with missing data.

We investigated *internal consistency* through a number of parameters. First, we excluded questionnaires exceeding an upper limit for daily caloric intake (4000 and 3500 Kcal/day for men and women, respectively), to avoid the systematic overestimate of daily food consumption. After having applied this threshold, the final number of questionnaires with *complete and valid* data was 3539, corresponding to *95% of the total ROCAV participants*. This percentage was consistent across gender groups. Second, the pattern of correlations between nutrients did not reveal unexpected findings; for instance, it confirmed the lack of association between alcohol and other nutrients. Finally, to investigate the potential *recall bias* related to seasonality, we tested the null hypothesis of no variation in average daily energy intake according to the trimester of questionnaire compilation. Data did support the null hypothesis of no systematic variation (ANOVA test p-value =0.15), indicating a good internal consistency and suggesting that the habitual food consumption was recalled independently of the season.

The *external validity* of our data have been tested through a *temporal* comparison with data from the EPIC study cohort of residents in Varese, enrolled in 2003 i.e. ten years before the ROCAV study; as well as through a *spatial* comparison with the Moli-sani study, a population-based cohort of the Molise population (Southern Italy). The *temporal comparison* confirmed a consistency in the percentage of energy intake derived from macro-nutrients (proteins, lipids, carbohydrates and alcohol) over time. The percentage of energy intake from lipids was less than 50%, suggesting a good adherence of this northern Italian population to the Mediterranean Diet. The *spatial comparison* confirmed a well-known North-South geographic gradient in average daily energy intake as well as in specific nutrients consumption, including alcohol habits in men.

In conclusion, the dietary data assessed through the EPIC FFQ questionnaire in the ROCAV study show a satisfactory *completeness and consistency*. The average daily energy intake will be a crucial covariate to be taken into account in regression models. The availability of a large number of food groups will allow identifying dietary patterns and their relationship with health, both using *investigator-driven* (i.e. principal components analysis, LASSO techniques, other) and *data-driven* (i.e. adherence to specific dietary patterns, such as the Mediterranean Diet Score) methods.

1. Metodi

1.1 Descrizione questionario alimentare: dati grezzi ed elaborati

Il questionario utilizzato per la raccolta dati sull'alimentazione è stato quello sviluppato nell'ambito dello studio EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) che indaga frequenza e quantità abituali di consumo di alimenti nell'anno antecedente all'indagine¹.

Il questionario si compone di 465 domande suddivise in 18 sezioni: informazioni anagrafiche e domande su abitudini alimentari (ex. pasti fuori casa, diete recenti, ...); pasta/riso; minestre/zuppe; carne; pesce; vegetali crudi; patate/vegetali cotti; uova; panini imbottiti; affettati/antipasti; formaggi; frutta; pane/vino; caffè/latte/dolci; aromi/spezie; prodotti di soia/cereali/semi integrali; informazioni su cottura cibi; frequenza consumo cibi freschi, incluso frequenza di utilizzo di condimenti.

Il questionario è stato compilato in maniera auto-somministrata da tutti i partecipanti allo studio nel corso della visita di reclutamento, tramite computer. Le risposte al questionario indicano il numero di volte che un cibo è stato consumato (al giorno, alla settimana, al mese o all'anno). Le quantità o porzioni di cibo sono indicate con immagini che facilitano la risposta o con possibilità di risposta a selezioni predefinite, come da figura sottostante:

Schermata 1: esempio di domande sulle frequenze e figure per la determinazione della quantità

The screenshot displays a questionnaire interface with a yellow background. At the top, there are five frequency options: "mai o quasi", "qualche volta", "circa metà delle volte", "il più delle volte", and "tutte le volte". Below these are six rows of food items, each with a radio button corresponding to one of the frequency options. The items are: "IN BIANCO", "RISOTTO", "CON LEGUMI (lenticchie, fagioli)", "CON VERDURE (broccoli, asparagi, ecc.)", "INSALATA DI RISÒ", and "ALTRI SUGH". The "mai o quasi" option is selected for "IN BIANCO", "CON LEGUMI", "INSALATA DI RISÒ", and "ALTRI SUGH". The "qualche volta" option is selected for "RISOTTO" and "ALTRI SUGH". The "circa metà delle volte" option is selected for "CON VERDURE".

Below the frequency questions, there is a question about portion size: "normalmente quando mangia PASTASCIUTTA il suo piatto è:". There are seven options: "più piccolo", "come questo", "tra i due", "come questo", "tra i due", "come questo", and "più grande". The "più grande" option is selected.

At the bottom, there are three images of plates of spaghetti. The first image is labeled "più piccolo", the second "come questo", and the third "più grande". The second image is selected. Below the images, there is a progress indicator "Completamento (100%)" and the text "DOMANDE INTRODUTTE".

I dati raccolti sono stati inviati all'Unità Epidemiologica dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, che li ha elaborati con il software NAF (*Nutrition Analysis of Food Frequency Questionnaire*) sviluppato dalla medesima struttura. Il software ha convertito i dati grezzi derivanti dalle risposte al questionario in 38 variabili con la quantità di nutrienti (macro e micro), 2 variabili relative alla media giornaliera di *intake calorico medio giornaliero* (in Kcal e KJ); 75 variabili relative alle frequenze e 75 relative alle quantità di consumo giornaliero di gruppi di alimenti. Le variabili del questionario utilizzate dal software NAF per queste elaborazioni sono 389. Lo schema qui sotto riepiloga i dataset elaborati, la descrizione delle variabili, e l'allegato alla presente DQA dove trovare le distribuzioni delle singole variabili:

Schema 1: piano dei dati elaborati da software NAF e l'allegato dove trovare le sintesi delle distribuzioni di frequenza delle singole variabili.

Nome dataset	Variabili incluse	Statistiche descrittive
Dieta_epimedn	Nutrienti (n=38) e intake calorico medio giornaliero (n=2)	Allegato 1
Dieta_epimedg	Frequenze di gruppi di alimenti (n=75)	Allegato 1
	Quantità di gruppi di alimenti (n=75)	Allegato 1

Dal momento che la presente DQA si concentra soprattutto sull'analisi dei nutrienti e dell'energy intake, si riepilogano brevemente i nutrienti disponibili, suddivisi in macro-nutrienti (Schema 2) e micro-nutrienti (Schema 3):

Schema 2: Elenco dei macro-nutrienti disponibili, specifiche sotto-categorie, unità di misura, breve descrizione e coefficiente di conversione in energia (Kcal).

Macro-nutriente	Sotto-categorie	Unità di misura	Descrizione²	Coefficiente di conversione³ (1g = x Kcal)*
Proteine totali	Animali e vegetali	g/giorno	Sono definite come Azoto totale (N). La suddivisione rappresenta un indicatore della provenienza dell'alimento (regno animale o vegetale). Nel caso di alimenti semplici (carne, verdura, frutta) il valore delle proteine totali è stato assegnato anche alle proteine animali o vegetali (secondo l'alimento).	4 Kcal
Lipidi totali	Animali e vegetali	g/giorno	Sono definiti come somma di trigliceridi, fosfolipidi, steroli e composti relativi calcolati con metodi ponderali. Questa suddivisione rappresenta un indicatore della provenienza dell'alimento (regno animale o vegetale). Nel caso di alimenti semplici (carne, verdura, frutta) il valore dei lipidi totali è stato assegnato anche ai lipidi animali o vegetali (secondo l'alimento).	9 Kcal
	Saturi totali, Monoinsaturi totali (acido oleico), Polinsaturi totali (acido linoleico e acido linolenico) e altri polinsaturi.	g/giorno	Acidi grassi suddivisi in base al numero di doppi legami nella catena carboniosa: Saturi non hanno doppi legami, Monoinsaturi hanno un solo doppio legame, Polinsaturi hanno due o più doppi legami.	9 Kcal
	Colesterolo	g/giorno	Sono inclusi solo gli steroli di origine animale.	9 Kcal
Glucidi totali	Carboidrati complessi e semplici	g/giorno	Glucidi disponibili espressi come somma di monosaccaridi (glucosio, galattosio, fruttosio), disaccaridi (saccarosio, lattosio), destrine, amido e glicogeno espressi come monosaccaridi.	3.75 Kcal
Fibra alimentare	-	g/giorno	Somma di cellulosa, emicellulose, pectine, gomma e lignina.	2 Kcal
Alcool	-	g/giorno	Contenuto di alcol nelle bevande alcoliche.	7 Kcal

Schema 3: Elenco dei micro-nutrienti disponibili, con unità di misura e breve descrizione.

