Linea Guida







La Dieta Mediterranea

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 11 aprile 2025

Gruppo di sviluppo

Associazione Autonoma Aderente alla SIN per le Demenze (SINDEM)

Associazione Geriatri Extraospedalieri (AGE)

Associazione Italiana Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI)

Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)

Associazione Italiana Psicogeriatria (AIP)

Associazione Scientifica Alimentazione, Nutrizione e Dietetica (ASAND)

Federazione Nazionale Ordini Professioni Infermieristiche (FNOPI)

*Fondazione Dieta Mediterranea (**promotore**)*

HappyAgeing (Stakeholder)

Istituto Superiore di Sanità (ISS)

Società Italiana Cardiologia (SIC)

Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA)

Società Italiana dell'Obesità (SIO)

Società Italiana di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP)

Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG)

Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI)

Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

Società Italiana di Medicina Interna (SIMI)

*Società Italiana Nutrizione artificiale e metabolismo (SINPE) **(promotore)***

Società Italiana Diabetologia (SID)

Società Italiana Pediatria (SIP)

*Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC) (**promotore**)*

Tavolo Tecnico Regionale per la Promozione dello Stile di Vita Mediterraneo (SViMed)

Comitato Tecnico-Scientifico (CTS)

Stefania Maggi, *Consiglio Nazionale delle Ricerche*

Massimo Volpe, *Università di Roma Sapienza, IRCCS San Raffaele Roma*

Michela Zanetti, *Università di Trieste*

CHAIR

Graziano Onder, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; Istituto Superiore di Sanità, Geriatra*

Nicola Veronese, *Unicamillus, Roma; Università di Palermo; ULSS 3 Serenissima, Venezia, Geriatra*

DEVELOPER

Vincenza Gianfredi, *Università di Milano*

CO- DEVELOPER

Daniele Nucci, *Agenzia di Tutela della Salute, Brescia*

Marco Silano, *Istituto Superiore di Sanità, Roma*

PANEL DI ESPERTI

***Brunello Antonella**, Istituto Oncologico Veneto IOV – IRCCS, Oncologa*

***Caffarra Paolo**, Direttore CDCD, Università di Parma e componente del Tavolo Permanente per le demenze, Istituto Superiore di Sanità/Ministero della Salute, Neurologo*

***Cotroneo Antonio Maria**, ASL città di Torino, Geriatra*

***Ciccone Marco Matteo**, Università di Bari, Cardiologo*

***Desideri Giovambattista**, Sapienza Università di Roma, Internista*

***Galletti Ferruccio**, Università degli Studi di Napoli Federico II, Cardiologo, Internista*

***Guberti Emilia**, Laboratorio Design of Science dell'Università di Ferrara, Medico di igiene alimenti e nutrizione in ambito di sanità pubblica*

***Lezo Antonella**, Presidio OIRM-S. Anna, Città della Salute e della Scienza di Torino, Medico Specialista in scienza dell'alimentazione*

***Leonardi Francesco**, Tavolo Tecnico Regione Siciliana per la promozione dello Stile di Vita Mediterraneo (SViMed), Medico Specialista in Scienza dell'Alimentazione*

***Macchia Francesco**, Membro Laico*

***Maiorino Maria Ida**, Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli, Diabetologo*

***Medea Gerardo**, Medico di Medicina Generale ASST Brescia*

***Paolini Barbara**, Azienda Ospedaliera Universitaria Senene, Policlinico Santa Maria Alle Scotte di Siena, Medico Specialista in scienza dell'alimentazione*

***Rogoli Domenico**, Membro Laico*

***Scarpato Elena,** Università Federico II di Napoli, Pediatra*

***Sciretti Massimiliano**, Federazione Nazionale Ordini Professioni Infermieristiche, Infermiere*

***Spagnuolo Maria Immacolata**, Università Federico II di Napoli, Pediatra*

***Troiano Ersilia**, Direzione Socio Educativa, Muicipio Roma III Montesacro, Dietista*

***Ungar Andrea**, Università di Firenze, Geriatra*

***Volpe Roberto**, Consiglio Nazionale delle Ricerche di Roma, Cardiologo/Ricercatore*

***Zuliani Giovanni**, Università di Ferrara, Geriatra*

EVIDENCE REVIEW TEAM

Alonzo Elena, *ASP Catania*

Aversano Fiorella, *Università degli Studi di Firenze*

Baldini Letizia, *Università degli Studi di Torino*

Barbarano Federico, *Medico di Medicina Generale, ASL Napoli 1 Centro*

Benussi Alberto, *Università degli Studi di Trieste*

Burgio Marianna Ilarj, *Università degli studi di Palermo*

Buscemi Carola, *Ospedali Riuniti Villa Sofia Cervello di Palermo*

Camastra Stefania, *Università di Pisa*

Cappiello Ilaria, *Università di Firenze*

Caprio Massimiliano, *Università San Raffaele di Roma*

Caruso Irene, *Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"*

Casirati Amanda, *IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova*

Ceriani Elisa, *AOU Maggiore della Carità di Novara*

Chernykh Anastasia, *Università degli Studi di Trieste*

Chimienti Martina, *Università degli Studi di Roma Tor Vergata e Asl Roma 2*

Chiriacò Martina, *Università di Pisa*

Cicero Arrigo Francesco Giuseppe, *Alma Mater Studiorum Università di Bologna*

Cilona Laura, *Università di Palermo*

Cintoni Marco, *Policlinico Gemelli di Roma*

Ciriminna Stefano, *Università di Palermo*

Crudele Lucilla, *Università degli studi di Bari*

D'Eusebio Chiara, *AUSL Bologna*

Deledda Andrea, *AOU Cagliari*

Di Lorenzo Francesco, *IRCCS Fondazione Santa Lucia*

Espa Lorenzo, *U.O. Cure Domiciliari Integrate Distretto Sociosanitario di Carbonia, Sulcis*

Fadda Maurizio, *Città della Salute e della Scienza di Torino*

Favaro Enrica, *Università di Torino*

Fichera Martina, *Università degli Studi di Catania*

Ferrera Armando, *Azienda ospedaliera Sant'Andrea*

Galluzzo Lucia, *Istituto Superiore di Sanità*

Gamba Silvio, *Università degli Studi di Trieste*

Giussani Cristina, *Università degli Studi di Trieste*

Greatti Alessandro, *Università degli Studi di Ferrara*

Guindani Paola, *Università degli studi di Ferrara*

Limongi Federica, *Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Neuroscienze, sede di Padova*

Lisso Fabrizia, *ASST Lariana- Ospedale Sant'Anna*

Mazza Elisa, *Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università "Magna Græcia" di Catanzaro*

Misotti Alessandro, *Fondazione IRCSS Istituto Nazionale dei Tumori*

Mollica Maria Pina, *Università degli Studi di Napoli*

Morlando Alessia, *Università degli Studi di Napoli Federico II*

Morsella Alisha, *Università Cattolica del Sacro Cuore*

Muscogiuri Giovanna, *Università Federico II di Napoli*

Pala Barbara, *Università La Sapienza di Roma*

Paolillo Stefania, *Università degli Studi di Napoli Federico II*

Parretti Damiano, *USL1 dell'Umbria*

Patruno Michela, Asl BAT, comune di Andria

Patti Maria Cristina, *Libera professionista*

Pennisi Renata, *Università degli studi di Trieste*

Pira Costanza, *Città della Salute e della Scienza di Torino*

Ragusa Francesco Saverio, *Università di Palermo*

Randazzo Cristiana, *Università di Palermo*

Romiti Giulio Francesco, *Sapienza Università di Roma*

Salatto Alessia, *Università degli Studi di Napoli Federico II*

Schirò Piero, *ASP di Palermo*

Sollai Sara, *Azienda USL Toscana Centro*

Testa Giuseppe Dario, *Università degli Studi di Firenze*

Trestini Ilaria, *Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona*

Valoriani Filippo, *Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena - Policlinico*

Velluzzi Fernanda, *Università di Cagliari*

Vitale Marilena, *Università Federico II di Napoli*

Zimmitti Salvatore, *Università di Firenze*

TEAM DELLA PICO PER L'ANALISI ECONOMICA

Alisha Morsella, *Università Cattolica del Sacro Cuore*

Federica Limongi, *Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Neuroscienze*

Francesco Saverio Ragusa, *Università di Palermo*

SEGRETERIA TECNICO ORGANIZZATIVA

Marta Pittaluga, *Ggallery srl*

REVISORI ESTERNI

Luigi Fontana, *University of Sidney*

Alessandro Laviano, *Università La Sapienza di Roma*

Cornel Sieber, *Friedrich-Alexander- Universität, Numberg*

Elenco delle raccomandazioni

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R1a.1	Nella popolazione generale, si suggerisce l'aderenza alla Dieta Mediterranea per ridurre la mortalità per tutte le cause	**POSITIVA DEBOLE**
R2a.1	Nelle persone ad alto rischio cardiovascolare, si raccomanda la Dieta Mediterranea, arricchita con olio extravergine di oliva o con frutta secca, rispetto alla dieta ipolipidica, per diminuire l'incidenza di arteriopatia periferica degli arti inferiori	**POSITIVA FORTE**
R2a.2	Nelle persone ad alto rischio cardiovascolare, si raccomanda la Dieta Mediterranea, arricchita con olio extravergine di oliva, rispetto alla dieta ipolipidica, per diminuire l'incidenza di fibrillazione atriale	**POSITIVA FORTE**
R2a.3	Nelle persone ad alto rischio cardiovascolare, si raccomanda di non utilizzare la Dieta Mediterranea arricchita con frutta secca, rispetto alla dieta ipolipidica, al solo scopo di diminuire il rischio di fibrillazione atriale	**NEGATIVA FORTE**
R2a.4	Nelle persone ad alto rischio cardiovascolare, si raccomanda di non utilizzare la Dieta Mediterranea arricchita con frutta secca, rispetto alla dieta ipolipidica, al solo scopo di diminuire il rischio di insufficienza cardiaca	**NEGATIVA FORTE**
R2a.5	Nelle persone ad alto rischio cardiovascolare, si raccomanda la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta ipolipidica, per diminuire il rischio di malattie cerebrovascolari come TIA ed ictus ischemico	**POSITIVA FORTE**
R2a.6	Nelle persone ad alto rischio cardiovascolare, si raccomanda di non utilizzare la Dieta Mediterranea arricchita con frutta secca, rispetto alla dieta ipolipidica, al solo scopo di diminuire il rischio di malattie coronariche	**NEGATIVA FORTE**

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R2b.1	Nelle persone con coronaropatia, si raccomanda la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta ipolipidica, per diminuire la mortalità cardiovascolare	**POSITIVA FORTE**
R2b.2	Nelle persone con coronaropatia o scompenso cardiaco, si suggerisce l'aderenza alla Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (*MACE*)	**POSITIVA DEBOLE**
R2b.3	Nelle persone con coronaropatia, si suggerisce l'aderenza alla Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta ipolipidica, per ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (*MACE*)	**POSITIVA DEBOLE**
R2b.4	Nelle persone con patologie cardiovascolari, si suggerisce l'aderenza alla Dieta Mediterranea per ridurre la mortalità generale e specifica	**POSITIVA DEBOLE**
R3a.1	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di tumore per tutte le sedi	**POSITIVA DEBOLE**
R3a.2	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di tumore testa collo	**POSITIVA DEBOLE**
R3a.3	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di tumore del cavo orale	**POSITIVA DEBOLE**
R3a.4	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di tumore del polmone	**POSITIVA DEBOLE**
R3a.5	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di tumore dello stomaco	**POSITIVA DEBOLE**

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R3a.6	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di tumore del fegato e colecisti	**POSITIVA DEBOLE**
R3a.7	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di tumore del colon-retto	**POSITIVA DEBOLE**
R3a.8	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di tumore della vescica	**POSITIVA DEBOLE**
R3a.9	Nella donna in post-menopausa, si suggerisce la Dieta Mediterranea addizionata con Olio extravergine di oliva, rispetto alla dieta ipolipidica, per ridurre l'incidenza di tumore alla mammella	**POSITIVA DEBOLE**
R3a.10	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di tumore della mammella	**POSITIVA DEBOLE**
R3a.11	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la mortalità dovuta a tumore	**POSITIVA DEBOLE**
R3b.1	Nei pazienti con patologie neoplastiche del colon-retto e dell'apparato ginecologico, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la mortalità totale	**POSITIVA DEBOLE**
R3b.2	Nei pazienti con tumore testa-collo, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la mortalità totale	**POSITIVA DEBOLE**
R3b.3	Nei pazienti con tumore ovarico, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la mortalità totale	**POSITIVA DEBOLE**
R3b.4	Nei pazienti con tumore della prostata, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la mortalità totale	**POSITIVA DEBOLE**
R3b.5	Nei pazienti con tumore mammella, si suggerisce la Dieta Mediterranea per aumentare la *disease free survival*	**POSITIVA DEBOLE**

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R3b.6	Nei pazienti con tumore mammella, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la mortalità totale	**POSITIVA DEBOLE**
R3b.7	Nei pazienti con tumore dello stomaco, si suggerisce la Dieta Mediterranea per aumentare la sopravvivenza	**POSITIVA DEBOLE**
R4a.1	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di malattia di Alzheimer	**POSITIVA DEBOLE**
R4a.2	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la prevalenza di ansia	**POSITIVA DEBOLE**
R4a.3	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di disturbo neurocognitivo minore (*mild cognitive impairment*)	**POSITIVA DEBOLE**
R4a.4	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la prevalenza di disturbo neurocognitivo minore (*mild cognitive impairment*)	**POSITIVA DEBOLE**
R4a.5	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di disturbo neurocognitivo maggiore	**POSITIVA DEBOLE**
R4a.6	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la prevalenza di depressione	**POSITIVA DEBOLE**
R4a.7	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di depressione	**POSITIVA DEBOLE**
R4a.8	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza della malattia di Parkinson	**POSITIVA DEBOLE**
R4b.1	Nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la mortalità	**POSITIVA DEBOLE**

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R5a.1	Nelle persone ad alto rischio cardiovascolare, si raccomanda la Dieta Mediterranea, con aggiunta di olio extra-vergine di oliva, rispetto alla dieta ipolipidica per diminuire l'incidenza di diabete mellito tipo 2	**POSITIVA FORTE**
R5a.2	Nelle persone non affette da diabete mellito, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la prevalenza e l'incidenza di diabete mellito tipo 2	**POSITIVA DEBOLE**
R5a.3	Nelle persone normopeso, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la prevalenza e l'incidenza di sovrappeso e obesità	**POSITIVA DEBOLE**
R5a.4	Nelle persone non affette da sindrome metabolica, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurne l'incidenza	**POSITIVA DEBOLE**
R5a.5	Nelle persone normopeso e sovrappeso, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la prevalenza di iperuricemia	**POSITIVA DEBOLE**
R5a.6	Nei bambini e negli adolescenti normopeso, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la prevalenza e l'incidenza di sovrappeso e obesità	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.1	Nelle persone affette da diabete mellito tipo 2 o sindrome metabolica, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre il rischio di mortalità	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.2	Nelle persone con steatosi epatica non alcolica, si suggerisce la Dieta Mediterranea ipocalorica, rispetto alla dieta ipolipidica ed alla dieta «standard», per ridurre l'indice di massa corporea	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.3	Nelle persone affette da obesità, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta «standard», per ridurre i valori sierici di colesterolo totale e di colesterolo LDL	**POSITIVA DEBOLE**

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R5b.4	Nelle persone affette da sovrappeso/obesità/diabete mellito tipo 2, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta ipolipidica e quella «standard» per diabete, per aumentare i valori sierici di colesterolo HDL e diminuire i valori sierici di trigliceridi	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.5	Nei bambini affetti da obesità, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta «standard», per ridurre i valori sierici di trigliceridi	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.6	Nelle persone affette da obesità addominale, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta «standard», per ridurre la percentuale di massa grassa	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.7	Nelle persone affette da sovrappeso/obesità/diabete mellito tipo 2, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla Dieta «standard» per diabete, per ridurre i valori sierici di glicemia a digiuno	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.8	Nelle persone affette da diabete mellito tipo 2, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla Dieta «standard» per diabete o «standard», per ridurre i valori di emoglobina glicosilata	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.9	Nelle persone affette da diabete mellito tipo 2, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta ipolipidica o «standard», per ridurre i valori di HOMA-IR	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.10	Nelle persone affette da steatosi epatica non alcolica, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta «standard», per ridurre la circonferenza addominale	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.11	Nelle persone affette da prediabete, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta «standard», per ridurre il peso corporeo	**POSITIVA DEBOLE**

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R5b.12	Nelle persone affette da diabete mellito tipo 2, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta ipolipidica o alla dieta «standard», per ridurre i valori sierici di proteina C reattiva	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.13	Nelle persone affette da steatosi epatica non alcolica, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta ipolipidica, per ridurre i valori sierici di proteina C reattiva	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.14	Nelle persone affette da steatosi epatica non alcolica, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta ipolipidica, per migliorare la qualità di vita	**POSITIVA DEBOLE**
R6a.1	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di fratture	**POSITIVA DEBOLE**
R6b.1	Nelle persone affette da artrosi, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre il dolore	**POSITIVA DEBOLE**
R7a.1	Nelle persone anziane, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di fragilità	**POSITIVA DEBOLE**
R7a.2	Nelle persone anziane, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la prevalenza di fragilità	**POSITIVA DEBOLE**
R7a.3	Nelle persone anziane, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la prevalenza di disabilità	**POSITIVA DEBOLE**
R8a.1	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di sclerosi multipla	**POSITIVA DEBOLE**
R8b.1	Negli adulti affetti da malattia di Chron, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la mortalità totale	**POSITIVA DEBOLE**
R8b.2	Negli adulti affetti da sclerosi multipla, si suggerisce la Dieta Mediterranea per migliorare la qualità di vita	**POSITIVA DEBOLE**
R8b.3	Negli adolescenti affetti da celiachia, si suggerisce la Dieta Mediterranea per migliorare la qualità di vita	**POSITIVA DEBOLE**

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R8b.4	Negli adulti affetti da rettocolite ulcerosa, si suggerisce la Dieta Mediterranea per migliorare la qualità di vita	**POSITIVA DEBOLE**
R9.1	Nelle donne in gravidanza, si raccomanda la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta ipolipidica, per ridurre il rischio di alto peso neonatale	**POSITIVA FORTE**
R9.2	Nelle donne in gravidanza, si raccomanda la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta standard ed alla dieta ipolipidica, per ridurre il rischio di basso peso neonatale	**POSITIVA FORTE**
R9.3	Nelle donne in gravidanza, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre il rischio di basso peso neonatale	**POSITIVA DEBOLE**
R9.4	Nelle donne in gravidanza, si raccomanda la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta standard e dieta ipolipidica, per ridurre il rischio di diabete gestazionale	**POSITIVA FORTE**
R9.5	Nelle donne in gravidanza, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre il rischio di diabete gestazionale	**POSITIVA DEBOLE**
R9.6	Nelle donne in gravidanza, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre il rischio di distress respiratorio alla nascita, rispetto alla dieta standard e dieta ipolipidica	**POSITIVA DEBOLE**
R9.7	Nelle donne in gravidanza, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta standard ed alla dieta ipolipidica, per ridurre il rischio di infezioni materne	**POSITIVA DEBOLE**
R9.8	Nelle donne in gravidanza, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta standard ed alla dieta ipolipidica, per ridurre il rischio di morte del feto	**POSITIVA DEBOLE**
R9.9	Nelle donne in gravidanza, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta standard ed alla dieta ipolipidica, per ridurre il rischio di parto pretermine	**POSITIVA DEBOLE**

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R9.10	Nelle donne in gravidanza, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta standard ed alla dieta ipolipidica, per ridurre il rischio di pre-eclampsia	**POSITIVA DEBOLE**
R9.11	Nelle donne in gravidanza, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre il rischio di pre-eclampsia	**POSITIVA DEBOLE**
R9.12	Nelle donne in gravidanza, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre il rischio di parto pretermine	**POSITIVA DEBOLE**
R9.13	Nelle donne in gravidanza, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre il rischio di alterazioni della crescita fetale	**POSITIVA DEBOLE**

Indice

Gruppo di sviluppo **2**

Elenco delle raccomandazioni **8**

1. Introduzione **19**

2. Obiettivi, ambiti di applicazione della linea guida e coinvolgimento degli stakeholder . **26**

3. Metodologia **29**

4. Raccomandazioni **39**

Quesito introduttivo. Cos'è la Dieta Mediterranea? 39

Quesito 1. Qual è l'efficacia della DM nel ridurre la mortalità? 68

Quesito 2A. Qual è l'efficacia della DM per la prevenzione primaria delle patologie cardiovascolari? 105

Quesito 2B. Qual è l'efficacia della DM nelle persone affette da malattie cardiovascolari? .. 153

Quesito 3A: Qual è l'efficacia della DM nella prevenzione primaria delle patologie oncologiche? 184

Quesito 3B: Qual è l'efficacia della DM nelle persone affette da patologie oncologiche? 221

Quesito 4A: Qual è l'efficacia della DM nella prevenzione primaria delle patologie neurologiche? 252

Quesito 4B: Qual è l'efficacia della DM nelle persone affette da patologie neurologiche? ... 280

Quesito 5A. Qual è l'efficacia della DM nella prevenzione primaria delle patologie metaboliche? 288

Quesito 5B. Qual è l'efficacia della DM nelle persone affette da patologie metaboliche? ... 313

Quesito 6A: Qual è l'efficacia della DM nella prevenzione primaria delle patologie osteomuscolari? 463

Quesito 6B: Qual è l'efficacia della DM nelle persone affette da patologie osteomuscolari? 473

Quesito 7A: Qual è l'efficacia della DM nella prevenzione primaria di disabilità e fragilità nella popolazione anziana? 481

Quesito 7B: Qual è l'efficacia della DM nelle persone anziane affette da disabilità e fragilità? 492

Quesito 8A: Qual è l'efficacia della DM nella prevenzione primaria delle patologie autoimmuni? 496

Quesito 8B: Qual è l'efficacia della DM nelle persone affette da patologie autoimmuni? 507

Quesito 9. Qual è l'efficacia della DM nelle donne in gravidanza? 526

Quesito 10A. Quale è l'impatto economico della DM? 548

Quesito 10B. La DM è Sostenibile? 548

5. Revisione esterna **604**

6. Applicabilità 604

7. Aggiornamento e diffusione 609

8. Indipendenza editoriale e altre dichiarazioni 610

Lista degli Allegati 612

1.Introduzione

Negli ultimi 150 anni, si è verificato un cambiamento epocale dal punto di vista demografico, mai osservato prima nella storia. Verso la fine del XIX secolo, la durata media della vita in Europa era di circa 35 anni, simile ai 30 anni stimati per l'epoca dell'Impero Romano (Dominguez et al., 2023). Oggi, molte persone nei paesi europei e in Giappone vivono fino a 80 anni o oltre. Secondo il Rapporto Mondiale sull'Invecchiamento e la Salute dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la maggioranza degli individui nel mondo può aspettarsi di vivere oltre i 60 anni (Beard et al., 2016b).

La diminuzione della mortalità dovuta alle malattie infettive è stata probabilmente un fattore chiave in questo significativo cambiamento demografico. Tuttavia, la sola riduzione della mortalità infantile non è sufficiente a spiegare l'aumento dell'aspettativa di vita, poiché anche i tassi di mortalità degli adulti sopra i 50 anni sono notevolmente migliorati (Beard et al., 2016a). A questo aumento dell'aspettativa potrebbe aver contribuito un generale miglioramento delle condizioni di vita e di lavoro, oltre che di conoscenza scientifica, che complessivamente hanno contribuito, oltre che a una riduzione dell'incidenza di malattia (prevenzione) anche a una migliore assistenza e cura. Con il trascorrere dei decenni, però la diminuzione delle infezioni è stata accompagnata da un aumento delle patologie legate all'invecchiamento, come le malattie cardiovascolari, neurodegenerative e il cancro, tutte classificate come malattie non trasmissibili (Dominguez et al., 2021). Una vita più lunga implica una maggiore esposizione ai fattori di rischio, che accresce la probabilità di sviluppare queste malattie. Questo processo non riguarda solo i paesi ad alto reddito, ma anche molti paesi a basso o medio reddito (Dominguez et al., 2006).

Le malattie non trasmissibili hanno portato a un incremento progressivo della morbilità e mortalità, con un numero sempre maggiore di persone incapaci di svolgere attività quotidiane essenziali e un peggioramento della propria qualità della vita. Poiché le malattie non trasmissibili si manifestano più frequentemente nelle popolazioni anziane, l'invecchiamento globale è uno dei principali fattori che spiegano la loro crescente diffusione. Le implicazioni per i sistemi sanitari, il personale medico e le risorse economiche necessarie sono estremamente significative. Gli sforzi della medicina

dovrebbero concentrarsi non solo sull'allungamento della vita, ma anche sulla promozione di una vecchiaia in salute, riducendo al minimo multimorbilità e disabilità.

Gli stili di vita poco salutari, ormai comuni a una larga parte della popolazione, sono stati identificati come un importante fattore che contribuisce all'aumento dei rischi (Fontana et al., 2021). La diminuzione dell'attività fisica, l'adozione di uno stile di vita sedentario, una dieta nutrizionalmente sbilanciata e il fumo rappresentano elementi fondamentali che favoriscono l'obesità, il diabete di tipo 2 (T2D), l'ipertensione e i disordini lipidici, tutti forti fattori di rischio per malattie cardiovascolari, demenza e molte forme di cancro (Janssen et al., 2021).

Negli ultimi anni, la ricerca in ambito nutrizionale si è concentrata non solo sugli effetti di nutrienti e alimenti specifici, ma anche sull'impatto complessivo dei modelli dietetici, riconoscendo che le combinazioni alimentari possono produrre effetti sinergici o antagonisti (Jacobs Jr et al., 2009). Diversi modelli alimentari hanno mostrato benefici significativi per la salute. Ad esempio, il modello alimentare della DM, storicamente identificato come il modello alimentare prevalente nei paesi del bacino del Mediterraneo, si è dimostrato efficace nel prevenire malattie croniche e ridurre la mortalità prematura (Trichopoulou et al., 2014).

Questo modello alimentare si basa principalmente su alimenti vegetali, ma include anche moderate quantità di alimenti di origine animale, con una preferenza per prodotti stagionali e locali. Si tratta di un modello che unisce salute e sostenibilità ambientale. Inoltre, la DM non è solo un insieme di cibi salutari, ma rappresenta anche un patrimonio culturale che abbraccia la scelta, la preparazione e il consumo del cibo, oltre ad un vero e proprio stile di vita, che include la convivialità, la stagionalità dei prodotti, il rispetto della biodiversità, così come l'essere fisicamente attivi. Per queste ragioni, nel 2010 l'UNESCO ha riconosciuto la DM come patrimonio culturale immateriale dell'umanità (Dernini and Berry, 2015).

Purtroppo, le attuali abitudini alimentari delle popolazioni mediterranee si sono allontanate da questo modello tradizionale. Differenze nelle dimensioni delle porzioni, nello squilibrio tra i gruppi alimentari e un crescente consumo di cibi ultra-processati sono evidenti, soprattutto tra bambini e adolescenti (Kyriacou et al., 2015). L'adozione di abitudini alimentari definite "occidentali" unitamente a una

globalizzazione dei consumi hanno alimentato il processo di transizione nutrizionale e contribuito all'omogeneizzazione dei comportamenti alimentari a livello globale.

Cos'è la "dieta mediterranea" e da dove viene

Vista l'importanza e la complessità nel definire la DM e le modalità operative per stimarne l'aderenza, rimandiamo il lettore al quesito relativo in queste Linee Guida.

Il concetto di DM, così come lo conosciamo oggi nella ricerca nutrizionale, fu introdotto per la prima volta negli anni '50 grazie al Seven Countries Study, un periodo in cui la globalizzazione non influenzava ancora abitudini alimentari e stili di vita. Questo studio pionieristico dimostrò che le popolazioni dell'Europa meridionale vantavano una delle longevità più elevate al mondo e una bassa incidenza di malattie coronariche, tumori e altre malattie non trasmissibili (Keys, 1995). Queste comunità non seguivano un regime alimentare specifico, ma adottavano abitudini tradizionali tramandate nei secoli, che risultavano simili in diverse aree. Questo aspetto ha suscitato l'interesse di esperti di vari settori, come storici, medici, gastronomi e agronomi.

Nel tempo, le società hanno sviluppato modelli dietetici tradizionali che riflettevano le risorse alimentari locali. Il termine DM non rappresenta solo un modello nutrizionale, ma racchiude anche un valore simbolico che riflette uno stile di vita unico del Mediterraneo, culla della civiltà occidentale. Le abitudini alimentari tradizionali mediterranee sono confermate da numerose testimonianze storiche e archeologiche, come i resti di cibo rinvenuti in tombe, alimenti carbonizzati dall'eruzione del Vesuvio nel 79 d.C., strumenti per la preparazione e il trasporto del cibo e riferimenti letterari da Omero in poi, inclusi affreschi, tavolette di terracotta e papiri (Berry et al., 2011).

L'origine del termine "dieta mediterranea" risale al 1948, quando il governo greco, preoccupato per le difficili condizioni postbelliche, chiese alla Fondazione Rockefeller di studiare lo stile di vita degli abitanti di Creta, dove le tradizioni erano rimaste immutate per secoli. Guidati da Leland G. Allbaugh, gli epidemiologi intervistarono un campione della popolazione per raccogliere dati su dieta e stile di vita. Si scoprì che circa il 61% dell'energia alimentare proveniva da cibi vegetali, rispetto al 37% degli Stati Uniti. Sorprendentemente, sebbene il contenuto di grassi fosse simile (~100 g/giorno), a Creta la principale fonte era l'olio d'oliva, ricco di acidi grassi insaturi, a differenza dei grassi di

origine animale predominanti nella dieta americana (ricchi di acidi grassi saturi). Questa dieta, unita a uno stile di vita rurale attivo, era associata a uno stato di salute eccellente, nonostante la mancanza dei progressi tecnologici del mondo industrializzato.

I risultati portarono Ancel Keys, incuriosito dalle scoperte, a visitare il sud Italia per studiare queste abitudini. Da qui nacque il concetto di Dieta Mediterranea, coniato da Keys e sua moglie Margaret, che lo divulgarono attraverso il loro celebre libro "Come mangiare bene e stare bene alla maniera mediterranea". Il termine entrò ufficialmente nella letteratura scientifica grazie allo Studio di Pollica condotto da Anna Ferro-Luzzi et al. nel Cilento, Italia, e che evidenziava l'associazione tra dieta e colesterolo (Ferro-Luzzi et al., 1984).

Negli anni dello studio dei sette paesi (Seven countries study), i contadini cretesi lamentavano la povertà della loro dieta, scarsa di carne, ignorando che ciò era un fattore determinante della loro straordinaria salute, unito al lavoro fisico intenso. In epoche di scarsità, il grasso corporeo era visto come segno di benessere, rendendo difficile accettare i consigli medici che promuovevano un regime alimentare frugale basato su cibi considerati "poveri". La DM di allora, composta da prodotti prevalentemente vegetali, era frutto della necessità più che di scelte consapevoli, pertanto è stata progressivamente abbandonata, a partire dalla seconda metà del XX secolo (miracolo economico o boom economico), a favore di abitudini alimentari di tipo "occidentale".

Trasmettere oggi messaggi di prevenzione è altrettanto complesso. Le persone spesso si trovano sommerse da una moltitudine di informazioni contrastanti, provenienti da fonti non sempre affidabili, e faticano a distinguere i consigli basati su evidenze scientifiche da mode passeggere o falsi miti portando di fatto ad un'esitazione verso la prevenzione nutrizionale (Alonzo et al., 2023). Questo rende fondamentale non solo diffondere conoscenze corrette, ma anche farlo in modo chiaro. Altrettanto vero è la difficoltà di impegnarsi quotidianamente in uno stile di vita sano e preventivo, spesso, preferendo soluzioni più "rapide" come l'assunzione di farmaci o integratori, minando così il potenziale della prevenzione primaria (Mantzioris and Villani, 2019).

In sintesi, la DM rappresenta un modello alimentare sano, radicato in antiche tradizioni storiche e culturali. Questa, non solo offre importanti benefici per la salute, ma è anche sostenibile, economica e gustosa, rendendo più facile la sua adozione come abitudine di vita a lungo termine (Polak et al.,

2018). Tuttavia, negli ultimi anni, si è assistito ad una drastica riduzione della sua adesione, soprattutto nei paesi Mediterranei, come l'Italia (Cardamone et al., 2024).

Principali meccanismi della DM per la protezione sulle malattie croniche

I benefici della DM non riguardano solo gli aspetti nutrizionali, ma anche ad altri aspetti importanti che caratterizzano la DM come ad esempio la convivialità, la stagionalità dei prodotti e al cucinare (Kushkestani et al., 2024). Dal punto di vista nutrizionale, la DM, ricca di alimenti vegetali, grassi insaturi, fibre e composti bioattivi, esercita numerosi effetti benefici sulla salute a lungo termine attraverso diversi meccanismi biologici. Il suo effetto ipolipemizzante, legato all'elevato contenuto di acidi grassi monoinsaturi, fibre e fitosteroli, contribuisce alla riduzione del colesterolo LDL e al miglioramento del profilo lipidico. Inoltre, i polifenoli, gli antiossidanti e gli acidi grassi omega-3 contenuti in alimenti tipici come l'olio d'oliva e il pesce esercitano una protezione contro lo stress ossidativo, l'infiammazione e l'aggregazione piastrinica, riducendo il rischio cardiovascolare (Tosti et al., 2018). La DM agisce anche sul metabolismo ormonale e sulle vie molecolari coinvolte nello sviluppo tumorale, attraverso la modifica degli ormoni e dei fattori di crescita, come l'insulina e l'IGF-1, contribuendo così alla prevenzione di alcuni tipi di cancro (Tosti et al., 2018). Un ulteriore meccanismo riguarda l'inibizione delle vie di rilevamento dei nutrienti tramite la restrizione specifica di amminoacidi, in particolare quelli ramificati (BCAA), con effetti positivi sulla longevità e sulla salute metabolica (Tosti et al., 2018). Infine, la DM, grazie al suo elevato contenuto di fibre e composti prebiotici, favorisce la crescita di un microbiota intestinale sano, promuovendo la produzione di metaboliti benefici, come gli acidi grassi a catena corta (SCFA), che migliorano la sensibilità insulinica e riducono l'infiammazione sistemica (Tosti et al., 2018). Questi meccanismi, se integrati in un approccio personalizzato basato sul profilo genetico, epigenetico, metabolico e molecolare di ciascun individuo, possono massimizzare i benefici della DM, rendendola uno strumento ancora più efficace nella prevenzione e nel trattamento delle malattie croniche (Tosti et al., 2018).

La linea guida sulla dieta mediterranea

La Linea Guida sulla Dieta Mediterranea nasce dall'esigenza di definire, a partire dalle evidenze presenti in letteratura, le basi scientifiche, concettuali e procedurali di applicazione della DM nei diversi contesti clinici e per le diverse condizioni patologiche in termini di prevenzione, cura, assistenza e riabilitazione.

Alla luce della grande eterogeneità dei contesti clinici e organizzativi in cui la DM viene applicata è stato previsto fin dall'inizio un percorso di standardizzazione metodologica e procedurale utile per procedere allo sviluppo di Raccomandazioni il più possibile aderenti alle realtà sanitarie e sociali di applicazione della Dieta Mediterranea. Per questo motivo i promotori della presente Linea Guida, la Società Italiana Nutrizione Artificiale e metabolismo (SINPE), la Fondazione Dieta Mediterranea (FDM) e Società Italiana per la prevenzione cardiovascolare (SIPREC), in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), hanno deciso di condividere fin da subito questo percorso con il più ampio numero possibile di professionisti dell'area sociale e sanitaria e di rappresentanti della società civile. Hanno partecipato numerose Società Scientifiche, Istituzioni ed Enti in rappresentanza di organi professionali e della società civile coinvolti a vario titolo nei percorsi di cura e assistenza, che hanno nominato ed indicato i loro rappresentanti quali membri del Team Multidisciplinare di Esperti.

Il chair e co-chair metodologico, il developer e co-developer (dell'ISS) hanno fornito gli indirizzi metodologici e monitorato costantemente il poderoso lavoro svolto dai membri dell'Evidence Review Team, coadiuvati a loro volta dal servizio documentazione bibliografica. Esperti di analisi economica sanitaria hanno, infine, completano il gruppo di sviluppo.

L'ingente lavoro di: 1) ricerca bibliografica e identificazione degli studi eleggibili presenti in letteratura; 2) analisi dei risultati dei singoli studi nei diversi setting clinici; 3) discussione dei risultati; 4) stesura della bozza preliminare delle raccomandazioni cliniche e raccomandazioni di ricerca; 5) presentazione e approfondita discussione con proposte di revisione del testo delle Raccomandazioni; 6) presentazione e approvazione della versione finale delle Raccomandazioni da parte del Team Multidisciplinare di Esperti è stato condotto seguendo rigorosamente le indicazioni del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG)-Istituto Superiore di Sanità (

https://www.iss.it/web/guest/-/snlg-manuale- metodologico). Queste prevedono l'applicazione del metodo GRADE (Guyatt et al., 2008), anche attraverso degli adattamenti specifici per l'ambito nutrizionale come il NUTRIGRADE (Schwingshackl et al., 2016), che pongono l'accento sulla qualità delle evidenze presenti in letteratura e, specificamente per le linee guida, la Forza delle Raccomandazioni. Il processo iniziale prevede la costruzione del "team multidisciplinare di esperti", che formula i Quesiti specifici attraverso le cosiddette PICO (Pazienti, Interventi, Confronti, Outcome-Esiti).

2. Obiettivi, ambiti di applicazione della linea guida e coinvolgimento degli stakeholder

L'obiettivo della presente Linea Guida sul ruolo della Dieta Mediterranea nella prevenzione è quello di fornire, sulla base dell'analisi della letteratura scientifica disponibile, Raccomandazioni Cliniche e Raccomandazioni di Ricerca relative a:

A) l'efficacia della Dieta Mediterranea nel ridurre il rischio o migliorare l'andamento di esiti negativi (outcome) associati a diverse patologie, come dettagliato nei Quesiti Specifici definiti attraverso l'approccio PICO (**Allegato A**);

B) quali strumenti e metodi siano disponibili in letteratura al fine di valutare l'aderenza alla Dieta Mediterranea e il suo impatto sui predetti esiti negativi.

La Linea Guida include inoltre una definizione chiara e condivisa della Dieta Mediterranea, ne analizza le caratteristiche fondamentali e propone una valutazione dei relativi costi e benefici.

Gli ambiti di prevenzione della linea guida

Per garantire il massimo grado di personalizzazione e aderenza alla Dieta Mediterranea nei diversi ambiti, ogni quesito affrontato nella Linea Guida, e conseguentemente le Raccomandazioni, sono state prodotte in maniera separata sulla base dei livelli di prevenzione:

A) Prevenzione primaria:

- focalizzata sull'efficacia della Dieta Mediterranea nel ridurre il rischio di insorgenza di patologie croniche;

B) Prevenzione terziaria:

- incentrata sull'aderenza alla Dieta Mediterranea per migliorare gli esiti negativi associati a patologie già diagnosticate e favorire il recupero o il mantenimento della qualità di vita nei pazienti con condizioni croniche o avanzate.

Questa suddivisione consente di rispondere in modo mirato e specifico alle diverse esigenze dei pazienti e dei contesti clinici, favorendo una maggiore efficacia delle raccomandazioni e una loro applicazione personalizzata nei vari setting, sia di cura sia di promozione della salute.

Coinvolgimento della popolazione target: raccolta di punti di vista e preferenze

Nel processo di sviluppo della Linea Guida sulla Dieta Mediterranea, è stato riconosciuto come fondamentale il coinvolgimento diretto e indiretto della popolazione target, al fine di garantire che le raccomandazioni fossero rilevanti, applicabili e culturalmente accettabili, sebbene sia stato riconosciuto che la popolazione target, in pratica, è tutta la popolazione italiana. A tal fine, sono state adottate diverse modalità di raccolta dei punti di vista e delle preferenze delle persone potenzialmente beneficiarie degli interventi.

In primo luogo, alcuni membri del Panel Multidisciplinare di Esperti sono stati selezionati tra i rappresentanti degli stakeholders, con il compito di portare la prospettiva dei cittadini e dei pazienti. Questi membri hanno partecipato attivamente a tutte le fasi di elaborazione delle raccomandazioni, esprimendo esigenze, priorità e ostacoli percepiti all'adozione della Dieta Mediterranea.

Inoltre, durante la fase preliminare, sono state condotte consultazioni informali, attraverso i quali sono emerse barriere pratiche, percezioni culturali, e preferenze alimentari legate alla Dieta Mediterranea. Le informazioni raccolte sono state utilizzate per orientare la formulazione dei quesiti PICO, e per adattare il linguaggio e i contenuti delle raccomandazioni.

Infine, è stata effettuata un'analisi delle evidenze disponibili nella letteratura scientifica e nei report istituzionali relativi a preferenze alimentari, aderenza alla dieta mediterranea e percezione di efficacia da parte della popolazione generale. Questo ha permesso di integrare nel documento le conoscenze esistenti sui comportamenti e le attitudini dei destinatari finali, rafforzando la rilevanza pratica della Linea Guida.

Destinatari della linea guida

Il contenuto della linea guida (LG) è destinato a tutti i professionisti sanitari e sociali coinvolti nella promozione e nell'applicazione della Dieta Mediterranea come strumento di prevenzione in qualsiasi setting di cura e presa in carico, così come nei vari contesti di intervento. Questo include non solo i setting di cura in senso stretto, come le cure primarie, gli ambiti specialistici e i setting di riabilitazione e assistenza a lungo termine, ma anche le iniziative di promozione della salute e le campagne di

educazione sanitaria rivolte alla popolazione generale. Inoltre, le raccomandazioni contenute nel documento sono rivolte anche ai decisori politici e ai responsabili di strutture sanitarie, sociali ed educative. Questi soggetti sono chiamati a favorire l'organizzazione e la gestione di interventi che integrino i principi della Dieta Mediterranea non solo nei setting di cura e riabilitazione, ma anche attraverso iniziative di educazione sanitaria e campagne di sensibilizzazione rivolte alla popolazione generale. L'obiettivo è promuovere un approccio sostenibile, in grado di migliorare gli esiti di salute, ridurre i costi associati alle diverse patologie e diffondere la conoscenza e l'adozione della Dieta Mediterranea come modello alimentare e culturale di riferimento. In tal modo, le politiche e le strategie organizzative possono contribuire a rafforzare la prevenzione e la promozione della salute, a livello sia individuale che comunitario.

3. Metodologia

Gruppo di sviluppo

Il Comitato tecnico-scientifico (CTS): il ruolo del CTS ha incluso la definizione della struttura e dei ruoli del gruppo di sviluppo (GdS), la selezione dei membri del panel, garantendo l'inclusione di stakeholder e rappresentanti dei pazienti, il coordinamento delle attività assicurando la trasparenza e la tracciabilità del lavoro in ogni sua fase.

Panel multidisciplinare: Il CTS ha inizialmente inviato una lettera con richiesta di manifestazione di interesse a tutte le Società Scientifiche/Organizzazioni/Associazioni rappresentative di organi professionali, associazioni di consumatori e decisori in ambito socio-sanitario potenzialmente interessate a partecipare al processo di produzione di una Linea Guida sulla Dieta Mediterranea. Nella lettera veniva anche richiesto di indicare, da parte della Società Scientifica/Organizzazione/Associazione interessata, il nominativo di un delegato competente e disponibile a far parte del Panel Multidisciplinare di Esperti. I membri del panel hanno partecipato alle attività della LG in qualità di singoli individui e non come rappresentanti di specifiche organizzazioni, associazioni o società scientifiche. Il panel multidisciplinare è stato coinvolto in tutte le fasi di sviluppo della LG a partire dalla definizione dell'ambito e degli obiettivi fino alla definizione e votazione delle raccomandazioni e stesura del documento finale.

Chair e co-chair metodologico: Entrambi hanno contribuito alle attività di condivisione con il GdL di obiettivi e quesiti della LG e a tutte le fasi di revisione della letteratura e definizione delle raccomandazioni, garantendo il coinvolgimento dei membri del panel in tutte le fasi di sviluppo della LG.

Developer e co-developer: le figure dei developer hanno avuto il ruolo di coordinare tutte le attività di sviluppo della LG garantendo la continuità delle attività, l'applicazione uniforme e standardizzata della metodologia GRADE e la trasparenza e tracciabilità delle attività.

Il gruppo dell'**evidence review team (ERT)**, composto da esperti clinici, ha avuto il ruolo di valutare, sintetizzare e presentare al panel multidisciplinare i risultati della revisione sistematica della letteratura per ciascun quesito.

Il **team per l'analisi economica** ha avuto un ruolo di riferimento per tutti gli aspetti economici nella sintesi ed interpretazione dei risultati della revisione della letteratura e nella formulazione delle raccomandazioni.

Metodi

La presente linea guida è stata sviluppata sulla base della metodologia definita nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica (https://www.iss.it/web/guest/-/snlg-manuale-metodologico). I contenuti della linea guida sono riportati in accordo alle checklist metodologiche elaborate dal gruppo Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE). Tenuto conto che l'epidemiologia nutrizionale può avere dei bias inerenti, come ad esempio il bias di rievocazione (recall bias) per quello che viene riportato nella dieta (Bajunaid et al., 2025), per l'analisi delle prove e la formulazione delle raccomandazioni è stato seguito il metodo NUTRIGRADE.

Strategie di ricerca

La ricerca della letteratura è stata eseguita sulle banche dati Cochrane Library, PubMed/Medline, Scopus ed Embase utilizzando la seguente radice di ricerca declinata per i singoli quesiti. Per il concetto di Dieta Mediterranea abbiamo usato la seguente stringa in PubMed: ('mediterranean diet' OR 'mediterranean style' OR 'mediterranean pattern' OR 'Dieta Mediterranea' OR 'med diet' OR 'Dieta Mediterraneascore'); per quanto riguarda i singoli quesiti, la search è stata adattata secondo gli esiti di interesse. Tutti i quesiti sono stati ricercati nei database dalla loro fondazione fino al 28 febbraio 2024, senza alcun filtro temporale. Si veda l'**Allegato B** per i dettagli.

L'interrogazione delle banche dati ha generato una lista di record per ciascun quesito. A partire da ciascuna lista è stato selezionato un elenco di articoli rilevanti e pertinenti all'argomento del quesito di riferimento. Per ciascun articolo selezionato è stato reperito il testo completo, cui sono stati applicati i criteri di inclusione ed esclusione predefiniti. La valutazione qualitativa degli studi inclusi, l'estrazione dei dati e la sintesi dei risultati sono state eseguite sulla base del metodo NUTRIGRADE. Tutti i documenti intermedi sono disponibili previa richiesta al CTS della LG (e-mail: segreteria.dietamediterranea@gmail.com).

Esiti considerati come importanti

Nell'analisi delle prove estratte dagli studi relativi all'utilità della Dieta Mediterranea e del suo impatto nei diversi setting assistenziali, sono stati considerati esiti specifici per ciascun setting.

Valutazione della qualità delle evidenze

Nella presente Linea Guida, si è deciso di adottare il sistema NUTRIGRADE per la valutazione della qualità delle evidenze, in alternativa al sistema GRADE. Il NUTRIGRADE è stato sviluppato specificamente per l'analisi di studi relativi alla nutrizione e alla dieta. Questo sistema tiene conto delle peculiarità degli studi nutrizionali, come la difficoltà di condurre studi randomizzati controllati di lunga durata, l'eterogeneità degli interventi dietetici e la complessità delle interazioni tra alimentazione, stile di vita e salute. Allo stesso tempo, sono stati scelti per gli studi osservazionali solo quelli che hanno riportato l'associazione tra una più alta aderenza alla DM e l'esito di interesse, come risultato di analisi multivariate.

Il NUTRIGRADE (Schwingshackl et al., 2016) permette di integrare variabili rilevanti per la nutrizione, quali l'aderenza agli interventi, il rischio di bias legato alla misurazione dell'esposizione dietetica e l'impatto del confondimento residuo, che sono difficilmente valutabili con il GRADE (Guyatt et al., 2008). Inoltre, consente di fornire raccomandazioni più contestualizzate e realistiche per l'ambito della nutrizione clinica e della promozione della salute.

Questa scelta riflette l'esigenza di garantire una valutazione delle evidenze che sia rigorosa, ma al contempo adattata alle specificità degli interventi dietetici e agli obiettivi della Linea Guida, in particolare per quanto riguarda l'efficacia della Dieta Mediterranea nei diversi gradi di prevenzione.

In accordo alla metodologia NUTRIGRADE, per formulare le raccomandazioni è stata presa in considerazione la qualità complessiva del corpo di evidenze a supporto di ciascun quesito. La qualità delle evidenze riflette l'affidabilità dei risultati riportati dai singoli studi e dal loro insieme.

La qualità complessiva degli studi è stata valutata utilizzando il sistema NUTRIGRADE, che assegna un punteggio compreso tra 0 e 10, classificando le evidenze come **alta**, **moderata**, **bassa** o **molto bassa**. Di seguito le definizioni dei livelli di qualità secondo il NUTRIGRADE.

Alta (punteggio 8-10): è molto probabile che le conclusioni tratte dagli studi raccolti siano rappresentative della realtà e che l'incertezza sia minima

Moderata (punteggio 6-7): è probabile che le conclusioni tratte dagli studi raccolti siano rappresentative della realtà, ma è possibile che vi siano differenze non trascurabili tra le stime ottenute dagli studi e i valori reali

Bassa (punteggio 4-5): è possibile che le conclusioni tratte dagli studi raccolti non siano rappresentative della realtà e che vi siano differenze anche sostanziali tra le stime ottenute dagli studi e i valori reali

Molto bassa (punteggio 0-3): è probabile che le conclusioni tratte dagli studi raccolti non siano rappresentative della realtà e che le differenze tra le stime ottenute dagli studi e i valori reali siano anche sostanziali

Nella valutazione della qualità delle evidenze sintetizzate, il NUTRIGRADE considera complessivamente 8 fattori.

I primi quattro sono i fattori che possono determinare una riduzione della valutazione di qualità del corpo di evidenze a sostegno delle raccomandazioni:

- **Rischio di bias degli studi inclusi:** possibili distorsioni nel disegno, nella metodologia e nella conduzione dello studio, valutate utilizzando le seguenti checklist per la qualità metodologica specifiche per disegno di studio: Newcastle-Ottawa Scale (NOS) per la qualità degli studi osservazionali di coorte e caso-controllo e trasversali(Luchini et al., 2017), Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials (RoB) per gli studi di intervento, pre/post e studi randomizzati controllati (Higgins et al., 2019).
- **Disegno dello studio:** analizza il tipo di studio condotto, attribuendo maggiore valore a studi di coorte prospettici rispetto a quelli trasversali o retrospettivi, poiché i primi sono più robusti nell'identificare relazioni causali e nel ridurre il rischio di confondimento.
- **Consistenza dei risultati:** variabilità o eterogeneità non spiegabile nelle stime riportate dagli studi considerati, che può essere causata da differenze nelle popolazioni, interventi, esiti o metodologie utilizzati e può determinare una minore affidabilità di tali risultati.
- **Imprecisione**: mancanza di riproducibilità dei risultati prodotto dagli studi inclusi. Gli studi con campioni di piccola dimensione oppure che osservano un numero limitato di eventi possono essere imprecisi e di conseguenza fornire stime con intervalli di confidenza (IC)

ampi, determinando quindi un'incertezza rispetto alla riproducibilità dei risultati.

- **Rilevanza del risultato**: considera l'importanza clinica o pratica degli outcome analizzati per la popolazione target.
- **Esistenza di bias di pubblicazione**: identifica la possibilità che gli studi pubblicati non rappresentino l'intero corpo di evidenze disponibili.
- **Considerazione di confondenti residuali**: rileva se gli studi hanno adeguatamente controllato per i principali fattori confondenti, come età, sesso, livello socioeconomico e stile di vita. Nei contesti nutrizionali, questa è una componente cruciale, poiché i comportamenti alimentari sono spesso correlati ad altri determinanti di salute.
- **Dimensione dell'effetto**: Valuta l'entità dell'effetto osservato e la sua rilevanza clinica. Un effetto di dimensioni considerevoli aumenta la probabilità che il risultato sia significativo e utile per le raccomandazioni.
- **Effetto dose-risposta**: Valuta ogni tipo di gradiente dose-risposta (lineare e non) che è un importante fattore per la potenziale relazione di causa. In queste linee guida, per gli studi osservazionali, l'aderenza alla Dieta Mediterranea è stata omogeneizzata mettendo come fattore un aumento di un punto per i diversi scores. Tale metodo è comunemente usato per diminuire l'eterogeneità ed è già stato usato in altre meta-analisi autorevoli riguardante la Dieta Mediterranea.(Sofi et al., 2008)

I primi 6 fattori valutati dal NUTRIGRADE, nello specifico il rischio di bias, il disegno dello studio, la consistenza dei risultati, la precisione delle stime, la rilevanza del risultato e la presenza di bias di pubblicazione, possono determinare una riduzione della qualità complessiva del corpo di evidenze a sostegno delle raccomandazioni.

Al contrario, gli ultimi due fattori, ovvero una significativa dimensione dell'effetto e la presenza di un gradiente dose-risposta coerente, possono aumentare la qualità del corpo di evidenze, specialmente quando applicati a studi osservazionali. Inoltre, nel contesto degli studi nutrizionali, la corretta identificazione e gestione dei confondenti residui che potrebbero aver sottostimato l'effetto rappresentano un elemento chiave per migliorare la robustezza delle conclusioni.

Forza delle raccomandazioni

In accordo alla definizione fornita dal metodo NUTRIGRADE, la forza di una raccomandazione riflette la fiducia nella superiorità degli effetti desiderati di un intervento rispetto agli effetti non desiderati.

Le raccomandazioni fornite dal presente documento sono classificate come **forti** o **deboli**. In specifici casi sono state formulate raccomandazioni di ricerca finalizzate a stimolare la produzione di evidenze in specifiche aree ritenute promettenti ma per le quali le prove disponibili sono ancora limitate.

La definizione della forza di una raccomandazione, essendo basata su elementi quali ad esempio la qualità delle evidenze e il rapporto tra rischi e benefici, riflette un continuum. La valutazione complessiva della qualità delle evidenze, infatti, non è la somma della qualità dei singoli studi inclusi, ma il riflesso sia della qualità metodologica dei singoli studi sia del ruolo e peso che ciascuno di essi ha nel determinare la stima di effetto complessiva.



Raccomandazioni forti: seguire il comportamento clinico raccomandato determina un beneficio per la maggior parte dei soggetti coinvolti. I benefici sono nettamente superiori ai rischi.

Raccomandazioni deboli: seguire il comportamento clinico raccomandato potrebbe non determinare un beneficio in tutti i soggetti coinvolti, è necessario tenere in considerazione con maggiore attenzione le circostanze, preferenze e valori del paziente per determinare il migliore equilibrio tra rischi e benefici.

Il livello di raccomandazione **forte** è stato utilizzato solo in presenza di informazioni rilevanti a supporto di una chiara superiorità di effetti desiderabili, in caso di raccomandazione positiva, oppure di effetti non desiderabili in caso di raccomandazione negativa.

Il livello di raccomandazione **debole**, secondo il principio di cautela, è stato, invece, utilizzato in caso di incertezza o in assenza di informazioni rilevanti sui fattori che influenzano la forza della raccomandazione.

Secondo la metodologia NUTRIGRADE, la forza delle raccomandazioni è stata attribuita in base ai seguenti elementi:

1. equilibrio tra esiti desiderabili e non desiderabili (trade-off) tenendo in considerazione le migliori stime della dimensione di effetti desiderabili e non desiderabile e la rilevanza dell'esito considerato (stima dei valori e delle preferenze);
2. grado di fiducia nell'ampiezza dell'effetto sugli esiti considerati importanti (qualità complessiva del corpo delle evidenze);
3. grado di fiducia nei valori e nelle preferenze e loro variabilità;
4. uso delle risorse.

Gli elementi sopraelencati sono stati sviluppati secondo il seguente schema (Evidence to decision framework).

Evidence to decision framework

Evidence to Decision (EtD) Framework	
Problema *Il problema è una priorità?*	Sì
Effetti desiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?*	Ampi
Effetti indesiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?*	Piccoli
Certezza delle prove *Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia?*	Molto bassa/Bassa/Moderata/Alta/ Nessuno studio incluso
Valori *Esiste un'incertezza o variabilità importante sul valore attribuito all'esito?*	Importante/Possibile/Probabile/Nessuna
Bilancio degli effetti *Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il controllo?*	Probabilmente l'intervento
Risorse richieste *Quanto sono ingenti le risorse richieste?*	Costi alti/Costi moderati/Costi irrilevanti e risparmio/Moderato risparmio/Ampio risparmio/Variabile/Non so
Costo efficacia *La costo efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?*	Il confronto/Probabilmente il confronto/ Nessuno dei due/Probabilmente l'intervento/L'intervento/Variabile/Non so
Equità *Quale sarebbe l'impatto sull'equità?*	Probabilmente maggiore
Risorse ambientali (sostenibilità) Quale sarebbe l'impatto sull'ambiente?	Alto impatto ambientale rispetto ad altre diete/Moderato impatto ambientale rispetto ad altre diete/ Scarso impatto ambientale rispetto ad altre deite/Nessun impatto ambientale/ Variabile/Non so
Accettabilità *L'intervento è accettabile da parte degli stakeholder?*	Sì
Fattibilità *È fattibile l'implementazione dell'intervento?*	Sì

Una prima versione del testo delle raccomandazioni è stata redatta dai componenti del GdL ed è stata successivamente proposta e discussa con il panel multidisciplinare fino al raggiungimento di una versione finale condivisa votata con metodo informale.

Direzione delle raccomandazioni

La direzione (a favore/positiva o contro/negativa) dipende dal bilancio benefici/rischi, ma la qualità dell'evidenza secondo NUTRIGRADE condiziona quanto forte o sicura può essere la raccomandazione.

Analisi economica

Questa analisi è dettagliata nella specifica sezione.

Bibliografia

ALONZO, E., BONACCORSI, G., CAIRELLA, G., CARRERI, V., GUBERTI, E., PANUNZIO, M. & VALERIO, E. 2023. The hesitancy in the nutritional prevention. *ANNALI DI IGIENE MEDICINA PREVENTIVA E DI COMUNITÀ***,** 1-4.

BAJUNAID, R., NIU, C., HAMBLY, C., LIU, Z., YAMADA, Y., ALEMAN-MATEO, H., ANDERSON, L. J., ARAB, L., BADDOU, I. & BANDINI, L. 2025. Predictive equation derived from 6,497 doubly labelled water measurements enables the detection of erroneous self-reported energy intake. *Nature food***,** 1-14.

BEARD, J. R., OFFICER, A., DE CARVALHO, I. A., SADANA, R., POT, A. M., MICHEL, J.-P., LLOYD-SHERLOCK, P., EPPING-JORDAN, J. E., PEETERS, G. G. & MAHANANI, W. R. 2016a. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *The lancet,* 387**,** 2145-2154.

BEARD, J. R., OFFICER, A. M. & CASSELS, A. K. 2016b. The world report on ageing and health. Oxford University Press US.

BERRY, E. M., ARNONI, Y. & AVIRAM, M. 2011. The Middle Eastern and biblical origins of the Mediterranean diet. *Public health nutrition,* 14**,** 2288-2295.

CARDAMONE, E., IACOPONI, F., DI BENEDETTO, R., LORENZONI, G., DI NUCCI, A., ZOBEC, F., GREGORI, D. & SILANO, M. 2024. Adherence to Mediterranean Diet and its main determinants in a sample of Italian adults: Results from the ARIANNA cross-sectional survey. *Frontiers in Nutrition,* 11**,** 1346455.

DERNINI, S. & BERRY, E. M. 2015. Mediterranean diet: from a healthy diet to a sustainable dietary pattern. *Frontiers in nutrition,* 2**,** 15.

DOMINGUEZ, L., GALIOTO, A., FERLISI, A., PINEO, A., PUTIGNANO, E., BELVEDERE, M.,

COSTANZA, G. & BARBAGALLO, M. 2006. Ageing, lifestyle modifications, and cardiovascular disease in developing countries. *Journal of Nutrition Health and Aging,* 10**,** 143.

DOMINGUEZ, L. J., DI BELLA, G., VERONESE, N. & BARBAGALLO, M. 2021. Impact of Mediterranean Diet on Chronic Non-Communicable Diseases and Longevity. *Nutrients,* 13**,** 2028.

DOMINGUEZ, L. J., VERONESE, N., DI BELLA, G., CUSUMANO, C., PARISI, A., TAGLIAFERRI, F., CIRIMINNA, S. & BARBAGALLO, M. 2023. Mediterranean diet in the management and prevention of obesity. *Experimental Gerontology,* 174**,** 112121.

DOMINGUEZ, L. J., VERONESE, N., DI BELLA, G., CUSUMANO, C., PARISI, A., TAGLIAFERRI, F., CIRIMINNA, S. & BARBAGALLO, M. 2023. Mediterranean diet in the management and prevention of obesity. *Experimental Gerontology,* 174**,** 112121.

FERRO-LUZZI, A., STRAZZULLO, P., SCACCINI, C., SIANI, A., SETTE, S., MARIANI, M. A., MASTRANZO, P., DOUGHERTY, R. M., IACONO, J. M. & MANCINI, M. 1984. Changing the Mediterranean diet: effects on blood lipids. *The American journal of clinical nutrition,* 40**,** 1027-1037.

FONTANA, L., FASANO, A., CHONG, Y. S., VINEIS, P. & WILLETT, W. C. 2021. Transdisciplinary research and clinical priorities for better health. *PLoS Medicine,* 18**,** e1003699.

GUYATT, G. H., OXMAN, A. D., VIST, G. E., KUNZ, R., FALCK-YTTER, Y., ALONSO-COELLO, P. & SCHÜNEMANN, H. J. 2008. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj,* 336**,** 924-926.

KUSHKESTANI, M., MOGHADASSI, M. & SIDOSSIS, L. 2024. Mediterranean lifestyle: More than a diet, A way of living (and thriving). *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets,* 24**,** 1785-1793.

HIGGINS, J. P., SAVOVIĆ, J., PAGE, M. J., ELBERS, R. G. & STERNE, J. A. 2019. Assessing risk of bias in a randomized trial. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions***,** 205-228.

JACOBS JR, D. R., GROSS, M. D. & TAPSELL, L. C. 2009. Food synergy: an operational concept for understanding nutrition. *The American journal of clinical nutrition,* 89**,** 1543S-1548S.

JANSSEN, F., TRIAS-LLIMOS, S. & KUNST, A. E. 2021. The combined impact of smoking, obesity and alcohol on life-expectancy trends in Europe. *International Journal of Epidemiology,* 50**,** 931-941.

KEYS, A. 1995. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *The American journal of clinical nutrition,* 61**,** 1321S-1323S.

KYRIACOU, A., EVANS, J. M., ECONOMIDES, N. & KYRIACOU, A. 2015. Adherence to the Mediterranean diet by the Greek and Cypriot population: A systematic review. *The European Journal of Public Health,* 25**,** 1012-1018.

LUCHINI, C., STUBBS, B., SOLMI, M. & VERONESE, N. 2017. Assessing the quality of studies in meta-analyses: Advantages and limitations of the Newcastle Ottawa Scale. *World Journal of Meta-Analysis,* 5**,** 80-84.

Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'ISS. https://www.iss.it/web/guest/-/snlg-manuale-metodologico.

MANTZIORIS, E. & VILLANI, A. 2019. Translation of a Mediterranean-style diet into the Australian dietary guidelines: A nutritional, ecological and environmental perspective. *Nutrients,* 11**,** 2507.

POLAK, R., POBER, D., MORRIS, A., ARIELI, R., MOORE, M., BERRY, E. & ZIV, M. 2018. Improving adherence to Mediterranean-style diet with a community culinary coaching program: Methodology development and process evaluation. *The Journal of ambulatory care management,* 41**,** 181-193.

SCHWINGSHACKL, L., KNÜPPEL, S., SCHWEDHELM, C., HOFFMANN, G., MISSBACH, B., STELMACH-MARDAS, M., DIETRICH, S., EICHELMANN, F., KONTOPANTEILS, E. & IQBAL, K. 2016. Perspective: NutriGrade: a scoring system to assess and judge the meta-evidence of randomized controlled trials and cohort studies in nutrition research. *Advances in nutrition,* 7**,** 994-1004.

SOFI, F., CESARI, F., ABBATE, R., GENSINI, G. F. & CASINI, A. 2008. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *Bmj,* 337.

TOSTI, V., BERTOZZI, B. & FONTANA, L. 2018. Health benefits of the Mediterranean diet: metabolic and molecular mechanisms. *The Journals of Gerontology: Series A,* 73**,** 318-326.

TRICHOPOULOU, A., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A., TONG, T. Y., FOROUHI, N. G., KHANDELWAL, S., PRABHAKARAN, D., MOZAFFARIAN, D. & DE LORGERIL, M. 2014. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC medicine,* 12**,** 1-16.

4. Raccomandazioni

Quesito introduttivo. Cos'è la Dieta Mediterranea?

Introduzione

Il concetto di Dieta Mediterranea (DM) è stato sviluppato da Ancel Keys e Francisco Grande negli anni '50, per descrivere le abitudini alimentari dei popoli dell'area del Mediterraneo (Keys A., 1957) che, pur con delle differenze caratteristiche dei singoli paesi, rappresentavano *variazioni della stessa identità*. In particolare, gli aspetti comuni delineavano un modello alimentare tradizionale delle zone olivicole del Mediterraneo (Grecia, in particolare Creta, e Italia meridionale, con varianti in altre regioni d'Italia, Albania, Spagna, Francia, Libano, Marocco, Portogallo, Siria, Tunisia e Turchia), caratterizzato da un consumo abbondante di alimenti vegetali (verdure, patate, legumi, frutta a guscio, cereali, frutta fresca), da olio di oliva quale fonte principale di grassi, dal consumo frequente di pesce, dal consumo di quantità relativamente basse di carni (prevalentemente bianche), da un consumo da basso a moderato di latticini e da un consumo moderato di vino ai pasti (Willett WC, 1995; Trichopoulou A, 1997; Sánchez-Villegas A, 2002).

Iscritta nel 2010 nella Lista del Patrimonio Culturale Immateriale dell'Umanità, l'UNESCO ha riconosciuto a tale modello alimentare un valore che trascende quello nutrizionale e della salute, per comprendere un *"insieme di abilità, conoscenze, rituali, simboli e tradizioni riguardanti le colture, la raccolta, la pesca, l'allevamento, la conservazione, la lavorazione, la cucina e, in particolare, la condivisione ed il consumo del cibo".* Mangiare insieme è il fondamento dell'identità culturale e della continuità delle comunità in tutto il bacino del Mediterraneo. È un momento di scambio sociale e di comunicazione, un'affermazione e un rinnovamento dell'identità familiare, di gruppo o comunitaria. La DM enfatizza i valori dell'ospitalità, del vicinato, del dialogo interculturale e della creatività, nonché uno stile di vita guidato dal rispetto per la diversità (UNESCO, 2010).

Definizione di Dieta Mediterranea

Obiettivo del quesito introduttivo di questa Linea Guida (LG) è stato quello di elaborare una definizione concettuale ed operativa di DM, che partisse dall'individuazione delle caratteristiche comuni ("core") presenti nelle definizioni disponibili in letteratura, e ne descrivesse gli strumenti usati per definirne l'aderenza e le relative modalità applicative.

Materiali e metodi

Data la natura del quesito, non è stato possibile declinare la domanda secondo il canonico acronimo PICO (popolazione, intervento, confronto e *outcome*/esito) e non è stato seguito un approccio sistematico di ricerca. Si è pertanto proceduto alla valutazione ed analisi di articoli scientifici segnalati dal Panel di Esperti e dall'*Evidence Review Team* (ERT), individuati sulla base dei criteri di ricerca riportati in Tabella 0.1.

Tabella 0.1. Criteri di ricerca per la selezione degli studi

Tipologia di studi selezionati	Raccomandazioni; linee guida; *umbrella reviews*; revisioni sistematiche; studi originali
Criteri di ricerca	Database: PubMed/Medline, Embase, Scopus, Cochrane Library, Guidelines International Network Limiti di data per la ricerca: dall'inizio del database Lingua: limitata all'italiano e all'inglese

Sono stati in tal modo indicati 33 articoli (Tabella 0.2), dai quali sono state estrapolate le differenti definizioni di DM. Il Board Metodologico ha dunque preparato una definizione di DM basata sul *core* di tali definizioni.

Tabella 0.2. Bibliografia selezionata dal panel di esperti per la definizione concettuale di Dieta Mediterranea
1. Abdelhamid A, Jennings A, Hayhoe RPG, Awuzudike VE, Welch AA. High variability of food and nutrient intake exists across the Mediterranean Dietary Pattern-A systematic review. Food Sci Nutr. 2020 Jul 29;8(9):4907-4918
2. Aureli V, Rossi L. Nutrition Knowledge as a Driver of Adherence to the Mediterranean Diet in Italy. Front Nutr. 2022 Mar 21; 9:804865
3. Bach-Faig A et al. Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. Public Health Nutr. 2011 Dec;14(12A):2274-84
4. Baguley BJ, Skinner TL, Jenkins DG, Wright ORL. Mediterranean-style dietary pattern improves cancer-related fatigue and quality of life in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: A pilot randomised control trial. Clin Nutr. 2021 Jan;40(1):245-254
5. Buckland G et al. Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. Int J Cancer. 2013 Jun 15;132(12):2918-27
6. Burlingame B, Dernini S. Sustainable diets: the Mediterranean diet as an example. Public Health Nutr. 2011 Dec;14(12A):2285-7
7. Contaldo F, Pasanisi F, Mancini M. Beyond the traditional interpretation of Mediterranean diet. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2003 Jun;13(3):117-9
8. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. Nutrients. 2015 Nov 5;7(11):9139-53
9. de Lorgeril M, Salen P, Rabaeus M. New and traditional foods in a modernized Mediterranean diet model. Eur J Clin Nutr. 2019 Jul;72(Suppl 1):47-54
10. Demetriou CA et al. The mediterranean dietary pattern and breast cancer risk in Greek-Cypriot women: a case-control study. BMC Cancer. 2012 Mar 23; 12:113

11. Doménech-Asensi G, Sánchez-Martínez Á, Ros-Berruezo G. Cross-sectional study to evaluate the associated factors with differences between city and districts secondary school students of the southeast of Spain (Murcia) for their adherence to the Mediterranean diet. Nutr Hosp. 2014 Dec 17;31(3):1359-65
12. Ferro-Luzzi A et al. Changing the Mediterranean diet: effects on blood lipids. Am J Clin Nutr. 1984 Nov;40(5):1027-37
13. Guasch-Ferré M, Willett WC. The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview. J Intern Med. 2021 Sep;290(3):549-566
14. Martínez-González MA et al. PREDIMED Study Investigators. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. PLoS One. 2012;7(8):e43134
15. Naska A, Trichopoulou A. Back to the future: the Mediterranean diet paradigm. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014 Mar;24(3):216-9
16. Nucci D et al. 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
17. Reguant-Aleix J, Arbore MR, Bach-Faig A, Serra-Majem L. Mediterranean heritage: an intangible cultural heritage. Public Health Nutr. 2009 Sep;12(9A):1591-4
18. Rizza W, De Gara L, Antonelli Incalzi R, Pedone C. Prototypical versus contemporary Mediterranean Diet. Clin Nutr ESPEN. 2016 Oct;15:44-48
19. Russo GL, Siani A, Fogliano V, et al. The Mediterranean diet from past to future: Key concepts from the second "Ancel Keys" International Seminar. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(3):717-732
20. Serra-Majem L et al. International Task Force on the Mediterranean Diet. Does the definition of the Mediterranean diet need to be updated? Public Health Nutr. 2004 Oct;7(7):927-9
21. Serra-Majem L et al. Updating the Mediterranean Diet Pyramid towards Sustainability: Focus on Environmental Concerns. Int J Environ Res Public Health. 2020 Nov 25;17(23):8758

22. Serra-Majem L, Bach-Faig A, Raidó-Quintana B. Nutritional and cultural aspects of the Mediterranean diet. Int J Vitam Nutr Res. 2012 Jun;82(3):157-62

23. Serra-Majem L, Bes-Rastrollo M, Román-Viñas B, Pfrimer K, Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA. Dietary patterns and nutritional adequacy in a Mediterranean country. Br J Nutr. 2009 Jul;101 Suppl 2: S21-8

24. Stamler J. Reprint of: Toward a Modern Mediterranean Diet for the 21st Century. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(4):767-769

25. Trichopoulou A et al. Diet and overall survival in elderly people. BMJ. 1995 Dec 2;311(7018):1457-60

26. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. N Engl J Med. 2003 Jun 26;348(26):2599-608

27. Trichopoulou A, et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. BMC Med. 2014 Jul 24; 12:112

28. Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. Nutr Rev. 1997 Nov;55(11 Pt 1):383-9. doi: 10.1111/j.1753-4887.1997.tb01578.x. PMID: 9420448

29. Trichopoulou A. Mediterranean diet as intangible heritage of humanity: 10 years on. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021 Jun 30;31(7):1943-1948

30. Trichopoulou A. Mediterranean diet, traditional foods, and health: evidence from the Greek EPIC cohort. Food Nutr Bull. 2007 Jun;28(2):236-40

31. UNESCO. *Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity*. http://www.unesco.org/culture/ich/en/RL/00394; 2010

32. Willett WC et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. Am J Clin Nutr. 1995 Jun;61(6 Suppl):1402S-1406S

33. Xavier Medina F. Mediterranean diet, culture and heritage: challenges for a new conception. Public Health Nutr. 2009 Sep;12(9A):1618-20

La definizione elaborata non è stata sottoposta a votazione da parte del Panel di Esperti, ma analizzata e discussa nel corso di una delle riunioni congiunte del Gruppo di sviluppo incluso il Panel di Esperti, al fine di giungere ad una condivisione da parte di questi ultimi.

Definizione concettuale ed operativa di Dieta Mediterranea

A partire dai primi studi e dalla prima definizione di DM proposta da Ancel Keys, lo studio della DM è enormemente progredito e, con esso, si è evoluta anche quella prima definizione, succedendosi molteplici descrizioni, diverse piramidi alimentari e numerosi strumenti di valutazione dell'aderenza (Davis C., 2015).

Tuttavia, dall'analisi della letteratura scientifica selezionata, non sono emerse importanti differenze tra le definizioni di DM disponibili, soprattutto per quel che concerne gli alimenti o gruppi di alimenti caratteristici.

Dal punto di vista concettuale, la caratterizzazione della DM come modello di vita sostenibile si arricchisce non solo degli aspetti nutrizionali ed alimentari, che includono abitudini alimentari consapevoli come la scelta di prodotti alimentari a chilometro zero e provenienti da filiera corta (Legge 17 maggio 2022, n. 61, 22G00070, GU Serie Generale n.135 del 11-06-2022) e secondo la stagionalità, ma anche di elementi legati allo stile di vita sostenibile, quali l'attività fisica, il contrasto alla sedentarietà ed un adeguato numero di ore di sonno / riposo, la convivialità e la socialità, intese nel loro significato più ampio e profondo.

In una dimensione ancora più generale, i valori dell'ospitalità, del vicinato, del dialogo interculturale e della creatività, nonché uno stile di vita guidato dal rispetto per la diversità (UNESCO, 2010), completano la definizione concettuale di quella che, oggi non possiamo più solo concepire come una semplice dieta, ma che diventa una dimensione di vita, il *vivere mediterraneo*. La DM, dunque, rappresenta solo uno degli strumenti fondamentali per promuovere la salute e prevenire, o rallentare, l'insorgenza di numerose condizioni patologiche che condividono un substrato metabolico comune. Tuttavia, è essenziale riconoscere che un approccio integrato e multidimensionale alla salute, di cui per altro la stessa DM si compone, è cruciale per ottenere risultati ottimali. Infatti, la DM va oltre il mero modello alimentare, essendo, come già detto un vero e proprio stile di vita. Essa integra non

solo la qualità e la varietà degli alimenti, ma anche aspetti chiave come la convivialità, l'attività fisica regolare, il contatto con la natura e il ritmo equilibrato tra lavoro e riposo, contribuendo in modo sinergico al benessere generale. Pertanto, è necessario considerare che oltre a una corretta alimentazione, altre pratiche come diverse forme di esercizio fisico regolare, la gestione dello stress, il benessere psicologico ed emozionale, un sonno adeguato e il mantenimento di stili di vita salutari (es. non fumare) giocano un ruolo altrettanto importante. Questi interventi, se adottati in maniera sinergica, possono migliorare in modo significativo la salute generale e prevenire malattie croniche, creando un equilibrio che sostiene il benessere fisico, mentale e sociale. La sinergia tra dieta e altri fattori di stile di vita consente di attuare una vera e propria medicina preventiva globale, che affronta le sfide legate alla salute in modo olistico, migliorando la qualità della vita e aumentando la longevità. Adottare la Dieta Mediterranea nella sua dimensione completa significa, dunque, implementare una strategia di medicina preventiva globale, capace di affrontare le sfide della salute pubblica con un approccio olistico, migliorando la qualità della vita e promuovendo la longevità in modo sostenibile. Infine, nel definire la DM da un punto di vista concettuale, è fondamentale considerare la necessaria attualizzazione di quel modello tradizionale degli anni '60, non solo alla luce delle evidenze scientifiche divenute man mano disponibili, ma anche sulla base del cambiamento dei modelli di vita e di socialità che caratterizzano il nostro modello culturale odierno, sia all'interno che all'esterno del bacino del Mediterraneo (Davis C., 2015).

La Tabella 0.3 riporta la definizione operativa condivisa con gli Esperti del Panel attraverso discussione.

Tabella 0.3. Definizione operativa della Dieta Mediterranea (DM)
Il modello alimentare della DM enfatizza l'elevato consumo di alimenti di origine vegetale come verdure, frutta fresca, frutta a guscio, legumi e cereali, preferibilmente integrali. L'olio d'oliva funge da fonte primaria di grassi, principalmente rappresentati da acidi grassi monoinsaturi. Il modello alimentare mediterraneo comprende anche un consumo moderato di pesce, frutti di mare, uova, carni bianche, latte e latticini, un'assunzione limitata di carne rossa e occasionale di dolci e carni trasformate. Tradizionalmente, il modello alimentare della DM riflette scelte alimentari che prediligono prodotti locali, stagionali e minimamente trasformati. Al di là dei suoi aspetti nutrizionali, la DM rappresenta uno stile di vita caratterizzato da attività fisica moderata e regolare, giusti tempi di riposo, convivialità e abitudini alimentari consapevoli. È in linea con i principi di biodiversità, sostenibilità e rispetto della produzione locale e incarna, inoltre, un patrimonio culturale che promuove la connessione sociale e intergenerazionale, attraverso pasti condivisi e pratiche comunitarie. Questo approccio globale contribuisce al suo riconoscimento come modello di vita sostenibile in grado di promuovere la salute.

Gli strumenti usati per definire l’aderenza alla dieta Mediterranea

Per quanto riguarda gli strumenti di valutazione, sono stati selezionati n. 15 strumenti per definire l’aderenza alla dieta Mediterranea (Tabella 0.4). Non sono stati considerati gli strumenti derivati o modificati successivamente dagli stessi autori o da altri autori.

Tabella 0.4. Strumenti di misurazione di aderenza alla Dieta Mediterranea selezionati

Mediterranean-diet scale (MDS)	Trichopoulou A., 1995
Mediterranean score (MS)	Goulet J., 2003
KIDMED– Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents	Serra-Majem L., 2004
Mediterranean Adequacy Index (MAI)	Alberti-Fidanza A., 2004
Short Mediterranean Diet Questionnaire (SMDQ)	Martínez-González MA., 2002
MedDiet Score (MDS)	Panagiokatos DB., 2006
Med-DQI	Gerber M., 2006
Mediterranean style dietary pattern score (MSDPS)	Rumawas ME., 2009
MEDAS questionnaire (14-point Mediterranean Diet Adherence Screener)	Schröder H., 2011
Italian Mediterranean Index (IMI)	Agnoli C., 2013
Mediterranean dietary pattern (MDP)	Sanchez-Villegas A., 2002
The Mediterranean Dietary Serving Score (MDSS)	Monteagudo C., 2015
Pyramid based Mediterranean Diet Score (PyrMDS)	Tong TY., 2016
MEDI-LITE score	Sofi F., 2017
MedQ-Sus Questionnaire	Ruggeri S., 2022

Tutti gli strumenti selezionati permettono di calcolare dei punteggi di aderenza basati su una selezione *a priori,* che considera i gruppi di alimenti o le abitudini che caratterizzano la DM.

Le fonti primarie di dati sono rappresentate dagli strumenti di raccolta di dati dietetici individuali, ovvero questionari sulla frequenza/quantità di consumo degli alimenti, *recall* delle 24 ore, diari alimentari. In alcuni casi gli autori hanno elaborato un questionario, volto ad indagare la frequenza di consumo di determinati gruppi di alimenti, le porzioni consumate ed alcune abitudini alimentari.

Sono state analizzate le caratteristiche comuni di questi strumenti e, in particolare, i gruppi di alimenti ed i nutrienti valutati al fine di calcolare l'adesione alla DM. Nello specifico, i gruppi di alimenti ed i nutrienti rilevati sono: verdura, legumi, frutta, cereali, pesce, carne e prodotti a base di carne, latticini, grassi sani, alcol, zuccheri aggiunti.

La Tabella 0.5 descrive l'analisi dei gruppi di alimenti e dei nutrienti considerati. La Tabella 0.6 riporta i criteri per l'attribuzione del punteggio e gli intervalli di riferimento degli strumenti di rilevazione dell'aderenza alla DM selezionati.

Tabella 0.5 – Strumenti di valutazione dell'aderenza alla Dieta Mediterranea: analisi dei gruppi di alimenti e dei nutrienti considerati

	Verdura	Legumi	Frutta	Cereali	Pesce	Grassi sani	Alcool	Carne e prodotti a base di carne	Latticini	Zuccheri aggiunti	Referenze bibliografiche
Mediterranean-diet scale (MDS)	x	x	x	x[1]	x	x[2]	x	x	x	-	Trichopoulou A., 1995
Mediterranean score (MS)	x	x[3]	x	x	x	x	-	x	x	x	Goulet J., 2003
KIDMED– Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents	x	x	x[4]	x	x	x	-	x[5]	x	x	Serra-Majem L., 2004
Mediterranean Adequacy Index (MAI)	x[6]	x	x[7]	x	x	x[8]	x [9]	x	x	x	Alberti-Fidanza A., 2004
Short Mediterranean Diet Questionnaire (SMDQ)	x	x	x	x	x	x	x[10]	x	-	-	Martínez-González MA., 2002
MedDiet Score (MDS)	x	x	x	x[1]	x	x	x	x	x	-	Panagiokatos DB., 2006
Med-DQI	x	-	x	x	x	x[12]	-	x	-	-	Gerber M., 2006
Mediterranean style dietary pattern score (MSDPS)	x[6]	x[11]	x	x[1]	x	x	x[10]	x	x	x	Rumawas ME., 2009
MEDAS questionnaire (14-point Mediterranean Diet Adherence Screener)	x	x	x	x	x	x	x	x	x[13]	x [14]	Schröder H., 2011
Italian Mediterranean Index (IMI)	x[15]	x	x	x[16]	x	x[17]	x	x[18]	-	x[19]	Agnoli C., 2013

Mediterranean dietary pattern (MDP)	x	x	x	x	-	x[20]	x	x	x	-	Sanchez-Villegas A., 2002
The Mediterranean Dietary Serving Score (MDSS)	x[21]	x	x[7]	x	x	x	x[22]	x	x	x	Monteagudo C., 2015
Pyramid based Mediterranean Diet Score (PyrMDS)	x[21]	x	x[7]	x	x	x	x	x	x	x	Tong TY., 2016
MEDI-LITE score	x	x	x	x	x	x	x	x	x	-	Sofi F., 2017
MedQ-Sus Questionnaire	x[23]	x	x[24]	x[1]	x	x	-	x	x	-	Ruggeri S., 2022

Legenda:

1 – Compresi cereali integrali

2 - Rapporto acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi/acidi grassi saturi

3 - Compresi semi oleosi e frutta a guscio

4 – Compresi frutta, succhi di frutta, frutta a guscio

5 – Fast food

6 – Comprese patate

7 – Compresa frutta a guscio

8 – Compresi grassi animali e margarine

9 – Vino rosso

10 – Vino

11 – Comprese olive e frutta a guscio

12 – Acidi grassi saturi, colesterolo, olio di oliva

13 – Burro, margarina, panna

14 – Comprese bevande zuccherine

15 - Verdure tipiche “mediterranee” e patate, considerate “non mediterraenee”

16 – Pasta

17 – Olio di oliva, burro– Carne rossa

18 – Solo come bevande zuccherine

19 - Rapporto acidi grassi monoinsaturi /acidi grassi saturi

20 – Patate (considerate a parte rispetto alla frequenza consigliata)

21 – Vino o birra

22 – Verdura fresca

23 – Frutta fresca

Tabella 0.6. Criteri per l'attribuzione del punteggio e intervalli di riferimento degli strumenti di rilevazione dell'aderenza alla Dieta Mediterranea selezionati

Strumento di rilevazione	Intervallo di punteggio	Criteri per l'attribuzione del punteggio	Fonti bibliografiche
Mediterranean-diet scale (MDS)	0-9 (0: bassa aderenza -9 alta aderenza)	Vengono assegnati valori variabili da 0 a 1 a ciascuno dei 9 componenti considerati, utilizzando come valori di *cut-off* le mediane di consumo, differenziate per sesso. Per verdure, legumi, frutta, cereali e pesce: consumo inferiore alla mediana: 0; consumo superiore o uguale alla mediana: 1. Per carne, pollame e prodotti lattiero-caseari: consumo inferiore alla mediana: 1; consumo superiore o uguale alla mediana: 0. Per l'assunzione di lipidi, si considera il rapporto tra i monoinsaturi ed i saturi. Per l'alcol, viene assegnato 1 punto per un consumo tra 10 e 50 g al giorno per gli uomini e tra 5 e 25 g al giorno per le donne.	Trichopoulou A., 1995
Mediterranean score (MS)	0-44 (all'aumentare del punteggio, aumenta l'aderenza)	Basato sulla Piramide della Dieta Mediterranea *Oldways Preservation and Food Trust's Mediterranean Diet Pyramid*. A tutti i gruppi di alimenti viene assegnato un punteggio da 0 a 4 in proporzione diretta o inversa alla loro frequenza giornaliera o settimanale.	Goulet J., 2003

KIDMED– Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents	0-12 (≤ 3: bassa aderenza; 4-7: media aderenza; ≥ 8: alta aderenza)	Costituito da 16 domande con risposta si/no. Oltre al consumo giornaliero/settimanale di alcuni gruppi alimentari (frutta, frutta secca e succhi di frutta, verdura, pesce, *fast food*, pasta e cereali, latte e latticini, olio di oliva, prodotti da forno o pasticceria, dolci e caramelle),	Serra-Majem L., 2004

Strumento di rilevazione	Intervallo di punteggio	Criteri per l'attribuzione del punteggio	Fonti bibliografiche
		sono presenti alcune domande specifiche sulla prima colazione. Alle domande che esprimono una connotazione negativa rispetto alla dieta mediterranea viene assegnato un valore di -1, a quelle che esprimono una connotazione positiva un valore di +1.	
Mediterranean Adequacy Index (MAI)	A punteggi più alti corrisponde maggiore aderenza	Il punteggio viene calcolato dividendo la somma della percentuale di energia dei gruppi alimentari tipici della Dieta Mediterranea (pane, cereali, legumi, patate, verdure, frutta fresca, frutta secca, pesce, vino rosso e oli vegetali) per la somma della percentuale di energia dei gruppi alimentari meno tipici della Dieta Mediterranea (latte, formaggi, carne, uova, grassi animali e margarine, bevande zuccherate, prodotti dolciari, zucchero).	Alberti-Fidanza A., 2004
Short Mediterranean Diet Questionnaire (SMDQ) or Cardioprotective Mediterranean Diet Index	0-9 (0: bassa aderenza -9 alta aderenza)	Il punteggio viene calcolato valutando la frequenza di consumo di porzioni minime per olio di oliva (≥ 1 cucchiaio/die), frutta (≥ 1 porzione/die), verdure (≥ 1 porzione/die), frutta e verdura (≥ 1 porzione/die), legumi (≥ 2 porzioni/settimana), vino (≥ 1 bicchiere/die), di porzioni massime per carne (≤ 1 porzione/die), e di una combinazione di porzioni minime (cerali raffinati: pane bianco ≤ 1 porzione/die; riso ≤ 1 porzione/die) e massime (pane integrale ≥ 5 porzioni/settimana) per i cereali.	Martínez-González MA., 2002

Strumento di rilevazione	Intervallo di punteggio	Criteri per l'attribuzione del punteggio	Fonti bibliografiche
MedDiet Score (MDS)	0-55 (all'aumentare del punteggio, aumenta l'aderenza)	Per il consumo di 11 gruppi di alimenti caratteristici del modello mediterraneo, vengono assegnati i punteggi di 0, 1, 2, 3, 4 e 5, rispettivamente, a: nessun consumo, raro, frequente, molto frequente, settimanale e giornaliero. Per il consumo di alimenti che si presume siano non caratteristici, i punteggi vengono assegnati su una scala inversa. Per l'alcol, viene assegnato il punteggio di 5 per un consumo inferiore a 300 ml/giorno, 0 per un consumo superiore a 700 ml/giorno o nessuno, e punteggi da 1 a 4 per un consumo di 300-400, 400-500, 500-600 e 600- 700 ml/giorno (100 ml = 12 g di etanolo), rispettivamente.	Panagiokatos DB., 2006
Med-DQI	0-14 (1-4: buona aderenza, 5-7: aderenza media/buona; 8-10: aderenza media/bassa; 11-14: aderenza bassa	Ad ogni nutriente o gruppo alimentare considerato viene assegnato un punteggio di 0, 1 e 2 sulla base delle raccomandazioni esistenti (colesterolo, acidi grassi saturi), oppure suddividendo i consumi in terzili: carni (g): < 25; 25-125; > 125; olio di oliva mL): > 15; 15-5; <5; pesce (g): > 60; 60-30; <30; cereali (g): > 300; 300-100; <100; verdura e frutta (g): > 700; 700-400; <400.	Gerber M., 2006
Mediterranean style dietary pattern score (MSDPS)	0-100 (all'aumentare del punteggio, migliora l'aderenza)	Ad eccezione dell'olio d'oliva, ad ogni componente viene assegnato un punteggio variabile tra 0 e 10, in relazione a quanto il consumo si avvicini a quello raccomandato, definito secondo i suggerimenti della versione del 1994	Rumawas ME., 2009

Strumento di rilevazione	Intervallo di punteggio	Criteri per l'attribuzione del punteggio	Fonti bibliografiche
		della piramide della Dieta Mediterranea per gli adulti. Il punteggio viene ponderato negativamente ogni volta che il numero di porzioni supera le raccomandazioni. All'olio d'oliva viene assegnato un punteggio di 10 punti se viene consumato come fonte esclusiva di grassi, 5 se viene consumato unitamente ad altri oli vegetali e 0 se non viene consumato. Il punteggio stabilisce inoltre una penalità in funzione della percentuale di energia fornita dal consumo di alimenti diversi da quelli caratteristici della dieta mediterranea.	
MEDAS questionnaire (14-point Mediterranean Diet Adherence Screener)	0-14 (all'aumentare del punteggio, migliora l'aderenza)	Costituito da 12 domande sulla frequenza di consumo e 2 domande sulle abitudini di assunzione degli alimenti considerati caratteristici della Dieta Mediterranea. Ad ogni domanda viene assegnato un punteggio 0 o 1. Il punteggio di 1 viene assegnato se vengono soddisfatti i seguenti criteri: olio di oliva come fonte principale di grassi, preferenza per la carne bianca, consumo di un cucchiaio di olio di oliva ≥4 volte/die, consumo di due porzioni di verdura/die, consumo di 3 o più frutti/die, consumo di carni rosse o lavorate < 1 volta/die, consumo di grassi animali < 1 porzione/die, bevande zuccherate < 1 bicchiere/die, vino rosso ≥5 bicchieri/settimana, legumi ≥3	Schröder H., 2011

Strumento di rilevazione	Intervallo di punteggio	Criteri per l'attribuzione del punteggio	Fonti bibliografiche
		porzioni/settimana, pesce ≥ 3 porzioni/settimana, dolci o pasticcini industriali < 2 volte/settimana, frutta a guscio ≥3 porzioni/settimana, verdure, pasta, riso, o altri piatti preparati con soffritto (preparato con pomodoro e cipolla, porro, o aglio e cotto con olio d'oliva) ≥3 volte a settimana.	
Italian Mediterranean Index (IMI)	0-9 (0: bassa aderenza -9 alta aderenza)	È calcolato sulla base del consumo elevato di sei alimenti/gruppi di alimenti caratteristici della dieta mediterranea italiana (pasta, verdure tipiche quali pomodori crudi, verdure in foglia, cipolla e aglio, insalata, ortaggi a frutto, frutta, legumi, olio d'oliva e pesce), e del basso consumo di quattro gruppi di alimenti "non mediterranei" (bevande zuccherate, burro, carne rossa e patate) e di alcol. Se il consumo degli alimenti caratteristici della dieta mediterranea è nel terzo terzile della distribuzione, viene assegnato 1 punto. Se il consumo di alimenti non mediterranei è nel primo terzile della distribuzione, viene assegnato 1 punto. L'alcol riceve 1 punto per l'assunzione fino a 12 g/die. Per il non consumo o per un consumo superiore a tale quantità, viene assegnato il punteggio di 0.	Agnoli C., 2013
Mediterranean dietary pattern (MDP)	0/100%	Il punteggio viene calcolato a partire dal valore aggiustato per l'energia totale dei consumi giornalieri di legumi,	Sanchez-Villegas A., 2002

Strumento di rilevazione	Intervallo di punteggio	Criteri per l'attribuzione del punteggio	Fonti bibliografiche
	0% (bassa aderenza) e 100% (alta aderenza)	cereali (compresi pane e patate), frutta, verdura, carne (inclusi prodotti a base di carne), latte e prodotti lattiero caseari), il cui consumo quotidiano viene standardizzato (*z-score*, media osservata/deviazione standard). Il rapporto tra acidi grassi monoinsaturi e saturi (MUFA/SFA) e l'assunzione di acidi grassi trans vengono standardizzati direttamente come *z-score*. Il punteggio ottenuto viene convertito in percentuale. Vengono considerati come favorevoli: alto rapporto MUFA/SFA, moderato consumo di alcol (fino a 30 g/die negli uomini e 20 g/die nelle donne), elevato consumo di legumi, elevato consumo di cereali (in questa categoria vengono incluse anche le patate), elevato consumo di frutta, elevato consumo di verdura, basso consumo di carne e derivati, basso consumo di latte e derivati.	
The Mediterranean Dietary Serving Score (MDSS)	0-24 punti (adulti/anziani) 0 - 23 (adolescenti, poiché nessun livello di consumo di bevande alcoliche è considerato positivo in questa fascia di età)	Basato sulla Piramide della Dieta Mediterranea di Bach-Faig A et al, 2011, considera la frequenza di consumo raccomandata di diversi alimenti e gruppi alimentari. Il punteggio (3, 2 o 1) viene assegnato a partire dalle raccomandazioni sulle porzioni di consumo, espresse rispettivamente in volte/pasto, volte/die o volte/settimana. Questo approccio attribuisce maggiore importanza agli	Monteagudo C., 2015

Strumento di rilevazione	Intervallo di punteggio	Criteri per l'attribuzione del punteggio	Fonti bibliografiche
	(all'aumentare del punteggio, migliora l'aderenza)	alimenti che dovrebbero essere consumati in ogni pasto (frutta, verdura, olio d'oliva, cereali), seguiti da quelli che dovrebbero essere consumati quotidianamente (latticini, frutta secca e noci) e, infine, da quelli che dovrebbero essere consumati settimanalmente (patate, legumi, uova, pesce, carni bianche, carni rosse, dolci). Negli adulti, viene aggiunto 1 punto per il consumo di alcol equivalente a 1 e 2 bicchieri di vino o birra, rispettivamente per le femmine e per i maschi. Viene assegnato un punteggio pari a 0 quando il numero di porzioni/pasto, al giorno o settimana sia superiore o inferiore a quello raccomandato.	
Pyramid based Mediterranean Diet Score (PyrMDS)	0-15 (0: bassa aderenza -15 alta aderenza)	Basato sulla Piramide della Dieta Mediterranea di Bach-Faig A et al, 2011, considera la frequenza di consumo raccomandata di diversi alimenti e gruppi alimentari, espresse in numero di porzioni al giorno o a settimana. Il punteggio è continuo e varia da 0 a 1, in maniera proporzionale, ad eccezione dell'olio d'oliva. Per verdure, legumi e pesce, i punteggi continui da 0 a 1 variano da "nessun consumo" al raggiungimento del consumo raccomandato. Per frutta, frutta a guscio, cereali, prodotti lattiero-caseari, carne bianca e uova, i punteggi continui da 1 a 0 variano dal consumo entro i livelli di raccomandati	Tong TY., 2016

Strumento di rilevazione	Intervallo di punteggio	Criteri per l'attribuzione del punteggio	Fonti bibliografiche
		a "nessun consumo", con i livelli di consumo intermedi valutati proporzionalmente. Il consumo eccessivo (il doppio del valore medio del consumo raccomandato) viene penalizzato con un punteggio massimo di 0,5. Per carne rossa e trasformata, patate e dolci, i punteggi continui variano da 1, per un consumo inferiore o uguale a quello raccomandato a 0, per un consumo doppio (consumi intermedi sempre valutati proporzionalmente). Per l'olio d'oliva, in caso di non consumo, il punteggio assegnato è 0, in caso di consumo 1. Per l'alcol, viene assegnato un punteggio pari a 1 per i livelli di consumo entro la raccomandazione. Al mancato consumo viene assegnato un punteggio di 0,5, mentre al consumo superiore alla raccomandazione un punteggio di 0.	
MEDI-LITE score	0-18 (0: bassa aderenza -18 alta aderenza)	A partire dai valori di *cut-off* calcolati, per ogni gruppo di alimenti, sulla base dei dati presenti in letteratura (Sofi F., 2014), per i gruppi alimentari caratteristici della dieta mediterranea (frutta, verdura, cereali, legumi e pesce) viene assegnato il punteggio 2 alla categoria di consumo più alta, 1 alla categoria media e 0 a quella più bassa. Viceversa, per i gruppi alimentari non tipici della dieta mediterranea (carne e prodotti a base di carne, latticini),	Sofi F., 2017

Strumento di rilevazione	Intervallo di punteggio	Criteri per l'attribuzione del punteggio	Fonti bibliografiche
		viene assegnato il punteggio di 2 per la categoria di consumo più bassa, 1 per la categoria media e 0 per la categoria più alta. Per l'olio d'oliva, viene attribuito un punteggio di 2 per l'uso abituale, 1 punto per l'uso frequente e 0 per l'uso occasionale. Per l'alcol, si considerano le unità alcoliche e viene attribuito un punteggio di 2 alla categoria media (1–2 unità alcoliche/die), 1 alla categoria più bassa (1 unità alcolica/die) e 0 punti alla categoria di consumo più alta.	
MedQ-Sus Questionnaire	0 – 16 (bassa aderenza: 0-9; media aderenza: 9-11; alta aderenza: 11-16)	A ciascun alimento/gruppo alimentare è assegnato un punteggio quantitativo (da 0 a 2), con riferimento alle indicazioni della Piramide della Dieta Mediterranea di Bach-Faig A et al, 2011 e a quanto precedentemente definito da Sofi et al. (2014, 2017). Per l'olio d'oliva, viene attribuito un punteggio di 2 per l'uso abituale, 1 punto per l'uso frequente e 0 per l'uso occasionale. L'alcol viene escluso dal punteggio, sulla base di considerazioni derivanti dalla letteratura più recente.	Ruggeri S., 2022

La Figura 0.1 e la Figura 0.2 descrivono invece, con riferimento ai gruppi di alimenti, quelli considerati dai singoli strumenti e quelli comuni a tutti.

Figura 0.1. Strumenti di rilevazione dell'aderenza alla Dieta Mediterranea: gruppi di alimenti considerati

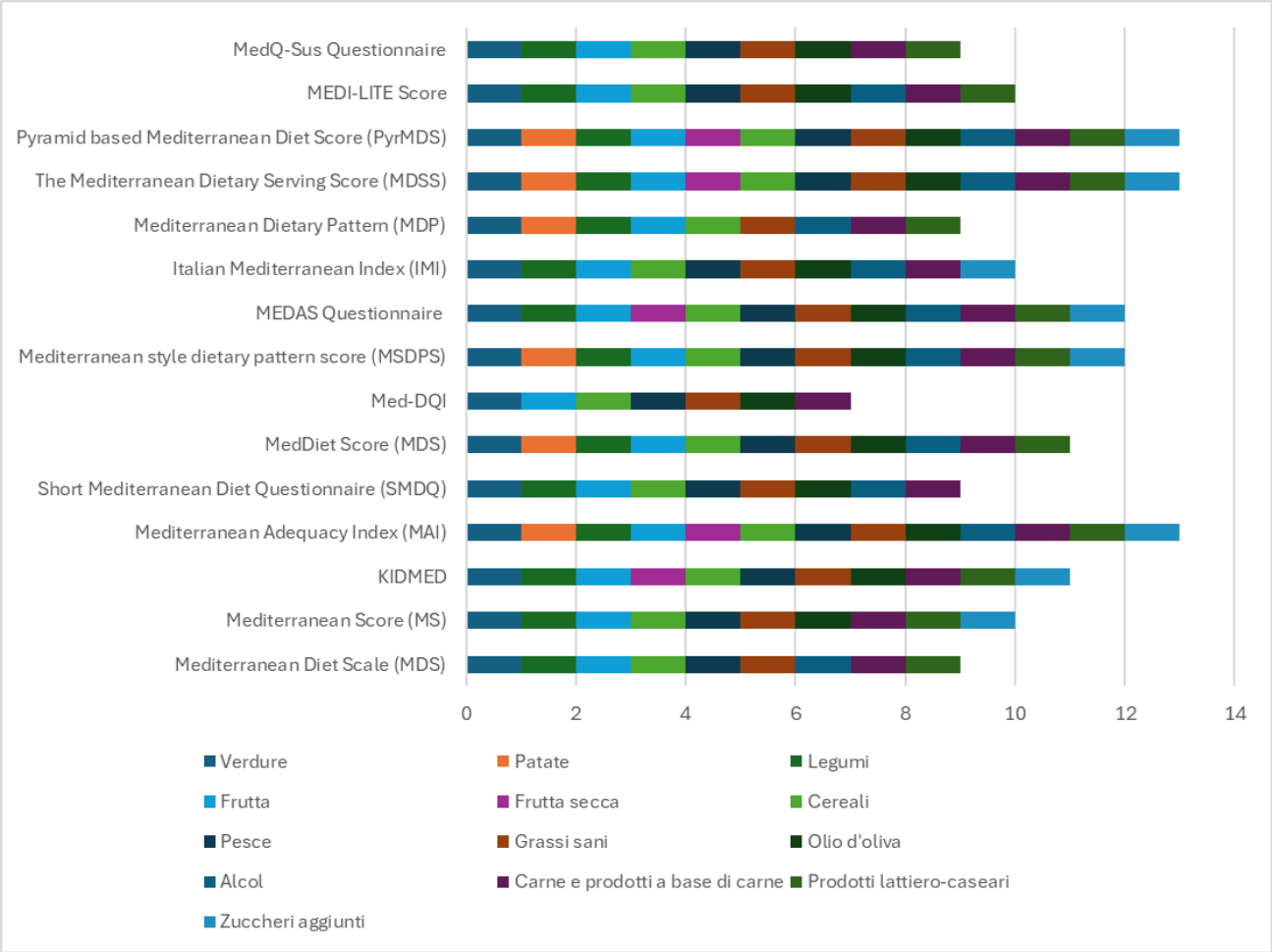
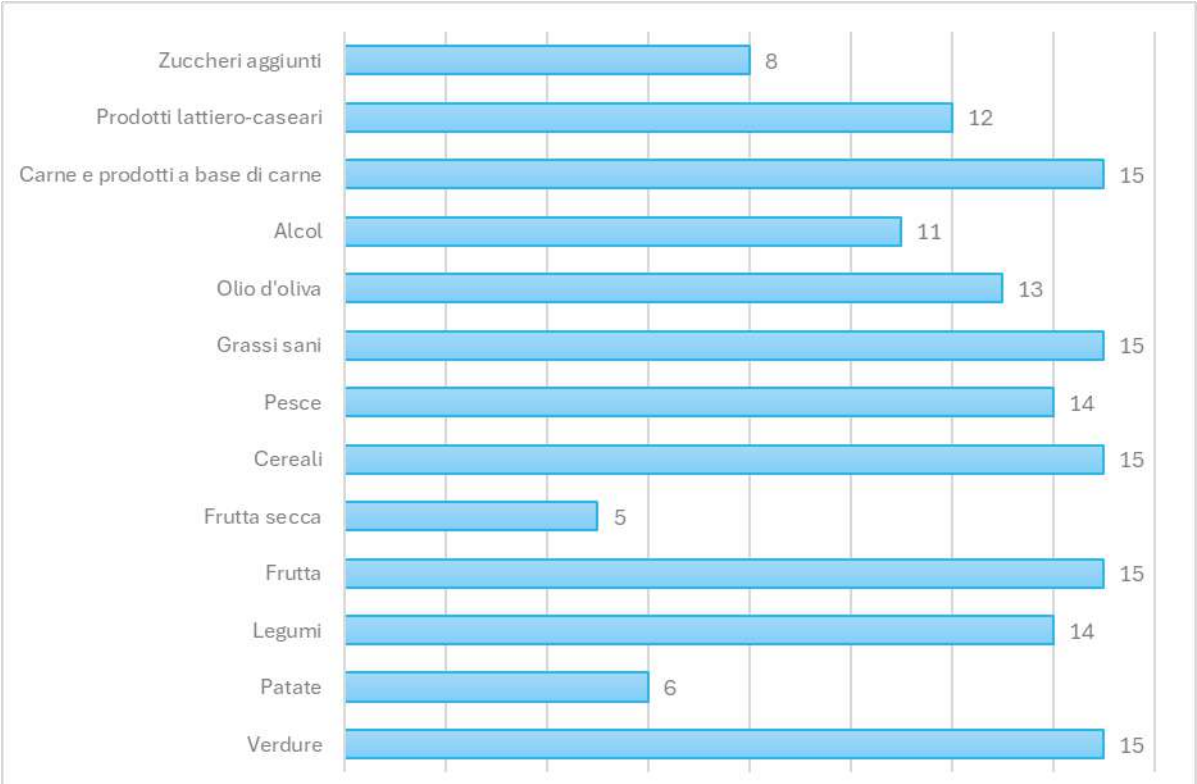


Figura 0.2. Gruppi di alimenti comuni a tutti i 15 strumenti di rilevazione dell'aderenza alla Dieta Mediterranea considerati



Nello specifico, tutti gli strumenti di rilevazione considerano i seguenti gruppi di alimenti: verdura, frutta, cereali, grassi sani, carne e prodotti a base di carne. Per quanto riguarda i grassi, 13 dei 15 strumenti analizzati rilevano l'utilizzo di olio di oliva, mentre il Mediterannean Diet Scale, MDS (Trichopoulou A., 1995) considera il rapporto tra acidi grassi monoinsaturi rispetto ai grassi saturi (considerata l'elevata prevalenza di acidi grassi monoinsaturi rispetto agli acidi grassi polinsaturi caratteristico della popolazione di riferimento, ovvero quella greca), ed il Mediterranean Dietary Pattern, MDP (Sanchez-Villegas A., 2002) il rapporto tra acidi grassi monoinsaturi ed acidi grassi saturi. Alcuni strumenti rilevano, in aggiunta all'olio di oliva, altri grassi quali quelli animali e le margarine (Mediterranean Adequacy Index, MAI; Alberti-Fidanza A., 2004), acidi grassi saturi e colesterolo (Med-DQI, Gerber M., 2006), burro (Italian Mediterranean Index, IMI, Agnoli C., 2013).