#	Micronutriente	Unità di misura	Descrizione
1	Ferro	mg/giorno	-
2	Calcio	mg/giorno	-
3	Sodio	mg/giorno	-
4	Potassio	mg/giorno	-
5	Fosforo	mg/giorno	-
6	Zinco	mg/giorno	-
7	Tiamina	mg/giorno	-
8	Riboflavina	mg/giorno	-
9	Niacina	mg/giorno	-
10	Vitamina C	mg/giorno	-
11	Vitamina B6	mg/giorno	-
12	Acido folico	µg/giorno	-
13	Retinolo equivalenti	µg/giorno	Somma dei retinoidi e dei carotenoidi dotati di attività vitaminica ed espressa come retinolo equivalente.
14	Retinolo	µg/giorno	Somma di all-trans retinolo e altri retinoidi dotati di attività vitaminica
15	Beta-carotene	µg/giorno	-
16	Vitamina E	mg/giorno	Somma di tutti i tocoferoli e tocotrienoli dotati di attività vitaminica ed espressa come α-tocoferolo equivalente.
17	Vitamina D	µg/giorno	Somma di ergocalciferolo (vitamina D2) e colecalciferolo (vitamina D3). Questa vitamina è presente solo negli alimenti di origine animale e negli alimenti che contengono ingredienti di origine animale (per es. preparazioni che contengono uova e/o latte).

1.2 Completezza della compilazione

La completezza della compilazione è stata valutata a partire dal numero di item mancanti tra i 389 che sono analizzati dal software NAF per l'elaborazione dei nutrienti e dell'intake calorico giornaliero. Il software NAF restituisce un dato mancante per l'intake calorico giornaliero quando il numero di item missing è superiore a 370.

Per identificare i soggetti in cui l'intake calorico è stato calcolato pur in presenza di un numero cospicuo di dati mancanti, sono state considerati dei valori soglia pari a 800 Kcal/giorno per gli uomini e 500 Kcal/giorno per le donne, come indicato in letteratura⁴. Questi valori sono stati considerati indici di una compilazione non completa, e sono stati quindi esclusi da qualsiasi analisi successiva.

1.3 Consistenza interna della compilazione

La consistenza interna della compilazione è stata valutata sui dati elaborati dal software NAF e relativi a nutrienti ed intake calorico giornaliero. In particolare, sono stati considerati 4 aspetti di rilievo, come illustrato nei paragrafi successivi.

1.3.1 Intake calorico giornaliero troppo elevato

Valori di intake calorico troppo elevati sono stati ritenuti indicatori di una compilazione non consistente, in cui o le quantità o le frequenze sono state sistematicamente sovrastimate. Come limite superiore di intake calorico giornaliero abbiamo considerato i valori soglia presenti in letteratura, ovvero 4000 Kcal/giorno per gli uomini e 3500 Kcal/giorno per le donne⁴.

1.3.2 Correlazione tra nutrienti

In questa analisi sono stati stimati i coefficienti di correlazione di Pearson tra nutrienti, al fine di verificare l'esistenza di correlazioni attese secondo letteratura. In particolare, ci si attende correlazione tra nutrienti della stessa famiglia (ex. grassi saturi totali con lipidi), mentre non è attesa alcuna correlazione significativa tra nutrienti ed alcool.

1.3.3 Intake calorico derivato dal software NAF e calcolato a partire dai macro-nutrienti

Per poter calcolare l'energia in Kcal corrispondente ai singoli nutrienti, i valori dei 4 principali macro-nutrienti e dell'alcool sono state moltiplicati per il corrispettivo fattore di conversione (vedi Schema 1 qui sopra), al fine di ricostruire la somma complessiva delle Kcal/giorno a partire dai macro-nutrienti disponibili. Questo calcolo è stato effettuato sia con che senza fibra alimentare. Abbiamo quindi calcolato la differenza tra l'intake calorico giornaliero stimato a partire da nutrienti e regole di conversione con quello calcolato dal software NAF. Abbiamo sintetizzato con statistiche descrittive questa variabile differenza. Inoltre, abbiamo stimato dei modelli di regressione lineare in cui la differenza era la variabile dipendente, e i singoli nutrienti la variabile indipendente, al fine di verificare eventuali relazioni tra nutrienti e scostamento tra la variabile di energia calcolata dal NAF con quella stimata a partire dai nutrienti.

1.3.4 Analisi stagionalità della compilazione: variazione nell'intake calorico giornaliero

Il questionario EPIC indaga il consumo alimentare nel corso dell'anno antecedente alla data di compilazione. Pertanto non è atteso un forte impatto della stagione sulla compilazione del questionario. Per testare questa ipotesi, abbiamo calcolato la media dell'intake calorico giornaliero (calcolato dal NAF) per mese e per trimestre di compilazione del questionario. L'ipotesi nulla di

nessuna associazione tra trimestre di compilazione ed intake medio è stata testata tramite ANOVA, sui 3539 questionari completi e validi.

1.4 Consistenza esterna della compilazione

Per verificare la consistenza esterna della compilazione, abbiamo confrontato la distribuzione dell'intake calorico giornaliero e dei nutrienti nei 3539 questionari ROCAV completi e validi con le medesime distribuzioni tratte da studi epidemiologici analoghi condotti sulla popolazione italiana. In particolare, sono stati considerati due tipologie di confronti esterni:

- **Temporale**, confrontando i dati della popolazione ROCAV di Varese (arruolamento: 2013-2016) con la coorte di Varese dello studio EPIC reclutata nel 2003;
- **Spaziale**, confrontando i dati della popolazione ROCAV con quella dello studio Moli-sani, coorte di popolazione del Molise in cui l'arruolamento è avvenuto tra il 2005 ed il 2010.

Per quanto riguarda il *confronto temporale* abbiamo considerato i dati riportati nell'articolo di Pala V et al.¹ e relativi a media e deviazione standard della percentuale di intake calorico giornaliero ricavato dai diversi nutrienti.

Per quanto riguarda il *confronto spaziale* invece, abbiamo confrontato le medie e deviazioni standard dell'intake calorico e dei macro-nutrienti calcolate dai colleghi dello studio Moli-sani, avendo applicato le medesime restrizioni di età e di intake (tra 800 e 4000 Kcal/giorni per gli uomini, e tra 500 e 3500 Kcal/giorno per le donne) rispetto allo studio ROCAV.

Sia lo studio utilizzato per il confronto temporale che quello utilizzato per il confronto spaziale hanno indagato le abitudini alimentari con il questionario EPIC descritto in questa *Data Quality Assessment*. In aggiunta, entrambi i confronti (temporale e spaziale) sono stati condotti separatamente per uomini e donne, per evitare *bias* legati alla diversa composizione per genere dei campioni in studio.

2. Risultati

2.1 Completezza

Dei 3777 partecipanti allo studio ROCAV, n=18 non hanno compilato il questionario ed ulteriori 3 hanno un numero di dati mancanti tale per cui il software NAF non processa il dato. La percentuale di dati mancanti è quindi 21/3777, ovvero lo 0.6%, senza differenze tra uomini e donne (**Tabella 1**). N=29 partecipanti hanno un intake calorico sotto la soglia minima (<800 Kcal/die per gli uomini, <500 Kcal/die per le donne), suggestivo di un numero di item missing molto cospicuo. Infatti, come si può notare dalla **Tabella 2** (seconda colonna), questi questionari sono caratterizzati dall'aver valori medi per tutti i macro-nutrienti molto bassi, e scarsamente variabili. Pertanto, sono esclusi da ulteriori analisi.