Per quanto riguarda l'alcol, viene rilevato in 11 strumenti su 15. Il Mediterranean Adequacy Index, MAI (Alberti-Fidanza A., 2004) considera specificamente il consumo di alcol derivante da vino rosso, lo Short Mediterranean Diet Questionnaire (SMDQ) (Martínez-González MA., 2002) ed il Mediterranean Style Dietary Pattern Score (MSDPS) (Rumawas ME., 2009) da vino, ed il Mediterranean Dietary Serving Score (MDSS) (Monteagudo C., 2015) da vino e birra.

Si ritiene utile citare a tal proposito alcuni studi nei quali la componente "alcol" non è stata considerata. È il caso dello score arMED (*adapted* relative Mediterranean diet) sviluppato da Buckland (Buchland G., 2013), nel contesto dello studio prospettico di coorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). In un altro studio caso-controllo (Demetriou CA., 2012) che ha utilizzato sia il MedDiet Score (MDS) che lo Short Mediterranean Diet Questionnarie (SMDQ) al "non consumo di alcol" è stato assegnato il punteggio più alto, differentemente dagli strumenti di riferimento. Ugualmente, in uno studio randomizzato controllato mirato a valutare gli effetti di una Dieta Mediterranea di 12 settimane rispetto alla *usual care* sulla *fatigue* da cancro e sulla qualità della vita negli uomini con cancro alla prostata trattati con terapia di deprivazione androgenica (ADT), l'alcol è stato eliminato dallo strumento di valutazione utilizzato (MEDAS)

Tra gli strumenti analizzati, infine, il Med-Sus Questionnaire (Ruggeri S., 2022) è stato sviluppato sulla base di alcune analisi della letteratura scientifica più recente sull'eliminazione del consumo di alcol nel modello alimentare mediterraneo.

Si rileva, inoltre, che l'ampia variabilità della valutazione del consumo di alcol nei diversi strumenti di valutazione di aderenza alla DM - alcuni dei quali risultano aderenti all'originale modello alimentare mediterraneo (numero di bicchieri/die o g/die), altri rilevano invece, genericamente, alcol o alcolici oppure il consumo di bevande alcoliche e superalcoliche, espresse in grammi di etanolo al giorno o in unità alcoliche - potrebbe influenzare significativamente il punteggio di aderenza alla DM, come tra l'altro già suggerito da altri autori (Eckl MR, 2021).

Per quanto riguarda gli altri gruppi alimentari caratterizzanti la DM non si sono evidenziate particolari differenze: per il dettaglio si rimanda alle tabelle e ai grafici esplicativi.

Infine, per l'attribuzione del punteggio di aderenza alla DM, vengono utilizzati dei *cut-off* basati sulla distribuzione del consumo dei gruppi di alimenti considerati nella popolazione in studio, oppure criteri di valutazione predefiniti, tra i quali il consumo di un determinato numero di porzioni/die o settimana degli alimenti considerati o abitudini alimentari predeterminate (come, ad esempio, il consumo della prima colazione nel KIDMED). I dettagli operativi sono riportati, per ogni strumento analizzato, nella tabella 0.6.

Tabella 0.6 – Strumenti di valutazione dell'aderenza alla Dieta Mediterranea: analisi dei gruppi di alimenti e dei nutrienti considerati

	Verdura	Legumi	Frutta	Cereali	Pesce	Grassi sani	Alcool	Carne e prodotti a base di carne	Latticini	Zuccheri aggiunti	Referenze bibliografiche
Mediterranean-diet scale (MDS)	x	x	x	x[1]	x	x[2]	x	x	x	-	Trichopoulou A., 1995
Mediterranean score (MS)	x	x[3]	X	x	x	X	-	x	x	x	Goulet J., 2003
KIDMED– Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents	x	x	x[4]	x	x	x	-	x[5]	x	x	Serra-Majem L., 2004
Mediterranean Adequacy Index (MAI)	x[6]	X	x[7]	x	x	x[8]	x [9]	x	x	x	Alberti-Fidanza A., 2004
Short Mediterranean Diet Questionnaire (SMDQ)	x	x	x	x	x	x	x[10]	x	-	-	Martínez-González MA., 2002
MedDiet Score (MDS)	x	x	x	x[1]	x	x	x	x	x	-	Panagiokatos DB., 2006
Med-DQI	x	-	x	x	x	x[12]	-	x	-	-	Gerber M., 2006
Mediterranean style dietary pattern score (MSDPS)	x[6]	x[11]	x	x[1]	x	x	x[10]	x	x	x	Rumawas ME., 2009
MEDAS questionnaire (14-point Mediterranean Diet Adherence Screener)	x	x	x	x	x	x	x	x	x[13]	x [14]	Schröder H., 2011
Italian Mediterranean Index (IMI)	x[15]	x	x	x[16]	x	x[17]	x	x[18]	-	x[19]	Agnoli C., 2013
Mediterranean dietary pattern (MDP)	x	x	x	x	-	x[20]	x	x	x	-	Sanchez-Villegas A., 2002
The Mediterranean Dietary Serving Score (MDSS)	x[21]	x	x[7]	x	x	x	x[22]	x	x	x	Monteagudo C., 2015
Pyramid based Mediterranean Diet Score (PyrMDS)	x[21]	x	x[7]	x	x	x	x	x	x	x	Tong TY., 2016
MEDI-LITE score	x	x	x	x	x	x	x	x	x	-	Sofi F., 2017
MedQ-Sus Questionnaire	x[23]	x	x[24]	x[1]	x	x	-	x	x	-	Ruggeri S., 2022

Bibliografia

Agnoli C, 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

Alberti-Fidanza A, Fidanza F. Mediterranean Adequacy Index of Italian diets. Public Health Nutr. 2004 Oct;7(7):937-41

Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. Public Health Nutr. 2011; 14:2274–84

Baguley BJ, Skinner TL, Jenkins DG, Wright ORL. Mediterranean-style dietary pattern improves cancer-related fatigue and quality of life in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: A pilot randomised control trial. Clin Nutr. 2021 Jan;40(1):245-254

Buckland G, et al. Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. Int J Cancer. 2013 Jun 15;132(12):2918-27

Committee on National Alcohol Policy and Action (CNAPA). Action Plan on Youth Drinking and on Heavy Episodic Drinking (Binge Drinking) (2014-2020), 2014

Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. Nutrients. 2015 Nov 5;7(11):9139-53

Demetriou CA, et al. The mediterranean dietary pattern and breast cancer risk in Greek-Cypriot women: a case-control study. BMC Cancer. 2012 Mar 23; 12:113

Domínguez-López I, et al. Urinary tartaric acid as a biomarker of wine consumption and cardiovascular risk: the PREDIMED trial. Eur Heart J. 2025 Jan 7;46(2):161-172. doi: 10.1093/eurheartj/ehae804

Eckl MR, Brouwer-Brolsma EM, Küpers LK. Maternal Adherence to the Mediterranean Diet during Pregnancy: A Review of Commonly Used *a priori* Indexes. Nutrients. 2021 Feb 10;13(2):582. doi: 10.3390/nu13020582

Gerber M. Qualitative methods to evaluate Mediterranean diet in adults. Public Health Nutr. 2006 Feb;9(1A):147-51

Goulet J, Lamarche B, Nadeau G, Lemieux S. Effect of a nutritional intervention promoting the Mediterranean food pattern on plasma lipids, lipoproteins and body weight in healthy French-Canadian women. Atherosclerosis. 2003 Sep;170(1):115-24

Hung CL, Gonçalves A, Lai YJ, Lai YH, Sung KT, Lo CI, Liu CC, Kuo JY, Hou CJ, Chao TF, Bulwer BE, Lin SJ, Yeh HI, Lam CS. Light to Moderate Habitual Alcohol Consumption Is Associated with Subclinical Ventricular and Left Atrial Mechanical Dysfunction in an Asymptomatic Population: Dose-Response and Propensity Analysis. J Am Soc Echocardiogr. 2016 Nov;29(11):1043-1051.e4. doi: 10.1016/j.echo.2016.07.014.

Keys A, Grande F. Role of dietary fat in human nutrition. III. Diet and the epidemiology of coronary heart disease. Am J Public Health Nations Health. 1957 Dec;47(12):1520-30

Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Marti A, Martinez JA, Martín-Moreno JM. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. Eur J Nutr. 2002 Aug;41(4):153-60

Li X, Hur J, Zhang Y, Song M, Smith-Warner SA, Liang L, Mukamal KJ, Rimm EB, Giovannucci EL. Drinking pattern and time lag of alcohol consumption with colorectal cancer risk in US men and women. J Natl Cancer Inst. 2024 Dec 17:djae330. doi: 10.1093/jnci/djae330

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2006 Dec;16(8):559-68

Roerecke, M. Alcohol's Impact on the Cardiovascular System. *Nutrients* **2021**, *13*, 3419

Ruggeri S, Buonocore P, Amoriello T. New Validated Short Questionnaire for the Evaluation of the Adherence of Mediterranean Diet and Nutritional Sustainability in All Adult Population Groups. Nutrients. 2022 Dec 5;14(23):5177

Rumawas ME, Dwyer JT, McKeown NM, Meigs JB, Rogers G, Jacques PF. The development of the Mediterranean-style dietary pattern score and its application to the American diet in the Framingham Offspring Cohort. J Nutr. 2009 Jun;139(6):1150-6. doi: 10.3945/jn.108.103424

Sánchez-Villegas A, Martínez JA, De Irala J, Martínez-González MA. Determinants of the adherence to an "a priori" defined Mediterranean dietary pattern. Eur J Nutr. 2002 Dec;41(6):249-57

Schröder H, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. J Nutr. 2011 Jun;141(6):1140-5

Schutte R, Smith L, Wannamethee G. Alcohol - The myth of cardiovascular protection. Clin Nutr. 2022 Feb;41(2):348-355. doi: 10.1016/j.clnu.2021.12.009

Serra-Majem L et al. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. Public Health Nutr. 2004 Oct;7(7):931-5

Sofi F, Dinu M, Pagliai G, Marcucci R, Casini A. Validation of a literature-based adherence score to Mediterranean diet: the MEDI-LITE score. Int J Food Sci Nutr. 2017 Sep;68(6):757-762

Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. Public Health Nutr. 2014 Dec;17(12):2769-82

Sorveglianza PASSI. I dati per l'Italia: consumo di alcol. Periodo di rilevamento 2022-2023. Disponibile al seguente link https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/alcol

Topiwala A, Wang C, Ebmeier KP, Burgess S, Bell S, Levey DF, Zhou H, McCracken C, Roca-Fernández A, Petersen SE, Raman B, Husain M, Gelernter J, Miller KL, Smith SM, Nichols TE. Associations between moderate alcohol consumption, brain iron, and cognition in UK Biobank participants: Observational and mendelian randomization analyses. PLoS Med. 2022 Jul 14;19(7):e1004039. doi: 10.1371/journal.pmed.1004039

Trichopoulou A et al. Diet and overall survival in elderly people. BMJ. 1995 Dec 2;311(7018):1457-60

Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. Nutr Rev. 1997 Nov;55(11 Pt 1):383-9

Willett WC, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. Am J Clin Nutr. 1995 Jun;61(6 Suppl):1402S-1406S

World Health Organization. Global alcohol action plan 2022–2030. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

Yoo JE, Han K, Shin DW, Kim D, Kim BS, Chun S, Jeon KH, Jung W, Park J, Park JH, Choi KS, Kim JS. Association Between Changes in Alcohol Consumption and Cancer Risk. JAMA Netw Open. 2022 Aug 1;5(8):e2228544. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.28544

Quesito 1. Qual è l'efficacia della DM nel ridurre la mortalità?

Ricerca della letteratura

La revisione della letteratura è stata mirata a reperire tutti gli studi randomizzati controllati (RCT), studi pre-post-intervento, ed osservazionali (intesi come studi di coorte; retrospettivi; caso-controllo; e trasversale) che testavano l'efficacia della Dieta Mediterranea nel ridurre il rischio di mortalità nella popolazione generale.

Dall'analisi della letteratura, sugli iniziali 5229 studi considerati, sono stati individuati 57 studi osservazionali (Abu-Saad et al., 2019, Atkins et al., 2014, Awhalen et al., 2017, Barbería-Latasa et al., 2023, Bellavia et al., 2016, Bo et al., 2016, Bonaccio et al., 2021, Buckland et al., 2011a, Chan et al., 2019, Cheng et al., 2018b, Corley, 2022, Cuenca-García et al., 2013, Franzon et al., 2017, George et al., 2014, Ha et al., 2020, Hamer et al., 2010, Hashemian et al., 2019b, Hershey et al., 2020, Hidalgo-Liberona et al., 2021, Hodge et al., 2011b, Jessri et al., 2023, Kim et al., 2021, Knoops et al., 2006, Kouris-Blazos et al., 1999, Lagiou et al., 2006a, Lampropoulos et al., 2020, Lemming et al., 2018, Li et al., 2023a, Li et al., 2023b, Liang et al., 2022, Limongi et al., 2017, Livingstone et al., 2021, McNaughton et al., 2012, Menotti et al., 2021, Neelakantan et al., 2018b, Osler and Schroll, 1997, Park et al., 2022a, Patel et al., 2021, Prinelli et al., 2015, Reedy et al., 2014b, Shah et al., 2016, Shan et al., 2023a, Shvetsov et al., 2016, Stanaway et al., 2021, Stefler et al., 2017, Stürmer et al., 2023, Tognon et al., 2014, Tognon et al., 2011, Tong et al., 2016, Trevisan et al., 2020, Trichopoulou et al., 2009, Trichopoulou et al., 2003, Trichopoulou et al., 2005b, van den Brandt, 2011, van Staveren et al., 2002, Vormund et al., 2015a, Zupo et al., 2020)di coorte con dati per 60 coorti

	Studi di intervento e/o osservazionali
Record reperiti	5229
Studi inclusi	57

Sintesi degli studi inclusi

Tutti gli studi identificati erano eterogenei in termini di: 1) definizione della Dieta Mediterranea; 2) sulle scale utilizzate per misurare l'aderenza alla Dieta Mediterranea; 3) durata di follow-up. Tutti gli studi hanno incluso soggetti afferenti alla popolazione generale.

Le caratteristiche descrittive degli studi sono riportati in **Tabella 1.1**.

Tabella 1.1 Caratteristiche descrittive degli studi inclusi.

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Abu-Saad	2019	Coorte	Israele	Popolazione mista, sana e con condizioni specifiche	1092	47.7 (37.1–59.1) anni	52%	14 anni	MEDAS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	5	Tasso di mortalità
Atkins	2014	Coorte	Regno Unito	Uomini anziani, liberi da CVD al basale	3328	60-79 anni (età media: 68.4 anni)	0%	11.3 anni	Indice alimentare degli anziani (EDI)	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	12	Tasso di mortalità
Barbería-Latasa	2023	Coorte	Spagna	Sani (laureati)	17747	37.2 ± 11.9	60.55%	11.60 (mediana)	Punteggio MED (scala 0-9)	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	8	Tasso di mortalità
Bellavia	2016	Coorte	Svezia	Popolazione generale	71333	45-83 anni (età media non specificata)	46%	15 anni	Punteggio della dieta mediterranea modificata (0-8)	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	7	Tasso di mortalità
Bo	2016	Coorte	Italia	Individui a basso rischio cardiovascolare	1658	45-64 anni (età media 52 anni	57%	12 anni	Punteggio MED (scala 0-9)	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	8	Tasso di mortalità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
						per il gruppo a basso rischio)						
Bonaccio	2021	Coorte	Italia (regione del Mediterraneo meridionale del Molise)	Popolazione generale, adulti di età compresa tra ≥35 anni	22849	55 anni (Età media approssimativamente)	~52,3%	8.2 anni (Mediana)	Punteggio della dieta mediterranea (MDS), scala 0-9	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	13	Tasso di mortalità
Buckland	2011	Coorte	Spagna	Popolazione sana	40622	29-69 anni	62,3	13.4 anni	Punteggio relativo della dieta mediterranea (rMED)	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	6	Tasso di mortalità
Chan	2019	Coorte	Hong Kong	Anziani che vivono in comunità	2802	73 anni (Media)	50.2%	12.4±3.5 anni	MDS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	10	Tasso di mortalità
Cheng	2018	Coorte	USA (Studio sulla salute delle donne dell'Iowa)	Donne anziane, di età compresa tra 55 e 69 anni, libere da cancro al basale	35221	55-69 anni	100%	26 anni	Punteggio della dieta mediterranea alternativa, intervallo 9-45	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	9	Tasso di mortalità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Corley	2022	Coorte	Scozia, Regno Unito	Anziani	882	69.5 ± 0.8 anni	51.8%	12 anni	Punteggio della dieta MIND	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	13	Tasso di mortalità
Cuenca-García	2014	Coorte	Stati Uniti	Adulti sani	12449	46.3 ± 11.6 anni (Media)	22%	11.6 anni (Media)	MDS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	7	Tasso di mortalità
Franzon	2017	Coorte	Svezia	Invecchiamento in buona salute negli uomini anziani	1104	71 anni (±3.4 DS al basale)	0% (solo uomini)	16 anni	mMDS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	4	Tasso di mortalità
George	2014	Coorte	Stati Uniti	Donne in postmenopausa (sane, valutate per il rischio di mortalità per malattie croniche)	63805	63 anni (media)	100%	12.9 anni	aMED	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	9	Tasso di mortalità
Ha	2020	Coorte	USA	Popolazione generale	23797	30 anni e oltre	Non consolidato	Circa 14.9 anni	aMED	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	11	Tasso di mortalità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Hamer	2010	Coorte	Regno Unito	Popolazione anziana (65 anni e oltre)	1017	76.3 anni (DS: 7.4) (Media)	48.9%	9.2 anni (media)	Punteggio dell'analisi fattoriale, PCA	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	10	Tasso di mortalità
Hashemiano	2019	Coorte	Iran	Basato sulla popolazione, nessun focus specifico sulla malattia	42373	52.1 ± 8.9 anni	57%	10.6 anni	aMED	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	13	Tasso di mortalità
Hershey	2020	Coorte	Spagna	Sano	20494	37.25. DS: 12.46 (media)	61%	12.1 anni	Indice MEDLIFE	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	12	Tasso di mortalità
Hidalgo-Liberona	2021	Coorte	Italia	Anziani, popolazione generale	642	≥65 anni (età media 74 ± 7 anni)	56%	20 anni (mediana 14 anni)	Punteggio della dieta mediterranea basata su biomarcatori (0-18)	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	14	Tasso di mortalità
Hodge	2011	Coorte	Australia	Diabete, Controllo sano	40685	27-75 anni (media 54.6 per le donne. 55.2 per	56.5%	12.3 anni	aMED	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	12	Tasso di mortalità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
						gli uomini)						
Jessri	2023	Coorte	Canada	Popolazione adulta generale, rischio di mortalità	16122	45-80 anni	51.1%	7.48 anni (mediana)	MSDPS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	8	Tasso di mortalità
Kim (iperpolifarmacia)	2021	Coorte	USA	Adulti di mezza età, nessuna malattia specifica al basale	3540	50 (media)	54	13 anni (Mediana)	MDS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	10	Tasso di mortalità
Kim (no polifarmacia)	2021	Coorte	USA	Adulti di mezza età, nessuna malattia specifica al basale	8874	50 (media)	54	13 anni (Mediana)	MDS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	10	Tasso di mortalità
Kim (polifarmacia)	2021	Coorte	USA	Adulti di mezza età, nessuna malattia specifica al basale	8003	50 (media)	54	13 anni (Mediana)	MDS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	10	Tasso di mortalità
Snodi	2006	Coorte	Europa (10 paesi inclusi)	Anziani, alcuni con malattie croniche	3068	70-90 anni	34%	10 anni	MDS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	8	Tasso di mortalità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Kouris-Blazos	1999	Coorte	Australia	Popolazione anziana (anglo-celti e greco-australiani)	330	70 anni o più	Circa il 50%	6 anni (fino al 1996)	Punteggio dieta mediterranea (8 caratteristiche chiave)	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	5	Tasso di mortalità
Lagiou	2006	Coorte	Svezia	Donne sane, esiti della mortalità	42237	30-49 anni al basale	100%	~12 anni	Punteggio di 10 punti per aderenza alla dieta mediterranea	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	10	Tasso di mortalità
Lampropoulos	2020	Coorte	Grecia	Anziani, pazienti ospedalizzati	183	79 ± 8 anni (uomini) . 81 ± 9 anni (donne)	50.3%	2 anni	MDS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	4	Tasso di mortalità
Lemming	2018	Coorte	Svezia	Popolazione generale	38428	61 anni (età media)	100% (solo donne)	17 anni (mediana)	mMED	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	6	Tasso di mortalità
Limongi	2017	Coorte	Italia	Popolazione anziana (65-84 anni), vari stati di salute	5632	73.4. DS: 5.6 (media)	N/A	7.1±2.6 anni	Punteggio della dieta mediterranea basato su un punteggio a priori	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	8	Tasso di mortalità
Livingstone	2021	Coorte	Regno Unito	Adulti di mezza età,	77004	56.2 anni	55%	7.8 - 7.9 anni	MDS	Confronto tra bassa e alta	8	Tasso di mortalità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
				alcuni con storia di malattie cardiovascolari		(DS 7.8) (Media)				aderenza alla dieta mediterranea		
Mcnaughton	2012	Coorte	Regno Unito	Anziani di età pari o superiore a 65 anni	972	74 anni (intervallo: 65-84 anni) (Media)	49%	14 anni (1994-2008)	MDS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	7	Tasso di mortalità
Menotti	2021	Coorte	Italia	Popolazione maschile di mezza età	1712	40-59 anni al basale	0%	60 anni	MedDiet	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	3	Tasso di mortalità
Neelakantan	2018	Coorte	Singapore	Adulti cinesi, nessun cancro o CVD al basale	57078	45-74 anni	Variato per quintili; Q5 ~58%	17 anni	aMED	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	11	Tasso di mortalità
Osler	1997	Coorte	Danimarca (comune di Roskilde)	Popolazione anziana, esente da malattie terminali	202	~73 anni (nati nel 1914-1918)	50%	6 anni	Punteggio personalizzato 0-7 dieta mediterranea	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	3	Tasso di mortalità
Parco	2022	Coorte	USA	Sopravvissuti al cancro e individui non oncologici	63675	Uomini: 72.9 ± 7.6 anni. Donne:	43%	10.7 anni	aMED	Confronto tra bassa e alta aderenza alla	10	Tasso di mortalità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
						70.4 ± 8.2 anni (Uomini)				dieta mediterranea		
Patel	2021	Coorte	USA	Medici maschi sani	15768	65.9 ± 8.9 anni	0% (solo uomini)	9.8 anni	aMED	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	10	Tasso di mortalità
Prinelli	2015	Coorte	Italia	Popolazione sana	974	40-74 anni	50,4	20 anni	MedDietScore	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	7	Tasso di mortalità
Reedy	2014	Coorte	Stati Uniti	Popolazione adulta anziana generale, rischio di mortalità	424662	50-71 anni	43.0%	15 anni	aMED	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	10	Tasso di mortalità
Scià	2016	Coorte	Stati Uniti	Popolazione generalmente sana, di mezza età senza storia di CVD	11376	46.5 anni (media)	24.6%	18 anni	aMED	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	10	Tasso di mortalità
Shan	2023	Coorte	USA	Popolazione sana	119315	50.2 ± 7.2 anni (donne); 53.3 ±	63.1%	36 anni (NHS); 34 anni (HPFS)	aMED	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	7	Tasso di mortalità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
						9.6 anni (uomini)						
Shvetsov	2016	Coorte	USA	Popolazione sana e multietnica (femmine)	106189	45-75 anni	100	13-18 anni	aMED	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	11	Tasso di mortalità
Shvetsov	2016	Coorte	USA	Popolazione sana e multietnica (maschi)	87338	45-75 anni	0	13-18 anni	aMED	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	11	Tasso di mortalità
Stanaway	2021	Coorte	Australia	Sano	794	81.3 ± 4.7	0% (solo uomini)	4.7	pyrMDS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	10	Tasso di mortalità
Stefler	2017	Coorte	Europa Orientale	Adulti di mezza età privi di CVD e diabete al basale	19333	56.9-57.1 anni (età media circa)	Non specificato	7 anni (Mediana)	MDS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	10	Tasso di mortalità
Stürmer	2023	Coorte	Germania	Popolazione generale, anziani	836	62.4 (mediana)	43,8	11 anni (mediana)	MMDS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	7	Tasso di mortalità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Tognon	2014	Coorte	Danimarca	Popolazione generale	1849	Non specificato	51.3%	14 anni (follow-up medio)	MDS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	7	Tasso di mortalità
Tognon	2011	Coorte	Svezia	Popolazione anziana, 70 anni	1037	70 (al basale)	52,1	Fino a 8.5 anni	mMDS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	8	Tasso di mortalità
Tong	2016	Coorte	Regno Unito	Popolazione generale	23902	40-79 anni	non specificato	Media 17 anni	mMDS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	15	Tasso di mortalità
Trevisan	2020	Coorte	Italia	Popolazione generale	5046	48.6 anni (media)	0% (solo uomini)	7 anni (media)	Indice Italo-Mediterraneo (0-11)	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	5	Tasso di mortalità
Trichopoulou	2005	Coorte	Nove paesi europei	Popolazione anziana senza CHD, ictus o cancro al momento dell'arruolamento	74607	60+ anni	67%	circa 7.4 anni (mediana 89 mesi)	aMED	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	8	Tasso di mortalità
Trichopoulou	2003	Coorte	Grecia	Popolazione generale,	22043	55 anni (Media)	60	3.7 anni (Mediana)	MDS	Confronto tra bassa e alta	7	Tasso di mortalità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
				adulti di età compresa tra 20 e 86 anni						aderenza alla dieta mediterranea		
Trichopoulou	2009	Coorte	Grecia	Individui sani, esiti di mortalità	23349	20-86 anni	59%	8.5 anni	MDS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	8	Tasso di mortalità
van den Brandt	2011	Coorte	Paesi Bassi	Aderenza a uno stile di vita sano e impatto della dieta mediterranea	120852	55-69 anni (Media)	0	10 anni	aMED	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	7	Tasso di mortalità
van den Brandt	2011	Coorte	Paesi Bassi	Aderenza a uno stile di vita sano e impatto della dieta mediterranea	0	55-69 anni (Media)	100	10 anni	aMED	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea		Tasso di mortalità
van Staveren	2002	Coorte	Vari paesi europei	Popolazione anziana sana	631	74-79 nella valutazione del 1993	0	10 anni	aMDS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	5	Tasso di mortalità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
van Staveren	2002	Coorte	Vari paesi europei	Popolazione anziana sana	650	74-79 nella valutazione del 1993	100	10 anni	aMDS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	5	Tasso di mortalità
Vormund	2015	Coorte	Svizzera	Esiti di mortalità correlati all'aderenza alla dieta mediterranea	17861	16-92 anni	51.5%	Fino a 32 anni	MDS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	8	Tasso di mortalità
Whalen	2017	Coorte	Stati Uniti	Popolazione mista (individui sani e con condizioni come cancro, diabete)	21423	63.1. DS: 9.45 (Media:)	55.8%	6.25 anni (mediana)	Punteggio della dieta mediterranea (11 componenti)	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	8	Tasso di mortalità
Zupo	2020	Coorte	Italia	Popolazione generale, adulti di mezza età	2472	48 anni (Età media)	42.19%	32 anni	MDS	Confronto tra bassa e alta aderenza alla dieta mediterranea	15	Tasso di mortalità

Abbreviazioni: aMED - Alternative Mediterranean Diet; CHD - Coronary Heart Disease; CVD - Cardiovascular Disease; DM - Dieta Mediterranea; DS – Deviazione standard; EDI - Eating Dietary Index; HPFS - Health Professionals Follow-Up Study; MDS - Mediterranean Diet Score; MEDAS -

Mediterranean Diet Adherence Screener; MedDiet - Mediterranean Diet; MEDLIFE - Mediterranean Lifestyle Index; mMDS - Modified Mediterranean Diet Score; MSDPS - Mediterranean Style Dietary Pattern Score; NHS - Nurses' Health Study; PCA - Principal Component Analysise.

Le misure di effetto esplorata per questo quesito è stata solamente il tasso di mortalità (per ogni causa) nella popolazione generale. La ricerca ha identificato soltanto studi osservazionali di coorte e non studi randomizzati controllati o studi pre-post. La Tabella 1.2 riassume la valutazione delle analisi fatte usando il NUTRIGRADE.

Tasso di mortalità

Sono stati inclusi 57 studi di coorte e retrospettivi, che hanno coinvolto un totale di 1,833,267 partecipanti e che hanno valutato il rischio di mortalità generale, con un follow-up compreso tra 2 e 60 anni, con follow-up medio di 13 anni. Durante il periodo di studio, sono stati registrati 346,034 eventi, pari a circa il 19% della popolazione iniziale. L'analisi combinata ha mostrato un'associazione statisticamente significativa tra DM e tasso di mortalità. Il valore di rischio relativo (RR) ottenuto è stato di 0.96 (IC 95%: 0.95-0.97, per un aumento di un punto di aderenza alla DM), indicando un effetto di protezione tra alta e bassa aderenza alla dieta mediterranea (DM). La certezza delle prove, valutata con il metodo NUTRIGRADE, è risultata moderata.

Tabella 1.2. Valutazione degli esiti di interesse con il NUTRIGRADE

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Dimensione dell'effetto	Gradiente dose/risposta	Punteggio Nutrigrade	Certezza	Importanza
Tasso di mortalità nella popolazione generale (follow-up: medio 13 anni, range: 2 a 60 anni)																		
57	Studi Coorte e Retrospettivi	1833267	346034	RR	0.96	0.95	0.97	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO

Rischio di bias. qualità dello studio e limitazioni dello studio (0-2 punti): 2 punti se il punteggio medio Newcastle–Ottawa per un confronto è ≥ 7 o se vengono soddisfatti altri criteri.
Precisione (0-1 punto): 1 punto se ≥ 500 eventi e il 95% CI esclude il valore nullo o se ≥ 500 eventi e il 95% CI si sovrappone al valore nullo ma esclude un beneficio o un danno importante (rischio relativo [RR] < 0.8 o > 1.2).
Eterogeneità(Mancanza di riproducibilità dei risultati) (0-1 punto): 1 punto se ≥ 10 studi. misure di eterogeneità adeguatamente riportate. nessuna eterogeneità importante riscontrata o altrimenti analisi di sottogruppo/sensibilità condotte.
Mancanza di generalizzabilità (0-1 punto): 1 punto se non ci sono differenze significative nella popolazione o nell'intervento; esito clinico rilevante.
Bias di pubblicazione (0-1 punto): 1 punto se non ci sono evidenze di bias di pubblicazione attraverso test o grafici (10 o più studi).
Bias di finanziamento (0-1 punto): 1 punto se finanziato da un'istituzione accademica o di ricerca; 0 punti se finanziato da sponsor privati come case farmaceutiche.
Dimensione dell'effetto (0-2 punti): 2 punti se RR < 0.5 o > 2.0 e il test corrispondente è statisticamente significativo (categoria più alta rispetto a quella più bassa). **Dose–risposta** (0-1 punto): 1 punto se esiste una relazione significativa lineare/non lineare dose–risposta negli studi di coorte prospettici.

Valutazione qualitativa delle prove

Nell'ambito del quesito relativo all'aderenza alla DM in associazione con la mortalità per tutte le cause (totale), la letteratura è stata analizzata con l'obiettivo di valutare l'efficacia di questa dieta nel prevenire o ridurre tale condizione. Le evidenze scientifiche attualmente disponibili hanno analizzato l'associazione tra l'aderenza alla Dieta Mediterranea e il rischio di mortalità per tutte le cause.

Il rischio di distorsione è risultato non significativo, con studi di buona qualità valutati attraverso la Newcastle Ottawa Scale per gli studi osservazionali. Inoltre, la popolazione studiata è ben rappresentativa del contesto di interesse. Tuttavia, è stata osservata un'importante eterogeneità clinica, in particolare per quanto riguarda la definizione della Dieta Mediterranea e la durata dei follow-up, che ha portato a eterogeneità statistica ($I^2 \geq 50\%$), nonché la presenza di bias di pubblicazione.

Analisi delle prove

L'analisi degli studi disponibili in letteratura ha evidenziato l'associazione tra l'aderenza alla DM e una riduzione del rischio di morte per tutte le cause nella popolazione generale, suggerendo che la DM possa rappresentare una strategia efficace nella prevenzione primaria. Tuttavia, le evidenze attuali sono limitate dall'eterogeneità delle definizioni di DM, dalla variabilità nei follow-up e dalla completa assenza di studi randomizzati controllati (RCT).

In risposta alle questioni sollevate dal board di Esperti, si è anche proceduto a due analisi di sensibilità come segue:

1. Analisi per età: non erano presenti studi con persone aventi meno di 16 anni. Si è dunque diviso gli studi in adulti (età media <60 anni) ed anziani (età media della coorte $\geq$60 anni). Le analisi eseguite dimostrano una p di interazione tra i due gruppi =0.69, suggerendo che non c'è differenza tra adulti ed anziani nell'effetto protettivo della Dieta Mediterranea nella popolazione generale rispetto alla mortalità.

2. Analisi stratificate per sesso: abbiamo selezionato le coorti con solo donne (n=3) e solo uomini (n=9). La p di interazione è di 0.43, suggerendo che non c'è differenza tra maschi e femmine nell'effetto protettivo della Dieta Mediterranea nella popolazione generale rispetto alla mortalità.

Ulteriori ricerche sono necessarie per consolidare queste evidenze e per chiarire l'efficacia della Dieta Mediterranea in alcuni sottogruppi di popolazione che potrebbero trarne maggior beneficio.

Evidence to decision framework

Evidence to Decision (EtD) Framework	
Problema *Il problema è una priorità?*	**Sì**
Effetti desiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?*	**Ampi**
Effetti indesiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?*	**Piccoli**
Certezza delle prove *Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia?*	**Moderata**
Valori *Esiste un'incertezza o variabilità importante sul valore attribuito all'esito?*	**Probabile**
Bilancio degli effetti *Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il controllo?*	**Probabilmente l'intervento**
Risorse richieste *Quanto sono ingenti le risorse richieste?*	**Variabile** Da una prospettiva di società, una maggiore adesione alla DM implica costi maggiori e dunque l'onere finanziario per le famiglie va considerato
Costo efficacia *La costo efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?*	**Probabilmente l'intervento**
Equità *Quale sarebbe l'impatto sull'equità?*	**Probabilmente maggiore**
Risorse ambientali (sostenibilità) Quale sarebbe l'impatto sull'ambiente?	**Variabile** Un'elevata aderenza alla dieta mediterranea si conferma una scelta sostenibile per quanto riguarda l'utilizzo delle risorse ambientali, rispetto alla maggioranza delle alternative, salvo quelle che includono un quantitativo di derivati animali significativamente inferiore.
Accettabilità *L'intervento è accettabile da parte degli stakeholder?*	**Sì**
Fattibilità *È fattibile l'implementazione dell'intervento?*	**Sì**

Raccomandazioni

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R1a.1	Nella popolazione generale, si suggerisce l'aderenza alla Dieta Mediterranea per ridurre la mortalità per tutte le cause	**POSITIVA DEBOLE**

Raccomandazioni per la ricerca

Ulteriori studi di buona qualità ed effettuati su campioni numerosi sono necessari per approfondire le conoscenze sull'utilità della DM nel ridurre il tasso di mortalità per ogni causa, soprattutto negli studi randomizzati controllati.

Per questo il gruppo di esperti ha formulato la seguente RACCOMANDAZIONI DI RICERCA che si auspica possa essere tenute in considerazione quali linee di indirizzo nei futuri bandi di ricerca co-finanziati da enti regolari pubblici (Ministero della Salute, Ministero della Università e Ricerca) e/o da Istituzione di ricerca private:

- Ric1b1: Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea nella popolazione generale rispetto ad altre diete nel ridurre la mortalità per tutte le cause?

Bibliografia

ABU-SAAD, K., ENDEVELT, R., GOLDSMITH, R., SHIMONY, T., NITSAN, L., SHAHAR, D. R., KEINAN-BOKER, L., ZIV, A. & KALTER-LEIBOVICI, O. 2019. Adaptation and predictive utility of a Mediterranean diet screener score. *Clin Nutr,* 38**,** 2928-2935.

ATKINS, J. L., WHINCUP, P. H., MORRIS, R. W., LENNON, L. T., PAPACOSTA, O. & GOYA WANNAMETHEE, S. 2014. High diet quality is associated with a lower risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in older men. *Journal of Nutrition,* 144**,** 673-680.

AWHALEN, K., JUDD, S., MCCULLOUGH, M. L., FLANDERS, W. D., HARTMAN, T. J. & BOSTICK, R. M. 2017. Paleolithic and mediterranean diet pattern scores are inversely associated with all-cause and cause-specific mortality in adults. *Journal of Nutrition,* 147**,** 612-620.

BARBERÍA-LATASA, M., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A., DE LA FUENTE-ARRILLAGA, C., BES-RASTROLLO, M., CARLOS, S. & GEA, A. 2023. Predictors of total mortality and their differential association on premature or late mortality in the SUN cohort. *Exp Gerontol,* 172**,** 112048.

BELLAVIA, A., TEKTONIDIS, T. G., ORSINI, N., WOLK, A. & LARSSON, S. C. 2016. Quantifying the benefits of Mediterranean diet in terms of survival. *Eur J Epidemiol,* 31**,** 527-30.

BO, S., PONZO, V., GOITRE, I., FADDA, M., PEZZANA, A., BECCUTI, G., GAMBINO, R., CASSADER, M., SOLDATI, L. & BROGLIO, F. 2016. Predictive role of the Mediterranean

diet on mortality in individuals at low cardiovascular risk: a 12-year follow-up population-based cohort study. *J Transl Med,* 14**,** 91.

BONACCIO, M., DI CASTELNUOVO, A., COSTANZO, S., DE CURTIS, A., PERSICHILLO, M., CERLETTI, C., DONATI, M. B., DE GAETANO, G. & IACOVIELLO, L. 2021. Association of a traditional Mediterranean diet and non-Mediterranean dietary scores with all-cause and cause-specific mortality: prospective findings from the Moli-sani Study. *Eur J Nutr,* 60**,** 729-746.

BUCKLAND, G., AGUDO, A., TRAVIER, N., HUERTA, J. M., CIRERA, L., TORMO, M. J., NAVARRO, C., CHIRLAQUE, M. D., MORENO-IRIBAS, C., ARDANAZ, E., BARRICARTE, A., ETXEBERRIA, J., MARIN, P., QUIRÓS, J. R., REDONDO, M. L., LARRAÑAGA, N., AMIANO, P., DORRONSORO, M., ARRIOLA, L., BASTERRETXEA, M., SANCHEZ, M. J., MOLINA, E. & GONZÁLEZ, C. A. 2011. Adherence to the Mediterranean diet reduces mortality in the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Br J Nutr,* 106**,** 1581-91.

CHAN, R. S. M., YU, B. W. M., LEUNG, J., LEE, J. S. W., AUYEUNG, T. W., KWOK, T. & WOO, J. 2019. How Dietary Patterns are Related to Inflammaging and Mortality in Community-Dwelling Older Chinese Adults in Hong Kong - A Prospective Analysis. *J Nutr Health Aging,* 23**,** 181-194.

CHENG, E., UM, C. Y., PRIZMENT, A., LAZOVICH, D. & BOSTICK, R. M. 2018. Associations of evolutionary-concordance diet, Mediterranean diet and evolutionary-concordance lifestyle pattern scores with all-cause and cause-specific mortality. *Br J Nutr***,** 1-10.

CORLEY, J. 2022. Adherence to the MIND diet is associated with 12-year all-cause mortality in older adults. *Public Health Nutr,* 25**,** 358-367.

CUENCA-GARCÍA, M., ARTERO, E. G., SUI, X., LEE, D. C., HEBER, J. R. & BLAIR, S. N. 2013. Dietary indices, cardiovascular risk factors and mortality in middle-aged adults: Findings from the aerobics center longitudinal study. *Annals of Nutrition and Metabolism,* 63**,** 1281.

FRANZON, K., BYBERG, L., SJÖGREN, P., ZETHELIUS, B., CEDERHOLM, T. & KILANDER, L. 2017. Predictors of Independent Aging and Survival: A 16-Year Follow-Up Report in Octogenarian Men. *J Am Geriatr Soc,* 65**,** 1953-1960.

GEORGE, S. M., BALLARD-BARBASH, R., MANSON, J. E., REEDY, J., SHIKANY, J. M., SUBAR, A. F., TINKER, L. F., VITOLINS, M. & NEUHOUSER, M. L. 2014. Comparing indices of diet quality with chronic disease mortality risk in postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study: evidence to inform national dietary guidance. *Am J Epidemiol,* 180**,** 616-25.

HA, K., KIM, K., SAKAKI, J. R. & CHUN, O. K. 2020. Relative Validity of Dietary Total Antioxidant Capacity for Predicting All-Cause Mortality in Comparison to Diet Quality Indexes in US Adults. *Nutrients,* 12.

HAMER, M., MCNAUGHTON, S. A., BATES, C. J. & MISHRA, G. D. 2010. Dietary patterns, assessed from a weighed food record, and survival among elderly participants from the United Kingdom. *Eur J Clin Nutr,* 64**,** 853-61.

HASHEMIAN, M., FARVID, M. S., POUSTCHI, H., MURPHY, G., ETEMADI, A., HEKMATDOOST, A., KAMANGAR, F., SHEIKH, M., POURSHAMS, A., SEPANLOU, S. G., FAZELTABAR MALEKSHAH, A., KHOSHNIA, M., GHARAVI, A., BRENNAN, P. J., BOFFETTA, P., DAWSEY, S. M., REEDY, J., SUBAR, A. F., ABNET, C. C. & MALEKZADEH, R. 2019. The application of six dietary scores to a Middle Eastern population: a comparative analysis of mortality in a prospective study. *Eur J Epidemiol,* 34**,** 371-382.

HERSHEY, M. S., FERNANDEZ-MONTERO, A., SOTOS-PRIETO, M., KALES, S., GEA, A., RUIZ-ESTIGARRIBIA, L., SÁNCHEZ-VILLEGAS, A., DÍAZ-GUTIÉRREZ, J., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. & RUIZ-CANELA, M. 2020. The Association Between the Mediterranean Lifestyle Index and All-Cause Mortality in the Seguimiento Universidad de Navarra Cohort. *Am J Prev Med,* 59**,** e239-e248.

HIDALGO-LIBERONA, N., MEROÑO, T., ZAMORA-ROS, R., RABASSA, M., SEMBA, R., TANAKA, T., BANDINELLI, S., FERRUCCI, L., ANDRES-LACUEVA, C. & CHERUBINI, A. 2021. Adherence to the Mediterranean diet assessed by a novel dietary biomarker score and mortality in older adults: the InCHIANTI cohort study. *BMC Med,* 19**,** 280.

HODGE, A. M., ENGLISH, D. R., ITSIOPOULOS, C., O'DEA, K. & GILES, G. G. 2011. Does a Mediterranean diet reduce the mortality risk associated with diabetes: evidence from the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis,* 21**,** 733-9.

JESSRI, M., HENNESSEY, D., BADER EDDEEN, A., BENNETT, C., SANMARTIN, C. & MANUEL, D. 2023. Mortality and Life Expectancy Lost in Canada Attributable to Dietary Patterns: Evidence From Canadian National Nutrition Survey Linked to Routinely Collected Health Administrative Databases. *Am J Epidemiol,* 192**,** 377-396.

KIM, Y., LU, S., HO, J. E., HWANG, S. J., YAO, C., HUAN, T., LEVY, D. & MA, J. 2021. Proteins as Mediators of the Association Between Diet Quality and Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc,* 10**,** e021245.

KNOOPS, K. T., GROOT DE, L. C., FIDANZA, F., ALBERTI-FIDANZA, A., KROMHOUT, D. & VAN STAVEREN, W. A. 2006. Comparison of three different dietary scores in relation to 10-year mortality in elderly European subjects: the HALE project. *Eur J Clin Nutr,* 60**,** 746-55.

KOURIS-BLAZOS, A., GNARDELLIS, C., WAHLQVIST, M. L., TRICHOPOULOS, D., LUKITO, W. & TRICHOPOULOU, A. 1999. Are the advantages of the Mediterranean diet transferable to other populations? A cohort study in Melbourne, Australia. *Br J Nutr,* 82**,** 57-61.

LAGIOU, P., TRICHOPOULOS, D., SANDIN, S., LAGIOU, A., MUCCI, L., WOLK, A., WEIDERPASS, E. & ADAMI, H. O. 2006. Mediterranean dietary pattern and mortality among young women: a cohort study in Sweden. *Br J Nutr,* 96**,** 384-92.

LAMPROPOULOS, C. E., KONSTA, M., DRADAKI, V., ROUMPOU, A., DRI, I. & PAPAIOANNOU, I. 2020. Effects of Mediterranean diet on hospital length of stay, medical expenses, and mortality in elderly, hospitalized patients: A 2-year observational study. *Nutrition,* 79-80**,** 110868.

LEMMING, E. W., BYBERG, L., WOLK, A. & MICHAËLSSON, K. 2018. A comparison between two healthy diet scores, the modified Mediterranean diet score and the Healthy Nordic Food Index, in relation to all-cause and cause-specific mortality. *British Journal of Nutrition,* 119**,** 836-846.

LI, F., ZHANG, Y., PAN, L. & CHEN, H. 2023a. Effects of dietary patterns on the all-cause mortality and cardiovascular disease mortality in patients with hypertension: A cohort study based on the NHANES database. *Clin Cardiol,* 46**,** 1353-1370.

LI, L., WAN, Z., GENG, T., LU, Q., ZHU, K., QIU, Z., ZHANG, X., LIU, Y., TIAN, Q., LIU, L., PAN, A., SHAN, Z. & LIU, G. 2023b. Associations of healthy dietary patterns with mortality among people with prediabetes. *Eur J Nutr,* 62**,** 1377-1387.

LIANG, K. W., LEE, C. L. & LIU, W. J. 2022. Lower All-Cause Mortality for Coronary Heart or Stroke Patients Who Adhere Better to Mediterranean Diet-An NHANES Analysis. *Nutrients,* 14.

LIMONGI, F., NOALE, M., GESMUNDO, A., CREPALDI, G. & MAGGI, S. 2017. Adherence to the Mediterranean Diet and All-Cause Mortality Risk in an Elderly Italian Population: Data from the ILSA Study. *J Nutr Health Aging,* 21**,** 505-513.

LIVINGSTONE, K. M., ABBOTT, G., BOWE, S. J., WARD, J., MILTE, C. & MCNAUGHTON, S. A. 2021. Diet quality indices, genetic risk and risk of cardiovascular disease and mortality: a longitudinal analysis of 77 004 UK Biobank participants. *BMJ Open,* 11**,** e045362.

MCNAUGHTON, S. A., BATES, C. J. & MISHRA, G. D. 2012. Diet quality is associated with all-cause mortality in adults aged 65 years and older. *J Nutr,* 142**,** 320-5.

MENOTTI, A., PUDDU, P. E. & CATASTA, G. 2021. Lifestyle as determinant of all-cause mortality and age at death. A middle-aged male population followed-up 60 years until the survivors were aged 100 years. *Aging Clin Exp Res,* 33**,** 3091-3098.

NEELAKANTAN, N., KOH, W. P., YUAN, J. M. & VAN DAM, R. M. 2018. Diet-Quality Indexes Are Associated with a Lower Risk of Cardiovascular, Respiratory, and All-Cause Mortality among Chinese Adults. *J Nutr,* 148**,** 1323-1332.

OSLER, M. & SCHROLL, M. 1997. Diet and mortality in a cohort of elderly people in a north European community. *Int J Epidemiol,* 26**,** 155-9.

PARK, S. Y., KANG, M., SHVETSOV, Y. B., SETIAWAN, V. W., BOUSHEY, C. J., HAIMAN, C. A., WILKENS, L. R. & LE MARCHAND, L. 2022. Diet quality and all-cause and cancer-specific mortality in cancer survivors and non-cancer individuals: the Multiethnic Cohort Study. *Eur J Nutr,* 61**,** 925-933.

PATEL, Y. R., ROBBINS, J. M., GAZIANO, J. M. & DJOUSSÉ, L. 2021. Mediterranean, DASH, and Alternate Healthy Eating Index Dietary Patterns and Risk of Death in the Physicians' Health Study. *Nutrients,* 13.

PRINELLI, F., YANNAKOULIA, M., ANASTASIOU, C. A., ADORNI, F., DI SANTO, S. G., MUSICCO, M., SCARMEAS, N. & CORREA LEITE, M. L. 2015. Mediterranean diet and other lifestyle factors in relation to 20-year all-cause mortality: a cohort study in an Italian population. *Br J Nutr,* 113**,** 1003-11.

REEDY, J., KREBS-SMITH, S. M., MILLER, P. E., LIESE, A. D., KAHLE, L. L., PARK, Y. & SUBAR, A. F. 2014. Higher diet quality is associated with decreased risk of all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality among older adults. *J Nutr,* 144**,** 881-9.

SHAH, N. S., LEONARD, D., FINLEY, C. E., RODRIGUEZ, F., SARRAJU, A., BARLOW, C. E., DEFINA, L., WILLIS, B. L., HASKELL, W. L. & MARON, D. 2016. Dietary pattern and long-term survival: A cohort study of patients in a preventive medicine clinic. *Circulation,* 134.

SHAN, Z., WANG, F., LI, Y., BADEN, M. Y., BHUPATHIRAJU, S. N., WANG, D. D., SUN, Q., REXRODE, K. M., RIMM, E. B., QI, L., TABUNG, F. K., GIOVANNUCCI, E. L., WILLETT, W. C., MANSON, J. E., QI, Q. & HU, F. B. 2023. Healthy Eating Patterns and Risk of Total and Cause-Specific Mortality. *JAMA Intern Med,* 183**,** 142-153.

SHVETSOV, Y. B., HARMON, B. E., ETTIENNE, R., WILKENS, L. R., LE MARCHAND, L., KOLONEL, L. N. & BOUSHEY, C. J. 2016. The influence of energy standardisation on the alternate Mediterranean diet score and its association with mortality in the Multiethnic Cohort. *Br J Nutr,* 116**,** 1592-1601.

SOFI, F., CESARI, F., ABBATE, R., GENSINI, G. F. & CASINI, A. 2008. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *Bmj,* 337.

STANAWAY, F. F., RIBEIRO, R. V., KHALATBARI-SOLTANI, S., CVEJIC, E., BLYTH, F. M., NAGANATHAN, V., HANDELSMAN, D. J., LE COUTEUR, D. G., SIMPSON, S. J., WAITE, L. M., CUMMING, R. G. & HIRANI, V. 2021. Diet quality in an ethnically diverse population of older men in Australia. *Eur J Clin Nutr,* 75**,** 1792-1800.

STEFLER, D., MALYUTINA, S., KUBINOVA, R., PAJAK, A., PEASEY, A., PIKHART, H., BRUNNER, E. J. & BOBAK, M. 2017. Mediterranean diet score and total and cardiovascular mortality in Eastern Europe: the HAPIEE study. *Eur J Nutr,* 56**,** 421-429.

STÜRMER, P., RATJEN, I., WEBER, K. S., ÖVERMÖHLE, C., LIEDTKE, T. P., WANIEK, S., STRATHMANN, E. A. & LIEB, W. 2023. Greater adherence to the Healthy Nordic Food

Index is associated with lower all-cause mortality in a population-based sample from northern Germany. *Eur J Nutr*.

TOGNON, G., LISSNER, L., SÆBYE, D., WALKER, K. Z. & HEITMANN, B. L. 2014. The Mediterranean diet in relation to mortality and CVD: a Danish cohort study. *Br J Nutr,* 111**,** 151-9.

TOGNON, G., ROTHENBERG, E., EIBEN, G., SUNDH, V., WINKVIST, A. & LISSNER, L. 2011. Does the Mediterranean diet predict longevity in the elderly? A Swedish perspective. *Age (Dordr),* 33**,** 439-50.

TONG, T. Y., WAREHAM, N. J., KHAW, K. T., IMAMURA, F. & FOROUHI, N. G. 2016. Prospective association of the Mediterranean diet with cardiovascular disease incidence and mortality and its population impact in a non-Mediterranean population: the EPIC-Norfolk study. *BMC Med,* 14**,** 135.

TREVISAN, M., KROGH, V., GRIONI, S. & FARINARO, E. 2020. Mediterranean diet and all-cause mortality: A cohort of Italian men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis,* 30**,** 1673-1678.

TRICHOPOULOU, A., BAMIA, C. & TRICHOPOULOS, D. 2009. Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. *Bmj,* 338**,** b2337.

TRICHOPOULOU, A., COSTACOU, T., BAMIA, C. & TRICHOPOULOS, D. 2003. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med,* 348**,** 2599-608.

TRICHOPOULOU, A., ORFANOS, P., NORAT, T., BUENO-DE-MESQUITA, B., OCKÉ, M. C., PEETERS, P. H., VAN DER SCHOUW, Y. T., BOEING, H., HOFFMANN, K., BOFFETTA, P., NAGEL, G., MASALA, G., KROGH, V., PANICO, S., TUMINO, R., VINEIS, P., BAMIA, C., NASKA, A., BENETOU, V., FERRARI, P., SLIMANI, N., PERA, G., MARTINEZ-GARCIA, C., NAVARRO, C., RODRIGUEZ-BARRANCO, M., DORRONSORO, M., SPENCER, E. A., KEY, T. J., BINGHAM, S., KHAW, K. T., KESSE, E., CLAVEL-CHAPELON, F., BOUTRON-RUAULT, M. C., BERGLUND, G., WIRFALT, E., HALLMANS, G., JOHANSSON, I., TJONNELAND, A., OLSEN, A., OVERVAD, K., HUNDBORG, H. H., RIBOLI, E. & TRICHOPOULOS, D. 2005. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *Bmj,* 330**,** 991.

VAN DEN BRANDT, P. A. 2011. The impact of a Mediterranean diet and healthy lifestyle on premature mortality in men and women. *Am J Clin Nutr,* 94**,** 913-20.

VAN STAVEREN, W. A., DE GROOT, L. C. & HAVEMAN-NIES, A. 2002. The SENECA study: potentials and problems in relating diet to survival over 10 years. *Public Health Nutr,* 5**,** 901-5.

VORMUND, K., BRAUN, J., ROHRMANN, S., BOPP, M., BALLMER, P. & FAEH, D. 2015. Mediterranean diet and mortality in Switzerland: an alpine paradox? *Eur J Nutr,* 54**,** 139-48.

ZUPO, R., SARDONE, R., DONGHIA, R., CASTELLANA, F., LAMPIGNANO, L., BORTONE, I., MISCIAGNA, G., DE PERGOLA, G., PANZA, F., LOZUPONE, M., PASSANTINO, A.,

VERONESE, N., GUERRA, V., BOEING, H. & GIANNELLI, G. 2020. Traditional Dietary Patterns and Risk of Mortality in a Longitudinal Cohort of the Salus in Apulia Study. *Nutrients,* 12.

Quesito 2A. Qual è l'efficacia della DM per la prevenzione primaria delle patologie cardiovascolari?

Ricerca della letteratura

La revisione della letteratura è stata mirata a reperire tutti gli studi randomizzati controllati (RCT), studi pre-post intervento, ed osservazionali (intesi come studi di coorte, retrospettivi, caso-controllo o trasversali) che testavano l'efficacia della DM nel ridurre l'incidenza di patologie cardiovascolari, nella popolazione generale.

Dall'analisi della letteratura, sugli iniziali 8898 studi considerati, sono stati individuati 87 studi osservazionali e RCT (Agnoli et al., 2011, Ahmad et al., 2018, Ahmad et al., 2023, Aigner et al., 2018, Alvarez-Alvarez et al., 2018, Álvarez-Álvarez et al., 2019, Amato et al., 2020, Awhalen et al., 2017, Bonaccio et al., 2017, Buckland et al., 2011b, Buckland et al., 2009, Chen et al., 2022, Critselis et al., 2021, Damigou et al., 2023, Eguaras et al., 2015, El-Hajj et al., 2021, Estruch et al., 2018, Filippatos et al., 2016, Filippou et al., 2023, Freisling et al., 2020, Fung et al., 2009, Galbete et al., 2018a, Gardener et al., 2011, George et al., 2022, Georgoulis et al., 2024, Georgousopoulou et al., 2014, González-Padilla et al., 2022, Grosso et al., 2014b, Guallar-Castillón et al., 2012, Harmon et al., 2015b, Hashemian et al., 2019b, Hlaing-Hlaing et al., 2021a, Hodge et al., 2018, Hodge et al., 2011b, Hoevenaar-Blom et al., 2012, Hoevenaar-Blom et al., 2014, Hoşcan et al., 2015, Jackson et al., 2020, Kastorini et al., 2011, Kastorini et al., 2012, Kastorini et al., 2016, Katsarou et al., 2014, Kouvari et al., 2019, Larsson et al., 2016, Livingstone et al., 2021, Magriplis et al., 2020, Martínez-González et al., 2014, Martínez-González et al., 2011, Menotti et al., 2012, Menotti and Puddu, 2018, Misirli et al., 2012, Mitrou et al., 2007, Mohammadifard et al., 2017, Motamedi et al., 2021, Neumann et al., 2022, Núñez-Córdoba et al., 2009, Panagiotakos et al., 2002a, Panagiotakos et al., 2015a, Panagiotakos et al., 2015b, Panagiotakos et al., 2015c, Panagiotakos et al., 2008, Panagiotakos et al., 2002b, Panagiotakos et al., 2005, Papadaki et al., 2017, Paterson et al., 2018, Pitsavos et al., 2003, Razmpoosh et al., 2022, Ruiz-Canela et al., 2014, Sã¡nchez-Taã-nta et al., 2008, Scarano et

al., 2019, Schröder et al., 2014, Shan et al., 2020, Shikany et al., 2021, Sjögren et al., 2010, Stefler et al., 2017, Strengers et al., 2021, Tektonidis et al., 2015, Tektonidis et al., 2016, Tognon et al., 2014, Tong et al., 2016, Tsivgoulis et al., 2015, Turati et al., 2015, Vlismas et al., 2010, Vormund et al., 2015a, Wirth et al., 2016, Xiao et al., 2021, Dilis et al., 2012).

	Studi di intervento e/o osservazionali
Record reperiti	8898
Studi inclusi	87

Sintesi degli studi inclusi

Tutti gli studi identificati erano eterogenei in termini di: 1) definizione della DM; 2) scale utilizzate per misurare l'aderenza alla DM; 3) durata di follow-up. Tutti gli studi hanno incluso soggetti afferenti alla popolazione generale.

Le caratteristiche descrittive degli studi sono riportati in **Tabella 2.1**

Tabella 2.1. Caratteristiche descrittive degli studi inclusi.

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
Ruiz-Canela	2014	RCT	Spagna	Persone ad alto rischio CVD	7447	67 ± 6.2	58%	4.8 anni	MedDiet+EVOO	Dieta di ipolipidica	-	Incidenza di Arteriopatia periferica degli arti inferiori
Ruiz-Canela	2014	RCT	Spagna	Persone ad alto rischio CVD	7447	67 ± 6.2	58%	4.8 anni	MedDiet+ Frutta secca	Dieta di ipolipidica	-	Incidenza di Arteriopatia periferica degli arti inferiori
Neumann	2022	Caso controllo	Germania	Individui a basso rischio e senza fibrillazione atriale	104 (52 AF, 52 controlli)	Mediana 63.0 anni (53.8.69.4)	26.9%	Non applicabile	MEDAS	Alto vs basso	6	Incidenza di Fibrillazione atriale
Martínez-González	2014	RCT	Spagna	Individui senza fibrillazione atriale	6705	MeDiet + EVO: 66.9±6.2; MeDiet + Frutta a guscio: 66.6±6.1; Controllo: 67.4±6.3	57.7%	4.7 anni (intervallo interquartile. 2.8–5.8 anni)	MedDiet+EVOO	Dieta di ipolipidica	-	Incidenza di Fibrillazione atriale
Martínez-González	2014	RCT	Spagna	Individui senza	6705	MeDiet + EVO: 66.9±6.2;	57.7%	4.7 anni (interv	MedDiet+ Frutta secca	Dieta di ipolipidica	-	Incidenza di Fibrillazione atriale

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
				fibrillazione atriale		MeDiet + Frutta a guscio: 66.6±6.1; Controllo: 67.4±6.3		allo interquartile. 2.8–5.8 anni)				
Larsson	2016	coorte	Svezia	Popolazione sana	33966	età media 59.3 anni	0%	13 anni (1998-2010)	Punteggio modificato della dieta mediterranea (0-8)	Aderenza da moderata ad alta a una dieta mediterranea modificata (punteggio 4-8) vs bassa (punteggio 0-3)	7	Incidenza di Insufficienza cardiaca
Larsson	2016	coorte	Svezia	Popolazione sana	30713	età media 60.9 anni	100%	13 anni (1998-2010)	Punteggio modificato della dieta mediterranea (0-8)	Aderenza da moderata ad alta a una dieta mediterranea modificata (punteggio 4-8) vs bassa (punteggio 0-3)	7	Incidenza di Insufficienza cardiaca
Forza	2021	coorte	Paesi Bassi	Uomini senza CVD	9316	Uomini: 48-83 anni	0	15 anni	Punteggio della dieta mediterranea modificata (mMDS)	Aumento di un punto	5	Incidenza di Insufficienza cardiaca
Forza	2021	coorte	Paesi Bassi	Donne senza CVD	27645	Donne: 49-70 anni	100	15 anni	Punteggio della dieta mediterrane	Aumento di un punto	5	Incidenza di Insufficienza cardiaca

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
									a modificata (mMDS)			
Tektonidis	2015	coorte	Svezia	Donne sane	32921	48-83 anni	100%	10 anni	Punteggio della dieta mediterranea modificata (mMED)	Aumento di un punto	11	Incidenza di Insufficienza cardiaca
Tektonidis	2015	coorte	Svezia	Donne sane	32921	48-83 anni	100%	10 anni	Punteggio della dieta mediterranea modificata (mMED)	Aumento di un punto	11	Incidenza di Malattie cerebrovascolari: ictus, TIA
Tektonidis	2016	coorte	Svezia	Uomini sani	37308	45-79 anni	0	10.9 anni	Punteggio della Dieta Mediterranea Modificata (mMED) (0-8)	Aumento di due punti	11	Incidenza di Insufficienza cardiaca
Wirth	2016	coorte	Germania	Popolazione generale	24008	50 anni ± 8.8	61.6	8.2	Punteggio della dieta mediterranea tradizionale (tMDS) (0-9 punti)	Aumento in due punti	9	Incidenza di Insufficienza cardiaca
Papadaki	2017	RCT	Spagna	Persone ad alto rischio CVD	7403	MedDiet+ EVOO 67.0 ± 6.2; 66.7 ± 6.1;	MedDiet+ EVOO 58.7%; Controlli 59.8%	4.8 anni	MedDiet+EVOO	Dieta di ipolipidica	13	Incidenza di Insufficienza cardiaca

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
						Controlli 67.3 ± 6.3						
Papadaki	2017	RCT	Spagna	Partecipante libero da cvd	7403	MedDiet+ frutta secca 66.7 ± 6.1; Controlli 67.3 ± 6.3	MedDiet+ frutta secca 54%; Controlli 59.8%	4.8 anni	MedDiet+ Frutta secca	Dieta ipolipidica	13	Incidenza di Insufficienza cardiaca
Hlaing-Hlaing	2021	coorte	Australia	Popolazione sana	5350	Indagine 2001 come età di riferimento: 50-55 anni	100%	15 anni	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	Alta vs bassa aderenza	5	Incidenza di Ipertensione arteriosa
Jackson	2020	coorte	Australia	Donne sane	5324	52.4 ± 1.5 anni	100%	15 anni	Punteggio della dieta mediterranea (MDS) (0-17)	Q1 (MDS≤5) come riferimento rispetto a Q4 (MDS≥8)	8	Incidenza di Ipertensione arteriosa
Núñez-Córdoba	2009	coorte	Spagna	Laureati sani, infermieri e altri adulti istruiti	9408	34 ± 9.7 anni per le donne; 39.4 ± 11.2 anni per gli uomini	61.9%	4.2 anni (intervallo 1.9–7.9)	Punteggio di 9 punti per la dieta mediterranea	Bassa aderenza (punteggio 0-2, come riferimento) vs alta (punteggio 7-9)	10	Incidenza di Ipertensione arteriosa

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
Razmpoosh	2022	coorte	Iran	adulti senza ipertensione	2706	37.9 ± 12.5	52.4%	7.4 anni (Q1 4.6 e Q3 9.0 anni)	Punteggio Dieta Mediterranea (scala 0-8)	Incremento di un punto	15	Incidenza di Ipertensione arteriosa
Álvarez-Álvarez	2019	trasversale	Spagna	Anziani con sovrappeso/ obesità e sindrome metabolica	6874	uomini 55-75 anni e donne 60-75 anni	48.5%	Non applicabile	Punteggio MedDiet a restrizione energetica (17 elementi)	Bassa vs alta aderenza a MedDiet)	10	Prevalenza di Ipertensione arteriosa
Grosso	2014	trasversale	Italia	Adulti sani	3090	51.7 ± 16.2 anni	61.3%	Non applicabile	MedDietScore (0-55 punti)	Bassa vs alta Aderenza	6	Prevalenza di Ipertensione arteriosa
Distretto di Magriplis	2020	trasversale	Grecia	Popolazione generale	3775	43.6 ± 18.7	59.20%	Non applicabile	Punteggio MedDiet (scala 0-55)	Punteggio MedDiet (≥23 rispetto a <23)	8	Prevalenza di Ipertensione arteriosa
Motamedi	2021	trasversale	Iran	Adulti senza ipertensione	10112	48.63 ± 9.57	54.86%	Non applicabile	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	Alto vs basso	8	Prevalenza di Ipertensione arteriosa
Sánchez-Taínta	2008	trasversale	Spagna	individui asintomatici ad alto rischio	3204	67.1 ± 6.2 anni	56.7	0	Punteggio di 14 punti per la dieta mediterranea	Alto vs basso	7	Prevalenza di Ipertensione arteriosa

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
Xiao	2021	trasversale	Cina	Rischi per la salute e cardiometabolici	68834	49.5 anni	62	0	Dieta Mediterranea Alternativa (aMED)	Alto vs basso	20	Prevalenza di Ipertensione arteriosa
Filippou	2023	RCT	Grecia	Adulti con pressione arteriosa normale oppure lievemente elevata	240	52.1 ± 11.9	48.3%	3 mesi	Dieta mediterranea	Dieta standard	3	Incidenza di Ipertensione arteriosa
Filippou	2023	RCT	Grecia	Adulti con pressione arteriosa normale oppure lievemente elevata	240	52.1 ± 11.9	48.3%	3 mesi	Dieta mediterranea	Gruppo con restrizione del sale (SRG)	3	Incidenza di Ipertensione arteriosa
Filippou	2023	RCT	Grecia	Adulti con pressione arteriosa normale oppure lievemente elevata	240	52.1 ± 11.9	48.3%	3 mesi	Dieta mediterranea	Approcci dietetici per fermare l'ipertensione	3	Incidenza di Ipertensione arteriosa
Ahmad	2018	coorte	USA	Donne inizialmente sane	25994	54.7 ± 7.1 anni	100%	12 anni	Punteggio di aderenza alla dieta mediterranea (0-9)	Aderenza alta (Punteggio ≥6) vs bassa (Punteggio 0-3) (il gruppo più	3	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
										basso come riferimento)		
Alvarez-Alvarez	2018	coorte	Spagna	Popolazione in buona salute (laureati)	19536	37.4 (12.1) anni	61.5%	10.4 anni (mediana)	Punteggio della dieta mediterranea (MDS)	Incremento di due punti	18	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)
Chen	2022	coorte	Stati Uniti	Popolazione sana	10293	18-74 anni/Tercile 1: 37.6±0.4; T2: 39.2±0.5; T3: 42.1±0.4	Non specificato	6 anni (media)	Dieta Mediterranea Alternativa (aMED)	Alto vs basso	13	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)
Critselis	2021	coorte	Grecia	Adulti sani	2020	45.2 ± 14	50.2%	10 anni	MedDietScore (scala 0-55)	Alto vs basso	9	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)
Damigou	2023	coorte	Grecia	Sani	3042	45 ± 12 (nel 2002)	50.3%	20 anni	MedDietScore (scala 0-55)	Alto vs basso	8	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)
Eguaras	2015	coorte	Spagna	Popolazione sana	19065	Media 38.4 anni	60.5%	10.9 anni	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	Incremento di due punti	9	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)
Filippatos	2016	coorte	Grecia	Persone senza CVD	1875	Uomini: 46 ± 13 anni. intervallo	48.9%	10 anni	MedDietScore (intervallo 0-55)	Incremento di un punto	9	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
						18-87 anni; Donne: 45 ± 13 anni. gamma 18-89 anni						
Freisling	2020	coorte	Multinazionali (EPIC-INterAct)	Volontari sani	291778	43-58 anni (al basale. per lo più adulti di mezza età)	63.9%	Mediana 101 anni (IQR 9.8–12.3)	Punteggio relativo della dieta mediterranea modificato (mrMDS) (0-18 punti)	Incremento di tre punti	7	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)
George	2022	coorte	Grecia	Adulti sani	447	Non specificato	Non specificato	10 anni	MedDietScore (0-55) di Panagiotakos	Incremento di un punto	9	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)
Georgoulis	2024	coorte	Grecia	Adulti sani	1988	45 ± 14 anni	Rapporto uomo-donna: 1.014	20 anni	MedDietScore (0-55)	Alto vs basso	12	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)
Hoevenaar-Blom	2012	coorte	Paesi Bassi	Uomini e donne esenti da CVD	34708	L'età media al basale era di 43 anni per gli uomini. 42 anni	74.7% (10537 MORGEN. 15407 PROSPETTO)	10-15 anni (media 11.8 anni)	Punteggio modificato della dieta mediterranea (0-9)	Incremento di due punti	7	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
						per le donne (MORGEN) e 58 anni per le donne (PROSPECT)						
Hoevenaar-Blom	2014	coorte	Paesi Bassi	Popolazione generale indenne da CVD	3417 persone per le analisi sulle CVD composite e 3357 persone per le analisi sulle CVD fatali	Media 45 anni (basale)	51%	media 12 anni	Punteggio della dieta mediterranea (MDS) 0-9	Alto vs basso	6	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)
Jackson	2020	coorte	Australia	Donne sane	5324	52.4 ± 1.5 anni	100%	15 anni	Punteggio della dieta mediterranea (MDS) (0-17)	Alto vs basso	8	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)
Kastorini	2016	coorte	Grecia	Uomini e donne esenti da CVD al basale	3042	45.7 ± 13.6 anni	49.8%	10 anni (tempo medio di follow-up	MedDietScore (0-55), PCA	ogni 10% di aumento del MedDietScore	7	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
								8.41 anni)				
Kouvari	2019	coorte	Grecia	Popolazione indenne da CVD	3042	Uomini 46 ± 13. Donne 45 ± 14	50%	10 anni	MedDietScore (0-55)	Alto vs basso	7	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)
Kouvari	2019	coorte	Grecia	Popolazione indenne da CVD	3042	Uomini 46 ± 13. Donne 45 ± 14	50%	10 anni	MedDietScore (0-55)	Alto vs basso	7	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)
Martínez-González	2011	coorte	Spagna	Popolazione sana	13609	38 anni (media)	60%	4.9 anni	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	Incremento di due punti	11	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)
Panagiotakos	2015	coorte	Grecia	Popolazione apparentemente sana	2020	45 ± 14	50%	10 anni	Punteggio di 55 punti per la dieta mediterranea	MedDietScore (per 1/55 unità)	11	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)
Panagiotakos	2015	coorte	Grecia	Popolazione apparentemente sana	2583	45 ± 14	50%	10 anni	Punteggio di 55 punti per la dieta mediterranea	MedDietScore (per unità)	13	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)
Panagiotakos	2008	coorte	Grecia	Popolazione apparentemente sana	2101	45 ± 14	50%	5 anni	Punteggio di 55 punti per la dieta mediterranea	MedDietScore (per unità)	12	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
Schröder	2014	coorte	Spagna	Persone senza CVD al basale	7447	Età media: 67 anni	Non specificato	4.8 anni	Punteggio di 14 punti di aderenza alla dieta mediterranea	Aumento di due punti	9	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)
Shan	2020	coorte	Stati Uniti	Individui inizialmente sani	165794	Età media basale: 50.2 anni (NHS). 36.1 anni (NHS II). 53.2 anni (HPFS)	NHS: 100% donne. NHS II: 100% donne. HPFS: 0% donne	32 anni	Punteggio alternativo della dieta mediterranea (AMED)	Aumento di un quartile	10	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)
Tognon	2014	coorte	Danimarca	Popolazione generale	1849	40-60 anni	51.30%	14 anni	Punteggio della dieta mediterranea (MDS)	Aumento di un punto	5	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)
Tong	2016	coorte	Regno Unito	Popolazione generale	23902	Media 40-79 anni	56	12.2 (incidenza CVD). 17.0 (mortalità)	tMDS (0-18)	Per aumento SD	5	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)
Vlismas	2010	coorte	Grecia	Popolazione generale	3042	18 anni al reclutamento	50.2% al momento dell'assunzione	5	MedDietScore (0-55 punti)	Aumento di un punto	10	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
Agnoli	2011	coorte	Italia	Popolazione sana	40681	uomini 35-64 anni e donne 35-74 anni	68.4%	7.89 anni	Indice Italo-Mediterraneo	Alto vs basso	5	Incidenza di Malattie cerebrovascolari: ictus, TIA
Bonaccio	2017	coorte	Italia	Popolazione senza CVD	18991	≥35 anni	Non specificato	Mediana 4.3 anni	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	Aumento di due punti	12	Incidenza di Malattie cerebrovascolari: ictus, TIA
El-Hajj	2021	Caso controllo	Libano	Pazienti ricoverati in ospedale con ictus o TIA, i pazienti di controllo erano pazienti ospedalizzati con diagnosi non correlata a ictus o TIA	650	63.3 ± 16.5	59.2%	Non applicabile	Punteggio di 14 punti per la dieta mediterranea	Alto vs basso	28	Incidenza di Malattie cerebrovascolari: ictus, TIA
Fungo	2009	coorte	USA	Studio sulla salute degli infermieri (donne)	76522		100.0%	20 anni	aMED	Alto vs basso	10	Incidenza di Malattie cerebrovascolari: ictus, TIA

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
Galbete	2018	coorte	Germania	Popolazione sana	23485	49.8 anni (DS: 8.9)	61.1%	10.6 anni	MedPyramid punteggio 0-15 punti	Incremento di un punto	11	Incidenza di Malattie cerebrovascolari: ictus, TIA
Giardiniere	2011	coorte	Stati Uniti	Popolazione urbana multietnica sana	2568	68.6 ± 10.3 anni	64%	Media 9 anni	Punteggio dieta mediterranea (MeDi) (0-9)	Aumento di 1 punto	11	Incidenza di Malattie cerebrovascolari: ictus, TIA
Georgousopoulou	2014	Caso controllo	Grecia	Sindrome coronarica acuta (ACS), primo ictus ischemico e controlli	1000	Pazienti con SCA e controlli: 60 ± 12 anni. Pazienti con ictus: 77 ± 9 anni. Corsa controllata: 73 ± 9 anni	ACS 16.8%; Corsa 44.4%	Non applicabile	MedDietScore (0-55)	MedDietScore (per 1/55 unità)	10	Incidenza di Malattie cerebrovascolari: ictus, TIA
González-Padilla	2022	coorte	Svezia	Uomini e donne sani	25840	Età media 57 anni	42.6%	19.5 anni	Punteggio della dieta mediterranea modificata (mMDS) (0-10 punti)	Aumento per punto	10	Incidenza di Malattie cerebrovascolari: ictus, TIA

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
Hoevenaar-Blom	2012	coorte	Paesi Bassi	Uomini e donne esenti da CVD	34708	43 anni	74.7% (10537 MORGEN. 15407 PROSPETTO)	10-15 anni (media 11.8 anni)	Punteggio modificato della dieta mediterranea (0-9)	Incremento di due punti	7	Incidenza di Malattie cerebrovascolari: ictus, TIA
Kastorini	2011	Caso-controllo	Grecia	Sani	1000	77 ± 9 (corsa). 73 ± 9 (controllo)	44.4% in entrambi i gruppi	Non applicabile	MedDietScore (0-55)	Aumento di 1 unità su 55 del MedDietScore	11	Incidenza di Malattie cerebrovascolari: ictus, TIA
Kastorini	2012	Caso-controllo	Grecia	Sani	500	77 ± 9 anni	44.4%	Non applicabile	MedDietScore (0-55)	Aumento di 1 unità su 55 del MedDietScore	7	Incidenza di Malattie cerebrovascolari: ictus, TIA
Kastorini	2012	Caso-controllo	Grecia	Sani	500	77 ± 9 anni	44.4%	Non applicabile	MedDietScore (0-55)	Aumento di 1 unità su 55 del MedDietScore	7	Incidenza di Malattie cerebrovascolari: ictus, TIA
Livingstone	2021	coorte	Regno Unito	Popolazione generale	77004	56.2 ± 7.8 al momento dell'assunzione	54.5%	7.9 anni (600193 anni-persona)	Punteggio della dieta mediterranea (MDS) 0-9	Incremento di un punto	10	Incidenza di Malattie cerebrovascolari: ictus, TIA
Misirli	2012	coorte	Grecia	Popolazione sana	23601	Adulti	59.2%	10.6 anni (da 10	Punteggio dieta	Incremento di due punti	9	Incidenza di Malattie cerebrovasc

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
								giorni a 15.8 anni)	mediterranea (0-9)			olari: ictus, TIA
Paterson	2018	coorte	Regno Unito	Popolazione sana	23232	Uomini 59.5 ± 9.3; Donne 58.8 ± 9.3	54.5%	Media 17.0 ± 4.6 anni	Punteggio dieta mediterranea (MDS)	Alto vs basso	15	Incidenza di Malattie cerebrovasc olari: ictus, TIA
Shan	2020	coorte	Stati Uniti	Individui inizialmente sani	165794	Età media basale: 50.2 anni (NHS). 36.1 anni (NHS II). 53.2 anni (HPFS)	NHS: 100% donne. NHS II: 100% donne. HPFS: 0% donne	32 anni	Punteggio alternativo della dieta mediterranea (AMED)	Aumento di un quartile	10	Incidenza di Malattie cerebrovasc olari: ictus, TIA
Tognon	2014	coorte	Danimarca	Popolazione generale	1849	40-60 anni	51.30%	14 anni	Punteggio della dieta mediterranea (MDS)	Aumento di un punto	5	Incidenza di Malattie cerebrovasc olari: ictus, TIA
Tong	2016	coorte	Regno Unito	Popolazione generale	23902	Media 40-79 anni	56	12.2 (incidenza CVD). 17.0 (mortalità)	tMDS (0-18)	Per aumento SD	5	Incidenza di Malattie cerebrovasc olari: ictus, TIA

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
Tsivgoulis	2015	coorte	Stati Uniti	Popolazione generale	20197	65 ± 9	56%	6.5	Punteggio MeD (0-9 punti)	Alto vs basso	18	Incidenza di Malattie cerebrovascolari: ictus, TIA
Estruch	2018	RCT	Spagna	Alto rischio CVD	7447	55-80 anni (media: 67 anni)	57%	Mediana 4.8 anni	MedDiet+EVOO	Dieta ipolipidica	13	Incidenza di Malattie cerebrovascolari: ictus, TIA
Estruch	2018	RCT	Spagna	Alto rischio CVD	7447	55-80 anni (media: 67 anni)	57%	Mediana 4.8 anni	MedDiet+NOCI	Dieta ipolipidica	13	Incidenza di Malattie cerebrovascolari: ictus, TIA
Amato	2020	Caso-controllo	Italia	Malattia coronarica (CHD) ricoverata per CABG programmato e controlli	333 (178 CHD e 155 controlli)	62.3 ± 7.6 anni	7%	Non applicabile	Punteggio della dieta mediterranea (MDS)	Aumento di una deviazione standard	6	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio
Bonaccio	2017	coorte	Italia	Indenni da CVD	18991	≥35 anni	Non specificato	Mediana 4.3 anni (quartile inferiore-superi	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	Incremento di due punti	12	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
								ore: 3.5-5.4; 82718 anni-persona)				
Buckland	2009	coorte	Spagna	Volontari sani	41078	49.3 ± 8	62.4%	10.4 anni (media)	Punteggio relativo della dieta mediterranea (rMED) (scala 0-18)	Aumento di un punto	11	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio
Dilis	2012	coorte	Grecia	Volontari sani	23929	20-86 anni al basale	59.3%	Mediana 10 anni (intervallo compreso tra 1 mese e 15.8 anni)	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	Aumento di due punti	9	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio
Fungo	2009	coorte	USA	Studio sulla salute degli infermieri (donne)	76522		100.0%	20 anni	aMED	Alto vs basso	10	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile,

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
												infarto acuto del miocardio
Galbete	2018	coorte	Germania	Popolazione sana	23485	49.8 anni (DS: 8.9)	61.1%	10.6 anni	MedPyramid punteggio 0-15 punti	Aumento di un punto	11	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio
Giardiniere	2011	coorte	Stati Uniti	Popolazione urbana multietnica sana	2568	68.6 ± 10.3 anni	64%	Media 9 anni	Punteggio dieta mediterranea (MeDi) (0-9)	Aumento di un punto	11	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio
Georgousopoulou	2014	Caso-controllo	Grecia	ACS, primo ictus ischemico e controlli sani	1000	Pazienti con SCA e controlli: 60 ± 12 anni. Pazienti con ictus: 77 ± 9 anni. Corsa controllata: 73 ± 9 anni	ACS 16.8%; Corsa 44.4%	Non applicabile	MedDietScore (0-55)	MedDietScore (per 1/55 unità)	10	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
Guallar-Castillón	2012	coorte	Spagna	Uomini e donne senza CVD al basale	40757	29-69 anni	Non specificato	11 anni (mediana)	Modello mediterraneo evoluto (662 alimenti classificati in 33 gruppi diversi; consumo frequente di alimenti a base vegetale e olio d'oliva)	Alto vs basso	6	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio
Hlaing-Hlaing	2021	coorte	Australia	Popolazione sana	5350 (S4: 4347; S8: 3905)	Indagine 2001 come età di riferimento: 50-55 anni	100%	15 anni	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	Alto vs basso	5	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio
Hoevenaar-Blom	2012	coorte	Paesi Bassi	Uomini e donne esenti da CVD	34708	L'età media al basale era di 43 anni per gli uomini. 42 anni per le donne (MORGE	74.7% (10537 MORGEN. 15407 PROSPETTO)	10-15 anni (media 11.8 anni)	Punteggio modificato della dieta mediterranea (0-9)	Aumento di due punti	7	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
						N) e 58 anni per le donne (PROSPECT)						
Hoşcan	2015	coorte	Turchia	Persone sane	900	Media 43 (M) e 42 (F) anni	52%	5.1 anni	Punteggio Dieta Mediterranea (scala 0-8)	Alto vs basso	4	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio
Hoşcan	2015	coorte	Turchia	Persone sane	900	Media 43 (M) e 42 (F) anni	52%	5.1 anni	Punteggio Dieta Mediterranea (scala 0-8)	Alto vs basso	4	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio
Kastorini	2011	Caso-controllo	Grecia	Persone sane	1000	60 ± 12 (ACS). 60 ± 12 (controlli)	16.8% in entrambi i gruppi	Non applicabile	MedDietScore (0-55)	Aumento di 1 unità su 55 del MedDietScore	11	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio
Katsarou	2014	Caso-controllo	Grecia	ACS, primo ictus ischemico e controlli sani	500	Pazienti: 60 ± 11 anni. Controlli:	22% pazienti. 22.4% controlli	Non applicabile	MedDietScore (0-55)	Alto vs basso	5	Incidenza di Malattie coronariche: angina

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
						60 ± 8.6 anni						instabile, infarto acuto del miocardio
Livingstone	2021	coorte	Regno Unito	Popolazione generale	77004	56.2 ± 7.8 al momento dell'assunzione	54.5%	7.9 anni (600193 anni-persona)	Punteggio della dieta mediterranea (MDS) 0-9	Aumento di un punto	10	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio
Martínez-González	2011	coorte	Spagna	Popolazione sana	13609	38 anni (media)	60%	4.9 anni	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	Aumento di due punti	11	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio
Panagiotakos	2002	Caso-controllo	Grecia	Pazienti ospedalizzati per primo evento di malattia coronarica (CHD) e controlli sani	1926 (848 pazienti cardiaci selezionati casualmente e 1078 soggetti liberi da malattie cardiovascolari)	CHD: maschi 59.0 ±10 e femmine 65.3 ± 9 anni; Controlli: maschi 58.0 ± 10 e femmine	22.7% (190 con CHD. 248 controlli femmina)	Non applicabile	Punteggio di 55 punti per la dieta mediterranea	Alto vs basso	10	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
						64.8 ± 9 anni						
Panagiotakos	2002	Caso-controllo	Grecia	Pazienti ospedalizzati per primo evento di malattia coronarica (CHD) e controlli sani	661 pazienti e 661 controlli	Pazienti: Uomini 56.4 ± 3 e Donne 65.3 ± 2; Comandi: Uomini 55.8 ± 21 e Donne 66.2 ± 3	19% pazienti e 19% controlli	Non applicabile	Punteggio della dieta mediterranea secondo 8 componenti	Alto vs basso	8	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio
Panagiotakos	2005	Caso-controllo	Grecia	Pazienti con il loro primo evento di malattia coronarica e frequenza abbinata (per età-sesso) ai controlli senza malattia cardiovascolare	848 pazienti e 1078 controlli	Pazienti: 59 ± 10 uomini e 65 ± 9 donne; Comandi 59 ± 10 uomini e 65 ± 10 donne	Pazienti: 148; Controlli 216	Non applicabile	Punteggio di 55 punti per la dieta mediterranea	Aumento di 10 unità	4	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio
Pitsavos	2003	caso-controllo	Grecia	Popolazione generale	1926 (848 casi+1078 controlli)	Casi maschi: 59.0 ± 10 anni. Casi	23.0%	Non applicabile	adozione della dieta mediterranea vs no	Alto vs basso	6	Incidenza di Malattie coronariche: angina

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
						femmine: 65.3 ± 9 anni; Controlli: maschi 58.0 ± 10 anni. femmine 64.8 ± 9 anni						instabile, infarto acuto del miocardio
Scarano	2019	caso-controllo	Italia, Scozia, Cina	Popolazione generale	1478 (739 pazienti con controlli sani STEMI+739)	60.6 ± 11.9 (STEMI); 60.7± 11.8 (controllo)	Non specificato	0	Punteggio FAMI Dieta Mediterranea	Alto vs basso	5	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio
Shan	2020	coorte	Stati Uniti	Individui inizialmente sani	165794	Età media basale: 50.2 anni (NHS). 36.1 anni (NHS II). 53.2 anni (HPFS)	NHS: 100% donne. NHS II: 100% donne. HPFS: 0% donne	32 anni	Punteggio alternativo della dieta mediterranea (AMED)	Aumento di un quartile	10	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio
Tektonidis	2015	coorte	Svezia	Donne sane	32921	48-83 anni	100%	10 anni	Punteggio della dieta mediterranea modificata (mMED)	Aumento di un punto	11	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile,

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
												infarto acuto del miocardio
Tognon	2014	coorte	Danimarca	Popolazione generale	1849	40-60 anni	51.30%	14 anni	Punteggio della dieta mediterranea (MDS)	Aumento di un punto	5	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio
Tong	2016	coorte	Regno Unito	Popolazione generale	23902	Media 40-79 anni	56	12.2 (incidenza CVD). 17.0 (mortalità)	tMDS (0-18)	Per aumento SD	5	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio
Turati	2015	caso-controllo	Italia	Infarto miocardico acuto e controlli sani	760	61 (19-79)	23.70%	0	MDS (0-9 punti)	Aumento di un punto	12	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio
Estruch	2018	RCT	Spagna	Alto rischio CVD	7447	55-80 anni (media: 67 anni)	57%	Mediana 4.8 anni	MedDiet+EVOO	Dieta ipolipidica	-	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
Estruch	2018	RCT	Spagna	Alto rischio CVD	7447	55-80 anni (media: 67 anni)	57%	Mediana 4.8 anni	MedDiet+NOCI	Dieta ipolipidica	-	Incidenza di Malattie coronariche: angina instabile, infarto acuto del miocardio
Ahmad	2023	coorte	USA	Donne inizialmente sane	25315	45 anni e oltre	100%	media di 24.7 (DS: 4.8) anni	Punteggio di aderenza alla dieta mediterranea (0-9)	Alto vs basso	7	Mortalità per cause cardiovascolari
Aigner	2018	coorte	USA	Popolazione multietnica	172043	45-75 anni	53%	media di 17.6 anni	Punteggio alternativo della dieta mediterranea (aMED)	Alto vs basso	14	Mortalità per cause cardiovascolari
Awhalen	2017	coorte	Stati Uniti	Adulti sani	21423	Primo quintile 64.3 ± 9.5 anni. quinto quintile 65.3 ± 8.9 anni	Primo quintile 56%. quinto quintile 55.6%	11 anni (mediana: 6.25 anni)	Punteggio della dieta mediterranea (11 componenti), da 11 a 57	Alto vs basso	8	Mortalità per cause cardiovascolari
Buckland	2011	coorte	Spagna	Volontari sani	40622	49.3 ± 8	62.3%	13.4 anni (media)	Punteggio relativo della dieta mediterrane	Aumento di due punti	7	Mortalità per cause cardiovascolari

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
									a (rMED) (scala 0-18)			
Dilis	2012	coorte	Grecia	Volontari sani	23929	20-86 anni al basale	59.3%	Mediana 10 anni (intervallo compreso tra 1 mese e 15.8 anni)	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	Aumento di due punti	9	Mortalità per cause cardiovascolari
Giardiniere	2011	coorte	Stati Uniti	Popolazione urbana multietnica sana	2568	68.6 ± 10.3 anni	64%	Media 9 anni	Punteggio dieta mediterranea (MeDi) (0-9)	Aumento di 1 punto	11	Mortalità per cause cardiovascolari
Harmon (maschile)	2015	coorte	Stati Uniti	Popolazione sana	70170	45-75 anni al momento del reclutamento/Al momento del questionario: Quintile 1: 58.5 ±	0.0%	13-18 anni	Punteggio Dieta Mediterranea Alternativa (aMed) (0-9)	Alto vs basso	10	Mortalità per cause cardiovascolari

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
						8.8; Quintile 5: 59.6 ± 8.8						
Harmon (donne)	2015	coorte	Stati Uniti	Popolazione sana	86634	45-75 anni al momento del reclutamento/Al momento del questionario: Quintile 1: 58.5 ± 8.8; Quintile 5: 59.6 ± 8.8	55.3%	13-18 anni	Punteggio Dieta Mediterranea Alternativa (aMed) (0-9)	Alto vs basso	10	Mortalità per cause cardiovascolari
Hashemiano	2019	coorte	Iran	Popolazione sana	42373	52.1 ± 8.9	57.7%	10.6 anni (9.7-11.4)	Punteggio Dieta Mediterranea Alternativa (aMed) (0-9)	Alto vs basso	12	Mortalità per cause cardiovascolari
Hodge	2018	coorte	Australia	Popolazione sana	39532	40-69 anni al basale	58.9%	Media 19 anni	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	Alto vs basso	6	Mortalità per cause cardiovascolari
Hodge	2018	coorte	Australia	Popolazione sana	39532	40-69 anni al basale	58.9%	Media 19 anni	Punteggio dieta	Alto vs basso	6	Mortalità per cause

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
									mediterranea (0-9)			cardiovascolari
Hodge	2018	coorte	Australia	Popolazione sana	39532	40-69 anni al basale	58.9%	Media 19 anni	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	Alto vs basso	6	Mortalità per cause cardiovascolari
Hodge	2018	coorte	Australia	Popolazione sana	39532	40-69 anni al basale	58.9%	Media 19 anni	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	Alto vs basso	6	Mortalità per cause cardiovascolari
Hodge	2011	coorte	Australia	Popolazione sana	40470	Età compresa tra 27 e 75 anni al basale	60.2%	Media 12.3 anni	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	Aumento di un punto	12	Mortalità per cause cardiovascolari
Hodge	2011	coorte	Australia	Popolazione sana	40470	Età compresa tra 27 e 75 anni al basale	68.3%	Media 12.3 anni	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	Aumento di un punto	12	Mortalità per cause cardiovascolari
Hoevenaar-Blom	2012	coorte	Paesi Bassi	Uomini e donne esenti da CVD	34708	L'età media al basale era di 43 anni per gli uomini. 42 anni per le donne (MORGE	74.7% (10537 MORGEN. 15407 PROSPETTO)	10-15 anni (media 11.8 anni)	Punteggio modificato della dieta mediterranea (0-9)	Aumento di due punti	7	Mortalità per cause cardiovascolari

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
						N) e 58 anni per le donne (PROSPECT)						
Hoevenaar-Blom	2014	coorte	Paesi Bassi	Popolazione generale indenne da CVD	3417 persone per le analisi sulle CVD composite e 3357 persone per le analisi sulle CVD fatali	Media 45 anni (basale)	51%	media 12 anni	Punteggio della dieta mediterranea (MDS) 0-9	Alto vs basso	6	Mortalità per cause cardiovascolari
Livingstone	2021	coorte	Regno Unito	Popolazione generale	77004	56.2 ± 7.8 al momento dell'assunzione	54.5%	7.9 anni (600193 anni-persona)	Punteggio della dieta mediterranea (MDS) 0-9	Aumento di un punto	10	Mortalità per cause cardiovascolari
Menotti	2012	coorte	Italia	Uomini di età compresa tra 45 e 64 anni	1139	54.5 ± 5.0	0	40 anni	Indice di adeguatezza del Mediterraneo (MAI)	1 unità di lnMAI	7	Mortalità per cause cardiovascolari
Menotti	2018	coorte	Italia	Uomini di età compresa	1214	45-64 anni	0	40 anni	Indice di adeguatezza mediterrane	Alto vs basso	6	Mortalità per cause cardiovascolari

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
				tra 45 e 64 anni					o (punteggio MAI)			
Misirli	2012	coorte	Grecia	Popolazione sana	23601	Adulti	59.2%	10.6 anni (da 10 giorni a 15.8 anni)	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	Aumento di due punti	9	Mortalità per cause cardiovascolari
Mitrou	2007	coorte	Stati Uniti	Uomini sani	214284	50-71 anni	0.0%	5 anni	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	Alto vs basso	11	Mortalità per cause cardiovascolari
Mitrou	2007	coorte	Stati Uniti	Donne sane	166012	50-71 anni	100.0%	5 anni	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	Alto vs basso	11	Mortalità per cause cardiovascolari
Mohammadifard	2017	coorte	Iran	Adulti sani	4834	≥35 anni	Non specificato	108 mesi (IQR 105-109)	Dieta mediterranea utilizzando l'analisi di fabbrica	Per aumento SD	14	Mortalità per cause cardiovascolari
Neelakantan	2018	coorte	Singapore	Adulti sani	57078	Q 1: 57.3 ± 8.1; Q5: 54.9 ± 7.5; 45-74 anni	Quintile 1: 53.6%; Quintile 5: 57.4%	17 anni (media)	Punteggio alternativo della dieta mediterranea (aMED) 0-9	Alto vs basso	12	Mortalità per cause cardiovascolari
Sjögren	2010	coorte	Svezia	Popolazione generale	924	71 ± 1 anni	N/A	10.2	Punteggio Dieta	Per aumento SD	11	Mortalità per cause

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
									Mediterranea (0-8)			cardiovascolari
Stefler	2017	coorte	Europa orientale	Popolazione generale	19333	57±7 anni	55%	7 anni	Punteggio della dieta mediterranea (MDS)	Per aumento SD	10	Mortalità per cause cardiovascolari
Tektonidis	2016	coorte	Svezia	Uomini sani	37308	45-79 anni	0	10.9 anni	Punteggio della Dieta Mediterranea Modificata (mMED) (0-8)	Aumento di due punti	11	Mortalità per cause cardiovascolari
Tognon	2014	coorte	Danimarca	Popolazione generale	1849	40-60 anni	51.30%	14 anni	Punteggio della dieta mediterranea (MDS)	Aumento di un punto	5	Mortalità per cause cardiovascolari
Tong	2016	coorte	Regno Unito	Popolazione generale	23902	Media 40-79 anni	56	12.2 (incidenza CVD). 17.0 (mortalità)	tMDS (0-18)	Per aumento SD	5	Mortalità per cause cardiovascolari
Vormund	2015	coorte	Svizzera	Popolazione generale	17861	45.2 ± 13.6	51.5	21.4 anni	MDS (0-9 punti)	Aumento di un punto	8	Mortalità per cause cardiovascolari
Estruch	2018	RCT	Spagna	Adulti liberi da CVD al momento	7447	55-80 anni	57%	Mediana 4.8 anni	MedDiet+EVOO	Dieta ipolipidica	13	Mortalità per cause

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
				dell'iscrizione		(media: 67 anni)						cardiovascolari
Estruch	2018	RCT	Spagna	Adulti liberi da CVD al momento dell'iscrizione	7447	55-80 anni (media: 67 anni)	57%	Mediana 4.8 anni	MedDiet+NOCI	Dieta ipolipidica	13	Mortalità per cause cardiovascolari
Shikany	2021	coorte	Stati Uniti	Popolazione generale	21069	68.6 ± 8.9 anni	55%	9.8	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	Alto vs basso	10	Morte improvvisa
Hoevenaar-Blom	2012	coorte	Paesi Bassi	Uomini e donne esenti da CVD	34708	L'età media al basale era di 43 anni per gli uomini. 42 anni per le donne (MORGEN) e 58 anni per le donne (PROSPECT)	74.7% (10537 MORGEN. 15407 PROSPETTO)	10-15 anni (media 11.8 anni)	Punteggio modificato della dieta mediterranea (0-9)	Con incrementi di due unità	7	Incidenza di Vasculopatia periferica
Panagiotakos	2015	coorte	Grecia	Popolazione apparentemente sana	2020	Gruppo di utilizzo di statine 44±14;	Gruppo senza uso di statine	8.4 anni	Punteggio di 55 punti per la dieta	Alto vs basso	7	Incidenza di Malattie cardiovascolari (totale)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esito
						Gruppo per l'uso di statine 54±11	49.5%; Gruppo di utilizzo di statine 52.3%		mediterranea			

n.d.= non disponibile**; aMED=** Dieta Mediterranea Alternativa; **MDS=** punteggio dieta mediterranea; **mMED=** Punteggio della dieta mediterranea modificato; **USA=** Stati Uniti d'America

Le misure di effetto esplorate sono state, in totale, dieci: malattie cerebrovascolari, malattie cardiovascolari (totale), mortalità per cause cardiovascolari, ipertensione arteriosa, malattie coronariche, vasculopatia periferica, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, arteriopatia periferica degli arti inferiori e morte improvvisa. Sono stati identificati RCT e studi osservazionali (trasversali, caso-controllo e di coorte) analizzati usando il sistema NUTRIGRADE, come riportato in **Tabella 2.2.**

Incidenza di arteriopatia periferica degli arti inferiori

Lo studio PREDIMED (Ruiz-Canela et al., 2014), che ha coinvolto quasi 5,000 adulti ad alto rischio cardiovascolare, ha analizzato l'incidenza di arteriopatia periferica degli arti inferiori in persone ad alto rischio cardiovascolare confrontando la DM, arricchita con olio extravergine d'oliva o con frutta secca versus la dieta ipolipidica. L'analisi ha evidenziato un hazard ratio di 0.34 (95% IC 0.20-0.58) per la DM con olio extravergine d'oliva e di 0.54 (95% IC 0.30-0.58) per quella con frutta secca, indicando un effetto protettivo della DM, rispetto alla dieta ipolipidica. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come alto, per entrambe le analisi, secondo il NUTRIGRADE.

Uno studio di coorte, che ha incluso 34,708 partecipanti (Hoevenaar-Blom et al., 2014), ha investigato l'incidenza di arteriopatia periferica degli arti inferiori come esito. Sono stati registrati 285 eventi durante 11.8 anni di follow-up. L'hazard ratio stimato era di 0.95 (IC al 95%: 0.88-1.03, confronto tra più alta categoria di aderenza vs la bassa categoria di aderenza alla DM), suggerendo una mancanza di associazione tra DM e l'esito di interesse, con un grado di certezza basso secondo il NUTRIGRADE.

Fibrillazione atriale

Uno studio caso-controllo, con 52 casi e 52 controlli (Neumann et al., 2022), ha esaminato la prevalenza di fibrillazione atriale come esito. L'odds ratio stimato era di 0.6552 (IC al 95%: 0.47-0.91, confronto tra più alta categoria di aderenza vs la bassa categoria di aderenza alla DM), suggerendo un'associazione tra DM e l'esito di interesse, anche se supportato da un grado di certezza basso secondo il NUTRIGRADE.

Lo studio PREDIMED (Martínez-González et al., 2011), che ha coinvolto quasi 5,000 adulti ad alto

rischio cardiovascolare, ha analizzato l'incidenza di fibrillazione atriale in persone ad alto rischio cardiovascolare confrontando la DM, arricchita con olio extravergine d'oliva o con frutta secca versus la dieta ipolipidica. L'analisi ha evidenziato un hazard ratio di 0.62 (95% IC 0.45-0.86) per la DM con olio extravergine d'oliva e di 0.86 (95% IC 0.63-1.16) per quella con frutta secca, indicando un effetto protettivo della DM rispetto alla dieta ipolipidica solo quando addizionata con olio extra-vergine d'oliva. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come alto, per entrambe le analisi, secondo il NUTRIGRADE.

Insufficienza cardiaca

Cinque studi di coorte (Larsson et al., 2016, Strengers et al., 2021, Tektonidis et al., 2015, Tektonidis et al., 2016, Wirth et al., 2016) hanno esaminato l'incidenza di insufficienza cardiaca come esito includendo 228,798 partecipanti. Durante un follow-up tra 8.2 e 13 anni sono stati registrati 8,423 eventi. Il rischio relativo stimato era di 0.953 (IC al 95%: 0.937-0.969, aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo un'associazione tra DM e l'esito di interesse, supportato da un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Lo studio PREDIMED (Papadaki et al., 2017), che ha coinvolto quasi 5,000 adulti ad alto rischio cardiovascolare, ha analizzato l'incidenza di insufficienza cardiaca in persone ad alto rischio cardiovascolare confrontando la DM, arricchita con olio extravergine d'oliva o con frutta secca versus la dieta ipolipidica. L'analisi ha evidenziato un rischio relativo di 0.74 (95% IC 0.44-1.24) per la DM con olio extravergine d'oliva e di 1.01 (95% IC 0.61-1.66) per quella con frutta secca, indicando un'assenza di un effetto protettivo della DM rispetto alla dieta ipolipidica. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come alto, per entrambe le analisi, secondo il NUTRIGRADE.

Ipertensione arteriosa

Sei studi trasversali (Álvarez-Álvarez et al., 2019, Grosso et al., 2014b, Magriplis et al., 2020, Motamedi et al., 2021, Sã¡nchez-Taã-nta et al., 2008, Xiao et al., 2021) hanno esaminato la prevalenza di ipertensione arteriosa come esito includendo 95,889 partecipanti. Sono stati registrati 18,935 eventi. L'odds ratio stimato era di 0.98 (IC al 95%: 0.97-0.995, aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo un'associazione tra DM e l'esito di interesse, supportato da un grado

di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Quattro studi di coorte (Hlaing-Hlaing et al., 2021a, Jackson et al., 2020, Núñez-Córdoba et al., 2009, Razmpoosh et al., 2022) hanno esaminato l'incidenza di ipertensione arteriosa come esito includendo 22,788 partecipanti. Durante un follow-up tra 8.2 e 13 anni sono stati registrati 4,071 eventi. Il rischio relativo stimato era di 0.97 (IC al 95%: 0.94-0.99, aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo un'associazione tra DM e l'esito di interesse, supportato da un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Uno studio di intervento (Filippou et al., 2023) che ha coinvolto 240 persone senza ipertensione oppure con elevata pressione arteriosa non in trattamento, ha analizzato l'incidenza di ipertensione arteriosa confrontando la DM versus una dieta con restrizione di sale e la dieta DASH (dieta approccio dietetico all'ipertensione) durante tre mesi di follow-up. L'analisi ha evidenziato un rischio relativo di 0.11 (95% IC 0.02-0.77) per la DM, indicando un effetto protettivo della DM rispetto alle altre diete prese in esame. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come moderato, per entrambe le analisi, secondo il NUTRIGRADE.