Complessivamente quindi, i questionari che possiamo considerare completi sono 3727, **pari al 98.7%** dei partecipanti allo studio ROCAV. Tra questi, il 75% aveva al massimo 1 item mancante, e ben il 95% aveva al massimo 3 item mancanti.

2.2 Consistenza interna

Come riportato in **Tabella 2** (terza colonna), i questionari con intake eccessivo (superiore a 4000 e 3500 Kcal/giorno, per uomini e donne, rispettivamente) sono caratterizzati dall'aver valori medi per tutti i macro-nutrienti molto elevati, e molto variabili. Questo è suggestivo di una sovrastima sistematica delle quantità o delle frequenze, oppure di una scarsa consistenza rispetto alle sezioni del questionario in cui vengono richieste frequenze di consumo giornaliero, piuttosto che settimanali o annuali. Questi questionari sono stati esclusi da ulteriori analisi.

Pertanto, come riportato nell'ultima riga della **Tabella 1**, il numero di questionari completi e validi (i.e. i cui valori di intake calorico sono indicativi di buona consistenza interna) sono pari al 95% del totale dei partecipanti, senza particolari variazioni tra uomini (92%) e donne (96%).

In **Tabella 3** sono riportate le correlazioni tra nutrienti nei 3539 questionari completi e validi, selezionati per rendere la lettura maggiormente agevole. In particolare si possono notare le correlazioni, significative per la consistenza dei dati dietetici, fra saturi totali-lipidi animali (0.96), monoinsaturi-acido oleico (1.00), polinsaturi totali-acido linoleico (0.99), polinsaturi totali-acido linolenico (0.84), ferro-proteine totali (0.78), zinco-proteine totali (0.96), vitamina E-monoinsaturi (0.86). Infine, come da atteso, non sono state evidenziate correlazioni significative tra alcool e nutrienti: il coefficiente di correlazione più elevato è pari a 0.18 (proteine totali e lipidi).

In **Tabella 4** sono riportate le statistiche descrittive relative alla differenza in intake giornaliero stimato a partire dai nutrienti e dalle relative regole di conversione e quello calcolato dal software NAF. Dal confronto si può ritenere che nell'intake calorico calcolato dal NAF non sia stata inclusa la fibra alimentare. Nel caso di stima senza fibra infatti, la differenza media era pari a -5.5 Kcal/giorno, con 1° e 99° percentile pari a -29.3 e 5.1 Kcal/giorno, rispettivamente. Non emergono quindi scostamenti di rilievo. Come illustrato in **Figura 1**, la differenza si mantiene tendenzialmente negativa, indicando che il calcolo a partire da nutrienti e fattori di conversione sottostima l'intake fornito dal software NAF. Inoltre, non emerge da regressione lineare un particolare legame tra intake calorico stimato dal software NAF e differenza (coefficiente beta=-0.003 per incremento in 1 Kcal/giorno). Questo suggerisce che lo scostamento sia indipendente dai valori di intake giornaliero.

Dai modelli di regressione lineare tra differenza e singoli nutrienti, non emergono relazioni significative per quanto riguarda proteine totali (coefficiente beta=-0.027 per incremento in 1 g/giorno), lipidi totali (coefficiente beta=-0.012 per incremento in 1 g/giorno) e glucidi totali (coefficiente beta=-0.011 per incremento in 1 g/giorno). All'aumentare del consumo di alcool, la differenza tra intake calorico stimato e calcolato da NAF tende a diminuire (coefficiente beta=-0.33 per incremento in 1 g/giorno, $p<0.0001$; **Figura 2**), in maniera simile per uomini (beta = -0.33) e donne (beta = -0.31). Lo scostamento è comunque minimo, essendo pari a 4.1 Kcal/giorno per incremento di 1 standard drink al giorno pari a 12.5 g di alcool. Da questa analisi si può quindi ritenere che la stima dell'intake calorico a partire da nutrienti e regole di conversione rappresenti una leggera sottostima dell'intake calorico derivato dal software NAF; e che quest'ultimo, ricavato senza il contributo delle fibre alimentari, sia invece quello da utilizzare per le analisi.

Infine, per quanto riguarda l'analisi della stagionalità nella compilazione, la **Figura 3** riporta l'andamento della media mensile dell'intake calorico medio giornaliero per mese di compilazione. La differenza tra il valore minimo (Febbraio, 2090 Kcal/giorno) e quello massimo (Giugno, 2237 Kcal/giorno) è di 147 Kcal/giorno, pari al 6.7% della media complessiva (2166 Kcal/giorno). Seppure con variazioni contenute, l'andamento nel tempo suggerisce una graduale crescita dell'intake calorico da Settembre fino ad Aprile, seguito da riduzione tra Aprile ed Agosto, in linea con il consumo di una popolazione esposta ad un clima temperato con inverni rigidi ed estati calde. La **Figura 4** riporta i box-plot per trimestre. Il *p-value* dell'ANOVA (3 GdL) è risultato pari a 0.15, suggestivo quindi di nessun effetto del trimestre di compilazione sull'intake giornaliero calcolato dal software NAF.

2.3 Consistenza esterna

La **Tabella 5** confronta le medie percentuali sull'intake calorico giornaliero dai singoli macro-nutrienti tra i dati della coorte dello studio ROCAV (2013-2016) e i dati della coorte di Varese dello studio EPIC, reclutata nel 2003 (confronto temporale). Per quanto riguarda gli **uomini**, nello studio ROCAV il 44.9% delle Kcal/giorno mediamente arriva da glucidi ed un ulteriore 33.9% da lipidi. A seguire, l'apporto medio di proteine (15%) e alcool (5.8%). Rispetto alla coorte EPIC 2003, non si osservano grandi variazioni, se non una leggera diminuzione dell'apporto da alcool, a fronte di un aumento dell'apporto da lipidi totali.

La distribuzione nelle **donne** è risultata molto simile: nello studio ROCAV il 45.8% delle Kcal/giorno mediamente arriva da glucidi ed un ulteriore 36.5% da lipidi. A seguire, l'apporto medio di proteine (15.3%) e alcool (2.3%), quest'ultimo inferiore rispetto agli uomini. Rispetto alla coorte EPIC 2003, si osserva una leggera diminuzione dell'intake da proteine (15.3% vs. 16.6%), a fronte di un maggior intake da glucidi (45.8% vs. 44.6%).

Per quanto riguarda l'apporto % dalle specifiche sotto-categorie di macro-nutrienti, sebbene l'intake da lipidi totali sia sostanzialmente stabile in entrambi i sessi, si può notare specialmente nelle donne una riduzione del consumo di cibi contenenti lipidi animali (es. burro) a fronte di un aumento del consumo di cibi contenenti lipidi vegetali e monoinsaturi (es. olio di oliva). Per quanto riguarda i glucidi, si assiste ad una leggera riduzione della % di intake da carboidrati complessi, a fronte di un aumento della % di intake da glucidi semplici, sia negli uomini che nelle donne.

La **Tabella 6** riporta le medie e deviazioni standard dei principali macro-nutrienti, per lo studio ROCAV e lo studio Moli-sani (confronto spaziale). Rispetto ad una popolazione rappresentativa del Sud d'Italia, la popolazione di Varese si caratterizza per un maggior intake calorico giornaliero medio, sia negli uomini (2319 vs. 2203 Kcal/giorno) che nelle donne (1910 vs. 1763 Kcal/giorno).