Malattie cardiovascolari

Ventiquattro studi di coorte (Ahmad et al., 2018, Alvarez-Alvarez et al., 2018, Chen et al., 2022, Critselis et al., 2021, Damigou et al., 2023, Eguaras et al., 2015, Filippatos et al., 2016, Freisling et al., 2020, George et al., 2022, Georgoulis et al., 2024, Hoevenaar-Blom et al., 2012, Hoevenaar-Blom et al., 2014, Jackson et al., 2020, Kastorini et al., 2016, Kouvari et al., 2019, Martínez-González et al., 2011, Panagiotakos et al., 2015b, Panagiotakos et al., 2015c, Panagiotakos et al., 2008, Schröder et al., 2014, Shan et al., 2020, Stefler et al., 2017, Tognon et al., 2014, Tong et al., 2016, Vlismas et al., 2010) hanno esaminato l'incidenza di ogni malattia cardiovascolare come esito includendo 650,960 partecipanti. Sono stati registrati 51,278 eventi totali. Il rischio relativo stimato era di 0.967 (IC al 95%: 0.956-0.978, aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo un'associazione tra DM e l'esito di interesse, supportato da un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Malattie cerebrovascolari

Diciannove studi caso-controllo e di coorte (Agnoli et al., 2011, Bonaccio et al., 2017, El-Hajj et al., 2021, Fung et al., 2009, Galbete et al., 2018a, Gardener et al., 2011, Georgousopoulou et al., 2014, González-Padilla et al., 2022, Hoevenaar-Blom et al., 2012, Kastorini et al., 2011, Kastorini et al., 2012, Livingstone et al., 2021, Misirli et al., 2012, Paterson et al., 2018, Shan et al., 2020, Tognon et al., 2014, Tong et al., 2016, Tsivgoulis et al., 2015) hanno esaminato l'incidenza di malattie cerebrovascolari come esito includendo 562,024 partecipanti. Durante un follow-up medio di 13 anni sono stati registrati 17,632 eventi. Il rischio relativo stimato era di 0.973 (IC al 95%: 0.963-0.984, aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo un'associazione tra DM e l'esito di interesse, supportato da un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Lo studio PREDIMED (Estruch et al., 2018), che ha coinvolto quasi 5,000 adulti ad alto rischio cardiovascolare, ha analizzato l'incidenza di malattie cerebrovascolari confrontando la DM, arricchita con olio extravergine d'oliva o con frutta secca, versus la dieta ipolipidica. L'analisi ha evidenziato un rischio relativo di 0.65 (95% IC 0.44-0.95) per la DM con olio extravergine d'oliva e di 0.54 (95% IC 0.35-0.82) per quella con frutta secca, indicando un effetto protettivo della DM rispetto alla dieta ipolipidica. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come alto, per entrambe le analisi, secondo il NUTRIGRADE.

Malattie coronariche

Trenta studi caso-controllo e di coorte (Amato et al., 2020, Bonaccio et al., 2017, Buckland et al., 2009, Dilis et al., 2012, Fung et al., 2009, Galbete et al., 2018a, Gardener et al., 2011, Georgoulis et al., 2024, Guallar-Castillón et al., 2012, Hlaing-Hlaing et al., 2021a, Hoevenaar-Blom et al., 2012, Hoşcan et al., 2015, Kastorini et al., 2011, Katsarou et al., 2014, Livingstone et al., 2021, Martínez-González et al., 2014, Panagiotakos et al., 2002a, Panagiotakos et al., 2005, Pitsavos et al., 2003, Scarano et al., 2019, Shan et al., 2020, Tektonidis et al., 2016, Tognon et al., 2014, Tong et al., 2016, Turati et al., 2015) hanno esaminato l'incidenza di malattie coronariche come esito, includendo 602,156 partecipanti. Durante un follow-up medio di 13 anni sono stati registrati 33,949 eventi. Il rischio relativo stimato era di 0.95 (IC al 95%: 0.94-0.96, aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo un'associazione tra DM e l'esito di interesse, supportato da un grado di certezza

moderato secondo il NUTRIGRADE.

Lo studio PREDIMED (Estruch et al., 2018), che ha coinvolto quasi 5,000 adulti ad alto rischio cardiovascolare, ha analizzato l'incidenza di malattie coronariche confrontando la DM, arricchita con olio extravergine d'oliva o con frutta secca, versus la dieta ipolipidica. L'analisi ha evidenziato un rischio relativo di 0.82 (95% IC 0.52-1.13) per la DM con olio extravergine d'oliva e di 0.76 (95% IC 0.47-1.25) per quella con frutta secca, indicando un'assenza di un effetto protettivo della DM rispetto alla dieta ipolipidica. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come alto, per entrambe le analisi, secondo il NUTRIGRADE.

Mortalità per malattie cardiovascolari e morte improvvisa

Trentuno studi caso-controllo e di coorte (Ahmad et al., 2018, Aigner et al., 2018, Awhalen et al., 2017, Buckland et al., 2011b, Dilis et al., 2012, Gardener et al., 2011, Harmon et al., 2015b, Hashemian et al., 2019b, Hodge et al., 2018, Hodge et al., 2011b, Hoevenaar-Blom et al., 2012, Hoevenaar-Blom et al., 2014, Livingstone et al., 2021, Menotti et al., 2012, Menotti and Puddu, 2018, Misirli et al., 2012, Mitrou et al., 2007, Mohammadifard et al., 2017, Motamedi et al., 2021, Sjögren et al., 2010, Stefler et al., 2017, Tektonidis et al., 2016, Tognon et al., 2014, Tong et al., 2016, Vormund et al., 2015a) hanno esaminato l'incidenza di mortalità per malattie cardiovascolari, come esito, includendo 1,408,613 partecipanti. Durante un follow-up medio di 14.9 anni sono stati registrati 63,604 eventi. Il rischio relativo stimato era di 0.97 (IC al 95%: 0.96-0.98, aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo un'associazione tra DM e l'esito di interesse, supportato da un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Lo studio PREDIMED (Estruch et al., 2018), che ha coinvolto quasi 5,000 adulti ad alto rischio cardiovascolare, ha analizzato l'incidenza di mortalità per cause cardiovascolari confrontando la DM, arricchita con olio extravergine d'oliva o con frutta secca, versus la dieta ipolipidica. L'analisi ha evidenziato un rischio relativo di 0.62 (95% IC 0.36-1.06) per la DM con olio extravergine d'oliva e di 1.02 (95% IC 0.63-1.67) per quella con frutta secca, indicando un'assenza di un effetto protettivo della DM rispetto alla dieta ipolipidica. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come alto, per entrambe le analisi, secondo il NUTRIGRADE.

Infine, uno studio di coorte (Panagiotakos et al., 2015b) che ha incluso 21,609 partecipanti ha

investigato la morte improvvisa come esito. Sono stati registrati 401 eventi durante 9.8 anni di follow-up. L'analisi ha evidenziato un rischio relativo di 0.96 (95% IC 0.91-1.01, alta versus bassa aderenza alla DM). Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come basso secondo il NUTRIGRADE.

Tabella 2.2. Valutazione degli esiti di interesse con il NUTRIGRADE

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanz
Incidenza di arteriopatia periferica degli arti inferiori in persone ad alto rischio CVD (Dieta Mediterranea arricchita con olio di oliva versus ipolipidica) (follow-up: 4.8 anni)																		
1	RCT	4983	63	HR	0.34	0.20	0.58	3	1	0.2	1	0	1	0	0	8.2	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITC
Incidenza di arteriopatia periferica degli arti inferiori in persone ad alto rischio CVD (Dieta Mediterranea arricchita con frutta secca versus Low-fat) (follow-up: 4.8 anni)																		
1	RCT	4896	71	HR	0.54	0.30	0.58	3	1	0.2	1	0	1	0	0	8.2	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITC
Incidenza di arteriopatia periferica degli arti inferiori (follow-up: 11.8 anni)																		
1	Coorte	34708	285	HR	0.95	0.88	1.03	2	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITC
Prevalenza di fibrillazione atriale																		
1	Caso-controllo	104	52	OR	0.652	0.47	0.91	2	1	0.2	1	0	1	0	0	5.2	⊕⊕⊕◯ BASSO	CRITC
Incidenza di fibrillazione atriale in persone ad alto rischio CVD (Dieta Mediterranea arricchita con olio di oliva versus Low-fat) (follow-up: 4.8 anni)																		
1	RCT	4983	161	RR	0.62	0.45	0.86	3	1	0.5	1	0	1	0	0	8.5	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITC
Incidenza di fibrillazione atriale in persone ad alto rischio CVD (Dieta Mediterranea arricchita con frutta secca versus Low-fat) (follow-up: 4.8 anni)																		
1	RCT	4896	181	RR	0.86	0.63	1.16	3	1	0.5	1	0	1	0	0	8.5	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITC
Incidenza di insufficienza cardiaca (follow-up: 8.2 anni a 13 anni)																		
5	coorte	228798	8423	RR	0.953	0.937	0.969	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITC
Incidenza di insufficienza cardiaca in persone ad alto rischio CVD (Dieta Mediterranea arricchita con olio di oliva versus Low-fat) (follow-up: 4.8 anni)																		
1	RCT	4893	61	RR	0.74	0.44	1.24	3	1	0.5	1	0	1	0	0	8.5	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITC
Incidenza di insufficienza cardiaca in persone ad alto rischio CVD (Dieta Mediterranea arricchita con frutta secca versus Low-fat) (follow-up: 4.8 anni)																		
1	RCT	4896	65	RR	1.01	0.61	1.66	3	1	0.5	1	0	1	0	0	8.5	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITC
Incidenza di ipertensione arteriosa (follow-up medio: 10.4 anni)																		
4	coorte	22788	4071	RR	0.97	0.94	0.99	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITC
Prevalenza di ipertensione arteriosa																		

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanz
6	cross-sectional	95889	18935	OR	0.98	0.97	0.995	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITO
Incidenza di ipertensione arteriosa (Dieta Mediterranea versus Standard diet, restrizione di salute o dieta approccio dietetico all'ipertensione (DASH)) (follow-up: tre mesi)																		
1	RCT	240	NA	OR	0.11	0.02	0.77	3	0	0.2	1	0	1	0	0	7.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITO
Incidenza di malattie cardiovascolari (follow-up medio: 11 anni)																		
24	coorte	650960	51278	RR	0.967	0.956	0.978	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITO
Incidenza di malattie cerebrovascolari (TIA, ictus ischemico) (follow-up medio: 13 anni)																		
19	coorte e caso-controllo	562024	17632	RR	0.973	0.963	0.984	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITO
Incidenza di malattie cerebrovascolari in persone ad alto rischio CVD (Dieta Mediterranea arricchita con olio di oliva versus Low-fat) (follow-up: 4.8 anni)																		
1	RCT	4983	107	RR	0.65	0.44	0.95	3	1	0.2	1	0	1	0	0	8.2	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITO
Incidenza di malattie cerebrovascolari in persone ad alto rischio CVD (Dieta Mediterranea arricchita con frutta secca versus Low-fat) (follow-up: 4.8 anni)																		
1	RCT	4896	90	RR	0.54	0.35	0.82	3	1	0.2	1	0	1	0	0	8.2	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITO
Incidenza di Malattie coronariche (follow-up medio: 11 anni)																		
30	coorte e caso-controllo	602156	33949	RR	0.95	0.94	0.96	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITO
Incidenza di malattie coronariche in persone ad alto rischio CVD (Dieta Mediterranea arricchita con olio di oliva versus Low-fat) (follow-up: 4.8 anni)																		
1	RCT	4983	75	RR	0.82	0.52	1.13	3	1	0.5	1	0	1	0	0	8.5	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITO
Incidenza di malattie coronariche in persone ad alto rischio CVD (Dieta Mediterranea arricchita con frutta secca versus Low-fat) (follow-up: 4.8 anni)																		
1	RCT	4896	69	RR	0.76	0.47	1.25	3	1	0.5	1	0	1	0	0	8.5	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITO
Mortalità per cause cardiovascolari (follow-up medio: 14.9 anni)																		
31	coorte e caso-controllo	1408613	63604	RR	0.97	0.96	0.98	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITO

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanz
Mortalità per malattie cardiovascolari in persone ad alto rischio CVD (Dieta Mediterranea arricchita con olio di oliva versus Low-fat) (follow-up: 4.8 anni)																		
1	RCT	4983	56	RR	0.62	0.36	1.06	3	1	0.5	1	0	1	0	0	8.5	⨁⨁⨁⨁ ALTO	CRITIC
Mortalità per malattie cardiovascolari in persone ad alto rischio CVD (Dieta Mediterranea arricchita con frutta secca versus Low-fat) (follow-up: 4.8 anni)																		
1	RCT	4896	61	RR	1.02	0.63	1.67	3	1	0.5	1	0	1	0	0	8.5	⨁⨁⨁⨁ ALTO	CRITIC
Morte improvvisa (follow-up: 9.8 anni)																		
1	coorte	21609	401	HR	0.96	0.91	1.01	2	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITIC

Rischio di bias, qualità dello studio e limitazioni dello studio (0-2 punti): 2 punti se il punteggio medio Newcastle–Ottawa per un confronto è ≥ 7 o se vengono soddisfatti altri criteri.
Precisione (0-1 punto): 1 punto se ≥ 500 eventi e il 95% CI esclude il valore nullo o se ≥ 500 eventi e il 95% CI si sovrappone al valore nullo ma esclude un beneficio o un danno importante (rischio relativo [RR] < 0,8 o > 1,2).
Eterogeneità(Mancanza di riproducibilità dei risultati) (0-1 punto): 1 punto se ≥ 10 studi, misure di eterogeneità adeguatamente riportate, nessuna eterogeneità importante riscontrata o altrimenti analisi di sottogruppo/sensibilità condotte.
Mancanza di generalizzabilità (0-1 punto): 1 punto se non ci sono differenze significative nella popolazione o nell'intervento; esito clinico rilevante.
Bias di pubblicazione (0-1 punto): 1 punto se non ci sono evidenze di bias di pubblicazione attraverso test o grafici (10 o più studi).
Bias di finanziamento (0-1 punto): 1 punto se finanziato da un'istituzione accademica o di ricerca; 0 punti se finanziato da sponsor privati come case farmaceutiche.
Dimensione dell'effetto (0-2 punti): 2 punti se RR < 0,5 o > 2,0 e il test corrispondente è statisticamente significativo (categoria più alta rispetto a quella più bassa). **Dose–risposta** (0-1 punto): 1 punto se esiste una relazione significativa lineare/non lineare dose–risposta negli studi di coorte prospettici.

Valutazione qualitativa delle prove

Nell'ambito del quesito relativo all'aderenza alla DM in associazione con incidenza e prevalenza di patologie cardiovascolari, nella popolazione generale, la letteratura è stata analizzata con l'obiettivo di valutare l'efficacia di questa dieta nel prevenire tali condizioni. Le evidenze scientifiche attualmente disponibili hanno analizzato l'associazione tra l'aderenza alla DM e il rischio di arteriopatia periferica degli arti inferiori, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca, ipertensione arteriosa, malattie cerebrovascolari, malattie coronariche ed, infine, mortalità per cause cardiovascolari ed in generale tutte le malattie cardiovascolari. Laddove presente, la supplementazione con olio extravergine di oliva ha portato a risultati migliori rispetto alla frutta secca rispetto alla dieta ipolipidica.

Il rischio di distorsione è risultato non significativo, con studi di buona qualità valutati e un rischio di distorsione non significativo, come valutato attraverso la Newcastle Ottawa Scale per gli studi osservazionali e col RoB per gli studi di intervento. Inoltre, la popolazione studiata è ben rappresentativa del contesto di interesse. Tuttavia, è stata osservata un'importante eterogeneità clinica, in particolare per quanto riguarda la definizione della DM e la durata dei follow-up, la definizione delle condizioni cardiovascolari, che ha portato a eterogeneità statistica ($I^2 \geq 50\%$) in alcuni esiti analizzati.

Analisi delle prove

L'analisi degli studi disponibili in letteratura ha evidenziato l'associazione tra l'aderenza alla DM e una riduzione del rischio di alcune patologie cardiovascolari, come menzionato prima. Questo dato è di grande rilevanza clinica e socio-economica, suggerendo che la DM possa rappresentare una strategia efficace nella prevenzione primaria di patologie ancora gravate da un alto tasso di mortalità. Tuttavia, le evidenze attuali sono limitate dall'eterogeneità delle definizioni di DM, dalla variabilità nei follow-up e dalla presenza di un solo studio RCT di alta qualità metodologica. Ulteriori ricerche sono necessarie per consolidare queste evidenze, chiarire l'efficacia della DM nei diversi contesti delle patologie cardiovascolari e identificare sottogruppi di popolazione che potrebbero trarne maggior beneficio.

Evidence to decision framework

Evidence to Decision (EtD) Framework	
Problema *Il problema è una priorità?*	**Sì**
Effetti desiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?*	**Ampi**
Effetti indesiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?*	**Piccoli**
Certezza delle prove *Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia?*	**Bassa**
Valori *Esiste un'incertezza o variabilità importante sul valore attribuito all'esito?*	**Possibile**
Bilancio degli effetti *Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il controllo?*	**Probabilmente l'intervento**
Risorse richieste *Quanto sono ingenti le risorse richieste?*	**Variabile** da una prospettiva di società, una maggiore adesione alla DM implica costi maggiori e dunque l'onere finanziario per le famiglie va considerato
Costo efficacia *La costo efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?*	**L'intervento**
Equità *Quale sarebbe l'impatto sull'equità?*	**Probabilmente maggiore**
Risorse ambientali (sostenibilità) Quale sarebbe l'impatto sull'ambiente?	**Variabile** Un'elevata aderenza alla dieta mediterranea si conferma una scelta sostenibile per quanto riguarda l'utilizzo delle risorse ambientali, rispetto alla maggioranza delle alternative, salvo quelle che includono un quantitativo di derivati animali significativamente inferiore.
Accettabilità *L'intervento è accettabile da parte degli stakeholder?*	**Sì**
Fattibilità *È fattibile l'implementazione dell'intervento?*	**Sì**

Raccomandazioni

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R2a.1	Nelle persone ad alto rischio cardiovascolare, si raccomanda la Dieta Mediterranea, arricchita con olio extravergine di oliva o con frutta secca, rispetto alla dieta ipolipidica, per diminuire l'incidenza di arteriopatia periferica degli arti inferiori	**POSITIVA FORTE**
R2a.2	Nelle persone ad alto rischio cardiovascolare, si raccomanda la Dieta Mediterranea, arricchita con olio extravergine di oliva, rispetto alla dieta ipolipidica, per diminuire l'incidenza di fibrillazione atriale	**POSITIVA FORTE**
R2a.3	Nelle persone ad alto rischio cardiovascolare, si raccomanda di non utilizzare la Dieta Mediterranea arricchita con frutta secca, rispetto alla dieta ipolipidica, al solo scopo di diminuire il rischio di fibrillazione atriale	**NEGATIVA FORTE**
R2a.4	Nelle persone ad alto rischio cardiovascolare, si raccomanda di non utilizzare la Dieta Mediterranea arricchita con frutta secca, rispetto alla dieta ipolipidica, al solo scopo di diminuire il rischio di insufficienza cardiaca	**NEGATIVA FORTE**
R2a.5	Nelle persone ad alto rischio cardiovascolare, si raccomanda la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta ipolipidica, per diminuire il rischio di malattie cerebrovascolari come TIA ed ictus ischemico	**POSITIVA FORTE**
R2a.6	Nelle persone ad alto rischio cardiovascolare, si raccomanda di non utilizzare la Dieta Mediterranea arricchita con frutta secca, rispetto alla dieta ipolipidica, al solo scopo di diminuire il rischio di malattie coronariche	**NEGATIVA FORTE**

Raccomandazioni per la ricerca

Ulteriori studi di buona qualità ed effettuati su campioni numerosi sono necessari per approfondire le conoscenze sull'utilità della DM nel ridurre il rischio di malattie cardiovascolari nella popolazione generale.

Per questo il gruppo di esperti ha formulato la seguente RACCOMANDAZIONI DI RICERCA che si auspica possa essere tenute in considerazione quali linee di indirizzo nei futuri bandi di ricerca co-finanziati da enti regolari pubblici (Ministero della Salute, Ministero della Università e Ricerca) e/o da Istituzione di ricerca private:

- Ric2a1: Qual è l'efficacia della Dieta Mediterranea, rispetto ad altre diete, nel ridurre il rischio di malattie cardiovascolari in persone senza patologie cardiovascolari?
- Ric2a2: Qual è l'efficacia della Dieta Mediterranea nel ridurre il rischio di morte improvvisa in persone senza patologie cardiovascolari?
- Ric2a3: Qual è l'efficacia della Dieta Mediterranea, rispetto ad altre diete, nel ridurre il rischio di trombosi venosa profonda in persone senza patologie cardiovascolari?

Quesito 2B. Qual è l'efficacia della DM nelle persone affette da malattie cardiovascolari?

Ricerca della letteratura

La revisione della letteratura è stata mirata a reperire tutti gli studi randomizzati controllati (RCT), studi pre-post intervento, ed osservazionali (intesi come studi di coorte; retrospettivi; caso-controllo; e trasversali) che testavano l'efficacia della Dieta Mediterranea (DM) nel ridurre il rischio di esiti negativi in persone affette da patologie cardiovascolari.

Dall'analisi della letteratura, sugli iniziali 8,898 studi considerati, sono stati individuati 19 studi (Bonaccio et al., 2019, Booth Iii et al., 2014, Cangemi et al., 2023, Chang et al., 2022, De Lorgeril et al., 1996, de Lorgeril et al., 1999, Delgado-Lista et al., 2022, Dominguez-Rodriguez et al., 2020, Kouvari et al., 2017, Levitan et al., 2013, Li et al., 2023a, Liang et al., 2022, Lopez-Garcia et al., 2014, Magnoni et al., 2020, Mayr et al., 2019, Shikany et al., 2018, Stewart et al., 2016, Trichopoulou et al., 2007, Trichopoulou et al., 2005a).

	Studi
Record reperiti	8898
Studi inclusi	19

Sintesi degli studi inclusi

Le caratteristiche descrittive dello studio incluso sono riportate in **Tabella 2.3**.

Tabella 2.3 Caratteristiche descrittive degli inclusi.

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (mesi)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Stand III	2014	coorte	Stati Uniti	Partecipanti con storia di CHD	4174	≥45 anni	Non specificato	Mediana 4.5 anni (massimo 6.9)	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	alta vs bassa aderenza	18	Incidenza di MACE (Major adverse cardiovascular events)
Cangemi	2023	coorte	Italia	CAD	503	66.8 ± 11.2 anni	29%	Mediana 22 mesi (IQR 11-37)	Questionario autosomministrato sull'aderenza alla dieta mediterranea (14 item/punteggio)	alta vs bassa aderenza	4	Incidenza di MACE (Major adverse cardiovascular events)
Dominguez-Rodriguez	2020	coorte	Spagna	Insufficienza cardiaca, pazienti anziani in attesa di terapia di risincronizzazione cardiaca	284	73 ± 3 anni	28%	12 mesi	Questionario PREDIMED a 14 punti	alta vs bassa aderenza	4	Incidenza di MACE (Major adverse cardiovascular events)
Magnoni	2020	coorte	Italia, Scozia, Cina	Infarto miocardico con sopraslivella	533	61.1 ± 11.7	0.225	6 mesi	Punteggio FAMI Dieta Mediterranea	alta vs bassa aderenza	6	Incidenza di MACE (Major adverse cardiovas

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (mesi)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
				mento del tratto ST								cular events)
Shikany	2018	coorte	Stati Uniti	CHD	3562	68.6 ± 8.9 anni	55%	7.1 anni (median a)	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	alta vs bassa aderenza	13	Incidenza di MACE (Major adverse cardiovascular events)
Stewart	2016	coorte	Globale (39 paesi)	Malattia coronarica stabile	15482	67 ± 9 anni	N/A	3.7 anni	Punteggio della dieta mediterranea (MDS)	Aumento di un punto	8	Incidenza di MACE (Major adverse cardiovascular events)
De Lorgeril	1996	RCT	Francia	Sopravvissuti a un primo infarto miocardico acuto	605 (303 soggetti di controllo e 302 pazienti in studio)	53.5 ± 10 anni	rapporto maschi/femmine di 90/10 in entrambi i gruppi	5 anni	Dieta mediterranea	Dieta standard	6	Incidenza di MACE (Major adverse cardiovascular events)
De Lorgeril	1996	RCT	Francia	Sopravvissuti a un primo infarto miocardico acuto	605 (303 soggetti di controllo e 302	53.5 ± 10 anni	rapporto maschi/femmine di 90/10 in entrambi i gruppi	5 anni	Dieta mediterranea	Dieta standard	6	Tasso di mortalità (totale e per cause

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (mesi)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
					pazienti in studio)							cardiovascolari)
De Lorgeril	1999	RCT	Francia	Sopravvissuti a un primo infarto miocardico acuto	627 (204 di controllo, 219 sperimentali)	Non specificato	Non specificato	Media 44.9 mesi nel gruppo di controllo e 46.7 mesi nel gruppo sperimentale	Dieta di tipo mediterraneo	Dieta occidentale	7	Incidenza di MACE (Major adverse cardiovascular events)
De Lorgeril	1999	RCT	Francia	Sopravvissuti a un primo infarto miocardico acuto	627 (204 di controllo, 219 sperimentali)	Non specificato	Non specificato	Media 44.9 mesi nel gruppo di controllo e 46.7 mesi nel gruppo sperimentale	Dieta di tipo mediterraneo	Dieta occidentale	7	Tasso di mortalità (totale e per cause cardiovascolari)
Delgado-Lista	2022	RCT	Spagna	Pazienti con malattia coronarica	1002	59.5 ± 0.2	17.5%	7 anni	Dieta Mediterranea con EVOO o frutta secca	Dieta ipolipidica	12	Incidenza di MACE (Major adverse cardiovas

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (mesi)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
												cular events)
Mayr	2019	RCT	Australia	Adulti con CHD	65 (34 Meddiet +31 Dieta a basso contenuto di grassi)	61.8 ± 9.5 Dieta a basso contenuto di grassi. 61.8 ± 9.2 Dieta mediterranea	12.9% dieta a basso contenuto di grassi. 20.6% dieta mediterranea	6 mesi	Dieta Mediterranea con EVOO	Dieta ipolipidica	0	Pressione arteriosa sistolica
Mayr	2019	RCT	Australia	Adulti con CHD	65 (34 Meddiet +31 Dieta a basso contenuto di grassi)	61.8 ± 9.5 Dieta a basso contenuto di grassi. 61.8 ± 9.2 Dieta mediterranea	12.9% dieta a basso contenuto di grassi. 20.6% dieta mediterranea	6 mesi	Dieta Mediterranea con frutta secca	Dieta ipolipidica	0	Pressione arteriosa diastolica
Bonaccio	2019	coorte	Italia	Pazienti con precedenti CVD	1180	≥35 anni	Non specificato	Mediana 7.9 anni (IQR da 6.7 a	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	Incremento di 2 punti in MDS	14	Tasso di mortalità (totale e per cause

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (mesi)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
								9.1 anni; 8971 anni-persona)				cardiovascolari)
Stand III	2014	coorte	Stati Uniti	Partecipanti con storia di CHD	4174	≥45 anni	Non specificato	Mediana 4.5 anni (massimo 6.9)	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	alta vs bassa aderenza	19	Tasso di mortalità (totale e per cause cardiovascolari)
Chang	2022	Coorte	Taiwan	Partecipanti con una storia di insufficienza cardiaca	832	aMED< 3: 64.0 (62.3–65.6); aMED≥ 3: 67.8 (65.8–69.8)	Non specificato	4.7 anni (mediana)	Indice di Dieta Mediterranea Alternativa (aMED)	alta vs bassa aderenza	9	Tasso di mortalità (totale e per cause cardiovascolari)
Kouvari	2017	coorte	Grecia	Pazienti con SCA di prima diagnosi	690	62 ± 12 anni	23%	10 anni	MedDietScore (0-55)	MedDietScore (per 1/55)	10	Tasso di mortalità (totale e per cause cardiovascolari)
Levitan	2013	coorte	Stati Uniti	Donne con insufficienza cardiaca	3215	73.8 (6.7) per i	100%	4.6 anni	Punteggio Dieta Mediterranea	alta vs bassa aderenza	18	Tasso di mortalità (totale e

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (mesi)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
						morti. 71.9 (7.1) per i sopravvissuti			Alternativa (aMed) (0-9)			per cause cardiovascolari)
Li	2023	Coorte	Cina	Adulti con ipertensione	21757	53.45 ± 16.05 anni	46.96%	83 mesi	Punteggio mediterraneo (0-18 punti)	alta vs bassa aderenza	19	Tasso di mortalità (totale e per cause cardiovascolari)
Liang	2022	Coorte	Taiwan	Pazienti con cuore coronarico o ictus	2052	65.1 (64.2–65.9)	44.8%	5.6 anni	Indice di dieta mediterranea alternativa (aMED) punteggio 0-9	alta vs bassa aderenza	6	Tasso di mortalità (totale e per cause cardiovascolari)
Lopez-Garcia	2014	coorte	Stati Uniti	Uomini e donne con CVD	17415 (6137 uomini e 11278 donne)	68 ± 92 Quintile 1. 69 ± 8 Quintile 5; 40-57 anni	64.70%	7.7 anni (IQR: 4.2-11.8) per gli uomini e 5.8 anni (IQR: 3.8-8.0)	Punteggio Dieta Mediterranea Alternativa (aMed) (0-9)	Aumento di 2 punti del punteggio aMED	8	Tasso di mortalità (totale e per cause cardiovascolari)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (mesi)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
								per le donne				
Lopez-Garcia	2014	coorte	Stati Uniti	Uomini e donne con CVD	17415 (6137 uomini e 11278 donne)	68 ± 92 Quintile 1. 69 ± 8 Quintile 5	64.70%	7.7 anni (IQR: 4.2-11.8) per gli uomini e 5.8 anni (IQR: 3.8-8.0) per le donne	Punteggio Dieta Mediterranea Alternativa (aMed) (0-9)	Aumento di 2 punti del punteggio aMED	8	Tasso di mortalità (totale e per cause cardiovascolari)
Shikany	2018	coorte	Stati Uniti	CHD	3562	68.6 ± 8.9 anni	55%	7.1 anni (mediana)	Punteggio dieta mediterranea (0-9)	alta vs bassa aderenza	13	Tasso di mortalità (totale e per cause cardiovascolari)
Stewart	2016	coorte	Globale (39 paesi)	Malattia coronarica stabile	15482	67 ± 9 anni	N/A	3.7 anni	Punteggio della dieta mediterranea (MDS)	Aumento di un punto	8	Tasso di mortalità (totale e per cause cardiovascolari)
Trichopoulou	2007	coorte	Multiplo	Infarto del miocardio	2671	60 anni o più	31.37%	6.7 anni	Punteggio della dieta mediterranea	Aumento in due punti	16	Tasso di mortalità (totale e

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (mesi)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
			(Europa)						modificata di 10 punti			per cause cardiovascolari)
Trichopoulou	2005	coorte	Grecia	Malattia coronarica	1302	55.3 ± 9.2	40.10%	3.78	MDS (0-9 punti)	Aumento in due punti	13	Tasso di mortalità (totale e per cause cardiovascolari)
Mayr	2019	RCT	Australia	Adulti con CHD	65 (34 Meddiet +31 Dieta a basso contenuto di grassi)	61.8 ± 9.5 Dieta a basso contenuto di grassi. 61.8 ± 9.2 Dieta mediterranea	12.9% dieta a basso contenuto di grassi. 20.6% dieta mediterranea	6 mesi	Dieta Mediterranea con EVOO o frutta secca	Dieta ipolipidica	0	Composizione corporea (massa magra e massa grassa) Parametri metabolici (glicemia, assetto lipidico)

Abbreviazioni: aMED - Indice di Dieta Mediterranea Alternativa; CAD - Coronary Artery Disease (Coronaropatia); CHD - Coronary Heart Disease (Malattia coronarica); CVD - Cardiovascular Disease (Malattia cardiovascolare); HDL - High-Density Lipoprotein (Lipoproteina ad alta densità); IHD

- Ischemic Heart Disease (Malattia cardiaca ischemica); LDL - Low-Density Lipoprotein (Lipoproteina a bassa densità); MACE - Major Adverse Cardiovascular Events (Grandi eventi cardiovascolari avversi); MDS - Mediterranean Diet Score (Punteggio dieta mediterranea); MedDiet - Mediterranean Diet (Dieta mediterranea); MEDAS - Mediterranean Diet Adherence Screener (Strumento per valutare l'aderenza alla dieta mediterranea); RCT - Randomized Controlled Trial (Studio controllato randomizzato); SCA - Sindrome Coronarica Acuta; ST - Sopraslivellamento del tratto ST (Segmento ST di un elettrocardiogramma)

Le misure di effetto esplorate sono state incidenza di evento cardiovascolare maggiore, mortalità (totale e specifica), valori di pressione arteriosa e di composizione corporea, parametri metabolici. In **Tabella 2.4** vengono riportate le analisi fatte con il sistema NUTRIGRADE.

Incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE)

Sei studi di coorte (Booth Iii et al., 2014, Cangemi et al., 2023, Damigou et al., 2023, Magnoni et al., 2020, Shikany et al., 2018, Stewart et al., 2016) , che hanno coinvolto 24,538 partecipanti con scompenso cardiaco oppure coronaropatia, hanno analizzato l'effetto dell'aderenza alla dieta Mediterranea sull'incidenza di MACE, durante un follow-up medio di 3 anni. In totale, sono stati registrati 2,768 eventi. Il rischio relativo stimato era di 0.95 (IC al 95%: 0.93-0.97, per un aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo una riduzione del rischio di MACE associata all'alta aderenza alla dieta Mediterranea. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come moderato secondo il NUTRIGRADE.

Tre studi RCT (De Lorgeril et al., 1996, de Lorgeril et al., 1999, Delgado-Lista et al., 2022), che hanno coinvolto 2,234 partecipanti con coronaropatia, hanno analizzato l'effetto dell'aderenza alla dieta Mediterranea sull'incidenza di MACE, durante un follow-up medio di 3 anni, rispetto ad una dieta standard oppure ipolipidica In totale, sono stati registrati 329 eventi. Il rischio relativo stimato era di 0.44 (IC al 95%: 0.20-0.94), suggerendo una riduzione del rischio di MACE associata all'alta aderenza alla dieta Mediterranea. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come basso secondo il NUTRIGRADE.

Pressione arteriosa

Uno studio RCT (Mayr et al., 2019), che hanno coinvolto 65 partecipanti con coronaropatia, ha analizzato l'effetto dell'aderenza alla dieta Mediterranea sui valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica, durante un follow-up medio di 6 mesi, rispetto ad una dieta ipolipidica. La differenza media era di -4.92 (IC al 95%: -9.92 a 0.08 mmHg) per la pressione sistolica -2.4 (95% IC -10.7 a 2.48 mmHg) per la diastolica, suggerendo un mancato effetto della dieta Mediterranea su questi esiti. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come basso secondo il NUTRIGRADE.

Mortalità

Dodici studi di coorte (Bonaccio et al., 2017, Booth Iii et al., 2014, Chang et al., 2022, Kouvari et al., 2017, Levitan et al., 2013, Li et al., 2023a, Liang et al., 2022, Lopez-Garcia et al., 2014, Shikany et al., 2018, Stewart et al., 2016, Trichopoulou et al., 2007, Trichopoulou et al., 2005a), che hanno coinvolto 91,747 partecipanti con diverse malattie cardiovascolari, hanno analizzato l'effetto dell'aderenza alla dieta Mediterranea sulla mortalità (totale oppure specifica), durante un follow-up medio di 6.2 anni. In totale, sono stati registrati 9,767 eventi. Il rischio relativo stimato era di 0.96 (IC al 95%: 0.95-0.98, per un aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo una riduzione del rischio di morte associata all'alta aderenza alla dieta Mediterranea. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come moderato secondo il NUTRIGRADE.

Uno studio RCT (de Lorgeril et al., 1999), che ha coinvolto 1,219 partecipanti con coronaropatia, ha analizzato l'effetto dell'aderenza alla dieta Mediterranea sulla mortalità, durante un follow-up medio di 5 anni, rispetto ad una dieta ipolipidica. In totale, sono stati registrati 44 eventi. Il rischio relativo stimato era di 0.27 (IC al 95%: 0.13-0.55), suggerendo una riduzione del rischio di mortalità associata all'alta aderenza alla dieta Mediterranea. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come alto secondo il NUTRIGRADE.

Composizione corporea

Uno studio RCT (Mayr et al., 2019), che hanno coinvolto 65 partecipanti con coronaropatia, ha analizzato l'effetto dell'aderenza alla dieta Mediterranea sulla composizione corporea, in termini di massa magra e grassa, in percentuale, durante un follow-up medio di 6 mesi, rispetto ad una dieta ipolipidica. La differenza media era di 3.4 (IC al 95%: 2.59-4.21%) per la massa magra e 0.7 (95% IC -0.25 a 1.65%) per la massa grassa, suggerendo un effetto della dieta Mediterranea sulla massa magra. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come basso secondo il NUTRIGRADE per entrambi gli esiti.

Dislipidemia e profilo metabolico

Uno studio RCT (Mayr et al., 2019), che hanno coinvolto 65 partecipanti con coronaropatia, ha analizzato l'effetto dell'aderenza alla dieta Mediterranea sui parametri di colesterolemia (totale e

frazioni) e sui valori di glicemia a digiuno durante un follow-up medio di 6 mesi, rispetto ad una dieta ipolipidica. Le differenze medie per tutti i parametri suggeriscono che non esiste una differenza statisticamente significativa della DM rispetto alla dieta ipolipidica per la colesterolemia o per la glicemia a digiuno. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come basso secondo il NUTRIGRADE per tutti gli esiti.

Tabella 2.4. Valutazione degli esiti di interesse con il NUTRIGRADE

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Incidenza di MACE (Major adverse cardiovascular events) in pazienti con scompenso cardiaco oppure coronaropatia (follow-up medio: 3 anni)																		
6	coorte	24538	2768	RR	0.95	0.93	0.97	2	1	0.5	1	1	1	0	1	7.5	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Incidenza di MACE (Major adverse cardiovascular events) in pazienti con coronaropatia (Dieta Mediterranea versus standard e low-fat diet) (follow-up medio: 3 anni)																		
3	RCT	2234	329	RR	0.44	0.2	0.94	2	1	0.2	1	0	1	0	0	5.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Valori medi di pressione arteriosa sistolica in pazienti con coronaropatia (Dieta Mediterranea versus low-fat diet) (follow-up: sei mesi)																		
1	RCT	65	NA	MD	-4.92	-9.92	0.08	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Valori medi di pressione arteriosa diastolica in pazienti con coronaropatia (Dieta Mediterranea versus low-fat diet) (follow-up: sei mesi)																		
1	RCT	65	NA	MD	-2.4	-10.78	2.48	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Mortalità (totale e per malattie cardiovascolari) in pazienti con malattie cardiovascolari (follow-up medio: 6.2 anni)																		
12	coorte	91747	9767	RR	0.96	0.95	0.98	2	1	0.5	1	0	1	0	1	6.5	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Mortalità (totale e per malattie cardiovascolari) in pazienti con coronaropatia (Dieta Mediterranea versus low-fat) (follow-up: 5 anni)																		
1	RCT	1219	44	RR	0.27	0.13	0.55	3	1	0.5	1	0	1	0	0	8.5	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITICO
Composizione corporea: percentuale di massa magra (Dieta Mediterranea versus low-fat) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	65	NA	MD	3.4	2.59	4.21	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Composizione corporea: percentuale di massa grassa (Dieta Mediterranea versus low-fat) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	65	NA	MD	0.7	-0.25	1.65	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Valori medi di LDL in pazienti con coronaropatia (Dieta Mediterranea versus low-fat diet) (follow-up: sei mesi)																		
1	RCT	65	NA	MD	0.04	-0.01	0.03	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Valori medi di HDL in pazienti con coronaropatia (Dieta Mediterranea versus low-fat diet) (follow-up: sei mesi)																		
1	RCT	65	NA	MD	0.01	-0.01	0.03	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Valori medi di trigliceridi in pazienti con coronaropatia (Dieta Mediterranea versus low-fat diet) (follow-up: sei mesi)																		
1	RCT	65	NA	MD	0.30	-0.23	0.34	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⊕⊕◯◯	CRITICO

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
																	BASSO	
Valori medi di glicemia in pazienti con coronaropatia (Dieta Mediterranea versus low-fat diet) (follow-up: sei mesi)																		
1	RCT	65	NA	MD	0.47	-0.34	0.6	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO

Rischio di bias. qualità dello studio e limitazioni dello studio (0-2 punti): 2 punti se il punteggio medio Newcastle–Ottawa per un confronto è ≥ 7 o se vengono soddisfatti altri criteri.
Precisione (0-1 punto): 1 punto se ≥ 500 eventi e il 95% CI esclude il valore nullo o se ≥ 500 eventi e il 95% CI si sovrappone al valore nullo ma esclude un beneficio o un danno importante (rischio relativo [RR] < 0.8 o > 1.2).
Eterogeneità(Mancanza di riproducibilità dei risultati) (0-1 punto): 1 punto se ≥ 10 studi. misure di eterogeneità adeguatamente riportate. nessuna eterogeneità importante riscontrata o altrimenti analisi di sottogruppo/sensibilità condotte.
Mancanza di generalizzabilità (0-1 punto): 1 punto se non ci sono differenze significative nella popolazione o nell'intervento; esito clinico rilevante.
Bias di pubblicazione (0-1 punto): 1 punto se non ci sono evidenze di bias di pubblicazione attraverso test o grafici (10 o più studi).
Bias di finanziamento (0-1 punto): 1 punto se finanziato da un'istituzione accademica o di ricerca; 0 punti se finanziato da sponsor privati come case farmaceutiche.
Dimensione dell'effetto (0-2 punti): 2 punti se RR < 0.5 o > 2.0 e il test corrispondente è statisticamente significativo (categoria più alta rispetto a quella più bassa). **Dose–risposta** (0-1 punto): 1 punto se esiste una relazione significativa lineare/non lineare dose–risposta negli studi di coorte prospettici.

Valutazione qualitativa delle prove

Nell'ambito del quesito relativo all'aderenza alla DM e il rischio di esiti negativi in persone affette da patologia cardiovascolari, la letteratura è stata analizzata con l'obiettivo di valutare l'efficacia di questa dieta nel prevenire o migliorare tali condizioni. Gli esiti analizzati sono stati l'incidenza di MACE, i valori di pressione arteriosa, la mortalità (totale e specifica), i parametri di composizione corporea e quelli di colesterolemia e metabolismo.

Gli studi osservazionali hanno mostrato una buona qualità metodologica valutata attraverso la Newcastle Ottawa Scale, mentre uno studio RCT (Mayr et al., 2019) è stato penalizzato alla valutazione col RoB dalla scarsa numerosità del campione e da altre limitazione metodologiche. Inoltre, la popolazione studiata è ben rappresentativa del contesto di interesse. Tuttavia, è emersa una limitazione clinica importante relativa al fatto che solo pochi esiti di interesse sono stati reperiti, sottolineando quindi l'urgente necessità di ulteriori approfondimenti per consolidare le evidenze disponibili e acquisirne di nuove.

Nonostante queste limitazioni, l'adozione della DM si conferma un approccio promettente nella riduzione del rischio e nella gestione delle patologie cardiovascolari.

Analisi delle prove

L'analisi degli studi disponibili in letteratura ha evidenziato l'associazione tra l'aderenza alla DM la riduzione di MACE in persone già affette da patologie cardiovascolari, così come un effetto protettivo è stato notato per la riduzione della mortalità. Tuttavia, le evidenze attuali sono limitate dal basso numero di studi di intervento. Ulteriori ricerche sono necessarie per consolidare queste evidenze, chiarire l'efficacia della DM nei diversi contesti di patologia cardiovascolare e identificare sottogruppi di popolazione che potrebbero trarne maggior beneficio.

Evidence to decision framework

Evidence to Decision (EtD) Framework	
Problema *Il problema è una priorità?*	**Sì**
Effetti desiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?*	**Ampi**
Effetti indesiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?*	**Piccoli**
Certezza delle prove *Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia?*	**Bassa**
Valori *Esiste un'incertezza o variabilità importante sul valore attribuito all'esito?*	**Possibile**
Bilancio degli effetti *Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il controllo?*	**Probabilmente l'intervento**
Risorse richieste *Quanto sono ingenti le risorse richieste?*	**Variabile** da una prospettiva di società, una maggiore adesione alla DM implica costi maggiori e dunque l'onere finanziario per le famiglie va considerato
Costo efficacia *La costo efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?*	**L'intervento**
Equità *Quale sarebbe l'impatto sull'equità?*	**Probabilmente maggiore**
Risorse ambientali (sostenibilità) Quale sarebbe l'impatto sull'ambiente?	**Variabile** Un'elevata aderenza alla dieta mediterranea si conferma una scelta sostenibile per quanto riguarda l'utilizzo delle risorse ambientali, rispetto alla maggioranza delle alternative, salvo quelle che includono un quantitativo di derivati animali significativamente inferiore.
Accettabilità *L'intervento è accettabile da parte degli stakeholder?*	**Sì**
Fattibilità *È fattibile l'implementazione dell'intervento?*	**Sì**

Raccomandazioni

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R2b.1	Nelle persone con coronaropatia, si raccomanda la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta ipolipidica, per diminuire la mortalità cardiovascolare	**POSITIVA FORTE**
R2b.2	Nelle persone con coronaropatia o scompenso cardiaco, si suggerisce l'aderenza alla Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE)	**POSITIVA DEBOLE**

R2b.3	Nelle persone con coronaropatia, si suggerisce l'aderenza alla Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta ipolipidica, per ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE)	**POSITIVA DEBOLE**
R2b.4	Nelle persone con patologie cardiovascolari, si suggerisce l'aderenza alla Dieta Mediterranea per ridurre la mortalità generale e specifica	**POSITIVA DEBOLE**

Raccomandazioni per la ricerca

Ulteriori studi di buona qualità ed effettuati su campioni numerosi sono necessari per approfondire le conoscenze sull'utilità della DM nel ridurre il rischio di malattie cardiovascolari nella popolazione generale.

Per questo il gruppo di esperti ha formulato la seguente RACCOMANDAZIONI DI RICERCA che si auspica possa essere tenute in considerazione quali linee di indirizzo nei futuri bandi di ricerca co-finanziati da enti regolari pubblici (Ministero della Salute, Ministero della Università e Ricerca) e/o da Istituzione di ricerca private:

- Ric2b1: Qual è l'efficacia della Dieta Mediterranea, rispetto ad altre diete, nel ridurre il tasso di ospedalizzazione per patologie cardiovascolari nelle persone affette da malattie cardiovascolari?
- Ric2b2: Qual è l'efficacia della Dieta Mediterranea, rispetto ad altre diete, nel migliorare la pressione arteriosa nelle persone affette da malattie cardiovascolari?
- Ric2b3: Qual è l'efficacia della Dieta Mediterranea, rispetto ad altre diete, nel migliorare il colesterolo LDL nelle persone affette da malattie cardiovascolari?
- Ric2b4: Qual è l'efficacia della Dieta Mediterranea, rispetto ad altre diete, nel ridurre l'incidenza di diabete nelle persone affette da malattie cardiovascolari?
- Ric2b5: Qual è l'efficacia della Dieta Mediterranea, rispetto ad altre diete, nel migliorare i parametri metabolici nelle persone affette da malattie cardiovascolari?

- Ric2b6: Qual è l'efficacia della Dieta Mediterranea nel ridurre il rischio di morte improvvisa nelle persone affette da malattie cardiovascolari?

Bibliografia

AGNOLI, C., KROGH, V., GRIONI, S., SIERI, S., PALLI, D., MASALA, G., SACERDOTE, C., VINEIS, P., TUMINO, R., FRASCA, G., PALA, V., BERRINO, F., CHIODINI, P., MATTIELLO, A. & PANICO, S. 2011. A priori-defined dietary patterns are associated with reduced risk of stroke in a large Italian cohort. *J Nutr,* 141**,** 1552-8.

AHMAD, S., MOORTHY, M. V., DEMLER, O. V., HU, F. B., RIDKER, P. M., CHASMAN, D. I. & MORA, S. 2018. Assessment of Risk Factors and Biomarkers Associated With Risk of Cardiovascular Disease Among Women Consuming a Mediterranean Diet. *JAMA Netw Open,* 1**,** e185708.

AHMAD, S., MOORTHY, M. V., LEE, I. M., RIDKER, P. M., MANSON, J. E., BURING, J., DEMLER, O. V. & MORA, S. 2023. The Mediterranean Diet, Cardiometabolic Biomarkers, and Risk of All-Cause Mortality: A 25-Year Follow-Up Study of the Women's Health Study. *medRxiv*.

AIGNER, A., BECHER, H., JACOBS, S., WILKENS, L. R., BOUSHEY, C. J., LE MARCHAND, L., HAIMAN, C. A. & MASKARINEC, G. 2018. Low diet quality and the risk of stroke mortality: the multiethnic cohort study. *Eur J Clin Nutr,* 72**,** 1035-1045.

ALVAREZ-ALVAREZ, I., DE ROJAS, J. P., FERNANDEZ-MONTERO, A., ZAZPE, I., RUIZ-CANELA, M., HIDALGO-SANTAMARÍA, M., BES-RASTROLLO, M. & MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. 2018. Strong inverse associations of Mediterranean diet, physical activity and their combination with cardiovascular disease: The Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Eur J Prev Cardiol,* 25**,** 1186-1197.

ÁLVAREZ-ÁLVAREZ, I., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M., SÁNCHEZ-TAINTA, A., CORELLA, D., DÍAZ-LÓPEZ, A., FITÓ, M., VIOQUE, J., ROMAGUERA, D., MARTÍNEZ, J. A., WÄRNBERG, J., LÓPEZ-MIRANDA, J., ESTRUCH, R., BUENO-CAVANILLAS, A., ARÓS, F., TUR, J. A., TINAHONES, F. J., SERRA-MAJEM, L., MARTÍN, V., LAPETRA, J., MÁS FONTAO, S., PINTÓ, X., VIDAL, J., DAIMIEL, L., GAFORIO, J. J., MATÍA, P., ROS, E., RUIZ-CANELA, M., SORLÍ, J. V., BECERRA-TOMÁS, N., CASTAÑER, O., SCHRÖDER, H., NAVARRETE-MUÑOZ, E. M., ZULET, M., GARCÍA-RÍOS, A., SALAS-SALVADÓ, J., DÍEZ-ESPINO, J. & TOLEDO, E. 2019. Adherence to an Energy-restricted Mediterranean Diet Score and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in the PREDIMED-Plus: A Cross-sectional Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed),* 72**,** 925-934.

AMATO, M., BONOMI, A., LAGUZZI, F., VEGLIA, F., TREMOLI, E., WERBA, J. P. & GIROLI, M. G. 2020. Overall dietary variety and adherence to the Mediterranean diet show additive

protective effects against coronary heart disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases,* 30**,** 1315-1321.

AWHALEN, K., JUDD, S., MCCULLOUGH, M. L., FLANDERS, W. D., HARTMAN, T. J. & BOSTICK, R. M. 2017. Paleolithic and mediterranean diet pattern scores are inversely associated with all-cause and cause-specific mortality in adults. *Journal of Nutrition,* 147**,** 612-620.

BONACCIO, M., DI CASTELNUOVO, A., COSTANZO, S., PERSICHILLO, M., DE CURTIS, A., CERLETTI, C., DONATI, M. B., DE GAETANO, G. & IACOVIELLO, L. 2019. Interaction between Mediterranean diet and statins on mortality risk in patients with cardiovascular disease: Findings from the Moli-sani Study. *Int J Cardiol,* 276**,** 248-254.

BONACCIO, M., DI CASTELNUOVO, A., POUNIS, G., COSTANZO, S., PERSICHILLO, M., CERLETTI, C., DONATI, M. B., DE GAETANO, G. & IACOVIELLO, L. 2017. High adherence to the Mediterranean diet is associated with cardiovascular protection in higher but not in lower socioeconomic groups: prospective findings from the Moli-sani study. *Int J Epidemiol,* 46**,** 1478-1487.

BOOTH III, J. N., LEVITAN, E. B., BROWN, T. M., FARKOUH, M. E., SAFFORD, M. M. & MUNTNER, P. 2014. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and Mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the reasons for geographic and racial differ. *American Journal of Cardiology,* 113**,** 1933-1940.

BUCKLAND, G., AGUDO, A., TRAVIER, N., MARÍA HUERTA, J., CIRERA, L., TORMO, M. J., NAVARRO, C., DOLORES CHIRLAQUE, M., MORENO-IRIBAS, C., ARDANAZ, E., BARRICARTE, A., ETXEBERRIA, J., MARIN, P., RAMÓN QUIRÓS, J., REDONDO, M. L., LARRAÑAGA, N., AMIANO, P., DORRONSORO, M., ARRIOLA, L., BASTERRETXEA, M., SANCHEZ, M. J., MOLINA, E. & GONZÁLEZ, C. A. 2011. Adherence to the Mediterranean diet reduces mortality in the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *British Journal of Nutrition,* 106**,** 1581-1591.

BUCKLAND, G., GONZÁLEZ, C. A., AGUDO, A., VILARDELL, M., BERENGUER, A., AMIANO, P., ARDANAZ, E., ARRIOLA, L., BARRICARTE, A., BASTERRETXEA, M., CHIRLAQUE, M. D., CIRERA, L., DORRONSORO, M., EGÜES, N., HUERTA, J. M., LARRAÑAGA, N., MARIN, P., MARTÍNEZ, C., MOLINA, E., NAVARRO, C., QUIRÓS, J. R., RODRIGUEZ, L., SANCHEZ, M. J., TORMO, M. J. & MORENO-IRIBAS, C. 2009. Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol,* 170**,** 1518-29.

CANGEMI, R., MIGLIONICO, M., D'AMICO, T., FASANO, S., PROIETTI, M., ROMITI, G. F., CORICA, B., STEFANINI, L., TANZILLI, G., BASILI, S., RAPARELLI, V., TARSITANO, M. G. & EVA COLLABORATIVE, G. 2023. Adherence to the Mediterranean Diet in Preventing

Major Cardiovascular Events in Patients with Ischemic Heart Disease: The EVA Study. *Nutrients,* 15.

CHANG, C. Y., LEE, C. L., LIU, W. J. & WANG, J. S. 2022. Association of Adherence to the Mediterranean Diet with All-Cause Mortality in Subjects with Heart Failure. *Nutrients,* 14.

CHEN, Y. Y., CHEN, G. C., ABITTAN, N., XING, J., MOSSAVAR-RAHMANI, Y., SOTRES-ALVAREZ, D., MATTEI, J., DAVIGLUS, M., ISASI, C. R., HU, F. B., KAPLAN, R. & QI, Q. 2022. Healthy dietary patterns and risk of cardiovascular disease in US Hispanics/Latinos: the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *Am J Clin Nutr,* 116**,** 920-927.

CRITSELIS, E., KONTOGIANNI, M. D., GEORGOUSOPOULOU, E., CHRYSOHOOU, C., TOUSOULIS, D., PITSAVOS, C. & PANAGIOTAKOS, D. B. 2021. Comparison of the Mediterranean diet and the Dietary Approach Stop Hypertension in reducing the risk of 10-year fatal and non-fatal CVD events in healthy adults: the ATTICA Study (2002-2012). *Public Health Nutr,* 24**,** 2746-2757.

DAMIGOU, E., KOUVARI, M., CHRYSOHOOU, C., BARKAS, F., KRAVVARITI, E., PITSAVOS, C., SKOUMAS, J., MICHELIS, E., LIBEROPOULOS, E., TSIOUFIS, C., SFIKAKIS, P. P. & PANAGIOTAKOS, D. B. 2023. Lifestyle Trajectories Are Associated with Incidence of Cardiovascular Disease: Highlights from the ATTICA Epidemiological Cohort Study (2002-2022). *Life (Basel),* 13.

DE LORGERIL, M., SALEN, P., MARTIN, J. L., MAMELLE, N., MONJAUD, I., TOUBOUL, P. & DELAYE, J. 1996. Effect of a mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. Insights into the cardioprotective effect of certain nutriments. *J Am Coll Cardiol,* 28**,** 1103-8.

DE LORGERIL, M., SALEN, P., MARTIN, J. L., MONJAUD, I., DELAYE, J. & MAMELLE, N. 1999. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation,* 99**,** 779-85.

DELGADO-LISTA, J., ALCALA-DIAZ, J. F., TORRES-PEÑA, J. D., QUINTANA-NAVARRO, G. M., FUENTES, F., GARCIA-RIOS, A., ORTIZ-MORALES, A. M., GONZALEZ-REQUERO, A. I., PEREZ-CABALLERO, A. I., YUBERO-SERRANO, E. M., RANGEL-ZUÑIGA, O. A., CAMARGO, A., RODRIGUEZ-CANTALEJO, F., LOPEZ-SEGURA, F., BADIMON, L., ORDOVAS, J. M., PEREZ-JIMENEZ, F., PEREZ-MARTINEZ, P. & LOPEZ-MIRANDA, J. 2022. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet,* 399**,** 1876-1885.

DILIS, V., KATSOULIS, M., LAGIOU, P., TRICHOPOULOS, D., NASKA, A. & TRICHOPOULOU, A. 2012. Mediterranean diet and CHD: The Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *British Journal of Nutrition,* 108**,** 699-709.

DOMINGUEZ-RODRIGUEZ, A., AVANZAS, P., ABREU-GONZALEZ, P., BAEZ-FERRER, N., MARTÍN-SANCHEZ, F. J. & MIRÒ, Ó. 2020. Adherence to Mediterranean diet and prognosis in older patients scheduled to undergo cardiac resynchronization therapy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis,* 30**,** 77-83.

EGUARAS, S., TOLEDO, E., HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, A., CERVANTES, S. & MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. 2015. Better Adherence to the Mediterranean Diet Could Mitigate the Adverse Consequences of Obesity on Cardiovascular Disease: The SUN Prospective Cohort. *Nutrients,* 7**,** 9154-62.

EL-HAJJ, M., SALAMEH, P., RACHIDI, S., AL-HAJJE, A. & HOSSEINI, H. 2021. Adherence to the Mediterranean diet decreases the risk of stroke in the Lebanese population: a case-control study. *Pharm Pract (Granada),* 19**,** 2157.

ESTRUCH, R., ROS, E., SALAS-SALVADÓ, J., COVAS, M. I., CORELLA, D., ARÓS, F., GÓMEZ-GRACIA, E., RUIZ-GUTIÉRREZ, V., FIOL, M., LAPETRA, J., LAMUELA-RAVENTOS, R. M., SERRA-MAJEM, L., PINTÓ, X., BASORA, J., MUÑOZ, M. A., SORLÍ, J. V., MARTÍNEZ, J. A., FITÓ, M., GEA, A., HERNÁN, M. A. & MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. 2018. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med,* 378**,** e34.

FILIPPATOS, T. D., PANAGIOTAKOS, D. B., GEORGOUSOPOULOU, E. N., PITARAKI, E., KOULI, G. M., CHRYSOHOOU, C., TOUSOULIS, D., STEFANADIS, C. & PITSAVOS, C. 2016. Mediterranean Diet and 10-year (2002-2012) Incidence of Diabetes and Cardiovascular Disease in Participants with Prediabetes: The ATTICA study. *Rev Diabet Stud,* 13**,** 226-235.

FILIPPOU, C., THOMOPOULOS, C., KONSTANTINIDIS, D., SIAFI, E., TATAKIS, F., MANTA, E., DROGKARIS, S., POLYZOS, D., KYRIAZOPOULOS, K., GRIGORIOU, K., TOUSOULIS, D. & TSIOUFIS, K. 2023. DASH vs. Mediterranean diet on a salt restriction background in adults with high normal blood pressure or grade 1 hypertension: A randomized controlled trial. *Clin Nutr,* 42**,** 1807-1816.

FREISLING, H., VIALLON, V., LENNON, H., BAGNARDI, V., RICCI, C., BUTTERWORTH, A. S., SWEETING, M., MULLER, D., ROMIEU, I., BAZELLE, P., KVASKOFF, M., ARVEUX, P., SEVERI, G., BAMIA, C., KÜHN, T., KAAKS, R., BERGMANN, M., BOEING, H., TJØNNELAND, A., OLSEN, A., OVERVAD, K., DAHM, C. C., MENÉNDEZ, V., AGUDO, A., SÁNCHEZ, M. J., AMIANO, P., SANTIUSTE, C., GURREA, A. B., TONG, T. Y. N., SCHMIDT, J. A., TZOULAKI, I., TSILIDIS, K. K., WARD, H., PALLI, D., AGNOLI, C., TUMINO, R., RICCERI, F., PANICO, S., PICAVET, H. S. J., BAKKER, M., MONNINKHOF, E., NILSSON, P., MANJER, J., ROLANDSSON, O., THYSELL, E., WEIDERPASS, E., JENAB, M., RIBOLI, E., VINEIS, P., DANESH, J., WAREHAM, N. J., GUNTER, M. J. &

FERRARI, P. 2020. Lifestyle factors and risk of multimorbidity of cancer and cardiometabolic diseases: a multinational cohort study. *BMC Med,* 18**,** 5.

FUNG, T. T., REXRODE, K. M., MANTZOROS, C. S., MANSON, J. E., WILLETT, W. C. & HU, F. B. 2009. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation,* 119**,** 1093-100.

GALBETE, C., KRÖGER, J., JANNASCH, F., IQBAL, K., SCHWINGSHACKL, L., SCHWEDHELM, C., WEIKERT, C., BOEING, H. & SCHULZE, M. B. 2018. Nordic diet, Mediterranean diet, and the risk of chronic diseases: the EPIC-Potsdam study. *BMC Med,* 16**,** 99.

GARDENER, H., WRIGHT, C. B., GU, Y., DEMMER, R. T., BODEN-ALBALA, B., ELKIND, M. S., SACCO, R. L. & SCARMEAS, N. 2011. Mediterranean-style diet and risk of ischemic stroke, myocardial infarction, and vascular death: the Northern Manhattan Study. *Am J Clin Nutr,* 94**,** 1458-64.

GEORGE, E. S., GEORGOUSOPOULOU, E. N., MELLOR, D. D., CHRYSOHOOU, C., PITSAVOS, C. & PANAGIOTAKOS, D. B. 2022. Exploring the Path of Mediterranean Diet, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Inflammation towards 10-Year Cardiovascular Disease (CVD) Risk: The ATTICA Study 10-Year Follow-Up (2002-2012). *Nutrients,* 14.

GEORGOULIS, M., DAMIGOU, E., CHRYSOHOOU, C., BARKAS, F., ANASTASIOU, G., KRAVVARITI, E., TSIOUFIS, C., LIBEROPOULOS, E., SFIKAKIS, P. P., PITSAVOS, C. & PANAGIOTAKOS, D. B. 2024. Mediterranean diet trajectories and 20-year incidence of cardiovascular disease: The ATTICA cohort study (2002-2022). *Nutr Metab Cardiovasc Dis,* 34**,** 153-166.

GEORGOUSOPOULOU, E. N., KASTORINI, C. M., MILIONIS, H. J., NTZIOU, E., KOSTAPANOS, M. S., NIKOLAOU, V., VEMMOS, K. N., GOUDEVENOS, J. A. & PANAGIOTAKOS, D. B. 2014. Association between mediterranean diet and non-fatal cardiovascular events, in the context of anxiety and depression disorders: a case/case-control study. *Hellenic J Cardiol,* 55**,** 24-31.

GONZÁLEZ-PADILLA, E., TAO, Z., SÁNCHEZ-VILLEGAS, A., ÁLVAREZ-PÉREZ, J., BORNÉ, Y. & SONESTEDT, E. 2022. Association between Adherence to Swedish Dietary Guidelines and Mediterranean Diet and Risk of Stroke in a Swedish Population. *Nutrients,* 14.

GROSSO, G., PAJAK, A., MISTRETTA, A., MARVENTANO, S., RACITI, T., BUSCEMI, S., DRAGO, F., SCALFI, L. & GALVANO, F. 2014. Protective role of the Mediterranean diet on several cardiovascular risk factors: evidence from Sicily, southern Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis,* 24**,** 370-7.

GUALLAR-CASTILLÓN, P., RODRÍGUEZ-ARTALEJO, F., TORMO, M. J., SÁNCHEZ, M. J., RODRÍGUEZ, L., QUIRÓS, J. R., NAVARRO, C., MOLINA, E., MARTÍNEZ, C., MARÍN, P., LOPEZ-GARCIA, E., LARRAÑAGA, N., HUERTA, J. M., DORRONSORO, M.,

CHIRLAQUE, M. D., BUCKLAND, G., BARRICARTE, A., BANEGAS, J. R., ARRIOLA, L., ARDANAZ, E., GONZÁLEZ, C. A. & MORENO-IRIBAS, C. 2012. Major dietary patterns and risk of coronary heart disease in middle-aged persons from a Mediterranean country: the EPIC-Spain cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis,* 22**,** 192-9.

HARMON, B. E., BOUSHEY, C. J., SHVETSOV, Y. B., ETTIENNE, R., REEDY, J., WILKENS, L. R., LE MARCHAND, L., HENDERSON, B. E. & KOLONEL, L. N. 2015. Associations of key diet-quality indexes with mortality in the Multiethnic Cohort: the Dietary Patterns Methods Project. *Am J Clin Nutr,* 101**,** 587-97.

HASHEMIAN, M., FARVID, M. S., POUSTCHI, H., MURPHY, G., ETEMADI, A., HEKMATDOOST, A., KAMANGAR, F., SHEIKH, M., POURSHAMS, A., SEPANLOU, S. G., FAZELTABAR MALEKSHAH, A., KHOSHNIA, M., GHARAVI, A., BRENNAN, P. J., BOFFETTA, P., DAWSEY, S. M., REEDY, J., SUBAR, A. F., ABNET, C. C. & MALEKZADEH, R. 2019. The application of six dietary scores to a Middle Eastern population: a comparative analysis of mortality in a prospective study. *Eur J Epidemiol,* 34**,** 371-382.

HLAING-HLAING, H., DOLJA-GORE, X., TAVENER, M., JAMES, E. L., HODGE, A. M. & HURE, A. J. 2021. Diet Quality and Incident Non-Communicable Disease in the 1946-1951 Cohort of the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Int J Environ Res Public Health,* 18.

HODGE, A. M., BASSETT, J. K., DUGUÉ, P. A., SHIVAPPA, N., HÉBERT, J. R., MILNE, R. L., ENGLISH, D. R. & GILES, G. G. 2018. Dietary inflammatory index or Mediterranean diet score as risk factors for total and cardiovascular mortality. *Nutr Metab Cardiovasc Dis,* 28**,** 461-469.

HODGE, A. M., ENGLISH, D. R., ITSIOPOULOS, C., O'DEA, K. & GILES, G. G. 2011. Does a Mediterranean diet reduce the mortality risk associated with diabetes: evidence from the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis,* 21**,** 733-9.

HOEVENAAR-BLOM, M. P., NOOYENS, A. C., KROMHOUT, D., SPIJKERMAN, A. M., BEULENS, J. W., VAN DER SCHOUW, Y. T., BUENO-DE-MESQUITA, B. & VERSCHUREN, W. M. 2012. Mediterranean style diet and 12-year incidence of cardiovascular diseases: the EPIC-NL cohort study. *PLoS One,* 7**,** e45458.

HOEVENAAR-BLOM, M. P., SPIJKERMAN, A. M., BOSHUIZEN, H. C., BOER, J. M., KROMHOUT, D. & VERSCHUREN, W. M. 2014. Effect of using repeated measurements of a Mediterranean style diet on the strength of the association with cardiovascular disease during 12 years: the Doetinchem Cohort Study. *Eur J Nutr,* 53**,** 1209-15.

HOŞCAN, Y., YIĞIT, F. & MÜDERRISOĞLU, H. 2015. Adherence to Mediterranean diet and its relation with cardiovascular diseases in Turkish population. *Int J Clin Exp Med,* 8**,** 2860-6.

JACKSON, J. K., MACDONALD-WICKS, L. K., MCEVOY, M. A., FORDER, P. M., HOLDER, C., OLDMEADOW, C., BYLES, J. E. & PATTERSON, A. J. 2020. Better diet quality scores are

associated with a lower risk of hypertension and non-fatal CVD in middle-aged Australian women over 15 years of follow-up. *Public Health Nutr,* 23**,** 882-893.

KASTORINI, C. M., MILIONIS, H. J., IOANNIDI, A., KALANTZI, K., NIKOLAOU, V., VEMMOS, K. N., GOUDEVENOS, J. A. & PANAGIOTAKOS, D. B. 2011. Adherence to the

Mediterranean diet in relation to acute coronary syndrome or stroke nonfatal events: a comparative analysis of a case/case-control study. *Am Heart J,* 162**,** 717-24.

KASTORINI, C. M., MILIONIS, H. J., KANTAS, D., BIKA, E., NIKOLAOU, V., VEMMOS, K. N.,

GOUDEVENOS, J. A. & PANAGIOTAKOS, D. B. 2012. Adherence to the mediterranean diet in relation to ischemic stroke nonfatal events in nonhypercholesterolemic and hypercholesterolemic participants: results of a case/case-control study. *Angiology,* 63**,** 509-15.

KASTORINI, C. M., PANAGIOTAKOS, D. B., CHRYSOHOOU, C., GEORGOUSOPOULOU, E., PITARAKI, E., PUDDU, P. E., TOUSOULIS, D., STEFANADIS, C. & PITSAVOS, C. 2016.

Metabolic syndrome, adherence to the Mediterranean diet and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. *Atherosclerosis,* 246**,** 87-93.

KATSAROU, A., TRIPOSKIADIS, F., SKOULARIGIS, J., PAPAGEORGIOU, C. &

PANAGIOTAKOS, D. 2014. Evaluating the role of Mediterranean diet and eating behaviors on the likelihood of having a non-fatal acute coronary syndrome, under the context of stress perception: A case-control study. *European Journal of Clinical Nutrition,* 68**,** 1016-1021.

KOUVARI, M., CHRYSOHOOU, C., AGGELOPOULOS, P., TSIAMIS, E., TSIOUFIS, K.,

PITSAVOS, C. & TOUSOULIS, D. 2017. Mediterranean diet and prognosis of first-diagnosed Acute Coronary Syndrome patients according to heart failure phenotype: Hellenic Heart Failure Study. *Eur J Clin Nutr*.

KOUVARI, M., PANAGIOTAKOS, D. B., CHRYSOHOOU, C., GEORGOUSOPOULOU, E.,

NOTARA, V., TOUSOULIS, D. & PITSAVOS, C. 2019. Gender-specific, lifestyle-related factors and 10-year cardiovascular disease risk; the ATTICA and GREECS cohort studies. *Current Vascular Pharmacology,* 17**,** 401-410.

LARSSON, S. C., TEKTONIDIS, T. G., GIGANTE, B., AKESSON, A. & WOLK, A. 2016. Healthy

lifestyle and risk of heart failure. *Circulation: Heart Failure,* 9.

LEVITAN, E. B., LEWIS, C. E., TINKER, L. F., EATON, C. B., AHMED, A., MANSON, J. E., SNETSELAAR, L. G., MARTIN, L. W., TREVISAN, M., HOWARD, B. V. & SHIKANY, J. M.

2013. Mediterranean and DASH diet scores and mortality in women with heart failure: The Women's Health Initiative. *Circ Heart Fail,* 6**,** 1116-23.

LI, F., ZHANG, Y., PAN, L. & CHEN, H. 2023. Effects of dietary patterns on the all-cause mortality and cardiovascular disease mortality in patients with hypertension: A cohort study based on the NHANES database. *Clin Cardiol,* 46**,** 1353-1370.

LIANG, K. W., LEE, C. L. & LIU, W. J. 2022. Lower All-Cause Mortality for Coronary Heart or Stroke Patients Who Adhere Better to Mediterranean Diet-An NHANES Analysis. *Nutrients,* 14.

LIVINGSTONE, K. M., ABBOTT, G., BOWE, S. J., WARD, J., MILTE, C. & MCNAUGHTON, S. A. 2021. Diet quality indices, genetic risk and risk of cardiovascular disease and mortality: a longitudinal analysis of 77 004 UK Biobank participants. *BMJ Open,* 11**,** e045362.

LOPEZ-GARCIA, E., RODRIGUEZ-ARTALEJO, F., LI, T. Y., FUNG, T. T., LI, S., WILLETT, W. C., RIMM, E. B. & HU, F. B. 2014. The Mediterranean-style dietary pattern and mortality among men and women with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr,* 99**,** 172-80.

MAGNONI, M., SCARANO, P., VERGANI, V., BERTEOTTI, M., GALLONE, G., CRISTELL, N., MASERI, A. & CIANFLONE, D. 2020. Impact of adherence to a Mediterranean Diet pattern on patients with first acute myocardial infarction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis,* 30**,** 574-580.

MAGRIPLIS, E., PANAGIOTAKOS, D., KYROU, I., TSIOUFIS, C., MITSOPOULOU, A. V., KARAGEORGOU, D., DIMAKOPOULOS, I., BAKOGIANNI, I., CHOURDAKIS, M., MICHA, R., MICHAS, G., NTOUROUPI, T., TSANIKLIDOU, S. M., ARGYRI, K. & ZAMPELAS, A. 2020. Presence of Hypertension Is Reduced by Mediterranean Diet Adherence in All Individuals with a More Pronounced Effect in the Obese: The Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS). *Nutrients,* 12.

MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M., TOLEDO, E., ARÓS, F., FIOL, M., CORELLA, D., SALAS-SALVADÓ, J., ROS, E., COVAS, M. I., FERNÁNDEZ-CREHUET, J., LAPETRA, J., MUÑOZ, M. A., FITÓ, M., SERRA-MAJEM, L., PINTÓ, X., LAMUELA-RAVENTÓS, R. M., SORLÍ, J. V., BABIO, N., BUIL-COSIALES, P., RUIZ-GUTIERREZ, V., ESTRUCH, R. & ALONSO, A. 2014. Extravirgin olive oil consumption reduces risk of atrial fibrillation: the PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) trial. *Circulation,* 130**,** 18-26.

MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A., GARCÍA-LÓPEZ, M., BES-RASTROLLO, M., TOLEDO, E., MARTÍNEZ-LAPISCINA, E. H., DELGADO-RODRIGUEZ, M., VAZQUEZ, Z., BENITO, S. & BEUNZA, J. J. 2011. Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: a Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis,* 21**,** 237-44.

MAYR, H. L., ITSIOPOULOS, C., TIERNEY, A. C., KUCIANSKI, T., RADCLIFFE, J., GARG, M., WILLCOX, J. & THOMAS, C. J. 2019. Ad libitum Mediterranean diet reduces subcutaneous but not visceral fat in patients with coronary heart disease: A randomised controlled pilot study. *Clinical Nutrition ESPEN,* 32**,** 61-69.

MENOTTI, A., ALBERTI-FIDANZA, A. & FIDANZA, F. 2012. The association of the Mediterranean Adequacy Index with fatal coronary events in an Italian middle-aged male population followed for 40 years. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases,* 22**,** 369-375.

MENOTTI, A. & PUDDU, P. E. 2018. Comparison Of Four Dietary Scores As Determinants Of Coronary Heart Disease Mortality. *Scientific reports,* 8**,** 15001.

MISIRLI, G., BENETOU, V., LAGIOU, P., BAMIA, C., TRICHOPOULOS, D. & TRICHOPOULOU, A. 2012. Relation of the traditional Mediterranean diet to cerebrovascular disease in a Mediterranean population. *Am J Epidemiol,* 176**,** 1185-92.

MITROU, P. N., KIPNIS, V., THIÉBAUT, A. C., REEDY, J., SUBAR, A. F., WIRFÄLT, E., FLOOD, A., MOUW, T., HOLLENBECK, A. R., LEITZMANN, M. F. & SCHATZKIN, A. 2007. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med,* 167**,** 2461-8.

MOHAMMADIFARD, N., TALAEI, M., SADEGHI, M., OVEISEGHARAN, S., GOLSHAHI, J., ESMAILLZADEH, A. & SARRAFZADEGAN, N. 2017. Dietary patterns and mortality from cardiovascular disease: Isfahan Cohort Study. *Eur J Clin Nutr,* 71**,** 252-258.

MOTAMEDI, A., EKRAMZADEH, M., BAHRAMALI, E., FARJAM, M. & HOMAYOUNFAR, R. 2021. Diet quality in relation to the risk of hypertension among Iranian adults: cross-sectional analysis of Fasa PERSIAN cohort study. *Nutr J,* 20**,** 57.

NEUMANN, F. A., JAGEMANN, B., MAKAROVA, N., BÖRSCHEL, C. S., AARABI, G., GUTMANN, F., SCHNABEL, R. B. & ZYRIAX, B. C. 2022. Mediterranean Diet and Atrial Fibrillation: Lessons Learned from the AFHRI Case-Control Study. *Nutrients,* 14.

NÚÑEZ-CÓRDOBA, J. M., VALENCIA-SERRANO, F., TOLEDO, E., ALONSO, A. & MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. 2009. The Mediterranean diet and incidence of hypertension: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *Am J Epidemiol,* 169**,** 339-46.

PANAGIOTAKOS, D. B., CHRYSOHOOU, C., PITSAVOS, C., TZIOUMIS, K., PAPAIOANNOU, I., STEFANADIS, C. & TOUTOUZAS, P. 2002a. The association of Mediterranean diet with lower risk of acute coronary syndromes in hypertensive subjects. *Int J Cardiol,* 82**,** 141-7.

PANAGIOTAKOS, D. B., GEORGOUSOPOULOU, E. N., GEORGIOPOULOS, G. A., PITSAVOS, C., CHRYSOHOOU, C., SKOUMAS, I., NTERTIMANI, M., LASKARIS, A., PAPADIMITRIOU, L., TOUSOULIS, D. & STEFANADIS, C. 2015a. Adherence to Mediterranean Diet Offers an Additive Protection Over the Use of Statin Therapy: Results from the ATTICA Study (2002-2012). *Curr Vasc Pharmacol,* 13**,** 778-87.

PANAGIOTAKOS, D. B., GEORGOUSOPOULOU, E. N., PITSAVOS, C., CHRYSOHOOU, C., METAXA, V., GEORGIOPOULOS, G. A., KALOGEROPOULOU, K., TOUSOULIS, D. & STEFANADIS, C. 2015b. Ten-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence and all-cause mortality, in urban Greek population: the ATTICA Study. *Int J Cardiol,* 180**,** 178-84.

PANAGIOTAKOS, D. B., GEORGOUSOPOULOU, E. N., PITSAVOS, C., CHRYSOHOOU, C., SKOUMAS, I., PITARAKI, E., GEORGIOPOULOS, G. A., NTERTIMANI, M., CHRISTOU, A. & STEFANADIS, C. 2015c. Exploring the path of Mediterranean diet on 10-year incidence of cardiovascular disease: the ATTICA study (2002-2012). *Nutr Metab Cardiovasc Dis,* 25**,** 327-35.

PANAGIOTAKOS, D. B., PITSAVOS, C., CHRYSOHOOU, C., SKOUMAS, I. & STEFANADIS, C. 2008. Five-year incidence of cardiovascular disease and its predictors in Greece: the ATTICA study. *Vasc Med,* 13**,** 113-21.

PANAGIOTAKOS, D. B., PITSAVOS, C., CHRYSOHOOU, C., STEFANADIS, C. & TOUTOUZAS, P. 2002b. Primary prevention of acute coronary events through the adoption of a Mediterranean-style diet. *East Mediterr Health J,* 8**,** 593-602.

PANAGIOTAKOS, D. B., PITSAVOS, C., MATALAS, A. L., CHRYSOHOOU, C. & STEFANADIS, C. 2005. Geographical influences on the association between adherence to the Mediterranean diet and the prevalence of acute coronary syndromes, in Greece: the CARDIO2000 study. *Int J Cardiol,* 100**,** 135-42.

PAPADAKI, A., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M., ALONSO-GÓMEZ, A., REKONDO, J., SALAS-SALVADÓ, J., CORELLA, D., ROS, E., FITÓ, M., ESTRUCH, R., LAPETRA, J., GARCÍA-RODRIGUEZ, A., FIOL, M., SERRA-MAJEM, L., PINTÓ, X., RUIZ-CANELA, M., BULLÓ, M., SERRA-MIR, M., SORLÍ, J. V. & ARÓS, F. 2017. Mediterranean diet and risk of heart failure: results from the PREDIMED randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail,* 19**,** 1179-1185.

PATERSON, K. E., MYINT, P. K., JENNINGS, A., BAIN, L. K. M., LENTJES, M. A. H., KHAW, K. T. & WELCH, A. A. 2018. Mediterranean Diet Reduces Risk of Incident Stroke in a Population With Varying Cardiovascular Disease Risk Profiles. *Stroke,* 49**,** 2415-2420.

PITSAVOS, C., PANAGIOTAKOS, D. B., CHRYSOHOOU, C., PAPAIOANNOU, I., PAPADIMITRIOU, L., TOUSOULIS, D., STEFANADIS, C. & TOUTOUZAS, P. 2003. The adoption of Mediterranean diet attenuates the development of acute coronary syndromes in people with the metabolic syndrome. *Nutr J,* 2**,** 1.

RAZMPOOSH, E., MOSLEHI, N., ABDOLLAHI, S., SOLTANI, S., MIRMIRAN, P. & AZIZI, F. 2022. The Mediterranean, DASH, and MIND diets and the incident of hypertension over a median follow-up of 7.4 years in the Tehran Lipid and Glucose Study. *BMC Public Health,* 22**,** 2374.

RUIZ-CANELA, M., ESTRUCH, R., CORELLA, D., SALAS-SALVADÓ, J. & MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. 2014. Association of Mediterranean diet with peripheral artery disease: The PREDIMED randomized trial. *JAMA,* 311**,** 415-417.

SÃ¡NCHEZ-TAÃ-NTA, A., ESTRUCH, R., BULLÃ³, M., CORELLA, D., GÃ³MEZ-GRACIA, E., FIOL, M., ALGORTA, J., COVAS, M. I., LAPETRA, J., ZAZPE, I., RUIZ-GUTIÃ©RREZ, V., ROS, E. & MARTÃ-NEZ-GONZÃ¡LEZ, M. A. 2008. Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3204 high-risk patients. *European Journal of Preventive Cardiology,* 15**,** 589-593.

SCARANO, P., MAGNONI, M., VERGANI, V., BERTEOTTI, M., CRISTELL, N., MASERI, A. & CIANFLONE, D. 2019. Effect of adherence to Mediterranean diet on first ST-elevation myocardial infarction: Insights from multiethnic case-control study. *Nutrition,* 65**,** 185-190.

SCHRÖDER, H., SALAS-SALVADÓ, J., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A., FÍTO, M., CORELLA, D., ESTRUCH, R. & ROS, E. 2014. Baseline adherence to the Mediterranean diet and major cardiovascular events: Prevención con dieta mediterránea trial. *JAMA Internal Medicine,* 174**,** 1690-1692.

SHAN, Z., LI, Y., BADEN, M. Y., BHUPATHIRAJU, S. N., WANG, D. D., SUN, Q., REXRODE, K. M., RIMM, E. B., QI, L., WILLETT, W. C., MANSON, J. E., QI, Q. & HU, F. B. 2020. Association Between Healthy Eating Patterns and Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA Intern Med,* 180**,** 1090-1100.

SHIKANY, J. M., SAFFORD, M. M., BRYAN, J., NEWBY, P. K., RICHMAN, J. S., DURANT, R. W., BROWN, T. M. & JUDD, S. E. 2018. Dietary Patterns and Mediterranean Diet Score and Hazard of Recurrent Coronary Heart Disease Events and All-Cause Mortality in the REGARDS Study. *J Am Heart Assoc,* 7.

SHIKANY, J. M., SAFFORD, M. M., SOROKA, O., BROWN, T. M., NEWBY, P. K., DURANT, R. W. & JUDD, S. E. 2021. Mediterranean Diet Score, Dietary Patterns, and Risk of Sudden Cardiac Death in the REGARDS Study. *J Am Heart Assoc,* 10**,** e019158.

SJÖGREN, P., BECKER, W., WARENSJÖ, E., OLSSON, E., BYBERG, L., GUSTAFSSON, I. B., KARLSTRÖM, B. & CEDERHOLM, T. 2010. Mediterranean and carbohydrate-restricted diets and mortality among elderly men: a cohort study in Sweden. *Am J Clin Nutr,* 92**,** 967-74.

STEFLER, D., MALYUTINA, S., KUBINOVA, R., PAJAK, A., PEASEY, A., PIKHART, H., BRUNNER, E. J. & BOBAK, M. 2017. Mediterranean diet score and total and cardiovascular mortality in Eastern Europe: the HAPIEE study. *Eur J Nutr,* 56**,** 421-429.

STEWART, R. A., WALLENTIN, L., BENATAR, J., DANCHIN, N., HAGSTRÖM, E., HELD, C., HUSTED, S., LONN, E., STEBBINS, A., CHISWELL, K., VEDIN, O., WATSON, D. & WHITE, H. D. 2016. Dietary patterns and the risk of major adverse cardiovascular events in a global study of high-risk patients with stable coronary heart disease. *Eur Heart J,* 37**,** 1993-2001.

STRENGERS, J. G., DEN RUIJTER, H. M., BOER, J. M. A., ASSELBERGS, F. W., VERSCHUREN, W. M. M., VAN DER SCHOUW, Y. T. & SLUIJS, I. 2021. The association of the Mediterranean diet with heart failure risk in a Dutch population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis,* 31**,** 60-66.

TEKTONIDIS, T. G., ÅKESSON, A., GIGANTE, B., WOLK, A. & LARSSON, S. C. 2015. A Mediterranean diet and risk of myocardial infarction, heart failure and stroke: A population-based cohort study. *Atherosclerosis,* 243**,** 93-8.

TEKTONIDIS, T. G., ÅKESSON, A., GIGANTE, B., WOLK, A. & LARSSON, S. C. 2016. Adherence to a Mediterranean diet is associated with reduced risk of heart failure in men. *Eur J Heart Fail,* 18**,** 253-9.

TOGNON, G., LISSNER, L., SÆBYE, D., WALKER, K. Z. & HEITMANN, B. L. 2014. The Mediterranean diet in relation to mortality and CVD: a Danish cohort study. *Br J Nutr,* 111**,** 151-9.

TONG, T. Y., WAREHAM, N. J., KHAW, K. T., IMAMURA, F. & FOROUHI, N. G. 2016. Prospective association of the Mediterranean diet with cardiovascular disease incidence and mortality and its population impact in a non-Mediterranean population: the EPIC-Norfolk study. *BMC Med,* 14**,** 135.

TRICHOPOULOU, A., BAMIA, C., NORAT, T., OVERVAD, K., SCHMIDT, E. B., TJØNNELAND, A., HALKJAER, J., CLAVEL-CHAPELON, F., VERCAMBRE, M. N., BOUTRON-RUAULT, M. C., LINSEISEN, J., ROHRMANN, S., BOEING, H., WEIKERT, C., BENETOU, V., PSALTOPOULOU, T., ORFANOS, P., BOFFETTA, P., MASALA, G., PALA, V., PANICO, S., TUMINO, R., SACERDOTE, C., BUENO-DE-MESQUITA, H. B., OCKE, M. C., PEETERS, P. H., VAN DER SCHOUW, Y. T., GONZÁLEZ, C., SANCHEZ, M. J., CHIRLAQUE, M. D., MORENO, C., LARRAÑAGA, N., VAN GUELPEN, B., JANSSON, J. H., BINGHAM, S., KHAW, K. T., SPENCER, E. A., KEY, T., RIBOLI, E. & TRICHOPOULOS, D. 2007. Modified Mediterranean diet and survival after myocardial infarction: the EPIC-Elderly study. *Eur J Epidemiol,* 22**,** 871-81.

TRICHOPOULOU, A., BAMIA, C. & TRICHOPOULOS, D. 2005. Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece. *Archives of Internal Medicine,* 165**,** 929-935.

TSIVGOULIS, G., PSALTOPOULOU, T., WADLEY, V. G., ALEXANDROV, A. V., HOWARD, G., UNVERZAGT, F. W., MOY, C., HOWARD, V. J., KISSELA, B. & JUDD, S. E. 2015. Adherence to a Mediterranean diet and prediction of incident stroke. *Stroke,* 46**,** 780-5.

TURATI, F., PELUCCHI, C., GALEONE, C., PRAUD, D., TAVANI, A. & LA VECCHIA, C. 2015. Mediterranean diet and non-fatal acute myocardial infarction: a case-control study from Italy. *Public Health Nutr,* 18**,** 713-20.

VLISMAS, K., PANAGIOTAKOS, D. B., PITSAVOS, C., CHRYSOHOOU, C., SKOUMAS, Y., SITARA, M., YFANTOPOULOS, J., STAVRINOS, V. & STEFANADIS, C. 2010. Quality, but not cost, of diet is associated with 5-year incidence of CVD: the ATTICA study. *Public health nutrition,* 13**,** 1890-1897.

VORMUND, K., BRAUN, J., ROHRMANN, S., BOPP, M., BALLMER, P. & FAEH, D. 2015. Mediterranean diet and mortality in Switzerland: an alpine paradox? *Eur J Nutr,* 54**,** 139-48.

WIRTH, J., DI GIUSEPPE, R., BOEING, H. & WEIKERT, C. 2016. A Mediterranean-style diet, its components and the risk of heart failure: a prospective population-based study in a non-Mediterranean country. *Eur J Clin Nutr,* 70**,** 1015-21.

XIAO, X., QIN, Z., LV, X., DAI, Y., CIREN, Z., YANGLA, Y., ZENG, P., MA, Y., LI, X., WANG, L., HU, Y., YANG, F., FAN, C., TANG, D., DAI, S., ZHANG, N., XIE, X., YIN, J. & ZHAO, X.

2021. Dietary patterns and cardiometabolic risks in diverse less-developed ethnic minority regions: results from the China Multi-Ethnic Cohort (CMEC) Study. *Lancet Reg Health West Pac,* 15**,** 100252.

Quesito 3A: Qual è l'efficacia della DM nella prevenzione primaria delle patologie oncologiche?

Ricerca della letteratura

La revisione della letteratura è stata mirata a reperire tutti gli studi randomizzati controllati (RCT), studi pre-post intervento, ed osservazionali (intesi come studi di coorte; retrospettivi; caso-controllo; e trasversale) che testavano l'efficacia della Dieta Mediterranea (DM) nel ridurre l'incidenza di patologie oncologiche, nella popolazione generale.

Dall'analisi della letteratura, sugli iniziali 4814 studi considerati, sono stati individuati 126 studi osservazionali e di intervento (Acuna et al., 2023, Afshar et al., 2023, Amiry et al., 2022, Anic et al., 2016, Askari et al., 2016, Awhalen et al., 2017, Ax et al., 2014, Bamia et al., 2013, Benetou et al., 2008, Bodén et al., 2019, Bogumil et al., 2019, Bosetti et al., 2003, Bosire et al., 2013, Bravi et al., 2018, Buckland et al., 2010, Buckland et al., 2011a, Buckland et al., 2014, Buckland et al., 2013, Cade et al., 2011, Caldas et al., 2022, Cao et al., 2024, Castelló et al., 2019, Castelló et al., 2018a, Castelló et al., 2017, Castelló et al., 2018b, Castelló et al., 2014, Castelló et al., 2022, Castelló et al., 2024, Castelló et al., 2023, Cheng et al., 2018a, Cheng et al., 2018c, Cottet et al., 2009, Couto et al., 2011, Couto et al., 2013, Dalvi et al., 2007, Dela Cruz et al., 2020, Demetriou et al., 2012, Djafari et al., 2023, Dugué et al., 2016, Filomeno et al., 2015, Filomeno et al., 2014, Galbete et al., 2018b, Gardeazabal et al., 2020, George et al., 2015, Gnagnarella et al., 2013, Grosso et al., 2014a, Hajjar et al., 2023, Haridass et al., 2018, Harmon et al., 2015a, Hashemian et al., 2019a, Hawrysz et al., 2020, Hodge et al., 2016, Jacobs et al., 2016, Jafari Nasab et al., 2020, Jalilpiran et al., 2018, Jones et al., 2017, Julián-Serrano et al., 2022, Kenfield et al., 2014, La Torre et al., 2021, Lagiou et al., 2006b, Larsson et al., 2017, Lassale et al., 2016, Lavalette et al., 2018, Lemming et al., 2018, Leone et al., 2020, Li et al., 2013, Li et al., 2014a, Li et al., 2014b, Lopez-Pentecost et al., 2022, Lozano-Lorca et al., 2022, Luu et al., 2021, Ma et al., 2019, Mahamat-Saleh et al., 2019, Maisonneuve et al., 2016, Malagoli et al., 2015, Männistö et al., 2021, Mitrou et al., 2007, Molina-

Montes et al., 2017, Möller et al., 2013, Mourouti et al., 2014, Murtaugh et al., 2008, Myneni et al., 2021, Neelakantan et al., 2018a, Park et al., 2021, Park et al., 2017, Park et al., 2022b, Petimar et al., 2019, Petimar et al., 2018, Pot et al., 2014, Praud et al., 2014, Reedy et al., 2014a, Reedy et al., 2008, Ricceri et al., 2017, Rosato et al., 2015, Russo et al., 2019, Sadeghi et al., 2023, Saka-Herrán et al., 2023, Samoli et al., 2010, Saraiya et al., 2020, Schulpen et al., 2019, Schulpen and Van Den Brandt, 2018, Schulpen and Van Den Brandt, 2019, Schulpen and van den Brandt, 2020, Schulpen and van den Brandt, 2021, Setiawan et al., 2017, Shan et al., 2023b, Shyam et al., 2023, Sotos-Prieto et al., 2016, Steel et al., 2023, Tayyem et al., 2022, Toledo et al., 2015, Torres Stone et al., 2017, Trichopoulou et al., 2010, Turati et al., 2017, Turati et al., 2018, Turati et al., 2014, Urquiza-Salvat et al., 2019, van den Brandt and Schulpen, 2017, Vargas et al., 2016, Vormund et al., 2015b, Wang et al., 2016, Wu et al., 2009, Xie et al., 2014, Yarmand et al., 2024, Yiannakou et al., 2021, Yiannakou et al., 2023).

	Studi di intervento e/o osservazionali
Record reperiti	4814
Studi inclusi	126

Sintesi degli studi inclusi

Tutti gli studi identificati erano eterogenei in termini di: 1) definizione della DM; 2) scale utilizzate per misurare l'aderenza alla DM; 3) durata di follow-up; 4) diagnosi di patologia neoplastica. Tutti gli studi hanno incluso soggetti afferenti alla popolazione generale.

Le caratteristiche descrittive degli studi sono riportati in **Tabella 3.1**.

Tabella 3.1. Caratteristiche descrittive degli studi inclusi.

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Benetou	2008	coorte	Grecia	popolazione generale	25623	25-70	58%	7.9	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	9	incidenza tumori per tutte le sedi
Bosire	2013	coorte	USA	popolazione generale	293464	50-71	Solo uomini	10.5	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	6	incidenza tumori per tutte le sedi
Couto	2011	coorte	Europa	popolazione generale	478478	25-70	70.20%	8.7	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	5	incidenza tumori per tutte le sedi
Galbete	2018	coorte	Germania	popolazione generale	23485	35-65	n.a.	10.6	aMDS (0-18) proposto da Hoffman	alta vs bassa aderenza	9	incidenza tumori per tutte le sedi
Lavalette	2018	coorte	Francia	popolazione generale	41543	≥40	50%	3	MEDI-LITE proposto da Sofi	alta vs bassa aderenza	12	incidenza tumori per tutte le sedi
Lopez-Pentecost	2020	coorte	USA	donne in postmenopausa	5482	50-79	100%	12	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	6	incidenza tumori per tutte le sedi
Saraiya	2020	Caso-controllo	USA	popolazione generale	2473	20-80	n.a.	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	9	incidenza tumori per tutte le sedi
Schulpen	2021	coorte	USA	popolazione generale	1200	45-75	55	10	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	4	incidenza tumori per tutte le sedi
Schulpen	2021	coorte	USA	popolazione generale	1200	45-75	55	10	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	5	incidenza tumori per tutte le sedi
Bosetti	2003	Caso-controllo	Italia	popolazione generale	3196	57	n.a.	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	4	incidenza tumori testa-collo

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Li	2014	coorte	USA	popolazione generale	494967	62.0	40.3%	11	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	15	incidenza tumori testa-collo
Li	2014	coorte	USA	popolazione generale	494967	62.0	40.3%	11	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	17	incidenza tumori testa-collo
Saka-Herrán	2023	Caso-controllo	Spagna	popolazione generale	202	≥18	n.a.	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	10	incidenza tumori testa-collo
Anic	2016	coorte	USA	popolazione generale	46077	61.0 - 62.3	40%	10.5	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	11	incidenza tumori polmone
Bodén	2019	coorte	Svezia	popolazione generale	100881	40-60	50.6%	15	mMED (0-8) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	5	incidenza tumori polmone
Hawrysz	2020	Caso-controllo	Polonia	popolazione generale	439	45-80	Solo uomini	N.a.	Polish-aMED	alta vs bassa aderenza	8	incidenza tumori polmone
Hodge	2016	coorte	Australia	popolazione generale	35303	40-69	n.a.	18	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	6	incidenza tumori polmone
Maisonneuve	2016	coorte	Italia	forti fumatori	4336	57	33%	8.5	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	5	incidenza tumori polmone
Park	2021	coorte	Multietnica	popolazione generale	179318	45-75	n.a.	17.5	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	7	incidenza tumori polmone
Schulpen	2018	coorte	Olanda	popolazione generale	120852	55-69	Solo uomini	20.3	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	3	incidenza tumori polmone
Schulpen	2018	coorte	Olanda	popolazione generale	120852	55-69	100%	20.3	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	8	incidenza tumori polmone

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Gnagnarella	2013	coorte	Italia	fumatori ed ex fumatori	4336	≥50	33.9%	5.7	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	n.a.	incidenza tumori polmone
Myneni	2021	coorte	USA	donne in postmenopausa	8609	50-79	n.a.	17	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	n.a.	incidenza tumori polmone
Bosetti	2003	Caso-controllo	Italia	popolazione generale	3196	57	n.a.	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	4	incidenza tumori cavo orale
Filomeno	2014	Caso-controllo	Italia, Svizzera	popolazione generale	2846	22-79	22.8%	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	15	incidenza tumori cavo orale
Samoli	2010	Caso-controllo	Grecia	popolazione generale	239 casi 194 controlli	34-80	n.a.	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	7	incidenza tumori cavo orale
Turati	2017	Caso-controllo	Italia	popolazione generale	792	18–76	20.7%	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	8	incidenza tumori cavo orale
Wang	2016	Caso-controllo	China	popolazione generale	1200	30-79	n.a.	n.a.	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	8	incidenza tumori cavo orale
Bosetti	2003	Caso-controllo	Italia	popolazione generale	3196	57	n.a.	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	9	incidenza tumori esofago
Li	2013	coorte	USA	popolazione generale	494968	50-71	40.4%	9.7 s	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	9	incidenza tumori esofago
Li	2013	coorte	USA	popolazione generale	494968	50-71	40.4%	9.7 s	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	11	incidenza tumori esofago
Li	2013	coorte	USA	popolazione generale	494968	50-71	40.4%	9.7 s	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	4	incidenza tumori esofago

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Li	2013	coorte	USA	popolazione generale	494968	50-71	40.4%	9.7	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	4	incidenza tumori esofago
Schulpen	2019	coorte	Olanda	popolazione generale	120852	55-69	Solo uomini	20.3	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	4	incidenza tumori esofago
Schulpen	2019	coorte	Olanda	popolazione generale	120852	55-69	Solo donne	20.3	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	6	incidenza tumori esofago
Schulpen	2019	coorte	Olanda	popolazione generale	120852	55-69	Solo uomini	20.3	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	9	incidenza tumori esofago
Schulpen	2019	coorte	Olanda	popolazione generale	120852	55-69	Solo donne	20.3	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	6	incidenza tumori esofago
Acuna	2023	coorte	USA	popolazione generale	176752	45-75	61%	19.2	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	7	incidenza tumori stomaco (cardias)
Acuna	2023	coorte	USA	popolazione generale	176752	45-75	61%	19.2	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	7	incidenza tumori stomaco (distale)
Amiry	2022	Caso-controllo	Afghanistan	popolazione generale	270	54 ± 11.7	27%	None	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	14	incidenza tumori stomaco
Bodén	2019	coorte	Svezia	popolazione generale	100881	40-60	50.6%	15	mMED (0-8) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	5	incidenza tumori stomaco
Buckland	2010	coorte	Europa	popolazione generale	485044	35-70	70.6%	8.9	rMED (0-18) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	6	incidenza tumori stomaco

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Castelló	2017	Caso-controllo	Spagna	popolazione generale	3335	23-85	n.a.	None	Derivata dall'analisi delle componenti principali	alta vs bassa aderenza	10	incidenza tumori stomaco
Praud	2014	Caso-controllo	Italia	popolazione generale	3627	19–80	38.7%	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	5	incidenza tumori stomaco
Schulpen	2019	coorte	Olanda	popolazione generale	120852	55-69	Solo uomini	20.3	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	4	incidenza tumori stomaco
Schulpen	2019	coorte	Olanda	popolazione generale	120852	55-69	Solo donne	20.3	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	4	incidenza tumori stomaco
Schulpen	2019	coorte	Olanda	popolazione generale	120852	55-69	Solo uomini	20.3	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	4	incidenza tumori stomaco
Schulpen	2019	coorte	Olanda	popolazione generale	120852	55-69	Solo donne	20.3	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	4	incidenza tumori stomaco
Tayyem	2023	coorte	Qatar	popolazione anziana	1500	60-80	60	12	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	8	incidenza tumori stomaco
Afshar	2023	coorte	Australia	popolazione generale	3369	40-69	60.6%	23.7	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	9	incidenza tumori pancreas
Bodén	2019	coorte	Svezia	popolazione generale	100881	40-60	50.6%	15	mMED (0-8) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	5	incidenza tumori pancreas
Julián-Serrano	2022	coorte	USA	popolazione generale	535824	50-71	41.1%	16	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	6	incidenza tumori pancreas

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Luu	2021	coorte	Singapore	popolazione generale	63257	45-74	n.a.	25	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	10	incidenza tumori pancreas
Molina-Montes	2017	coorte	Europa	popolazione generale	477309	52.3	70.2%	11.3	arMED (0-16) proposto da Buckland	alta vs bassa aderenza	5	incidenza tumori pancreas
Rosato	2015	Caso-controllo	Italia	popolazione generale	978	34-80	46.6%	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	8	incidenza tumori pancreas
Shyam	2023	coorte	Inghilterra	donne sane	35365	52	53%	19	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	3	incidenza tumori pancreas
Steel	2020	coorte	USA	popolazione generale	1000	50-65	45	8	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	11	incidenza tumori pancreas
Bogumil	2019	coorte	USA	popolazione generale	169806	45-75	n.a.	17	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	7	incidenza tumori fegato e della colecisti
Larsson	2017	coorte	Svezia	popolazione generale	76014	45-83	50%	13.3	mMED (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	10	incidenza tumori fegato e della colecisti
Larsson	2017	coorte	Svezia	popolazione generale	76014	45-83	50%	13.3	mMED (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	8	incidenza tumori fegato e della colecisti
Larsson	2017	coorte	Svezia	popolazione generale	76014	45-83	50%	13.3	mMED (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	11	incidenza tumori fegato e

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
												della colecisti
Li	2014	coorte	USA	popolazione generale	494942	62.0	40.3%	10	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	9	incidenza tumori fegato e della colecisti
Ma	2019	coorte	USA	professionisti sanitari	138688	40-75	50%	32	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	5	incidenza tumori fegato e della colecisti
Setiawan	2017	coorte	USA	popolazione generale	169806	45-75	n.a.	17	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	11	incidenza tumori fegato e della colecisti
Turati	2014	Caso-controllo	Italia, Grecia	popolazione generale	1290	n.a.	n.a.	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	10	incidenza tumori fegato e della colecisti
Bamia	2013	coorte	Europa	popolazione generale	480308	25-70	n.a.	7-17	mMDS (0-9) proposto da Riboli	alta vs bassa aderenza	7	incidenza tumore colon-retto
Bodén	2019	coorte	Svezia	popolazione generale	100881	40-60	50.6%	15	mMED (0-8) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	13	incidenza tumore colon-retto
Cheng	2018	coorte	USA	donne sane	35221	55-69	100%	~26	aMDS (9-45) proposto da Reedy	alta vs bassa aderenza	6	incidenza tumore colon-retto
Fung	2010	coorte	USA	popolazione generale	132.746	30–55	62.3%	26	aMED	alta vs bassa aderenza	11	incidenza tumore colon-retto

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Grosso	2014	Caso-controllo	Italia	popolazione generale	1014	65.3	39.9%	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	7	incidenza tumore colon-retto
Jacobs	2016	coorte	USA	popolazione generale	4204	71.4	n.a.	6	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	7	incidenza tumore colon-retto
Jacobs	2016	coorte	USA	popolazione generale	4204	71.4	n.a.	6	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	6	incidenza tumore colon-retto
Jafari Nasab	2020	Caso-controllo	Iran	popolazione generale	536	30-79	44.6%	n.a.	Mediterranean-Style Dietary Pattern Score proposto da Rumawas	alta vs bassa aderenza	13	incidenza tumore colon-retto
Jones	2017	coorte	Inghilterra	donne sane	32154	52.0	n.a.	17.4	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	6	incidenza tumore colon-retto
Lavalette	2018	coorte	Francia	popolazione generale	41543	≥40	50%	3	MEDI-LITE	alta vs bassa aderenza	12	incidenza tumore colon-retto
Park	2017	coorte	USA	popolazione generale	190949	45-75	53%	16	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	9	incidenza tumore colon-retto
Park	2017	coorte	USA	popolazione generale	190949	45-75	53%	16	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	5	incidenza tumore colon-retto
Petimar	2019	coorte	USA	donne sane	124707	52.9	100%	26	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	10	incidenza tumore colon-retto
Reedy	2008	coorte	USA	popolazione generale	492382	50–71	47%	5 s	aMDS (9-45) proposto da Reedy	alta vs bassa aderenza	10	incidenza tumore colon-retto