Per quanto riguarda i singoli macro-nutrienti, il maggiore intake calorico proviene da maggior consumo di lipidi totali (uomini: 87.9 vs. 74.2 g/giorno; donne 77.9 vs. 66.7 g/giorno) e di glucidi totali (uomini: 277.1 vs. 264.8 g/giorno; donne 232.6 vs. 217.2 g/giorno), Soprattutto negli uomini, la popolazione di Varese si caratterizza per una riduzione del consumo medio di alcool giornaliero di 9.6 grammi (19.3 vs. 28.9 g/giorno), corrispondente a quasi uno standard drink.

2.4 Statistiche descrittive: nutrienti

Le statistiche descrittive per i nutrienti nel campione complessivo e separatamente per uomini e donne sono riportate in maniera integrale nell'Allegato 1 (**Tabella da A1-A3**).

2.5 Statistiche descrittive: frequenze e quantità gruppi di alimenti

Le statistiche descrittive per frequenze (**Tabella A4**) e quantità (**Tabella A5**) dei gruppi di alimenti nel campione complessivo sono riportate nell'**Allegato 1**. Per quanto riguarda questi gruppi di alimenti, valgono le seguenti considerazioni:

- Le frequenze sono espresse come consumo/giorno, le quantità sono espresse in g/giorno;
- Il gruppo “*Grain and pod vegetables*” è zero, per un errato calcolo del software. In ogni caso questa sarebbe dovuta essere una somma di verdure contenute in altri gruppi di alimenti, quindi il totale delle verdure consumate non dovrebbe essere inficiato da questo;
- Due coppie di gruppi di alimenti hanno esattamente gli stessi valori, perché sono parte della stessa domanda originaria nel questionario, e quindi frequenze e quantità sono state suddivise a metà. Le coppie sono: “*Chicken, Hen*” e “*Turkey, young turkey*”; “*Tea*” e “*Herbal tea*”.

In sede di analisi, appare opportuno accorpate ulteriormente alcuni gruppi di alimenti, dal momento che non tutti sono pertinenti alle abitudini alimentari tipiche della popolazione di riferimento, e quindi sono consumati con frequenze e quantità trascurabili. Sulla base di questo lavoro, il numero di variabili descrittive le quantità di alimenti è stato ridotto a 46 (**Tabella A6 in Allegato 1**).

3. Discussione ed implicazioni per le analisi

La presente Data Quality Assessment ha avuto lo scopo di verificare alcuni aspetti qualitativi dei dati relativi alla compilazione del questionario EPIC sull'abitudini alimentari nell'ambito dello studio epidemiologico ROCAV. Il questionario originale è sufficientemente complesso, ed indaga l'abitudine alimentare annuale attraverso il *recall* dei partecipanti allo studio. Per ridurre il possibile bias da recall, la compilazione è avvenuta tramite PC, avvalendosi di fotografie per aiutare a quantificare i cibi. I dati originali sono stati elaborati dal software NAF, che ha restituito sia informazioni sulle quantità di nutrienti e di intake calorico medio giornaliero, che frequenze e quantità di gruppi di alimenti.

La *completezza* della compilazione è risultata soddisfacente: il 98% dei questionari è stato compilato in maniera completa, dopo aver applicato un criterio di selezione basato non solo sui dati mancanti ma anche su un livello minimo di intake calorico giornaliero da letteratura. Il 95% dei questionari completi aveva al massimo 3 item mancanti; in questo, la compilazione tramite PC con blocchi all'avanzamento del questionario ha sicuramente svolto un ruolo positivo.

Per quanto riguarda la *consistenza interna* della compilazione, abbiamo cercato di documentare diversi aspetti, basandoci principalmente sull'analisi dell'intake calorico medio giornaliero. In particolare, è stata applicata una soglia superiore di intake calorico a 4000 Kcal/giorno negli uomini

e 3500 Kcal/giorno per le donne, per escludere compilazioni sistematicamente sovrastimate o eccessive. L'applicazione di questo cut-off ha portato ad identificare il numero finale di 3539 come questionari completi e validi, corrispondenti al 95% dei partecipanti allo studio ROCAV. Il confronto tra l'intake calorico stimato a partire dai nutrienti e dalle regole di conversione con quello calcolato dal NAF ha evidenziato come sia possibile risalire all'intake calorico anche solo a partire dai nutrienti, anche se con una leggera sottostima, almeno nei nostri dati legata al consumo di alcool. Per le analisi dello studio, appare ovviamente indispensabile poter utilizzare la variabile determinata dal software NAF. Infine, una componente del *recall bias* potrebbe essere legato alla stagionalità del momento della compilazione, rispetto al fatto che il questionario EPIC indaga invece un consumo abituale nell'ultimo anno. L'analisi dell'intake calorico per trimestre di compilazione non ha evidenziato differenze (test ANOVA, p-value=0.15), indicando una buona consistenza della compilazione indipendentemente dal periodo. L'analisi mensile ha mostrato qualche fluttuazione, contenuta all'interno di un trend di intake calorico in crescita nel periodo autunnale ed in calo da aprile ad agosto. Da rilevare comunque che la differenza media tra il minimo ed il massimo per mese è risultata inferiore a 150 Kcal/giorno.

La consistenza esterna rispetto a studio analogo di coorte EPIC condotto nella città di Varese nel 2003 ha evidenziato come la percentuale di intake calorico medio giornaliero dai 4 macro-nutrienti principali sia sostanzialmente invariata nel tempo. Si sottolinea come l'apporto calorico dei lipidi totali sia inferiore al 50% sia negli uomini che nelle donne, rientrando tra i canoni previsti dalla dieta mediterranea. Di interesse appaiono invece alcuni cambiamenti nelle sotto-classi di macro-nutrienti, come ad esempio la sostituzione di grassi animali con quelli vegetali; di grassi saturi con mono- e polinsaturi; e i glucidi complessi con quelli semplici.

Il confronto esterno con popolazione rappresentativa del Sud Italia ha evidenziato nella popolazione dello studio ROCAV un maggior intake calorico medio giornaliero di 120-150 Kcal/giorno, soprattutto dovuto a lipidi e glucidi. Questo appare in linea con la variabilità regionale ed il gradiente nord-sud osservato nelle abitudini alimentari già da studi precedenti¹. La disponibilità di dati provenienti da grandi e recenti studi epidemiologici fornisce la possibilità di documentare l'eterogeneità delle abitudini alimentari come primo passo per la determinazione delle loro conseguenze in termini di salute.

Sulla base delle considerazioni fatte, si ritiene che i dati relativi alle abitudini alimentari misurata nello studio ROCAV siano caratterizzati da ottima completezza e buona consistenza interna ed esterna. La disponibilità di dati relativi all'intake calorico medio giornaliero fornisce una variabile essenziale sia per la selezione del campione da analizzare, che per l'aggiustamento nei modelli statistici relativi all'analisi dell'associazione tra pattern alimentari e salute. Inoltre, la disponibilità dei dati relativi alle quantità dei 46 gruppi di alimenti disponibili a partire dai dati consente di poter utilizzare tecniche avanzate di determinazione dei pattern alimentari, siano esse *investigator-driven*^{5,6} che *data-driven*⁷.

4. Ringraziamenti

Ringraziamo la dr.ssa Sara Grioni dell'Istituto Europeo Oncologico per l'elaborazione dei dati con il software NAF e l'assistenza durante la stesura della presente *Data Quality Assessment*. Inoltre ringraziamo la dr.ssa Marialaura Bonaccio, la dr.ssa Simona Costanzo e il dr. Augusto Di Castelnuovo dello studio Moli-sani per il tempo dedicato alla discussione della presente *Data Quality Assessment*, e la disponibilità dei loro dati per il confronto esterno.