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Reedy	2008	coorte	USA	popolazione generale	492382	50–71	47%	5 s	aMDS (9-45) proposto da Reedy	alta vs bassa aderenza	7	incidenza tumore colon-retto
Schulpen	2020 (3903)	coorte	Olanda	popolazione generale	120852	55-69	Solo uomini	20.3	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	7	incidenza tumore colon-retto
Schulpen	2020 (3903)	coorte	Olanda	popolazione generale	120852	55-69 s	Solo donne	20.3	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	7	incidenza tumore colon-retto
Torres Stone	2017	coorte	USA	popolazione generale	398458	50–71 s	Solo donne normopeso	10	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	7	incidenza tumore colon-retto
Torres Stone	2017	coorte	USA	popolazione generale	398458	50–71 s	Solo donne sovrappeso	10	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	7	incidenza tumore colon-retto
Torres Stone	2017	coorte	USA	popolazione generale	398458	50–71 s	Solo donne obese	10	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	7	incidenza tumore colon-retto
Torres Stone	2017	coorte	USA	popolazione generale	398458	50–71 s	Solo uomini normopeso	10	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	6	incidenza tumore colon-retto
Torres Stone	2017	coorte	USA	popolazione generale	398458	50–71 s	Solo uomini sovrappeso	10	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	8	incidenza tumore colon-retto
Torres Stone	2017	coorte	USA	popolazione generale	398458	50–71 s	Solo uomini obesi	10	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	9	incidenza tumore colon-retto
Vargas	2016	coorte	USA	donne in postmenopausa	78273	50–79	100%	12.4	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	10	incidenza tumore colon-retto
Yarmand	2024	Caso-controllo	Iran	popolazione generale	213	40-75 s	n.a.	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	12	incidenza tumore colon-retto

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Castelló	2019	Caso-controllo	Spagna	popolazione generale	5138	20-85 s	n.a.	n.a.	Derivata dall'analisi delle componenti principali	alta vs bassa aderenza	n.a.	incidenza tumore colon-retto
Castelló	2022	coorte	Spagna	popolazione generale	41437	29-69	60%	16.98	Derivata dall'analisi delle componenti principali	alta vs bassa aderenza	n.a.	incidenza tumore colon-retto
Askari	2016	Caso-controllo	Iran	popolazione generale	149	56.7	Solo uomini	n.a.	Mediterranean-Style Dietary Pattern Score proposto da Rumawas	alta vs bassa aderenza	6	incidenza tumore prostata
Ax	2014	coorte	Svezia	popolazione generale	1044	71	Solo uomini	13	mMED (0-8) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	4	incidenza tumore prostata
Bosire	2013	coorte	USA	popolazione generale	293464	50-71	Solo uomini	10.5	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	10	incidenza tumore prostata
Kenfield	2014	coorte	USA	popolazione generale	47867	40-75	Solo uomini	24	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	5	incidenza tumore prostata
Lavalette	2018	coorte	Francia	popolazione generale	41543	≥40	50%	3	MEDI-LITE	alta vs bassa aderenza	6	incidenza tumore prostata
Möller	2013	Caso-controllo	Svezia	popolazione generale	259	35-79	n.a.	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	9	incidenza tumore prostata
Russo	2018	Caso-controllo	Italia	popolazione generale	356	68.5	n.a.	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	8	incidenza tumore prostata

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Schulpen & van den Brandt	2019	coorte	Olanda	popolazione generale	120852	55-69	n.a.	20.3	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	8	incidenza tumore prostata
Urquiza-Salvat	2019	Caso-controllo	Spagna	casi: pz con sospetto o diagnosi di tumore alla prostata; controlli: popolazione generale	556	67	Solo uomini	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	2	incidenza tumore prostata
Castelló	2018	Caso-controllo	Spagna	popolazione generale	2031	38-85	Solo uomini	n.a.	Derivata dall'analisi delle componenti principali	alta vs bassa aderenza	n.a.	incidenza tumore prostata
Castelló	2023	coorte	Spagna	popolazione generale	15296	29 - 69	Solo uomini	16.99	Derivata dall'analisi delle componenti principali	alta vs bassa aderenza	n.a.	incidenza tumore prostata
Jalilpiran	2018	Caso-controllo	Iran	popolazione generale	120	66	n.a.	n.a.	Derivata dall'analisi delle componenti principali	alta vs bassa aderenza	n.a.	incidenza tumore prostata
Lozano-Lorca	2022	Caso-controllo	Spagna	popolazione generale	821	40-80	N.a.	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	n.a.	incidenza tumore prostata
Bravi	2018	Caso-controllo	Italia	popolazione generale	1355	25-84	13.8%	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	3	incidenza tumore vescica

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Buckland	2014	coorte	Multi-country (Europa)	popolazione generale	477312	35-70	70.9%	11	rMED (0-18) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	8	incidenza tumore vescica
Dugué	2016	coorte	Australia	popolazione generale	41514	40-69	n.a.	21.3	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	5	incidenza tumore vescica
Hajjar	2023	Caso-controllo	Iran	popolazione generale	303	45-92	13.6%	n.a.	Mediterranean-Style Dietary Pattern Score proposto da Rumawas	alta vs bassa aderenza	14	incidenza tumore vescica
Schulpen & van den Brandt	2019	coorte	Olanda	popolazione generale	120852	55-69	n.a.	20.3	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	13	incidenza tumore vescica
Bodén	2019	coorte	Svezia	popolazione generale	100881	40-60	50.6%	15	mMED (0-8) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	5	incidenza tumore mammella
Buckland	2013	coorte	Europa	donne sane	335062	35-70	100%	11	arMED (0-16) proposto da Buckland	alta vs bassa aderenza	13	incidenza tumore mammella
Cade	2011	coorte	Inghilterra	donne sane	33731	35-69 s	100%	9	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	6	incidenza tumore mammella
Caldas	2022	Caso-controllo	Brasile	donne sane	181	27-76	100%	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	12	incidenza tumore mammella
Couto	2013	coorte	Svezia	donne sane	49258	30-49	100%	16	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	8	incidenza tumore mammella
Di Maso	2020	coorte	Italia	donne sane	1453	55	100%	15	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	8	incidenza tumore mammella

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Dela Cruz	2020	coorte	USA	donne sane	101291	45–75	100%	~21	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	15	incidenza tumore mammella
Demetriou	2012	Caso-controllo	Cipro	donne sane	1752	40-70 s	100%	n.a.	MDS (0-9) senza alcol, proposto da Martinez-Gonzalez	alta vs bassa aderenza	12	incidenza tumore mammella
Demetriou	2012	Caso-controllo	Cipro	donne sane	1752	40-70	100%	n.a.	MDS (0-9) senza alcol, proposto da Martinez-Gonzalez	alta vs bassa aderenza	6	incidenza tumore mammella
Djafari	2023	Caso-controllo	Iran	popolazione generale	300	46.6	100%	n.a.	MedDQI (0-14)	alta vs bassa aderenza	6	incidenza tumore mammella
Haridass	2018	coorte	USA	popolazione generale	96959	22-104	n.a.	n.a.	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	9	incidenza tumore mammella
La Torre	2021	Caso-controllo	Italia	casi: donne con tumore al seno; controlli: popolazione generale	182	55.8	100%	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	10	incidenza tumore mammella
Lavalette	2018	coorte	Francia	popolazione generale	41543	≥40	50%	3	MEDI-LITE	alta vs bassa aderenza	20	incidenza tumore mammella
Männistö	2021	coorte	Finlandia	donne in postmenopausa	6374	≥50	100%	10	mMED (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	20	incidenza tumore mammella
Mourouti	2014	Caso-controllo	Grecia	popolazione generale	500	56	100%	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	12	incidenza tumore mammella

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Petimar	2019	coorte	USA	donne sane	50884	50	100%	7.6	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	12	incidenza tumore mammella
Pot	2014	Caso-controllo	Inghilterra	popolazione generale	2501	56.9	n.a.	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	12	incidenza tumore mammella
Sadeghi	2023	Caso-controllo	Iran	popolazione generale	1050	62.4	n.a.	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	18	incidenza tumore mammella
Trichopoulou	2010	coorte	Grecia	donne sane	14807	20–86	100	9.8	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	12	incidenza tumore mammella
Turati	2018	Caso-controllo	Italia, Svizzera	popolazione generale	6426	23–78	n.a.	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	8	incidenza tumore mammella
van den Brandt	2017	coorte	Olanda	donne in postmenopausa	62573	55-69	n.a.	20.3	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	2	incidenza tumore mammella
Wu	2009	Caso-controllo	USA	donne sane	2396	25-74	100%	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	6	incidenza tumore mammella
Yiannakou	2021	coorte	USA	popolazione generale	1567	≥30	n.a.	18	Mediterranean-Style Dietary Pattern Score proposto da Rumawas	alta vs bassa aderenza	9	incidenza tumore mammella
Yarmand	2023	Caso-controllo	Iran	popolazione generale	213	40-75	n.a.	n.a.	Mediterranean-Style Dietary Pattern Score proposto da Rumawas	alta vs bassa aderenza	9	incidenza tumore mammella

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Castelló	2017	Caso-controllo	Spagna	popolazione generale	2863	20-85	100%	n.a.	Derivata dall'analisi delle componenti principali	alta vs bassa aderenza	n.a.	incidenza tumore mammella
Castelló	2014	Caso-controllo	Spagna	popolazione generale	2034	35-70	100%	n.a.	Derivata dall'analisi delle componenti principali	alta vs bassa aderenza	n.a.	incidenza tumore mammella
Castello	2024	coorte	Spagna	popolazione generale	24892	29 - 69	100%	17.02	Derivata dall'analisi delle componenti principali	alta vs bassa aderenza	n.a.	incidenza tumore mammella
Cottet	2009	coorte	Francia	donne in postmenopausa	65374	55.1	100%	9.7	Derivata dall'analisi delle componenti principali	alta vs bassa aderenza	n.a.	incidenza tumore mammella
Gardeazabal	2020	coorte	Spagna	studenti universitari sani	10713	34.5	100%	10.3	Derivata dall'analisi delle componenti principali	alta vs bassa aderenza	n.a.	incidenza tumore mammella
Murtaugh	2008	Caso-controllo	USA	donne sane	5190	50-70	65.3%	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	n.a.	incidenza tumore mammella
Toledo	2023	RCT	Spagna	popolazione anziana	DM supplementata con EVOO: 1476; DM supplementata	65-85	52	10	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	dieta ipolipidica	n.a.	incidenza tumore mammella

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
					con frutta secca: 1285; dieta ipolipidica: 1391							
Cao	2024	coorte	USA	popolazione generale	150643	50-71	n.a.	20.5	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	13	incidenza tumore ovaio
Xie	2014	coorte	USA	donne sane	82948	30-55	100%	24 s	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	11	incidenza tumore ovaio
Dalvi	2007	Caso-controllo	USA	popolazione generale	949	35-79	100%	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	6	incidenza tumore endometrio
Filomeno	2015	Caso-controllo	Italia	popolazione generale	5080	61	100%	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	6	incidenza tumore endometrio
Ricceri	2017	Caso-controllo	Italia	casi: pz con tumore endometrio; controlli: popolazione generale	604	40–74	n.a.	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	10	incidenza tumore endometrio
George	2015	coorte	USA	donne in postmenopausa	84415	61.7	n.a.	13.3	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	n.a.	incidenza tumore endometrio
Leone	2020	Caso-controllo	Italia	popolazione generale	505	48	n.a.	17	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	11	incidenza melanoma
Mahamat-Saleh	2019	coorte	Francia	popolazione generale	67332	40-65	100%	15	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	18	incidenza melanoma

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Malagoli	2015	Caso-controllo	Italia	popolazione generale	1099	n.a.	55%	n.a.	IMI proposto da Agnoli	alta vs bassa aderenza	5	incidenza melanoma
Awhalen	2017	coorte	USA	popolazione generale	21423	≥45	54%	6.25 s	Mediterranean Diet score ad hoc (11-55)	alta vs bassa aderenza	6	mortalità dovuta a tumori
Buckland	2011	coorte	Spagna	popolazione generale	40622	29-69	62.3%	13.4	rMED (0-18) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	6	mortalità dovuta a tumori
Cheng	2018	coorte	USA	donne sane	35221	55 - 69	100%	26	Mediterranean diet score ad hoc (9-45 point)	alta vs bassa aderenza	9	mortalità dovuta a tumori
Harmon	2015	coorte	USA	popolazione generale	70170	45-75	n.a.	13–18	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	8	mortalità dovuta a tumori
Harmon	2015	coorte	USA	popolazione generale	86634	45-75	n.a.	13–18	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	8	mortalità dovuta a tumori
Lagiou	2006	coorte	Svezia	donne sane	42237	30-49	100%	12	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	8	mortalità dovuta a tumori
Lassale	2016	coorte	Europa	popolazione generale	451256	50.8	71.1%	12.8	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	6	mortalità dovuta a tumori
Lemming	2018	coorte	Svezia	popolazione generale	38428	61	100%	17	mMED (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	7	mortalità dovuta a tumori
Lopez-Pentecost	2020	coorte	USA	donne in postmenopausa	5482	50-79	100%	12	aMed (0-9) proposto da Fung,	alta vs bassa aderenza	5	mortalità dovuta a tumori

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Mitrou	2007	coorte	USA	popolazione generale	380296	50-71	47%	10	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	6	mortalità dovuta a tumori
Mitrou	2007	coorte	USA	popolazione generale	380296	50-71	47%	10	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	6	mortalità dovuta a tumori
Park	2022	coorte	Multietnica	popolazione generale	63675	45-75	n.a.	10.7	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	6	mortalità dovuta a tumori
Reedy	2014	coorte	USA	popolazione generale	492823	50–71	48.2%	15	aMDS (9-45) proposto da Reedy	alta vs bassa aderenza	5	mortalità dovuta a tumori
Shan	2021	Caso-controllo	Olanda	popolazione generale	800	55-70	50	n.a.	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	18	mortalità dovuta a tumori
Sotos-Prieto	2017	coorte	USA	popolazione generale	73939	40–75	65%	12	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	9	mortalità dovuta a tumori
Urquiza-Salvat	2019 (4424)	Caso-controllo	Spagna	popolazione generale	556	n.a.	n.a.	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	9	mortalità dovuta a tumori
Vormund	2015	coorte	Svizzera	popolazione generale	17861	≥16	51.5%	21.4	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	7	mortalità dovuta a tumori
Hashemian	2019	coorte	Iran	popolazione generale	42373	40–75	57%	10.6	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	n.a.	mortalità dovuta a tumori
Neelakantan	2018	coorte	Singapore	popolazione generale	57078	45–74	61%	17	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	n.a.	mortalità dovuta a tumori
Myneni	2021	coorte	USA	donne in postmenopausa	86090	50-79	n.a.	17	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	n.a.	mortalità dovuta a tumori

n.a.= not available**; aMDS=** adapted Mediterranean Diet score; **aMED=** Alternate Mediterranean Diet; **arMED=** adapted relative Mediterranean diet; **DM=** Dieta Mediterranea; **IMI=** Italian Mediterranean Index; **MedDQI=** Mediterranean diet quality index; **MDS**= Mediterranean diet score; **mMDS**= modified Mediterranean diet score; **mMED=** Modified Mediterranean Diet Score; **rMED**= relative Mediterranean diet; **RCT:** randomized controlled trial; **USA=** United States of America

Le misure di effetto esplorate sono state in totale sedici: incidenza tumori per tutte le sedi, incidenza del tumore testa-collo, incidenza tumore del polmone, incidenza del tumore del cavo orale, incidenza tumore dell'esofago, incidenza tumore stomaco, incidenza tumore del pancreas, incidenza del tumore del fegato e colecisti, incidenza tumore del colon-retto, incidenza tumore della prostata, incidenza tumore della vescica, incidenza tumore della mammella, incidenza del tumore dell'ovaio, incidenza del tumore dell'endometrio, incidenza di melanoma, mortalità dovuta a tumore. Come riportato in **Tabella 3.1** sono stati identificati studi randomizzati controllati e studi osservazionali. In **Tabella 3.2** è riportata la valutazione NUTRIGRADE per gli esiti di interesse.

Incidenza di tumori tutte le sedi

Otto studi di coorte e caso-controllo (Benetou et al., 2008, Bosire et al., 2013, Couto et al., 2011, Galbete et al., 2018b, Lavalette et al., 2018, Lopez-Pentecost et al., 2022, Saraiya et al., 2020, Schulpen and van den Brandt, 2021), che hanno coinvolto un totale di 871,748 partecipanti, hanno valutato l'incidenza di tumori in tutte le sedi, con un follow-up compreso tra 3 e 12 anni. Durante il periodo di studio, sono stati registrati 34,347 eventi. L'analisi combinata ha mostrato una associazione non significativa tra DM e rischio di tumore per tutte le sedi. Il valore di rischio relativo (RR) ottenuto è stato di 0.98 (IC 95%: 0.96-1.002, per un aumento di un punto di aderenza alla DM), indicando un effetto neutrale tra alta e bassa aderenza alla dieta mediterranea (DM). La certezza delle prove, valutata con il metodo NUTRIGRADE, è risultata moderata.

Incidenza di tumore testa-collo

Tre studi caso-controllo (Bosetti et al., 2003, Li et al., 2014b, Saka-Herrán et al., 2023), con una popolazione complessiva di 498,365 individui, hanno valutato l'incidenza di tumore testa-collo con un follow-up medio di 11 anni. In totale, sono stati documentati 2,183 eventi. L'analisi combinata ha rilevato un RR di 0.88 (IC 95%: 0.78-0.98, per un aumento di un punto di aderenza alla DM), indicando un'associazione positiva tra alta aderenza alla DM e riduzione del rischio. La certezza delle prove, secondo il metodo NUTRIGRADE, è risultata moderata.

Incidenza di tumore del cavo orale

Cinque studi caso-controllo (Bosetti et al., 2003, Filomeno et al., 2014, Samoli et al., 2010, Turati et

al., 2017, Wang et al., 2016), con una popolazione totale di 9,555 partecipanti, hanno esaminato l'incidenza di tumore del cavo orale. Durante il follow-up (non specificato), sono stati registrati 1,988 eventi. L'analisi ha riportato un RR di 0.83 (IC 95%: 0.73-0.95, per un aumento di un punto di aderenza alla DM), indicando un rischio significativamente ridotto per chi aderisce maggiormente alla DM. La certezza delle prove, valutata con il metodo NUTRIGRADE, è risultata moderata.

Incidenza tumore del polmone

Sette studi di coorte o caso-controllo (Anic et al., 2016, Bodén et al., 2019, Hawrysz et al., 2020, Hodge et al., 2016, Maisonneuve et al., 2016, Park et al., 2021, Schulpen and Van Den Brandt, 2018), che hanno coinvolto complessivamente 487,206 partecipanti, hanno analizzato l'incidenza di tumore del polmone in un follow-up compreso tra 9 e 20 anni, durante il quale si sono verificati 6,926 eventi. L'analisi combinata di questi studi ha evidenziato una riduzione del rischio associata a un'alta aderenza alla DM rispetto a una bassa aderenza (RR=0.96, IC al 95% da 0.94 a 0.98 per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE. Ulteriori due studi di coorte (Gnagnarella et al., 2013, Myneni et al., 2021), condotti su un totale di 12,945 soggetti, con un follow-up tra 6 e 17 anni, durante il quale si sono verificati 4,070 eventi. L'analisi combinata di questi studi ha ottenuto una non significatività tra DM e tumore del polmone quando veniva confrontata la categoria più alta vs la più bassa categoria di aderenza alla DM (RR=0.41, IC al 95% da 0.05 a 3.49), con un grado di certezza basso secondo il NUTRIGRADE.

Incidenza di tumore dell'esofago

Tre studi di coorte (Bosetti et al., 2003, Li et al., 2013, Schulpen et al., 2019), che hanno coinvolto 619,016 partecipanti, hanno analizzato l'incidenza di tumore dell'esofago con un follow-up compreso tra 10 e 20 anni. In totale, sono stati documentati 2,237 eventi. L'analisi ha evidenziato un RR di 0.94 (IC 95%: 0.88-1.002, per un aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo una mancata associazione tra più alta aderenza alla DM e l'esito di interesse. Il grado di certezza delle prove, secondo il NUTRIGRADE, è stato classificato come basso.

Incidenza tumore dello stomaco

Otto studi di coorte o caso-controllo (Acuna et al., 2023, Amiry et al., 2022, Bodén et al., 2019, Buckland et al., 2010, Castelló et al., 2018b, Praud et al., 2014, Schulpen et al., 2019, Tayyem et al., 2022), che hanno coinvolto complessivamente 892,261 partecipanti, hanno analizzato l'incidenza di tumore dello stomaco in un follow-up compreso tra 9 e 20 anni, durante il quale sono stati registrati 4,452 eventi. L'analisi combinata di questi studi ha evidenziato una riduzione del rischio associata a un'alta aderenza alla dieta Mediterranea rispetto a una bassa aderenza (RR=0.93, IC al 95% da 0.88 a 0.97 per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Incidenza tumore del pancreas

Otto studi di coorte o caso-controllo (Afshar et al., 2023, Bodén et al., 2019, Julián-Serrano et al., 2022, Luu et al., 2021, Molina-Montes et al., 2017, Rosato et al., 2015, Shyam et al., 2023, Steel et al., 2023), che hanno coinvolto complessivamente 1,217,983 partecipanti, hanno analizzato l'incidenza di tumore del pancreas in un follow-up compreso tra 8 e 25 anni, durante il quale si sono verificati 5,844 eventi. L'analisi combinata di questi studi non ha evidenziato una riduzione significativa del rischio nel confronto tra alta e bassa aderenza alla dieta Mediterranea (RR=0.98, IC al 95% da 0.95 a 1.007, per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un grado di certezza basso secondo il NUTRIGRADE.

Incidenza di tumore del fegato e colecisti

Sei studi di coorte o caso-controllo (Bogumil et al., 2019, Larsson et al., 2017, Li et al., 2014a, Ma et al., 2019, Setiawan et al., 2017, Turati et al., 2014), con una popolazione totale di 911,858 partecipanti, hanno analizzato l'incidenza di tumore del fegato e colecisti, con un follow-up tra 10 e 32 anni. Sono stati documentati 36,637 eventi. L'analisi combinata di questi studi ha rilevato un RR di 0.94 (IC 95%: 0.93-0.96, per un aumento di un punto di aderenza alla DM), indicando un ruolo protettivo della DM nei confronti del tumore del fegato e colecisti. La certezza delle prove, secondo il NUTRIGRADE, è risultata moderata.

Incidenza tumore del colon-retto

Sedici studi di coorte o caso-controllo (Bamia et al., 2013, Bodén et al., 2019, Cheng et al., 2018c, Fung et al., 2010, Grosso et al., 2014a, Jacobs et al., 2016, Jafari Nasab et al., 2020, Jones et al., 2017, Lavalette et al., 2018, Park et al., 2017, Reedy et al., 2008, Schulpen and van den Brandt, 2020, Torres Stone et al., 2017, Vargas et al., 2016, Yarmand et al., 2024, Petimar et al., 2018), che hanno coinvolto complessivamente 2,234,441 partecipanti, hanno analizzato l'incidenza di tumore del colon-retto in un follow-up compreso tra 5 e 26 anni, durante il quale si sono verificati 22,299 eventi. L'analisi combinata di questi studi ha evidenziato una modesta riduzione del rischio associata a un'alta aderenza alla dieta Mediterranea rispetto a una bassa aderenza (RR=0.98, IC al 95% da 0.97 a 0.99, per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Inoltre, ulteriori due studi di coorte e caso-controllo (Castelló et al., 2019, Castelló et al., 2022), condotti su un totale di 46,575 soggetti, con un follow-up tra 6 e 26 anni, durante il quale si sono verificati 2,197 eventi. L'analisi combinata di questi studi ha mostrato un possibile effetto protettivo della DM, tuttavia l'associazione è risultata non significatività tra DM e tumore del colon-retto quando veniva confrontata la più alta vs la più bassa categoria di aderenza alla DM (RR=0.85, IC al 95% da 0.46 a 1.25), con un grado di certezza basso secondo il NUTRIGRADE.

Incidenza tumore della vescica

Cinque studi di coorte e caso-controllo (Bravi et al., 2018, Buckland et al., 2014, Dugué et al., 2016, Hajjar et al., 2023, Schulpen and Van Den Brandt, 2019), che hanno coinvolto complessivamente 641,336 partecipanti, hanno analizzato l'incidenza di tumore della vescica in un follow-up compreso tra 11 e 21 anni, durante il quale si sono verificati 25,030 eventi. L'analisi combinata di questi studi ha evidenziato una modesta riduzione del rischio associata a un'alta aderenza alla dieta Mediterranea rispetto a una bassa aderenza (RR=0.96, IC al 95% da 0.92 a 0.995, per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Incidenza tumore della prostata

Nove studi di coorte e caso-controllo (Askari et al., 2016, Ax et al., 2014, Bosire et al., 2013, Kenfield

et al., 2014, Lavalette et al., 2018, Möller et al., 2013, Russo et al., 2019, Schulpen and Van Den Brandt, 2019, Urquiza-Salvat et al., 2019), che hanno coinvolto complessivamente 524,358 partecipanti, hanno analizzato l'incidenza di tumore della prostata in un follow-up compreso tra 3 e 24 anni, durante il quale si sono verificati 9,605 eventi. L'analisi combinata di questi studi non ha evidenziato differenze nel rischio tra alta e bassa aderenza alla dieta Mediterranea (RR=0.99, IC al 95% da 0.98 a 1.02, per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un grado di certezza basso secondo il NUTRIGRADE.

Inoltre, ulteriori quattro studi di coorte e caso-controllo (Castelló et al., 2018a, Castelló et al., 2023, Jalilpiran et al., 2018, Lozano-Lorca et al., 2022), condotti su un totale di 18,268 soggetti, con un follow-up medio di 17 anni, durante il quale si sono verificati 4,252 eventi. L'analisi combinata di questi studi ha osservato una non significatività tra DM e tumore della prostata quando veniva confrontata la più alta vs la più bassa categoria di aderenza alla DM (RR=1.007, IC al 95% da 0.92 a 1.1), con un grado di certezza basso secondo il NUTRIGRADE.

Incidenza tumore della mammella

Ventitré studi di coorte e caso-controllo (Bodén et al., 2019, Buckland et al., 2013, Cade et al., 2011, Caldas et al., 2022, Couto et al., 2013, Dela Cruz et al., 2020, Demetriou et al., 2012, Djafari et al., 2023, Haridass et al., 2018, La Torre et al., 2021, Lavalette et al., 2018, Männistö et al., 2021, Mourouti et al., 2014, Petimar et al., 2019, Pot et al., 2014, Sadeghi et al., 2023, Trichopoulou et al., 2010, Turati et al., 2018, van den Brandt and Schulpen, 2017, Wu et al., 2009, Yiannakou et al., 2021, Yiannakou et al., 2023, Di Maso et al., 2020), che hanno coinvolto complessivamente 911,884 partecipanti, hanno analizzato l'incidenza di tumore della mammella in un follow-up compreso tra 3 e 21 anni, durante il quale si sono verificati 29,204 eventi. L'analisi combinata di questi studi ha evidenziato una modesta riduzione del rischio associata a un'alta aderenza alla dieta Mediterranea rispetto a una bassa aderenza (RR=0.95, IC al 95% da 0.92 a 0.98, per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Inoltre, ulteriori sei studi di coorte e caso-controllo (Castelló et al., 2017, Castelló et al., 2014, Castelló et al., 2024, Cottet et al., 2009, Gardeazabal et al., 2020, Murtaugh et al., 2008), condotti

su un totale di 111,066 soggetti, con un follow-up tra 9 e 17 anni, durante il quale si sono verificati 7,498 eventi, hanno confermato una significativa associazione tra aderenza alla DM e riduzione del rischio di tumore mammari quando veniva confrontata la più alta vs la più bassa categoria di aderenza alla DM. L'analisi combinata di questi studi ha ottenuto un valore dell'effetto, misurato come RR di 0.84, (IC al 95% da 0.72 a 0.96), con un grado di certezza basso secondo il NUTRIGRADE.

Infine, un RCT ha confrontato il rischio di tumore della mammella (Toledo et al., 2015), in un follow-up di 10 anni, in 2,867 donne di età compresa tra 60 e 80 anni, ad alto rischio cardiovascolare, di cui 1,476 soggetti randomizzati a ricevere MD + olio extravergine di oliva, e 1,391 randomizzati alla dieta di controllo definita come ipolipidica. Lo studio ha identificato 35 eventi, con una differenza significativa nel rischio di tumore della mammella tra i due gruppi a confronto (RR=0.31, IC al 95% da 0.13 a 0.77) con un moderato grado di evidenza secondo il GRADE.

Incidenza di tumore dell'ovaio

Due studi di coorte (Cao et al., 2024, Xie et al., 2014), che hanno incluso 233,591 partecipanti, hanno analizzato l'incidenza di tumore dell'ovaio con un follow-up compreso tra 20 e 24 anni. Sono stati registrati 1,803 eventi. L'analisi combinata di questi studi non ha rilevato differenze significative nel rischio tra coloro che avevano una maggiore o minore aderenza alla DM, con un RR pari a 1.000 (IC 95%: 0.96-1.06, per un aumento di un punto di aderenza alla DM). La certezza delle prove, valutata mediante NUTRIGRADE, è risultata basso.

Incidenza di tumore dell'endometrio

Tre studi di coorte e caso-controllo (Dalvi et al., 2007, Filomeno et al., 2015, Ricceri et al., 2017), che hanno coinvolto 6,633 partecipanti, hanno valutato l'incidenza di tumore dell'endometrio (durata del follow-up non specificata). Sono stati registrati 2,196 eventi. L'analisi combinata di questi studi ha evidenziato un RR di 0.91 (IC 95%: 0.80-1.03, per un aumento di un punto di aderenza alla DM), evidenziando una mancata associazione tra più alta aderenza alla DM e l'esito di interesse. Il grado di certezza delle prove, secondo il NUTRIG-GRADE, è risultato basso.

Inoltre, un ulteriore studio di coorte (George et al., 2015), che ha confrontato una alta vs una bassa

aderenza alla DM (mediante categorie di adesione alla DM), e che ha coinvolto 84,415 donne, con un follow-up di 13.3 anni, ha registrano 1,392 nuovi casi di tumore dell'endometrio, ottenendo una associazione non significativa tra DM e tumore con un HR (hazard ratio) di 0.98 (IC 95%: 0.82-1.17). Il grado di certezza delle prove, secondo il NUTRIG-GRADE, è risultato basso.

Incidenza di melanoma

Tre studi di coorte e caso-controllo (Leone et al., 2020, Mahamat-Saleh et al., 2019, Malagoli et al., 2015), che hanno coinvolto complessivamente 68,936 partecipanti, hanno analizzato l'incidenza di melanoma con un follow-up compreso tra 15 e 17 anni, durante il quale sono stati registrati 885 eventi. L'analisi combinata di questi studi non ha evidenziato una riduzione significativa del rischio nel confronto tra alta e bassa aderenza alla dieta Mediterranea (RR=0.94, IC al 95% da 0.87 a 1.01, per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Mortalità dovuta a tumore

Quindici studi di coorte e caso-controllo (Awhalen et al., 2017, Buckland et al., 2011a, Cheng et al., 2018a, Harmon et al., 2015a, Lagiou et al., 2006b, Lassale et al., 2016, Lemming et al., 2018, Lopez-Pentecost et al., 2022, Mitrou et al., 2007, Reedy et al., 2014a, Shan et al., 2023b, Sotos-Prieto et al., 2016, Urquiza-Salvat et al., 2019, Vormund et al., 2015b, Park et al., 2022b), che hanno coinvolto complessivamente 1,821,423 partecipanti, hanno analizzato la mortalità dovuta a tumore in un follow-up compreso tra 5 e 26 anni, durante il quale sono stati registrati 31,327 eventi. L'analisi combinata di questi studi ha evidenziato una modesta riduzione del rischio associata a un'alta aderenza alla dieta Mediterranea rispetto a una bassa aderenza (RR=0.97, IC al 95% da 0.96 a 0.99, per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Inoltre, ulteriori tre studi di coorte e caso-controllo (Hashemian et al., 2019a, Myneni et al., 2021, Neelakantan et al., 2018a), che hanno coinvolto complessivamente 185,541 partecipanti, hanno analizzato la mortalità dovuta a tumore in un follow-up compreso tra 11 e 17 anni, durante il quale sono stati registrati 13,300 eventi. L'analisi combinata di questi studi ha evidenziato una riduzione

del rischio associata a un'alta aderenza alla dieta Mediterranea rispetto a una bassa aderenza (RR=0.88, IC al 95% da 0.77 a 0.99, confrontando l'alta verso la bassa aderenza alla DM) con un grado di certezza basso secondo il NUTRIGRADE.

Tabella 3.2. Valutazione degli esiti di interesse con il NUTRIGRADE

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score NUTRIGRADE	Certezza	Importanza
Incidenza tumori tutte le sedi (follow up: da 3 anni a 12 anni)																		
8	coorte e caso-controllo	871,748	34,347	RR	0.98	0.96	1.002	2	1	0.2	1	0.5	1	0	1	6.7	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Incidenza tumore testa-collo (follow up: media 11 anni)																		
3	caso-controllo	498365	2183	RR	0.88	0.78	0.98	2	1	0.2	1	0.5	1	0	1	6.7	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Incidenze tumore del cavo orale (follow up n.a.)																		
5	caso-controllo	9555	1988	RR	0.83	0.73	0.95	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Incidenza tumore del polmone (follow up: intervallo da 9 anni a 20 anni)																		
7	coorte e caso-controllo	487206	6926	RR	0.96	0.94	0.98	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Incidenza tumore del polmone (follow-up: 6 anni a 17 anni) (alta vs bassa aderenza DM)																		
2	coorte	12945	4070	RR	0.41	0.05	3.49	2	1	0.2	1	0	1	0	0	5.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Incidenza tumore esofago (follow up: da 10 anni a 20 anni)																		
3	coorte	619016	2237	RR	0.94	0.88	1.002	2	1	0.2	1	0	1	0	0	5.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO

Incidenza tumore dello stomaco (follow up: intervallo da 9 anni a 20 anni)																		
8	coorte e caso-controllo	892261	4452	RR	0.93	0.88	0.97	2	1	0.2	1	0.5	1	0	1	6.7	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Incidenza tumore del pancreas (follow up: intervallo da 8 anni a 25 anni)																		
8	coorte e caso-controllo	1217983	5844	RR	0.98	0.95	1.007	2	1	0.2	1	0.5	1	0	0	5.7	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Incidenza tumore del fegato e colecisti (follow up: da 10 anni a 32 anni)																		
6	coorte e caso-controllo	911858	36637	RR	0.94	0.93	0.96	2	1	0.5	1	0.5	1	0	1	7	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Incidenza tumore del colon retto (follow up da 5 anni a 26 anni)																		
16	coorte e caso-controllo	2234441	22299	RR	0.95	0.92	0.98	2	1	0.2	1	1	1	0	1	7.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Incidenza tumore del colon retto (follow up da 6 anni a 26 anni) (alta vs bassa aderenza DM)																		
2	coorte e caso-controllo	46575	2197	RR	0.85	0.46	1.25	2	1	0.2	1	0	1	0	0	5.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Incidenza tumore della vescica (follow up: da 11 anni a 21 anni)																		
5	coorte e caso-controllo	641336	25030	RR	0.96	0.92	0.995	2	1	0.2	1	0.5	1	0	1	6.7	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Incidenza tumore della prostata (mediana 17 anni) (alta vs bassa aderenza DM)																		
4	coorte e caso-	18268	4252	RR	1.007	0.92	1.1	2	1	0.5	1	0	1	0	0	5.5	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO

	controllo																	
Incidenza tumore della prostata (follow-up: 3 anni a 24 anni)																		
9	coorte e caso-controllo	524358	9605	RR	0.99	0.98	1.02	2	1	0.2	1	0.5	1	0	0	5.7	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Incidenza tumore della mammella (follow up: da 3 anni a 21 anni)																		
23	coorte e caso-controllo	911884	29204	RR	0.95	0.92	0.98	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Incidenza tumore della mammella (follow up: da 9 anni a 17 anni) (alta vs bassa)																		
6	coorte e caso-controllo	111066	7498	RR	0.84	0.72	0.96	2	1	0.2	1	0.5	1	0	0	5.7	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Tumore della mammella (follow up: 10 anni) (Dieta Mediterranea + EVO vs ipolipidica)																		
1	RCT	2867	35	RR	0.31	0.13	0.77	3	1	0.2	0	0	1	0	0	7.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Incidenza tumore ovaio (follow up: da 20 anni a 24 anni)																		
2	coorte	233591	1803	RR	1	0.96	1.06	2	1	0.5	1	0	1	0	0	5.5	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Incidenza tumore endometrio (follow up: da anni)																		
3	coorte e caso-controllo	6633	2196	RR	0.91	0.8	1.03	2	1	0.2	1	0	1	0	0	5.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Incidenza tumore endometrio (alta vs bassa) (follow up: 13.3 anni)																		

1	coorte	84415	1392	HR	0.98	0.82	1.17	2	1	0.2	1	0	1	0	0	5.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Incidenza di melanoma (follow up da 15 anni a 17 anni)																		
3	coorte e caso-controllo	68936	885	RR	0.94	0.87	1.01	2	1	0.2	1	0	1	0	0	5.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Mortalità dovuta a tumore (follow up da 5 anni a 26 anni)																		
15	coorte e caso-controllo	1821423	31327	RR	0.97	0.96	0.99	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Mortalità dovuta a tumore (follow up da 11 anni a 17 anni)																		
3	coorte e caso-controllo	185541	13300	RR	0.88	0.77	0.99	2	1	0.5	1	0	1	0	0	5.5	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO

Rischio di bias. qualità dello studio e limitazioni dello studio (0-2 punti): 2 punti se il punteggio medio Newcastle–Ottawa per un confronto è ≥ 7 o se vengono soddisfatti altri criteri.
Precisione (0-1 punto): 1 punto se ≥ 500 eventi e il 95% CI esclude il valore nullo o se ≥ 500 eventi e il 95% CI si sovrappone al valore nullo ma esclude un beneficio o un danno importante (rischio relativo [RR] < 0.8 o > 1.2).
Eterogeneità(Mancanza di riproducibilità dei risultati) (0-1 punto): 1 punto se ≥ 10 studi. misure di eterogeneità adeguatamente riportate. nessuna eterogeneità importante riscontrata o altrimenti analisi di sottogruppo/sensibilità condotte.
Mancanza di generalizzabilità (0-1 punto): 1 punto se non ci sono differenze significative nella popolazione o nell'intervento; esito clinico rilevante.
Bias di pubblicazione (0-1 punto): 1 punto se non ci sono evidenze di bias di pubblicazione attraverso test o grafici (10 o più studi).
Bias di finanziamento (0-1 punto): 1 punto se finanziato da un'istituzione accademica o di ricerca; 0 punti se finanziato da sponsor privati come case farmaceutiche.
Dimensione dell'effetto (0-2 punti): 2 punti se RR < 0.5 o > 2.0 e il test corrispondente è statisticamente significativo (categoria più alta rispetto a quella più bassa).
Dose–risposta (0-1 punto): 1 punto se esiste una relazione significativa lineare/non lineare dose–risposta negli studi di coorte prospettici.

.

Valutazione qualitativa delle prove

Nell'ambito del quesito relativo all'aderenza alla DM in associazione con incidenza di patologie oncologiche, nella popolazione generale, la letteratura è stata analizzata con l'obiettivo di valutare l'efficacia di questa dieta nel prevenire o ridurre tali condizioni. Le evidenze scientifiche attualmente disponibili hanno analizzato l'associazione tra l'aderenza alla DM e il rischio di tumore a testa-collo, polmone, mammella, cavo orale, esofago, stomaco, pancreas, fegato, colecisti, colon-retto, prostata, ovaio, endometrio, vescica, melanomi, nonché la mortalità correlata a tumori.

Il rischio di distorsione è risultato non significativo, con studi di buona qualità valutati attraverso la Newcastle Ottawa Scale (NOS), per gli studi osservazionali, o attraverso il Risk of Bias (RoB) per gli studi di intervento. Inoltre, la popolazione studiata è ben rappresentativa del contesto di interesse. Tuttavia, è stata osservata un'importante eterogeneità clinica, in particolare per quanto riguarda la definizione della DM, la tipologia di patologie neoplastiche e la durata dei follow-up, che ha portato a eterogeneità statistica ($I^2 \geq 50\%$) in sedici delle ventitré analisi effettuate.

Analisi delle prove

L'analisi degli studi disponibili in letteratura ha evidenziato l'associazione tra l'aderenza alla DM e una quasi sempre modesta riduzione del rischio di insorgenza di numerose patologie oncologiche, tra cui tumore testa-collo, cavo orale, stomaco, fegato e colecisti, polmone, colon-retto, vescica, mammella, nonché riduzione dell'incidenza e mortalità per patologie neoplastiche in generale. Questo dato è di rilevanza clinica e socio-economica, suggerendo che la DM possa rappresentare una strategia efficace nella prevenzione primaria. Tuttavia, le evidenze attuali sono limitate dall'eterogeneità delle definizioni di DM, dalla variabilità nei follow-up e dalla quasi assenza di studi randomizzati controllati (RCT). Inoltre, vi può essere un effetto confondente di noti fattori di rischio per neoplasie di alcuni distretti, con un "healthy-user bias": il soggetto che maggiormente aderisce alla DM è verosimile eviti noti ed assodati fattori di rischio per l'insorgenza di alcune neoplasie (es. alcol, cancerogeno noto per neoplasie distretto testa-collo, fegato, mammella; carni processate, noto fattore di rischio per neoplasie colon-rettali). Ulteriori ricerche sono necessarie per consolidare

queste evidenze, chiarire l'efficacia della DM nei diversi contesti oncologici e identificare sottogruppi di popolazione che potrebbero trarne maggior beneficio.

Evidence to decision framework

Evidence to Decision (EtD) Framework	
Problema *Il problema è una priorità?*	**Sì**
Effetti desiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?*	**Ampi**
Effetti indesiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?*	**Piccoli**
Certezza delle prove *Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia?*	**Bassa**
Valori *Esiste un'incertezza o variabilità importante sul valore attribuito all'esito?*	**Possibile**
Bilancio degli effetti *Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il controllo?*	**Probabilmente l'intervento**
Risorse richieste *Quanto sono ingenti le risorse richieste?*	**Variabile** da una prospettiva di società, una maggiore adesione alla DM implica costi maggiori e dunque l'onere finanziario per le famiglie va considerato
Costo efficacia *La costo efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?*	**L'intervento**
Equità *Quale sarebbe l'impatto sull'equità?*	**Probabilmente maggiore**
Risorse ambientali (sostenibilità) Quale sarebbe l'impatto sull'ambiente?	**Variabile** Un'elevata aderenza alla dieta mediterranea si conferma una scelta sostenibile per quanto riguarda l'utilizzo delle risorse ambientali, rispetto alla maggioranza delle alternative, salvo quelle che includono un quantitativo di derivati animali significativamente inferiore.
Accettabilità *L'intervento è accettabile da parte degli stakeholder?*	**Sì**
Fattibilità *È fattibile l'implementazione dell'intervento?*	**Sì**

Raccomandazioni

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R3a.1	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di tumore per tutte le sedi	**POSITIVA DEBOLE**
R3a.2	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di tumore testa collo	**POSITIVA DEBOLE**
R3a.3	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di tumore del cavo orale	**POSITIVA DEBOLE**
R3a.4	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di tumore del polmone	**POSITIVA DEBOLE**
R3a.5	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di tumore dello stomaco	**POSITIVA DEBOLE**
R3a.6	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di tumore del fegato e colecisti	**POSITIVA DEBOLE**
R3a.7	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di tumore del colon-retto	**POSITIVA DEBOLE**
R3a.8	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di tumore della vescica	**POSITIVA DEBOLE**

R3a.9	Si suggerisce la Dieta Mediterranea addizionata con Olio extravergine di oliva, rispetto alla dieta ipolipidica, per ridurre l'incidenza di tumore alla mammella nella donna in post-menopausa	**POSITIVA DEBOLE**
R3a.10	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di tumore della mammella	**POSITIVA DEBOLE**
R3a.11	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la mortalità dovuta a tumore	**POSITIVA DEBOLE**

Raccomandazioni per la ricerca

Ulteriori studi di buona qualità ed effettuati su campioni numerosi sono necessari per approfondire le conoscenze sull'utilità della DM nel ridurre il rischio di patologie oncologiche nella popolazione generale.

Per questo il gruppo di esperti ha formulato la seguente RACCOMANDAZIONI DI RICERCA che si auspica possa essere tenute in considerazione quali linee di indirizzo nei futuri bandi di ricerca co-finanziati da enti regolari pubblici (Ministero della Salute, Ministero della Università e Ricerca) e/o da Istituzione di ricerca private:

- Ric3a1: Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea rispetto ad altre diete nel ridurre l'incidenza di patologie neoplastiche?
- Ric3a2: Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea rispetto ad altre diete nel ridurre la mortalità di patologie neoplastiche?

Quesito 3B: Qual è l'efficacia della DM nelle persone affette da patologie oncologiche?

Ricerca della letteratura

La revisione della letteratura è stata mirata a reperire tutti gli studi randomizzati controllati (RCT), studi pre-post intervento, ed osservazionali (intesi come studi di coorte; retrospettivi; caso-controllo; e trasversale) che testavano l'efficacia della Dieta Mediterranea (DM) nel ridurre il rischio di esiti negativi in persone affette da patologia oncologica.

Dall'analisi della letteratura, sugli iniziali 4814 studi considerati, sono stati individuati 17 studi osservazionali e di intervento (Baguley et al., 2021, Cao et al., 2024, Castro-Espin et al., 2023, Di Maso et al., 2021, Di Maso et al., 2020, Ergas et al., 2021, Gregg et al., 2021, Haslam et al., 2023, Jacobs et al., 2016, Karavasiloglou et al., 2019, Kenfield et al., 2014, Mantzorou et al., 2022, Park et al., 2022b, Ratjen et al., 2017, Saraiya et al., 2024, Sharma et al., 2018, Pavlidou et al., 2023c).

	Studi inclusi
Record reperiti	4814
Studi inclusi	17

Sintesi degli studi inclusi

Tutti gli studi identificati erano eterogenei in termini di: 1) definizione della DM; 2) sulle scale utilizzate per misurare l'aderenza alla DM; 3) durata di follow-up. Tutti gli studi hanno incluso soggetti affetti da patologie neoplastiche di diverso grado e sede.

Le caratteristiche descrittive degli studi sono riportati in **Tabella 3.3**.

Tabella 3.3. Caratteristiche descrittive degli studi inclusi.

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (mesi)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Baguley	2021	RCT	Australia	pz con tumore prostata	23	65.9	0%	12 settimane	MEDAS con esclusione di alcol (0-13)	dieta usuale	0	Composizione corporea-FFM
Baguley	2021	RCT	Australia	pz con tumore prostata	23	65.9	0%	12 settimane	MEDAS con esclusione di alcol (0-13)	dieta usuale	0	Composizione corporea-FM
Baguley	2021	RCT	Australia	pz con tumore prostata	23	65.9	0%	12 settimane	MEDAS con esclusione di alcol (0-13)	dieta usuale	0	Qualità di vita
Cao	2024	coorte	USA	pz con tumore ovarico	1107	50-71	n.a.	20.5	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	15	Mortalità
Gregg et al.	2021	coorte	USA	pz con tumore prostata	410	36	n.a.	36 mesi	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	6	Disease free survival
Jacobs et al.	2016	coorte	USA	pz tumore colon retto	4204	71.4	n.a.	6	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	6	Mortalità
Jacobs et al.	2016	coorte	USA	pz tumore colon retto	4204	71.4	n.a.	6	aMed (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	6	Mortalità
Karavasiloglou	2019	coorte	USA	pz donne con tumori ginecologici	230	54.4	n.a.	17	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	9	Mortalità
Karavasiloglou	2019	coorte	USA	pz donne con tumori ginecologici	230	54.4	n.a.	17	MDS (0-9) proposto da	alta vs bassa aderenza	9	Mortalità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (mesi)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
									Trichopoulou			
Park et al.	2021	coorte	Multietnica	pz con neoplasia	6370	45-75	n.a.	10.7	aMED (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	6	Mortalità
Park et al.	2021	coorte	Multietnica	pz con neoplasia	6370	45-75	n.a.	10.7	aMED (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	7	Mortalità
Ratjen et al.	2017	coorte	Germania	pz tumore colon-retto	1404	69	44%	7	mMED (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	12	Mortalità
Di Maso	2021	coorte	Italia	pz con tumore prostata	777	66	0%	10	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	6	Mortalità
Kenfield	2014	coorte	USA	pz con tumore prostata	4538	40-75	0%	24	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	5	Mortalità
Kenfield	2014	coorte	USA	pz con tumore prostata	4538	40-75	0%	24	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	5	Mortalità
Mantzorou	2022	coorte	Grecia	pz donne con tumore al seno	114	35-87	100%	3.5	arMED (0-16) proposto da Buckland	alta vs bassa aderenza	8	Disease free survival
Pavlidou et al.	2023	trasversale	Grecia	pz con tumore stomaco	186	67.6	n.a.	57 mesi	MedDietScore (0-55) proposta da Panagiotakos	alta vs bassa aderenza	10	sopravvivenza Tumore dello stomaco
Saraiya et al.	2024	coorte	USA	pz con tumore testa collo	1184	20-80	n.a.	5	MDS (0-9) proposto da	alta vs bassa aderenza	5	Mortalità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (mesi)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
									Trichopoulou			
Castro-Espin	2023	coorte	Europa	pz donne con tumore al seno	1327	61	100%	8.6	arMED (0-16) proposto da Buckland	alta vs bassa aderenza	7	Mortalità
Castro-Espin	2023	coorte	Europa	pz donne con tumore al seno	1327	61	100%	8.6	arMED (0-16) proposto da Buckland	alta vs bassa aderenza	9	Mortalità
Di Maso	2020	coorte	Italia	pz donne con tumore al seno	1453	55	100%	15	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	8	Mortalità
Ergas	2021	coorte	USA	pz donne con tumore al seno	3660	59.7	100%	n.a.	aMED (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	12	Mortalità
Ergas	2021	coorte	USA	pz donne con tumore al seno	3660	59.7	100%	n.a.	aMED (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	12	Mortalità
Haslam	2022	coorte	USA	pz donne con tumore al seno	6457	53	n.a.	11.3	aMED (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	10	Mortalità
Karavasiloglou	2019	coorte	USA	pz donne con tumore al seno	230	54.4	n.a.	17	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	alta vs bassa aderenza	9	Mortalità
Sharma	2018	coorte	Canada	pz con tumore colon retto	532	20–75	~40%	6.27	aMED (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	8	Mortalità

n.a.= not available**; aMDS=** adapted Mediterranean Diet score; **aMED=** Alternate Mediterranean Diet; **arMED=** adapted relative Mediterranean diet; **IMI=** Italian Mediterranean Index; **MEDAS=** Mediterranean-diet adherence screener; **MedDQI=** Mediterranean diet quality index; **MDS**= Mediterranean diet score; **mMDS**= modified Mediterranean diet score; **mMED=** Modified Mediterranean Diet Score; **rMED**= relative Mediterranean diet; **pz**= pazienti **RCT:** randomized controlled trial; **USA=** United States of America

Le misure di effetto esplorate sono state in totale tredici :massa magra, massa grassa, qualità della vita, mortalità totale in pazienti con patologie neoplastiche, mortalità totale in pazienti con tumore testa-collo, mortalità totale in pazienti con tumore ovarico, mortalità per tumori ginecologici, mortalità totale in pazienti con tumore della prostata, mortalità per tumore colon-retto, mortalità totale e specifica in pazienti con tumore della mammella, disease free survival in pazienti con tumore della mammella, e sopravvivenza in pazienti con tumore dello stomaco. Come riportato in **Tabella 3.3**, sono stati identificati studi randomizzati controllati o studi osservazionali. In **Tabella 3.4** è riportata l'analisi con il NUTRIGRADE degli esiti di interesse.

Composizione corporea in pazienti con tumore della prostata

Un unico studio randomizzato controllato (RCT) (Baguley et al., 2021), che ha coinvolto 23 partecipanti affetti da tumore della prostata, ha valutato la variazione della massa magra corporea durante un follow-up di 12 settimane. L'analisi ha evidenziato una riduzione media della massa magra pari a -1.5 kg (IC 95%: -2.91 a -0.1), confrontando una dieta mediterranea con una dieta standard (definita come usual diet). Il grado di certezza delle prove è stato classificato come basso secondo il metodo NUTRIGRADE. Lo stesso studio (Baguley et al., 2021) ha valutato la variazione della massa magra corporea durante un follow-up di 12 settimane. L'analisi ha evidenziato una riduzione media della massa magra pari a -1.23 kg (IC 95%: -3.09 a 0.62, confrontando una dieta mediterranea con una dieta standard (definita come dieta standard). Il grado di certezza delle prove è stato classificato come basso secondo il metodo NUTRIGRADE.