5. Riferimenti bibliografici

1. Pala V, Sieri S, Palli D, et al. Diet in the Italian EPIC cohorts: presentation of data and methodological issues. *Tumori*. 2003;89:594–607
2. Banca dati di composizione degli alimenti per studi epidemiologici in Italia. Disponibile presso: www.bda-ieo.it/. Ultimo accesso: 11 Gennaio 2018
3. Greenfield H, Southgate DAT (2003) Food composition data. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome.
4. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, et al. Mediterranean diet and mortality in the elderly: a prospective cohort study and a meta-analysis. *Br J Nutr* 2018;120(8):841-854
5. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, et al, Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2599-608).
6. Bonaccio, M, Di Castelnuovo, A, Pounis, G, et al. A score of low-grade inflammation and risk of mortality: prospective findings from the Moli-sani study. *Haematologica* 2016;101: 1434–1441.
7. Zhang F, Tapera TM and Gou J. Application of a new dietary pattern analysis method in nutritional epidemiology. *BMC Medical Research Methodology* 2018;18:119

6. Tabelle e figure

Tabella 1: Analisi completezza e consistenza della compilazione: dati mancanti, valori di intake calorico medio giornaliero troppo bassi o troppo elevati secondo standard presenti in letteratura[§]

	TOTALE	UOMINI	DONNE
Totale partecipanti studio ROCAV	3777	2404	1373
<i>Numero di questionari non analizzabili da software NAF*</i>	21	12	9
<i>Questionari con ICMG troppo basso[§] (<800 Kcal/die per U e <500 Kcal/die D)</i>	29	25	4
Questionari completi	3727 (98.7%)	2367 (98.4%)	1360 (99.1%)
Questionari completi e validi (ICMG <4000 Kcal/die U e <3500 Kcal/die D) [§]	3539 (95.0%)	2216 (92.2%)	1323 (96.4%)

ICMG = Intake Calorico Medio Giornaliero (Kcal/giorno)

*numero di dati mancanti per i singoli item superiore a 370. Di questi, 18 non hanno proprio compilato il questionario EPIC

[§] valori tratti da: Bonaccio, M. et al. *British Journal of Nutrition* 2018, 120(8);841-854.

Tabella 2: Media e deviazione standard di età e macro-nutrienti, a seconda dei valori di Intake calorico medio giornaliero (ICMG) stimati dal software NAF, separatamente per uomini e donne.

Uomini	ICMG 800-4000 Kcal/die	ICMG <800 Kcal/die	ICMG >4000 Kcal/die
No. questionari	2216	25	151
Età (anni)	62.83±7.10	63.17±8.43	59.31±6.54
Proteine totali (g/giorno)	86.78±28.39	21.86±12.63	175.95±67.66
Lipidi totali (g/giorno)	87.87±31.40	19.00±11.56	189.69±63.32
Saturi totali (g/giorno)	28.66±11.72	6.10±4.21	64.74±25.86
Monoinsaturi totali (g/giorno)	40.26±14.77	9.06±5.69	84.26±28.95
Polinsaturi totali (g/giorno)	11.55±4.61	2.40±1.41	24.40±9.06
Glucidi totali (g/giorno)*	277.13±91.69	60.43±31.19	599.61±206.03
Carboidrati complessi (g/giorno)§	159.12±63.49	40.95±22.39	332.89±166.62
Carboidrati semplici (g/giorno)#	117.71±51.95	19.40±20.88	265.98±129.83
Alcool (g/giorno)	19.33±18.92	1.61±4.96	33.10±34.13
Donne	ICMG 500-3500 Kcal/die	ICMG <500 Kcal/die	ICMG >3500 Kcal/die
No. questionari	1323	4	37
Età (anni)	67.34±4.26	70.49±4.43	65.63±4.33
Proteine totali (g/giorno)	72.66±21.91	16.13±14.88	139.13±29.73
Lipidi totali (g/giorno)	77.91±27.09	10.74±12.33	165.80±43.89
Saturi totali (g/giorno)	24.43±9.70	4.35±5.14	57.07±22.36
Monoinsaturi totali (g/giorno)	36.51±13.31	3.77±4.46	73.35±19.45
Polinsaturi totali (g/giorno)	10.11±4.15	1.63±1.96	20.40±7.02
Glucidi totali (g/giorno)*	232.62±75.30	35.41±23.79	534.23±148.75
Carboidrati complessi (g/giorno)§	120.98±48.93	28.90±21.09	263.18±147.96
Carboidrati semplici (g/giorno)#	111.31±46.01	6.48±6.77	270.41±109.23
Alcool (g/giorno)	6.27±11.44	0.44±0.87	8.85±15.87

ICMG = Intake Calorico Medio Giornaliero (Kcal/giorno)

*Glucidi totali corrispondono ai Glucidi disponibili presenti tra le variabili del dataset

§Carboidrati complessi corrispondono all'Amido presente tra le variabili del dataset

#Carboidrati semplici corrispondono ai Glucidi solubili presenti tra le variabili del dataset

Tabella 3: Correlazioni fra nutrienti selezionati. N=3539 questionari completi e validi.

NUTRIENTI	Proteine tot	Proteine animali	Proteine vegetali	Lipidi totali	Lipidi animali	Lipidi veg	Saturi totali	Acido oleico	Monoinsaturi	Ac linoleico	Ac linolenico	Altri polinsaturi	Polinsaturi totali	Colesterolo	Glucidi totali*	Carboidrati complessi§	Carboidrati semplici#	
Proteine totali	1.00																	
Proteine animali	0.94	1.00																
Proteine vegetali	0.62	0.32	1.00															
Lipidi totali	0.84	0.76	0.59	1.00														
Lipidi animali	0.83	0.85	0.35	0.83	1.00													
Lipidi vegetali	0.50	0.35	0.62	0.78	0.30	1.00												
Saturi totali	0.82	0.80	0.45	0.91	0.96	0.49	1.00											
Acido oleico	0.72	0.62	0.60	0.94	0.63	0.90	0.76	1.00										
Monoinsaturi	0.75	0.65	0.60	0.96	0.67	0.89	0.79	1.00	1.00									
Acido linoleico	0.63	0.51	0.59	0.77	0.50	0.75	0.57	0.71	0.72	1.00								
Acido linolenico	0.62	0.50	0.60	0.78	0.48	0.79	0.58	0.78	0.77	0.81	1.00							
Altri polinsaturi	0.00	-0.03	0.05	0.03	-0.04	0.10	-0.01	0.05	0.04	0.07	0.07	1.00						
Polinsaturi totali	0.70	0.59	0.60	0.82	0.58	0.76	0.64	0.76	0.77	0.99	0.84	0.07	1.00					
Colesterolo	0.82	0.83	0.36	0.76	0.84	0.36	0.80	0.61	0.65	0.55	0.47	-0.02	0.63	1.00				
Glucidi totali*	0.66	0.44	0.83	0.56	0.49	0.41	0.54	0.49	0.51	0.47	0.43	0.05	0.49	0.49	1.00			
Carboidrati complessi§	0.58	0.34	0.87	0.43	0.39	0.31	0.41	0.40	0.41	0.38	0.32	-0.03	0.40	0.39	0.84	1.00		
Carboidrati semplici#	0.44	0.37	0.40	0.46	0.40	0.34	0.46	0.38	0.39	0.36	0.38	0.12	0.38	0.39	0.74	0.26	1.00	
Fibra alimentare	0.47	0.25	0.75	0.52	0.22	0.65	0.34	0.57	0.56	0.53	0.60	0.11	0.54	0.26	0.68	0.48	0.61	
Alcool	0.18	0.17	0.11	0.14	0.18	0.04	0.15	0.11	0.12	0.11	0.08	-0.04	0.13	0.16	0.11	0.15	0.01	
Energia-Kcal	0.87	0.72	0.78	0.86	0.76	0.62	0.81	0.78	0.80	0.68	0.66	0.03	0.73	0.73	0.86	0.73	0.64	
Ferro	0.78	0.63	0.76	0.76	0.56	0.67	0.63	0.74	0.74	0.68	0.68	0.09	0.73	0.64	0.70	0.57	0.53	
Zinco	0.96	0.89	0.63	0.81	0.78	0.51	0.78	0.71	0.73	0.64	0.65	0.00	0.71	0.78	0.65	0.59	0.43	
Vitamina E	0.56	0.41	0.61	0.78	0.35	0.94	0.51	0.87	0.86	0.79	0.79	0.10	0.80	0.44	0.46	0.30	0.44	

Tabella 3 (continua)

NUTRIENTI	Fibra alim	Alcool	Energia-Kcal	Ferro	Zinco	Vitamina E
Fibra alimentare	1.00					
Alcool	-0.01	1.00				
Energia-Kcal	0.63	0.34	1.00			
Ferro	0.76	0.22	0.84	1.00		
Zinco	0.50	0.18	0.86	0.80	1.00	
Vitamina E	0.74	0.04	0.65	0.73	0.56	1.00

Tabella 4: Sintesi numerica della variabile che descrive la differenza in Intake Calorico Medio Giornaliero tra il valore stimato a partire dai nutrienti e dalle regole di conversione[^] con quello calcolato dal software NAF, con e senza fibra alimentare.

	MEDIA ± DS	MIN	MAX	1° PERC	99° PERC
Differenza 1 [senza fibra]	-5.55±7.37	-77.91	52.46	-29.30	5.08
Differenza 2 [con fibra]	40.08±17.97	-24.24	140.92	0.66	93.84

[^]: Vedi schema 1 per il contributo in Kcal/giorno dei singoli nutrienti.

Tabella 5: Media e deviazione standard (DS) della percentuale di Intake Calorico Medio Giornaliero tratto dai singoli macro-nutrienti, nella coorte ROCAV (2013-2016) e nella coorte EPIC di Varese (2003).

Uomini	Varese ROCAV MEDIA±DS	Varese EPIC[^] MEDIA±DS
No. questionari	2216 ¹	2550
Proteine totali (% di intake)	15.0±2.4	15.8±2.0
<i>Proteine animali (% di intake)</i>	10.2±2.8	10.6±2.4
<i>Proteine vegetali (% di intake)</i>	4.8±1.1	5.2±0.9
Lipidi totali (% di intake)	33.9±6.1	32.5±5.0
<i>Lipidi animali (% di intake)</i>	17.6±5.2	19.1±4.6
<i>Lipidi vegetali (% di intake)</i>	16.4±5.2	13.4±4.0
<i>Saturi totali (% di intake)</i>	11.0±2.6	11.6±2.4
<i>Monoinsaturi totali (% di intake)</i>	15.6±3.4	15.3±2.8
<i>Polinsaturi totali (% di intake)</i>	4.5±1.2	3.7±1.1
Glucidi totali (% di intake)*	44.9±7.6	44.3±6.5
<i>Carboidrati complessi (% di intake)§</i>	25.8±7.2	27.8±6.2
<i>Carboidrati semplici (% di intake)#</i>	19.1±6.3	16.5±5.3
Alcool (% di intake)	5.8±5.5	7.4±6.0
Donne	Varese ROCAV MEDIA±DS	Varese EPIC[^] MEDIA±DS
No. questionari	1323 ¹	9507
Proteine totali (% di intake)	15.3±2.4	16.6±2.3
<i>Proteine animali (% di intake)</i>	10.3±2.8	11.7±2.7
<i>Proteine vegetali (% di intake)</i>	5.1±1.1	4.9±1.0
Lipidi totali (% di intake)	36.5±6.3	36.0±5.3
<i>Lipidi animali (% di intake)</i>	17.0±5.1	20.9±4.8
<i>Lipidi vegetali (% di intake)</i>	19.5±6.4	15.0±4.7
<i>Saturi totali (% di intake)</i>	11.4±2.6	13.0±2.5
<i>Monoinsaturi totali (% di intake)</i>	17.2±3.8	16.6±3.3
<i>Polinsaturi totali (% di intake)</i>	4.8±1.3	4.2±1.4
Glucidi totali (% di intake)*	45.8±7.4	44.6±6.6
<i>Carboidrati complessi (% di intake)§</i>	23.8±7.1	24.6±6.5
<i>Carboidrati semplici (% di intake)#</i>	21.9±6.5	19.9±5.7
Alcool (% di intake)	2.3±3.8	2.8±3.9

*Glucidi totali: corrispondono a glucidi disponibili presenti tra le variabili del dataset. §Carboidrati complessi corrispondono all'Amido presente tra le variabili del dataset. #Carboidrati semplici corrispondono ai Glucidi solubili presenti tra le variabili del dataset.

[^] riferimento: Tabella 2 in paper Pala et al., Tumori 2003. Dati coorte EPIC di Varese

1: numero di questionari completi e validi

Tabella 6: Media e deviazione standard (DS) dei macro-nutrienti, nello studio ROCAV (Varese) e nello studio Moli-Sani (residenti in Molise).

Uomini	ROCAV MEDIA±DS	Moli-sani MEDIA±DS
No. questionari	2216 ¹	6541
Età (anni)	62.8±7.1	61.6±7.3
Intake Calorico Medio Giornaliero (Kcal/giorno)	2319.9±674.2	2203.7±576.3
Proteine totali (g/giorno)	86.8±28.4	84.4±21.8
Lipidi totali (g/giorno)	87.9±31.4	74.2±21.7
<i>Saturi totali (g/giorno)</i>	28.7±11.7	26.1±8.9
<i>Monoinsaturi totali (g/giorno)</i>	40.3±14.8	36.1±10.4
<i>Polinsaturi totali (g/giorno)</i>	11.6±4.6	8.0±2.3
Glucidi totali (g/giorno)*	277.1±91.7	264.8±83.1
<i>Carboidrati complessi (g/giorno)§</i>	159.1±63.5	175.3±67.5
<i>Carboidrati semplici (g/giorno)#</i>	117.7±52.0	89.2±35.3
Alcool (g/giorno)	19.3±18.9	28.9±27.0
Donne	ROCAV MEDIA±DS	Moli-sani MEDIA±DS
No. questionari	1323 ¹	3109
Età (anni)	67.3±4.3	66.6±4.3
Intake Calorico Medio Giornaliero (Kcal/giorno)	1910.6±545.8	1763.3±468.6
Proteine totali (g/giorno)	72.7±21.9	74.4±19.7
Lipidi totali (g/giorno)	77.9±27.1	66.7±20.4
<i>Saturi totali (g/giorno)</i>	24.4±9.7	23.8±8.6
<i>Monoinsaturi totali (g/giorno)</i>	36.5±13.3	32.1±9.7
<i>Polinsaturi totali (g/giorno)</i>	10.1±4.2	7.0±2.1
Glucidi totali (g/giorno)*	232.6±75.3	217.2±66.0
<i>Carboidrati complessi (g/giorno)§</i>	121.0±48.9	135.0±49.8
<i>Carboidrati semplici (g/giorno)#</i>	111.3±46.0	82.0±32.8
Alcool (g/giorno)	6.3±11.4	7.0±10.2

*Glucidi totali: corrispondono a glucidi disponibili presenti tra le variabili del dataset. §Carboidrati complessi corrispondono all'Amido presente tra le variabili del dataset. #Carboidrati semplici corrispondono ai Glucidi solubili presenti tra le variabili del dataset.

1: numero di questionari completi e validi

Allo studio Moli-Sani sono state applicate le stesse restrizioni di età e di energy intake giornaliero previste dallo studio ROCAV.

Figura 1: Scatter plot tra intake calorico medio giornaliero calcolato dal software NAF (asse delle ascisse) e differenza tra intake stimato da nutrienti e regole di conversione con quello calcolato dal software NAF (asse delle ordinate). N=3539 questionari completi e validi.

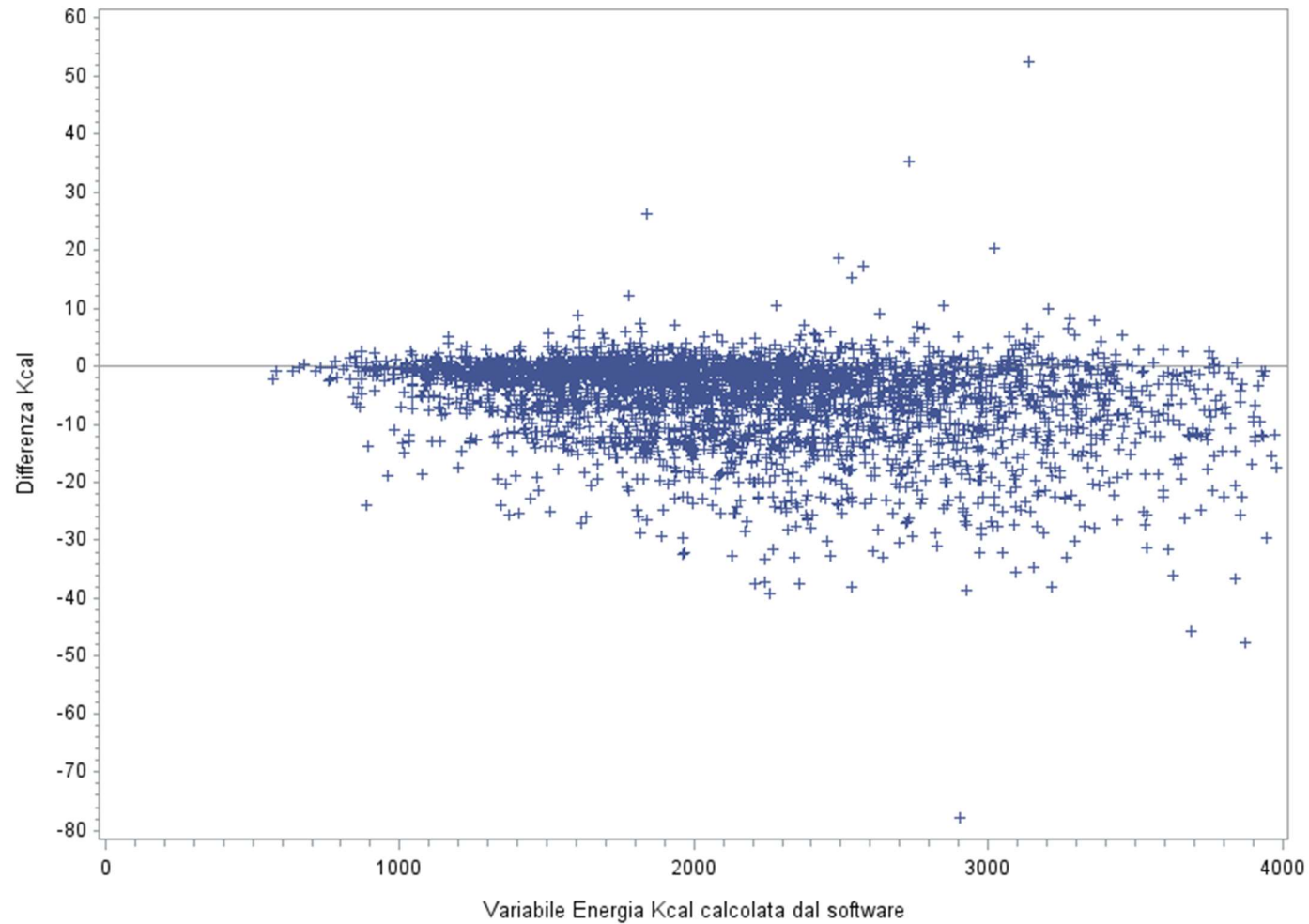


Figura 2: Scatter plot tra alcool (in g/giorno; asse delle ascisse) e differenza tra intake calorico medio giornaliero stimato da nutrienti e regole di conversione con quello calcolato dal software NAF (asse delle ordinate). N=3539 questionari completi e validi.

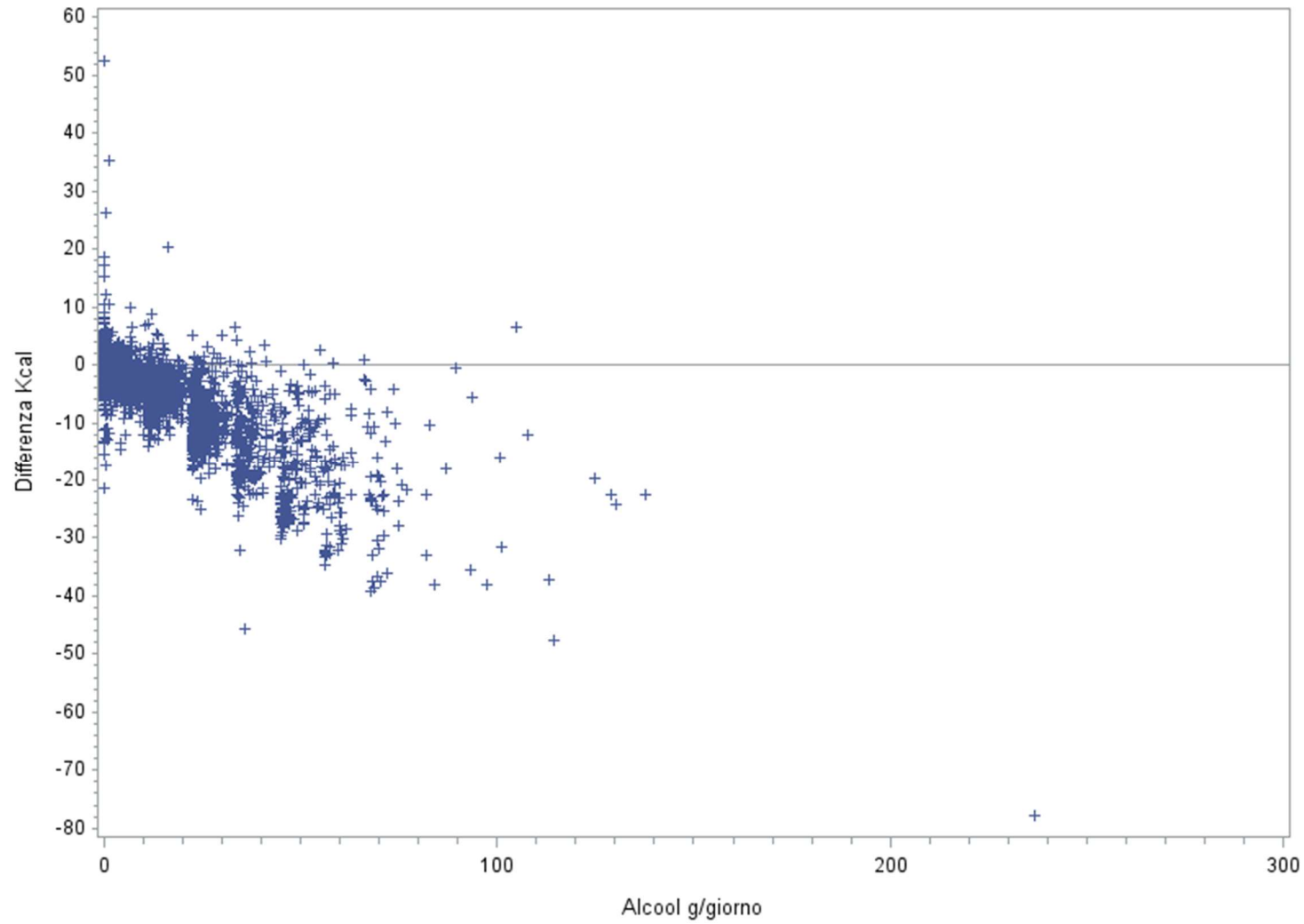


Figura 3: Andamento della media (e SE) dell'intake calorico medio giornaliero (in Kcal/giorno) per mese di compilazione del questionario alimentare. N=3539 partecipanti con questionari completi e validi.

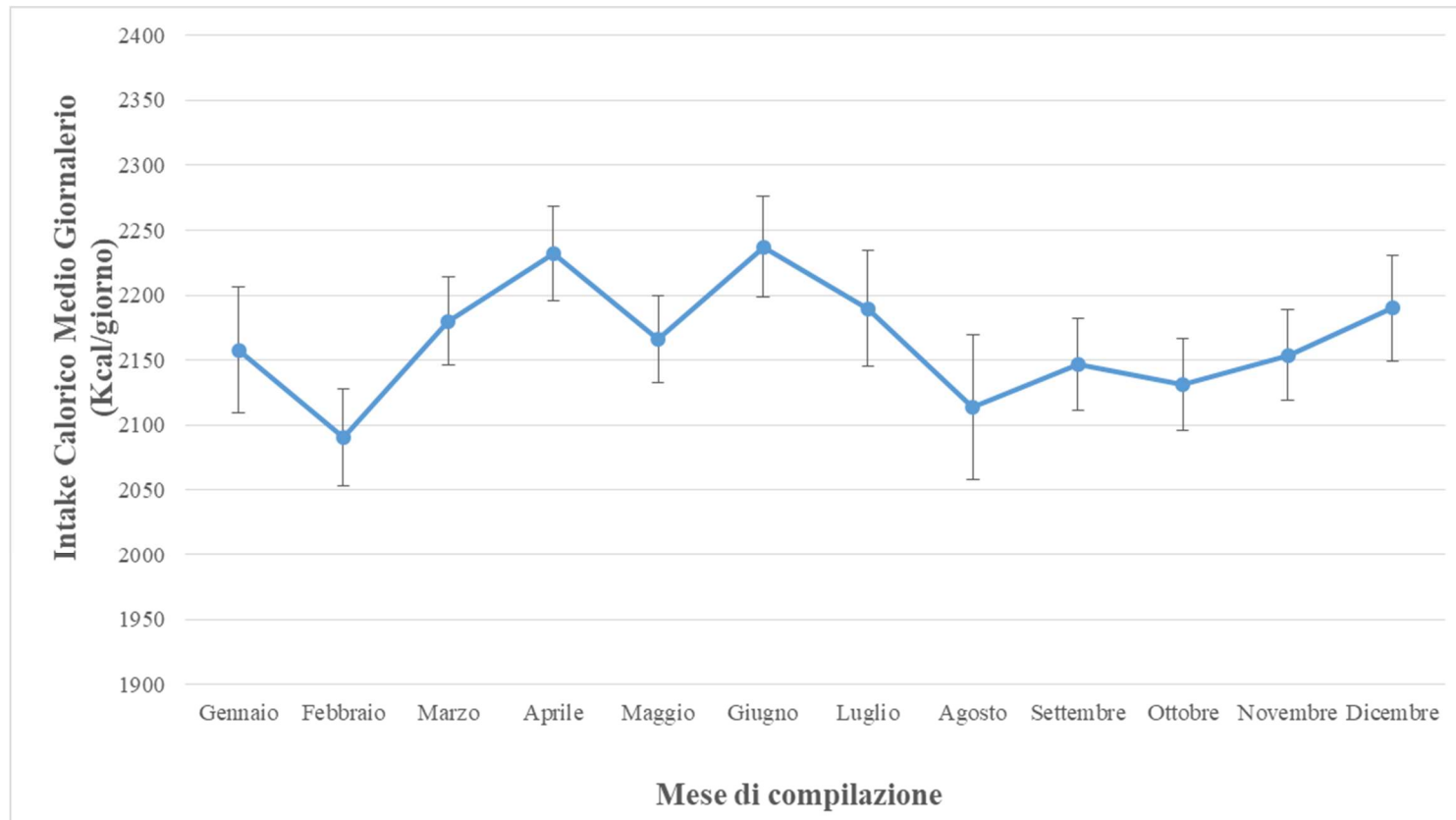
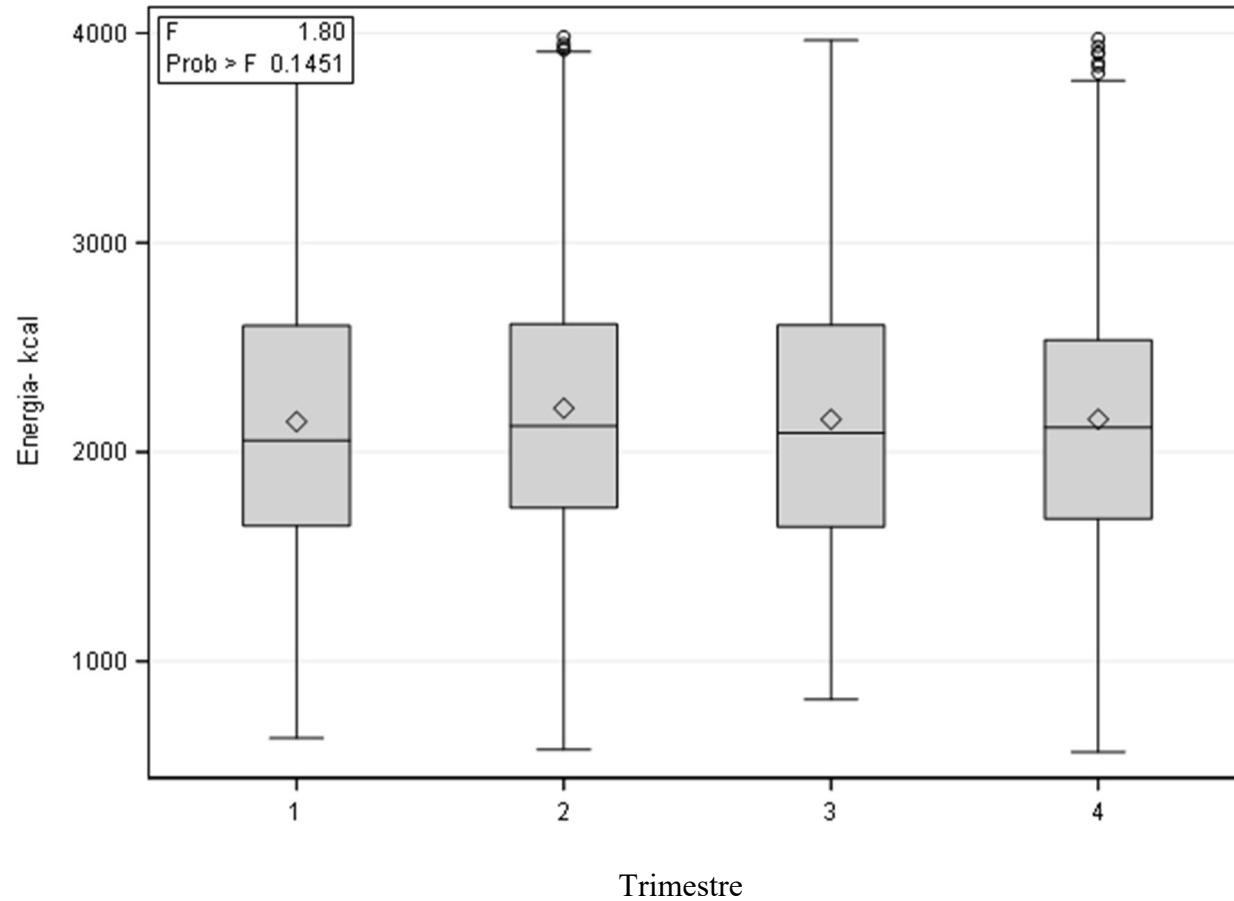


Figura 4: Box-plot andamento Intake Calorico Medio Giornaliero (in Kcal/giorno) per stagione di compilazione del questionario alimentare. N=3539 partecipanti con questionari completi e validi.



Trimestre: 1=Gennaio-Marzo (n=888 questionari); 2= Aprile-Giugno (n=977 questionari); 3=Luglio-Settembre (n=789 questionari); 4=Ottobre-Dicembre (n=915 questionari)