Qualità della vita in pazienti con patologie neoplastiche

Un unico RCT (Baguley et al., 2021), che ha incluso 23 pazienti oncologici, ha analizzato l'effetto della dieta mediterranea rispetto a una dieta standard (definita come usual diet) sulla qualità della vita durante un follow-up di 12 settimane. È stato osservato un miglioramento medio di 9.2 punti (IC 95%: 2.7 a 15.8). La certezza delle prove è stata valutata come bassa, secondo il metodo NUTRIGRADE.

Mortalità in pazienti con patologie neoplastiche

Tre studi di coorte (Karavasiloglou et al., 2019, Park et al., 2022b, Ratjen et al., 2017), che hanno coinvolto un totale di 14,374 pazienti oncologici (pazienti con ogni tipo di tumore, con tumore mammario o ginecologico e di colon-retto), hanno analizzato la mortalità durante un follow-up compreso tra 7 e 17 anni. Sono stati registrati 5,260 eventi, con un RR di 0.96 (IC 95%: 0.94 a 0.98, per un aumento di un punto di aderenza alla DM), indicando una leggera riduzione del rischio per una maggiore aderenza alla DM. La certezza delle prove, secondo il metodo NUTRIGRADE, è risultata moderata.

Mortalità in pazienti con tumore testa-collo

Un singolo studio di coorte (Saraiya et al., 2024), che ha incluso 1,184 pazienti con tumore testa-collo, ha valutato la mortalità totale durante un follow-up di 5 anni. Sono stati registrati 191 eventi. L'HR era di 0.92 (IC 95%: 0.84 a 1.00, per un aumento di un punto di aderenza alla DM). La certezza delle prove è stata classificata come moderata, secondo il NUTRIGRADE.

Mortalità in pazienti con tumore ovarico

Un singolo studio di coorte (Cao et al., 2024), che ha coinvolto 1,107 partecipanti con tumore ovarico, ha analizzato la mortalità totale durante un follow-up di 20.5 anni. In totale, 893 eventi morte sono stati registrati. L'analisi ha mostrato un hazard ratio (HR) di 0.68 (IC 95%: 0.56 a 0.87) nel confronto tra alta e bassa aderenza alla dieta mediterranea. Il grado di certezza delle prove è stato classificato come moderato, secondo il metodo NUTRIGRADE.

Mortalità per tumori ginecologici

Un singolo studio di coorte (Karavasiloglou et al., 2019), che ha coinvolto 230 pazienti con tumori ginecologici, ha analizzato la mortalità durante un follow-up di 17 anni. Sono stati osservati 120 eventi. L'HR era pari a 0.49 (IC 95%: 0.18 a 1.37, per un aumento di un punto di aderenza alla DM), senza raggiungere la significatività statistica. La certezza delle prove è stata classificata come bassa secondo il metodo NUTRIGRADE.

Mortalità totale in pazienti con tumore della prostata

Due studi di coorte (Di Maso et al., 2021, Kenfield et al., 2014), che hanno incluso 4,915 pazienti

con tumore della prostata, ha valutato la mortalità totale durante un follow-up medio di 24 anni. Sono stati osservati 1,742 eventi. L'HR era di 0.97 (IC 95%: 0.95 a 0.99), suggerendo una riduzione significativa del rischio per un'alta aderenza alla DM. La certezza delle prove, secondo il NUTRIGRADE, è risultata moderata.

Mortalità per tumore colon-retto

Un unico studio di coorte (Jacobs et al., 2016), che ha incluso 4,204 pazienti con tumore del colon-retto, ha esaminato la mortalità in questa patologia durante un follow-up di 6 anni. Sono stati registrati 1,976 eventi, con un HR di 0.99 (IC 95%: 0.97 a 1.01, per un aumento di un punto di aderenza alla DM), mostrando quindi una sostanziale neutralità dell'effetto della DM sulla mortalità causa-specifica. La certezza delle prove è stata classificata come bassa secondo il metodo NUTRIGRADE. Mentre, uno studio caso-controllo (Sharma et al., 2018), che ha incluso 532 soggetti, di cui 170 pazienti con tumore del colon-retto, ha esaminato la mortalità per questa patologia durante un follow-up di 6 anni. La stima dell'effetto, espresso come HR, è risultato di 0.62 (IC 95%: 0.39 a 0.96, andando a confrontare l'alta verso la bassa aderenza alla DM), mostrando quindi un effetto positivo della DM, grazie all'effetto di riduzione del rischio di mortalità per tumore al colon-retto tra coloro che mostravano una maggiore aderenza alla DM. La certezza delle prove è stata classificata come bassa secondo il metodo NUTRIGRADE.

Mortalità totale e specifica in pazienti con tumore della mammella

Cinque studi di coorte (Castro-Espin et al., 2023, Di Maso et al., 2020, Ergas et al., 2021, Haslam et al., 2023, Karavasiloglou et al., 2019), con un totale di 13,127 pazienti con tumore della mammella, hanno analizzato la mortalità totale e specifica per tumore della mammella durante un follow-up compreso tra 8.6 e 17 anni. Sono stati registrati 7,318 eventi. L'HR era pari a 0.97 (IC 95%: 0.96 a 0.98, per un aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo una lieve riduzione del rischio associata ad una più alta aderenza alla DM. La certezza delle prove è moderata.

Disease free survival in pazienti con tumore della prostata

Un unico studio di coorte (Gregg et al., 2021), con 410 partecipanti affetti da tumore della prostata, ha valutato la sopravvivenza libera da malattia (disease-free survival) durante un follow-up di 36

mesi. Sono stati registrati 63 eventi. L'HR era pari a 0.89 (IC 95%: 0.77 a 1.68, per un aumento di un punto di aderenza alla DM), senza, perciò, evidenziare un effetto significativo. La certezza delle prove è stata considerata bassa secondo il metodo NUTRIGRADE.

Disease free survival in pazienti con tumore della mammella

Un unico studio di coorte (Mantzorou et al., 2022), che ha coinvolto 114 pazienti con tumore della mammella, ha valutato la sopravvivenza libera da malattia durante un follow-up di 3.5 anni. Sono stati registrati 29 eventi. L'HR era pari a 0.39 (IC 95%: 0.15 a 0.72), indicando un'associazione positiva tra alta aderenza alla DM e il miglioramento dell'esito. La certezza delle prove è moderata, secondo il NUTRIGRADE.

Sopravvivenza in pazienti con tumore dello stomaco

Un singolo studio di coorte (Pavlidou et al., 2023c), che ha coinvolto 186 pazienti con tumore dello stomaco, ha analizzato la sopravvivenza durante un follow-up di 57 mesi. Sono stati documentati 98 eventi. L'HR era di 0.50 (IC 95%: 0.45 a 0.55, per un aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo una significativa associazione positiva per una alta aderenza alla DM. La certezza delle prove è moderata, secondo il NUTRIGRADE.

Tabella 3.4. Valutazione degli esiti di interesse con il NUTRIGRADE

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Massa magra (kg) in pz con tumore della prostata (Dieta Med vs usual diet) (follow-up: 12 settimane)																		
1	RCT	23	n.a.	MD	-1.5	-2.91	-0.1	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Massa grassa (kg) in pz con tumore della prostata (Dieta Med vs usual diet) (follow-up: 12 settimane)																		
1	RCT	23	n.a.	MD	-1.23	-3.09	0.62	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Qualità della vita in pz con tumore della prostata (Dieta Med vs usual diet) (follow up 12 settimane)																		
1	RCT	23	n.a	MD	9.2	2.7	15.8	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Mortalità in pazienti con patologie neoplastiche (follow up da 7 a 17 anni)																		
3	coorte	14374	5260	RR	0.96	0.94	0.98	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Mortalità in pazienti con tumore testa collo (follow up 5 anni)																		
1	coorte	1184	191	HR	0.92	0.84	1	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Mortalità in pazienti con tumore ovarico(follow up 20.5 anni) (alta vs bassa)																		
1	coorte	230	120	HR	0.68	0.56	0.87	2	1	0.2	1	0	1	1	0	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Mortalità in pazienti con tumori ginecologici (follow up 17 anni)																		

		230	120		0.49	0.18	1.37									4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
1	coorte			HR				2	0	0.2	1	0	1	0	0			
Mortalità in pazienti con tumore della prostata (follow up 24 anni) (alta vs bassa aderenza DM)																		
2	coorte	4915	1742	HR	0.97	0.95	0.99	2	1	0.2	1	0	1	1	0	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Mortalità in pazienti con tumore colon-retto (follow up 6 anni)																		
		4204	1976		0.99	0.97	1.01									5.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
1	coorte			HR				1	1	0.2	1	0	1	0	0			
Mortalità in pazienti con tumore colon-retto (follow up 6 anni) alta vs bassa																		
		532	170		0.62	0.39	0.96									5.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
1	caso-controllo			HR				1	1	0.2	1	0	1	0	1			
Mortalità totale e specifica in pazienti con tumore della mammella (follow up da 8.6 a 17 anni)																		
5	coorte	13127	7318	RR	0.97	0.96	0.98	2	1	0.5	1	0.5	1	0	1	7	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Disease free survival in pazienti con tumore della prostata (follow up 36 mesi)																		
		410	63		0.89	0.77	1.68									4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
1	coorte			HR				2	0	0.2	1	0	1	0	0			
Disease free survival in pazienti con tumore della mammella (follow up 3.5 anni) (alta vs bassa aderenza DM)																		
1	coorte	114	29	HR	0.39	0.15	0.72	2	1	0.2	1	0	1	2	0	7.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO

Sopravvivenza in pazienti con tumore dello stomaco (follow up 57 mesi)																			
1	coorte	186	98	HR	0.5	0.45	0.55	2	1	0.2	1	0	1	2	0	7.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO

Rischio di bias. qualità dello studio e limitazioni dello studio (0-2 punti): 2 punti se il punteggio medio Newcastle–Ottawa per un confronto è ≥ 7 o se vengono soddisfatti altri criteri.
Precisione (0-1 punto): 1 punto se ≥ 500 eventi e il 95% CI esclude il valore nullo o se ≥ 500 eventi e il 95% CI si sovrappone al valore nullo ma esclude un beneficio o un danno importante (rischio relativo [RR] < 0.8 o > 1.2).
Eterogeneità(Mancanza di riproducibilità dei risultati) (0-1 punto): 1 punto se ≥ 10 studi. misure di eterogeneità adeguatamente riportate. nessuna eterogeneità importante riscontrata o altrimenti analisi di sottogruppo/sensibilità condotte.
Mancanza di generalizzabilità (0-1 punto): 1 punto se non ci sono differenze significative nella popolazione o nell'intervento; esito clinico rilevante.
Bias di pubblicazione (0-1 punto): 1 punto se non ci sono evidenze di bias di pubblicazione attraverso test o grafici (10 o più studi).
Bias di finanziamento (0-1 punto): 1 punto se finanziato da un'istituzione accademica o di ricerca; 0 punti se finanziato da sponsor privati come case farmaceutiche.
Dimensione dell'effetto (0-2 punti): 2 punti se RR < 0.5 o > 2.0 e il test corrispondente è statisticamente significativo (categoria più alta rispetto a quella più bassa).
Dose–risposta (0-1 punto): 1 punto se esiste una relazione significativa lineare/non lineare dose–risposta negli studi di coorte prospettici.

Valutazione qualitativa delle prove

Nell'ambito del quesito relativo all'aderenza alla DM e il rischio di esiti negativi in persone affette da patologia oncologica, la letteratura è stata analizzata con l'obiettivo di valutare l'efficacia di questa dieta nel migliorare gli esiti negativi associati a tali condizioni. Gli esiti analizzati si focalizzano principalmente su composizione corporea, mortalità totale o per patologie neoplastiche, disease-free survival per il tumore al seno, mortalità tumori testa-collo; mortalità tumore ovarico e prostata, e sopravvivenza nei tumori gastrici.

Il rischio di distorsione è risultato non significativo, con studi di buona qualità valutati, come valutato attraverso la Newcastle Ottawa Scale per gli studi osservazionali. Invece, l'unico RCT esaminato presentava un alto Risk of Bias (RoB). Infine, è stata osservata un'importante eterogeneità clinica, in particolare per quanto riguarda la definizione della Dieta Mediterranea e la durata dei follow-up, che ha portato a eterogeneità statistica ($I^2 \geq 50\%$) in una delle tredici analisi effettuate.

Inoltre, è emersa una limitazione clinica importante relativa agli esiti specifici che sono risultati limitati a pochi tumori, come mammella e prostata, e che, pertanto, necessitano di ulteriori approfondimenti per consolidare le evidenze.

Nonostante le evidenti limitazioni, che impongono di effettuare ulteriori ricerche, la DM può risultare potenzialmente utile in affiancamento alle specifiche strategie di riduzione del rischio nelle diverse patologie oncologiche.

Analisi delle prove

L'analisi degli studi disponibili in letteratura ha evidenziato, sebbene con diversi limiti, una potenziale associazione tra l'aderenza alla DM e un miglioramento degli esiti di sopravvivenza e mortalità specifica in alcuni contesti. Questo dato è di potenziale rilevanza clinica e socio-economica, suggerendo che la DM, sebbene con i limiti sopra menzionati, possa rappresentare una strategia efficace nella prevenzione degli esiti negati in pazienti affetti da patologie neoplastiche. Tuttavia, le evidenze attuali sono limitate dall'eterogeneità delle definizioni di DM, dalla variabilità nei follow-up, e dal basso numero di RCT. Ulteriori ricerche sono necessarie per chiarire il ruolo della DM nei soggetti affetti da neoplasia, e identificare sottogruppi di pazienti che potrebbero trarne maggior beneficio.

Evidence to decision framework

Evidence to Decision (EtD) Framework	
Problema *Il problema è una priorità?*	**Sì**
Effetti desiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?*	**Ampi**
Effetti indesiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?*	**Piccoli**
Certezza delle prove *Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia?*	**Bassa**
Valori *Esiste un'incertezza o variabilità importante sul valore attribuito all'esito?*	**Possibile**
Bilancio degli effetti *Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il controllo?*	**Probabilmente l'intervento**
Risorse richieste *Quanto sono ingenti le risorse richieste?*	**Variabile** da una prospettiva di società, una maggiore adesione alla DM implica costi maggiori e dunque l'onere finanziario per le famiglie va considerato
Costo efficacia *La costo efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?*	**Non so**
Equità *Quale sarebbe l'impatto sull'equità?*	**Probabilmente maggiore**
Risorse ambientali (sostenibilità) Quale sarebbe l'impatto sull'ambiente?	**Variabile** Un'elevata aderenza alla dieta mediterranea si conferma una scelta sostenibile per quanto riguarda l'utilizzo delle risorse ambientali, rispetto alla maggioranza delle alternative, salvo quelle che includono un quantitativo di derivati animali significativamente inferiore.
Accettabilità *L'intervento è accettabile da parte degli stakeholder?*	**Sì**
Fattibilità *È fattibile l'implementazione dell'intervento?*	**Sì**

Raccomandazioni

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R3b.1	Nei pazienti con patologie neoplastiche del colon-retto e dell'apparato ginecologico, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la mortalità totale	**POSITIVA DEBOLE**
R3b.2	Nei pazienti con tumore testa-collo, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la mortalità totale	**POSITIVA DEBOLE**
R3b.3	Nei pazienti con tumore ovarico, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la mortalità totale	**POSITIVA DEBOLE**
R3b.4	Nei pazienti con tumore della prostata, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la mortalità totale	**POSITIVA DEBOLE**
R3b.5	Nei pazienti con tumore mammella, si suggerisce la Dieta Mediterranea per aumentare la disease free survival	**POSITIVA DEBOLE**
R3b.6	Nei pazienti con tumore mammella, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la mortalità totale	**POSITIVA DEBOLE**
R3b.7	Nei pazienti con tumore dello stomaco, si suggerisce la Dieta Mediterranea per aumentare la sopravvivenza	**POSITIVA DEBOLE**

Raccomandazioni di ricerca

Ulteriori studi di buona qualità ed effettuati su campioni numerosi ed omogenei per tipologia di neoplasia e stadio sono necessari per approfondire le conoscenze sull'utilità della DM nel ridurre il rischio di esiti negativi nelle persone affette da patologie neoplastiche.

Per questo il gruppo di esperti ha formulato la seguente RACCOMANDAZIONI DI RICERCA che si auspica possa essere tenute in considerazione quali linee di indirizzo nei futuri bandi di ricerca co-finanziati da enti regolari pubblici (Ministero della Salute, Ministero della Università e Ricerca) e/o da Istituzione di ricerca private:

- Ric3b: Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea rispetto ad altre diete nelle persone affette da patologie neoplastiche nel ridurre il rischio di outcomes negativi, come composizione corporea, composizione del microbiota, profilo infiammatorio, tosssicità da chemioterapia e endocrinopatia, incidenza metastasi, qualità della vita e disease free survival?

Bibliografia

ACUNA, N., PARK, S. Y., LE MARCHAND, L., HÉBERT, J. R., BOUSHEY, C., WILKENS, L. R., WU, A. H. & SETIAWAN, V. W. 2023. Diet quality and risk of gastric adenocarcinoma: The Multiethnic Cohort. *American Journal of Clinical Nutrition,* 117**,** 46-54.

AFSHAR, N., HODGE, A. M., SHIVAPPA, N., HÉBERT, J. R., GILES, G. G., ENGLISH, D. R. & MILNE, R. L. 2023. Dietary Inflammatory Index, Alternative Healthy Eating Index-2010, Mediterranean Diet Score and the risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiology,* 82.

AMIRY, F., MOUSAVI, S. M., BAREKZAI, A. M. & ESMAILLZADEH, A. 2022. Adherence to the Mediterranean Diet in Relation to Gastric Cancer in Afghanistan. *Front Nutr,* 9**,** 830646.

ANIC, G. M., PARK, Y., SUBAR, A. F., SCHAP, T. E. & REEDY, J. 2016. Index-based dietary patterns and risk of lung cancer in the NIH-AARP diet and health study. *European Journal of Clinical Nutrition,* 70**,** 123-129.

ASKARI, F., BEYZAEI, B., TEHRANI, A., PARIZI, M. K., MIRSHEKARLOU, E. N. & RASHIDKHANI, B. 2016. Adherence to mediterranean-style dietary pattern and risk of prostate cancer: A case-control study in Iran. *Pakistan Journal of Nutrition,* 15**,** 305-311.

AWHALEN, K., JUDD, S., MCCULLOUGH, M. L., FLANDERS, W. D., HARTMAN, T. J. & BOSTICK, R. M. 2017. Paleolithic and mediterranean diet pattern scores are inversely associated with all-cause and cause-specific mortality in adults. *Journal of Nutrition,* 147**,** 612-620.

AX, E., GARMO, H., GRUNDMARK, B., BILL-AXELSON, A., HOLMBERG, L., BECKER, W.,

ZETHELIUS, B., CEDERHOLM, T. & SJÖGREN, P. 2014. Dietary patterns and prostate cancer risk: Report from the population based ULSAM cohort study of Swedish men. *Nutrition and Cancer,* 66**,** 77-87.

BAGULEY, B. J., SKINNER, T. L., JENKINS, D. G. & WRIGHT, O. R. L. 2021. Mediterranean-style dietary pattern improves cancer-related fatigue and quality of life in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: A pilot randomised control trial. *Clinical Nutrition,* 40**,** 245-254.

BAMIA, C., LAGIOU, P., BUCKLAND, G., GRIONI, S., AGNOLI, C., TAYLOR, A. J., DAHM, C. C., OVERVAD, K., OLSEN, A., TJØNNELAND, A., COTTET, V., BOUTRON-RUAULT, M. C., MOROIS, S., GROTE, V., TEUCHER, B., BOEING, H., BUIJSSE, B., TRICHOPOULOS, D., ADARAKIS, G., TUMINO, R., NACCARATI, A., PANICO, S., PALLI, D., BUENO-DE-MESQUITA, H. B., VAN DUIJNHOVEN, F. J. B., PEETERS, P. H. M., ENGESET, D., SKEIE, G., LUND, E., SÁNCHEZ, M. J., BARRICARTE, A., HUERTA, J. M., QUIRÓS, J. R., DORRONSORO, M., LJUSLINDER, I., PALMQVIST, R., DRAKE, I., KEY, T. J., KHAW, K. T., WAREHAM, N., ROMIEU, I., FEDIRKO, V., JENAB, M., ROMAGUERA, D., NORAT, T. & TRICHOPOULOU, A. 2013. Mediterranean diet and colorectal cancer risk: Results from a European cohort. *European Journal of Epidemiology,* 28**,** 317-328.

BENETOU, V., TRICHOPOULOU, A., ORFANOS, P., NASKA, A., LAGIOU, P., BOFFETTA, P. & TRICHOPOULOS, D. 2008. Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: The Greek EPIC cohort. *British Journal of Cancer,* 99**,** 191-195.

BODÉN, S., MYTE, R., WENNBERG, M., HARLID, S., JOHANSSON, I., SHIVAPPA, N., HÉBERT, J. R., VAN GUELPEN, B. & NILSSON, L. M. 2019. the inflammatory potential of diet in determining cancer risk; A prospective investigation of two dietary pattern scores. *PLoS ONE,* 14.

BOGUMIL, D., PARK, S. Y., LE MARCHAND, L., HAIMAN, C. A., WILKENS, L. R., BOUSHEY, C. J. & SETIAWAN, V. W. 2019. High-Quality Diets Are Associated With Reduced Risk of Hepatocellular Carcinoma and Chronic Liver Disease: The Multiethnic Cohort. *Hepatology Communications,* 3**,** 437-447.

BOSETTI, C., GALLUS, S., TRICHOPOULOU, A., TALAMINI, R., FRANCESCHI, S., NEGRI, E. & LA VECCHIA, C. 2003. Influence of the Mediterranean Diet on the Risk of Cancers of the Upper Aerodigestive Tract. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention,* 12**,** 1091-1094.

BOSIRE, C., STAMPFER, M. J., SUBAR, A. F., PARK, Y., KIRKPATRICK, S. I., CHIUVE, S. E., HOLLENBECK, A. R. & REEDY, J. 2013. Index-based dietary patterns and the risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. *American Journal of Epidemiology,* 177**,** 504-513.

BRAVI, F., SPEI, M. E., POLESEL, J., DI MASO, M., MONTELLA, M., FERRARONI, M., SERRAINO, D., LIBRA, M., NEGRI, E., LA VECCHIA, C. & TURATI, F. 2018. Mediterranean diet and bladder cancer risk in Italy. *Nutrients,* 10.

BUCKLAND, G., AGUDO, A., LUJÁN, L., JAKSZYN, P., BAS BUENO-DE-MESQUITA, H., PALLI, D., BOEING, H., CARNEIRO, F., KROGH, V., SACERDOTE, C., TUMINO, R., PANICO, S., NESI, G., MANJER, J., REGNÉR, S., JOHANSSON, I., STENLING, R., SANCHEZ, M. J., DORRONSORO, M., BARRICARTE, A., NAVARRO, C., QUIRÓS, J. R., ALLEN, N. E., KEY, T. J., BINGHAM, S., KAAKS, R., OVERVAD, K., JENSEN, M., OLSEN, A., TJØNNELAND, A., PEETERS, P. H. M., NUMANS, M. E., OCKÉ, M. C., CLAVEL-CHAPELON, F., MOROIS, S., BOUTRON-RUAULT, M. C., TRICHOPOULOU, A., LAGIOU, P., TRICHOPOULOS, D., LUND, E., COUTO, E., BOFFETA, P., JENAB, M., RIBOLI, E., ROMAGUERA, D., MOUW, T. & GONZÁLEZ, C. A. 2010. Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition,* 91**,** 381-390.

BUCKLAND, G., AGUDO, A., TRAVIER, N., HUERTA, J. M., CIRERA, L., TORMO, M. J., NAVARRO, C., CHIRLAQUE, M. D., MORENO-IRIBAS, C., ARDANAZ, E., BARRICARTE, A., ETXEBERRIA, J., MARIN, P., QUIRÓS, J. R., REDONDO, M. L., LARRAÑAGA, N., AMIANO, P., DORRONSORO, M., ARRIOLA, L., BASTERRETXEA, M., SANCHEZ, M. J., MOLINA, E. & GONZÁLEZ, C. A. 2011. Adherence to the Mediterranean diet reduces mortality in the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Br J Nutr,* 106**,** 1581-91.

BUCKLAND, G., ROS, M. M., ROSWALL, N., BUENO-DE-MESQUITA, H. B., TRAVIER, N., TJONNELAND, A., KIEMENEY, L. A., SACERDOTE, C., TUMINO, R., LJUNGBERG, B., GRAM, I. T., WEIDERPASS, E., SKEIE, G., MALM, J., EHRNSTRÖM, R., CHANG-CLAUDE, J., MATTIELLO, A., AGNOLI, C., PEETERS, P. H., BOUTRON-RUAULT, M. C., FAGHERAZZI, G., CLAVEL-CHAPELON, F., NILSSON, L. M., AMIANO, P., TRICHOPOULOU, A., OIKONOMOU, E., TSIOTAS, K., SÁNCHEZ, M. J., OVERVAD, K., QUIRÕS, J. R., CHIRLAQUE, M. D., BARRICARTE, A., KEY, T. J., ALLEN, N. E., KHAW, K. T., WAREHAM, N., RIBOLI, E., KAAKS, R., BOEING, H., PALLI, D., ROMIEU, I., ROMAGUERA, D. & GONZALEZ, C. A. 2014. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. *International Journal of Cancer,* 134**,** 2504-2511.

BUCKLAND, G., TRAVIER, N., COTTET, V., GONZÁLEZ, C. A., LUJÁN-BARROSO, L., AGUDO, A., TRICHOPOULOU, A., LAGIOU, P., TRICHOPOULOS, D., PEETERS, P. H., MAY, A., BUENO-DE-MESQUITA, H. B., BVAN DUIJNHOVEN, F. J., KEY, T. J., ALLEN, N., KHAW, K. T., WAREHAM, N., ROMIEU, I., MCCORMACK, V., BOUTRON-RUAULT, M., CLAVEL-

CHAPELON, F., PANICO, S., AGNOLI, C., PALLI, D., TUMINO, R., VINEIS, P., AMIANO, P., BARRICARTE, A., RODRÍGUEZ, L., SANCHEZ, M. J., CHIRLAQUE, M. D., KAAKS, R., TEUCHER, B., BOEING, H., BERGMANN, M. M., OVERVAD, K., DAHM, C. C., TJØNNELAND, A., OLSEN, A., MANJER, J., WIRFÄLT, E., HALLMANS, G., JOHANSSON, I., LUND, E., HJARϊKER, A., SKEIE, G., VERGNAUD, A. C., NORAT, T., ROMAGUERA, D. & RIBOLI, E. 2013. Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. *International Journal of Cancer,* 132**,** 2918-2927.

CADE, J. E., TAYLOR, E. F., BURLEY, V. J. & GREENWOOD, D. C. 2011. Does the Mediterranean dietary pattern or the healthy diet index influence the risk of breast cancer in a large British cohort of women. *European Journal of Clinical Nutrition,* 65**,** 920-928.

CALDAS, D. R. C., RODRIGUES, G. P., CRUZ, E. M. L., PEREIRA, P. B., DA SILVA, P. F. C., DE MOURA, M. S. B., DE ARAUJO, C. G. B., CAVALCANTE, R. M. S. & NOGUEIRA, N. D. N. 2022. Different levels of adherence to the Mediterranean diet that do not change the risk of breast cancer in western women. *Revista Chilena de Nutricion,* 49**,** 743-752.

CAO, A., ESSERMAN, D. A., CARTMEL, B., IRWIN, M. L. & FERRUCCI, L. M. 2024. Association between diet quality and ovarian cancer risk and survival. *J Natl Cancer Inst*.

CASTELLÓ, A., AMIANO, P., FERNÁNDEZ DE LARREA, N., MARTÍN, V., ALONSO, M. H., CASTAÑO-VINYALS, G., PÉREZ-GÓMEZ, B., OLMEDO-REQUENA, R., GUEVARA, M., FERNANDEZ-TARDON, G., DIERSSEN-SOTOS, T., LLORENS-IVORRA, C., HUERTA, J. M., CAPELO, R., FERNÁNDEZ-VILLA, T., DÍEZ-VILLANUEVA, A., URTIAGA, C., CASTILLA, J., JIMÉNEZ-MOLEÓN, J. J., MORENO, V., DÁVILA-BATISTA, V., KOGEVINAS, M., ARAGONÉS, N. & POLLÁN, M. 2019. Low adherence to the western and high adherence to the mediterranean dietary patterns could prevent colorectal cancer. *European Journal of Nutrition,* 58**,** 1495-1505.

CASTELLÓ, A., BOLDO, E., AMIANO, P., CASTAÑO-VINYALS, G., ARAGONÉS, N., GÓMEZ-ACEBO, I., PEIRÓ, R., JIMENEZ-MOLEÓN, J. J., ALGUACIL, J., TARDÓN, A., CECCHINI, L., LOPE, V., DIERSSEN-SOTOS, T., MENGUAL, L., KOGEVINAS, M., POLLÁN, M. & PÉREZ-GÓMEZ, B. 2018a. Mediterranean Dietary Pattern is Associated with Low Risk of Aggressive Prostate Cancer: MCC-Spain Study. *Journal of Urology,* 199**,** 430-437.

CASTELLÓ, A., BOLDO, E., PÉREZ-GÓMEZ, B., LOPE, V., ALTZIBAR, J. M., MARTÍN, V., CASTAÑO-VINYALS, G., GUEVARA, M., DIERSSEN-SOTOS, T., TARDÓN, A., MORENO, V., PUIG-VIVES, M., LLORENS-IVORRA, C., ALGUACIL, J., GÓMEZ-ACEBO, I., CASTILLA, J., GRÀCIA-LAVEDÁN, E., DÁVILA-BATISTA, V., KOGEVINAS, M., ARAGONÉS, N., AMIANO, P. & POLLÁN, M. 2017. Adherence to the Western, Prudent and Mediterranean dietary patterns and breast cancer risk: MCC-Spain study. *Maturitas,* 103**,** 8-15.

CASTELLÓ, A., FERNÁNDEZ DE LARREA, N., MARTÍN, V., DÁVILA-BATISTA, V., BOLDO, E., GUEVARA, M., MORENO, V., CASTAÑO-VINYALS, G., GÓMEZ-ACEBO, I., FERNÁNDEZ-TARDÓN, G., PEIRÓ, R., OLMEDO-REQUENA, R., CAPELO, R., NAVARRO, C., PACHO-VALBUENA, S., PÉREZ-GÓMEZ, B., KOGEVINAS, M., POLLÁN, M. & ARAGONÉS, N. 2018b. High adherence to the Western, Prudent, and Mediterranean dietary patterns and risk of gastric adenocarcinoma: MCC-Spain study. *Gastric Cancer,* 21**,** 372-382.

CASTELLÓ, A., POLLÁN, M., BUIJSSE, B., RUIZ, A., CASAS, A. M., BAENA-CAÑADA, J. M., LOPE, V., ANTOLÍN, S., RAMOS, M., MUÑOZ, M., LLUCH, A., DE JUAN-FERRÉ, A., JARA, C., JIMENO, M. A., ROSADO, P., DÍAZ, E., GUILLEM, V., CARRASCO, E., PÉREZ-GÓMEZ, B., VIOQUE, J., BOEING, H. & MARTÍN, M. 2014. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *British Journal of Cancer*.

CASTELLÓ, A., RODRÍGUEZ-BARRANCO, M., FERNÁNDEZ DE LARREA, N., JAKSZYN, P., DORRONSORO, A., AMIANO, P., CHIRLAQUE, M. D., COLORADO-YOHAR, S., GUEVARA, M., MORENO-IRIBAS, C., POLLÁN, M. & SÁNCHEZ, M. J. 2022. Adherence to the Western, Prudent and Mediterranean Dietary Patterns and Colorectal Cancer Risk: Findings from the Spanish Cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Nutrients,* 14.

CASTELLÓ, A., RODRÍGUEZ-BARRANCO, M., LOPE, V., GUEVARA, M., COLORADO-YOHAR, S., DORRONSORO, A., QUIRÓS, J. R., CASTRO-ESPIN, C., SAYON-OREA, C., SANTIUSTE, C., AMIANO, P., LASHERAS, C., SANCHEZ, M. J. & POLLÁN, M. 2024. High adherence to Western dietary pattern increases breast cancer risk (an EPIC-Spain study). *Maturitas,* 179.

CASTELLÓ, A., RODRÍGUEZ-BARRANCO, M., PÉREZ-GÓMEZ, B., CHIRLAQUE, M. D., BONET, C., AMIANO, P., ARDANAZ, E., HUERTA, J. M., ZAMORA-ROS, R., QUIRÓS, J. R., BARRICARTE-GURREA, A., POLLÁN, M. & SANCHEZ, M. J. 2023. High adherence to Western dietary pattern and prostate cancer risk: findings from the EPIC-Spain cohort. *BJU International,* 132**,** 272-282.

CASTRO-ESPIN, C., BONET, C., CROUS-BOU, M., NADAL-ZARAGOZA, N., TJØNNELAND, A., MELLEMKJÆR, L., HAJJI-LOUATI, M., TRUONG, T., KATZKE, V., LE CORNET, C., SCHULZE, M. B., JANNASCH, F., MASALA, G., SIERI, S., PANICO, S., DI GIROLAMO, C., SKEIE, G., BORCH, K. B., OLSEN, K. S., SÁNCHEZ, M. J., AMIANO, P., CHIRLAQUE, M. D., GUEVARA, M., SUND, M., BODÉN, S., GUNTER, M. J., GONZALEZ-GIL, E. M., WEIDERPASS, E., AGUILERA-BUENOSVINOS, I., TSILIDIS, K. K., HEATH, A. K., AUNE, D., DOSSUS, L. & AGUDO, A. 2023. Association of Mediterranean diet with survival after

breast cancer diagnosis in women from nine European countries: results from the EPIC cohort study. *BMC Medicine,* 21.

CHENG, E., UM, C. Y., PRIZMENT, A., LAZOVICH, D. & BOSTICK, R. M. 2018a. Associations of evolutionary-concordance diet, Mediterranean diet and evolutionary-concordance lifestyle pattern scores with all-cause and cause-specific mortality. *The British journal of nutrition***,** 1-10.

CHENG, E., UM, C. Y., PRIZMENT, A. E., LAZOVICH, D. & BOSTICK, R. M. 2018b. Evolutionary-concordance lifestyle and diet and mediterranean diet pattern scores and risk of incident colorectal cancer in Iowa women. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention,* 27**,** 1195-1202.

COTTET, V., TOUVIER, M., FOURNIER, A., TOUILLAUD, M. S., LAFAY, L., CLAVEL-CHAPELON, F. & BOUTRON-RUAULT, M. C. 2009. Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N-EPIC prospective cohort study. *Am J Epidemiol,* 170**,** 1257-67.

COUTO, E., BOFFETTA, P., LAGIOU, P., FERRARI, P., BUCKLAND, G., OVERVAD, K., DAHM, C. C., TJØNNELAND, A., OLSEN, A., CLAVEL-CHAPELON, F., BOUTRON-RUAULT, M. C., COTTET, V., TRICHOPOULOS, D., NASKA, A., BENETOU, V., KAAKS, R., ROHRMANN, S., BOEING, H., VON RUESTEN, A., PANICO, S., PALA, V., VINEIS, P., PALLI, D., TUMINO, R., MAY, A., PEETERS, P. H., BUENO-DE-MESQUITA, H. B., BÜCHNER, F. L., LUND, E., SKEIE, G., ENGESET, D., GONZALEZ, C. A., NAVARRO, C., RODRÍGUEZ, L., SÁNCHEZ, M. J., AMIANO, P., BARRICARTE, A., HALLMANS, G., JOHANSSON, I., MANJER, J., WIRFÄRT, E., ALLEN, N. E., CROWE, F., KHAW, K. T., WAREHAM, N., MOSKAL, A., SLIMANI, N., JENAB, M., ROMAGUERA, D., MOUW, T., NORAT, T., RIBOLI, E. & TRICHOPOULOU, A. 2011. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *British Journal of Cancer,* 104**,** 1493-1499.

COUTO, E., SANDIN, S., LÖF, M., URSIN, G., ADAMI, H. O. & WEIDERPASS, E. 2013. Mediterranean Dietary Pattern and Risk of Breast Cancer. *PLoS ONE,* 8.

DALVI, T. B., CANCHOLA, A. J. & HORN-ROSS, P. L. 2007. Dietary patterns, Mediterranean diet, and endometrial cancer risk. *Cancer Causes and Control,* 18**,** 957-966.

DELA CRUZ, R., PARK, S. Y., SHVETSOV, Y. B., BOUSHEY, C. J., MONROE, K. R., LE MARCHAND, L. & MASKARINEC, G. 2020. Diet Quality and Breast Cancer Incidence in the Multiethnic Cohort. *European Journal of Clinical Nutrition,* 74**,** 1743-1747.

DEMETRIOU, C. A., HADJISAVVAS, A., LOIZIDOU, M. A., LOUCAIDES, G., NEOPHYTOU, I., SIERI, S., KAKOURI, E., MIDDLETON, N., VINEIS, P. & KYRIACOU, K. 2012. The mediterranean dietary pattern and breast cancer risk in Greek-Cypriot women: A case-control study. *BMC Cancer***,** 113.

DI MASO, M., AUGUSTIN, L. S. A., TOFFOLUTTI, F., STOCCO, C., DAL MASO, L., JENKINS, D. J. A., FLESHNER, N. E., SERRAINO, D. & POLESEL, J. 2021. Adherence to mediterranean diet, physical activity and survival after prostate cancer diagnosis. *Nutrients,* 13**,** 1-11.

DI MASO, M., DAL MASO, L., AUGUSTIN, L. S. A., PUPPO, A., FALCINI, F., STOCCO, C., MATTIOLI, V., SERRAINO, D. & POLESEL, J. 2020. Adherence to the Mediterranean Diet and Mortality after Breast Cancer. *Nutrients,* 12.

DJAFARI, F., GHORBANINEJAD, P., FIROUZABADI, F. D., SHEIKHHOSSEIN, F., SHAHINFAR, H., SAFABAKHSH, M., IMANI, H. & SHAB-BIDAR, S. 2023. Adherence to Mediterranean dietary quality index and risk of breast cancer in adult women: a case-control study. *BMC Women's Health,* 23.

DUGUÉ, P. A., HODGE, A. M., BRINKMAN, M. T., BASSETT, J. K., SHIVAPPA, N., HEBERT, J. R., HOPPER, J. L., ENGLISH, D. R., MILNE, R. L. & GILES, G. G. 2016. Association between selected dietary scores and the risk of urothelial cell carcinoma: A prospective cohort study. *International Journal of Cancer,* 139**,** 1251-1260.

ERGAS, I. J., CESPEDES FELICIANO, E. M., BRADSHAW, P. T., ROH, J. M., KWAN, M. L., CADENHEAD, J., SANTIAGO-TORRES, M., TROESCHEL, A. N., LARAIA, B. & MADSEN, K. 2021. Diet Quality and Breast Cancer Recurrence and Survival: The Pathways Study. *JNCI Cancer Spectrum,* 5.

FILOMENO, M., BOSETTI, C., BIDOLI, E., LEVI, F., SERRAINO, D., MONTELLA, M., LA VECCHIA, C. & TAVANI, A. 2015. Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: A pooled analysis of three italian case-control studies. *British Journal of Cancer,* 112**,** 1816-1821.

FILOMENO, M., BOSETTI, C., GARAVELLO, W., LEVI, F., GALEONE, C., NEGRI, E. & LA VECCHIA, C. 2014. The role of a Mediterranean diet on the risk of oral and pharyngeal cancer. *British Journal of Cancer,* 111**,** 981-986.

FUNG, T. T., HU, F. B., WU, K., CHIUVE, S. E., FUCHS, C. S. & GIOVANNUCCI, E. 2010. The Mediterranean and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diets and colorectal cancer. *American Journal of Clinical Nutrition,* 92**,** 1429-1435.

GALBETE, C., KRÖGER, J., JANNASCH, F., IQBAL, K., SCHWINGSHACKL, L., SCHWEDHELM, C., WEIKERT, C., BOEING, H. & SCHULZE, M. B. 2018. Nordic diet, Mediterranean diet, and the risk of chronic diseases: The EPIC-Potsdam study. *BMC Medicine,* 16.

GARDEAZABAL, I., ROMANOS-NANCLARES, A., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M., CASTELLÓ, A., SÁNCHEZ-BAYONA, R., PÉREZ-GÓMEZ, B., RAZQUIN, C., ARAMENDIA-BEITIA, J. M., POLLÁN, M. & TOLEDO, E. 2020. Mediterranean dietary pattern is associated with lower incidence of premenopausal breast cancer in the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. *Public Health Nutr,* 23**,** 3148-3159.

GEORGE, S. M., BALLARD, R., SHIKANY, J. M., CRANE, T. E. & NEUHOUSER, M. L. 2015. A prospective analysis of diet quality and endometrial cancer among 84,415 postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Annals of Epidemiology,* 25**,** 788-793.

GNAGNARELLA, P., MAISONNEUVE, P., BELLOMI, M., RAMPINELLI, C., BERTOLOTTI, R., SPAGGIARI, L., PALLI, D. & VERONESI, G. 2013. Red meat, mediterranean diet and lung cancer risk among heavy smokers in the cosmos screening study. *Annals of Oncology,* 24**,** 2606-2611.

GREGG, J. R., ZHANG, X., CHAPIN, B. F., WARD, J. F., KIM, J., DAVIS, J. W. & DANIEL, C. R. 2021. Adherence to the Mediterranean diet and grade group progression in localized prostate cancer: An active surveillance cohort. *Cancer,* 127**,** 720-728.

GROSSO, G., BIONDI, A., GALVANO, F., MISTRETTA, A., MARVENTANO, S., BUSCEMI, S., DRAGO, F. & BASILE, F. 2014. Factors associated with colorectal cancer in the context of the mediterranean diet: A case-control study. *Nutrition and Cancer,* 66**,** 558-565.

HAJJAR, M., POURKERMAN, M., REZAZADEH, A., YUNUS, F. & RASHIDKHANI, B. 2023. Adherence to Mediterranean-Style Dietary Pattern and Risk of Bladder Cancer: A Case-Control Study in Iran. *Nutrition and Cancer,* 75**,** 610-617.

HARIDASS, V., ZIOGAS, A., NEUHAUSEN, S. L., ANTON-CULVER, H. & ODEGAARD, A. O. 2018. Diet Quality Scores Inversely Associated with Postmenopausal Breast Cancer Risk Are Not Associated with Premenopausal Breast Cancer Risk in the California Teachers Study. *Journal of Nutrition,* 148**,** 1830-1837.

HARMON, B. E., BOUSHEY, C. J., SHVETSOV, Y. B., ETTIENNE, R., REEDY, J., WILKENS, L. R., LE MARCHAND, L., HENDERSON, B. E. & KOLONEL, L. N. 2015. Associations of key diet-quality indexes with mortality in the Multiethnic Cohort: The dietary patterns methods project. *American Journal of Clinical Nutrition,* 101**,** 587-597.

HASHEMIAN, M., FARVID, M. S., POUSTCHI, H., MURPHY, G., ETEMADI, A., HEKMATDOOST, A., KAMANGAR, F., SHEIKH, M., POURSHAMS, A., SEPANLOU, S. G., FAZELTABAR MALEKSHAH, A., KHOSHNIA, M., GHARAVI, A., BRENNAN, P. J., BOFFETTA, P., DAWSEY, S. M., REEDY, J., SUBAR, A. F., ABNET, C. C. & MALEKZADEH, R. 2019. The application of six dietary scores to a Middle Eastern population: a comparative analysis of mortality in a prospective study. *European Journal of Epidemiology*.

HASLAM, D. E., JOHN, E. M., KNIGHT, J. A., LI, Z., BUYS, S. S., ANDRULIS, I. L., DALY, M. B., GENKINGER, J. M., TERRY, M. B. & ZHANG, F. F. 2023. Diet Quality and All-Cause Mortality in Women with Breast Cancer from the Breast Cancer Family Registry. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention,* 32**,** 678-686.

HAWRYSZ, I., WADOLOWSKA, L., SLOWINSKA, M. A., CZERWINSKA, A. & GOLOTA, J. J. 2020. Adherence to prudent and mediterranean dietary patterns is inversely associated

with lung cancer in moderate but not heavy male Polish smokers: A case-control study. *Nutrients,* 12**,** 1-21.

HODGE, A. M., BASSETT, J. K., SHIVAPPA, N., HÉBERT, J. R., ENGLISH, D. R., GILES, G. G. & SEVERI, G. 2016. Dietary inflammatory index, Mediterranean diet score, and lung cancer: a prospective study. *Cancer Causes and Control,* 27**,** 907-917.

JACOBS, S., HARMON, B. E., OLLBERDING, N. J., WILKENS, L. R., MONROE, K. R., KOLONEL, L. N., LE MARCHAND, L., BOUSHEY, C. J. & MASKARINEC, G. 2016. Among 4 Diet Quality Indexes, Only the Alternate Mediterranean Diet Score Is Associated with Better Colorectal Cancer Survival and Only in African American Women in the Multiethnic Cohort. *J Nutr,* 146**,** 1746-55.

JAFARI NASAB, S., BAHRAMI, A., RAFIEE, P., HEKMATDOUST, A., GHANAVATI, M., RASHIDKHANI, B., SADEGHI, A., ASADZADEH AGHDAEI, H., NAJA, F. & HEJAZI, E. 2020. Healthy Eating Index-2010 and Mediterranean-Style Dietary Pattern Score and the risk of colorectal cancer and adenoma: a case–control study. *Nutrition and Cancer,* 72**,** 1326-1335.

JALILPIRAN, Y., DIANATINASAB, M., ZEIGHAMI, S., BAHMANPOUR, S., GHIASVAND, R., MOHAJERI, S. A. R. & FAGHIH, S. 2018. Western Dietary Pattern, But not Mediterranean Dietary Pattern, Increases the Risk of Prostate Cancer. *Nutrition and Cancer,* 70**,** 851-859.

JONES, P., CADE, J. E., EVANS, C. E. L., HANCOCK, N. & GREENWOOD, D. C. 2017. The Mediterranean diet and risk of colorectal cancer in the UK Women's Cohort Study. *International Journal of Epidemiology,* 46**,** 1786-1796.

JULIÁN-SERRANO, S., REEDY, J., ROBIEN, K. & STOLZENBERG-SOLOMON, R. 2022. Adherence to 5 Diet Quality Indices and Pancreatic Cancer Risk in a Large US Prospective Cohort. *American journal of epidemiology,* 191**,** 1584-1600.

KARAVASILOGLOU, N., PESTONI, G., FAEH, D. & ROHRMANN, S. 2019. Post-diagnostic diet quality and mortality in females with self-reported history of breast or gynecological cancers: Results from the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Nutrients,* 11.

KENFIELD, S. A., DUPRE, N., RICHMAN, E. L., STAMPFER, M. J., CHAN, J. M. & GIOVANNUCCI, E. L. 2014. Mediterranean diet and prostate cancer risk and mortality in the health professionals follow-up study. *European Urology,* 65**,** 887-894.

LA TORRE, G., DE CARLO, I., SESTILI, C., COCCHIARA, R. A., LIA, L., DI BELLA, O., CIANFANELLI, S., D'EGIDIO, V., MANCINO, M., PALMERI, V., DE LUCA, A., FRUSONE, F., ACETI, V., AMABILE, M. I., CARDI, M., BACKHAUS, I., MANNOCCI, A. & MONTI, M. 2021. Non-adherence to Mediterranean diet and synergy with lifestyle habits in the occurrence of breast cancer: a case-control study in Italy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci,* 25**,** 4535-4539.

LAGIOU, P., TRICHOPOULOS, D., SANDIN, S., LAGIOU, A., MUCCI, L., WOLK, A., WEIDERPASS, E. & ADAMI, H. O. 2006. Mediterranean dietary pattern and mortality among young women: A cohort study in Sweden. *British Journal of Nutrition,* 96**,** 384-392.

LARSSON, S. C., HÅKANSSON, N. & WOLK, A. 2017. Healthy dietary patterns and incidence of biliary tract and gallbladder cancer in a prospective study of women and men. *European Journal of Cancer,* 70**,** 42-47.

LASSALE, C., GUNTER, M. J., ROMAGUERA, D., PEELEN, L. M., VAN DER SCHOUW, Y. T., BEULENS, J. W. J., FREISLING, H., MULLER, D. C., FERRARI, P., HUYBRECHTS, I., FAGHERAZZI, G., BOUTRON-RUAULT, M. C., AFFRET, A., OVERVAD, K., DAHM, C. C., OLSEN, A., ROSWALL, N., TSILIDIS, K. K., KATZKE, V. A., KÜHN, T., BUIJSSE, B., QUIRÓS, J. R., SÁNCHEZ-CANTALEJO, E., ETXEZARRETA, N., HUERTA, J. M., BARRICARTE, A., BONET, C., KHAW, K. T., KEY, T. J., TRICHOPOULOU, A., BAMIA, C., LAGIOU, P., PALLI, D., AGNOLI, C., TUMINO, R., FASANELLI, F., PANICO, S., BUENO-DE-MESQUITA, H. B., BOER, J. M. A., SONESTEDT, E., NILSSON, L. M., RENSTRÖM, F., WEIDERPASS, E., SKEIE, G., LUND, E., MOONS, K. G. M., RIBOLI, E. & TZOULAKI, I. 2016. Diet quality scores and prediction of all-cause, cardiovascular and cancer mortality in a pan-european cohort study. *PLoS ONE,* 11.

LAVALETTE, C., ADJIBADE, M., SROUR, B., SELLEM, L., FIOLET, T., HERCBERG, S., LATINO-MARTEL, P., FASSIER, P., DESCHASAUX, M., KESSE-GUYOT, E. & TOUVIER, M. 2018. Cancer-specific and general nutritional scores and cancer risk: Results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *Cancer Research,* 78**,** 4427-4435.

LEMMING, E. W., BYBERG, L., WOLK, A. & MICHAËLSSON, K. 2018. A comparison between two healthy diet scores, the modified Mediterranean diet score and the Healthy Nordic Food Index, in relation to all-cause and cause-specific mortality. *British Journal of Nutrition,* 119**,** 836-846.

LEONE, A., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M., MARTIN-GORGOJO, A., SÁNCHEZ-BAYONA, R., DE AMICIS, R., BERTOLI, S., BATTEZZATI, A. & BES-RASTROLLO, M. 2020. Mediterranean diet, Dietary Approaches to Stop Hypertension, and Pro-vegetarian dietary pattern in relation to the risk of basal cell carcinoma: a nested case-control study within the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Am J Clin Nutr,* 112**,** 364-372.

LI, W., PARK, Y., WU, J. W., REN, J., GOLDSTEIN, A. M., TAYLOR, P. R., HOLLENBECK, A. R., FREEDMAN, N. D. & ABNET, C. C. 2013. Index-based Dietary Patterns and Risk of Esophageal and Gastric Cancer in a Large Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology,* 11**,** 1130-1136.

LI, W. Q., PARK, Y., MCGLYNN, K. A., HOLLENBECK, A. R., TAYLOR, P. R., GOLDSTEIN, A. M. & FREEDMAN, N. D. 2014a. Index-based dietary patterns and risk of incident

hepatocellular carcinoma and mortality from chronic liver disease in a prospective study. *Hepatology,* 60**,** 588-597.

LI, W. Q., PARK, Y., WU, J. W., GOLDSTEIN, A. M., TAYLOR, P. R., HOLLENBECK, A. R., FREEDMAN, N. D. & ABNET, C. C. 2014b. Index-based dietary patterns and risk of head and neck cancer in a large prospective study. *American Journal of Clinical Nutrition,* 99**,** 559-566.

LOPEZ-PENTECOST, M., CRANE, T. E., GARCIA, D. O., KOHLER, L. N., WERTHEIM, B. C., HEBERT, J. R., STECK, S. E., SHIVAPPA, N., SANTIAGO-TORRES, M., NEUHOUSER, M. L., HATSU, I. E., SNETSELAAR, L., DATTA, M., KROENKE, C. H., SARTO, G. E. & THOMSON, C. A. 2022. Role of dietary patterns and acculturation in cancer risk and mortality among postmenopausal Hispanic women: results from the Women's Health Initiative (WHI). *Journal of Public Health (Germany),* 30**,** 811-822.

LOZANO-LORCA, M., RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, M., SALCEDO-BELLIDO, I., VÁZQUEZ-ALONSO, F., ARRABAL, M., MARTÍN-CASTAÑO, B., SÁNCHEZ, M. J., JIMÉNEZ-MOLEÓN, J. J. & OLMEDO-REQUENA, R. 2022. Dietary Patterns and Prostate Cancer: CAPLIFE Study. *Cancers,* 14.

LUU, H. N., PARAGOMI, P., JIN, A., WANG, R., NEELAKANTAN, N., VAN DAM, R. M., BRAND, R. E., KOH, W. P. & YUAN, J. M. 2021. Quality diet index and risk of pancreatic cancer: Findings from the Singapore Chinese health study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention,* 30**,** 2068-2078.

MA, Y., YANG, W., SIMON, T. G., SMITH-WARNER, S. A., FUNG, T. T., SUI, J., CHONG, D., VOPHAM, T., MEYERHARDT, J. A., WEN, D., GIOVANNUCCI, E. L., CHAN, A. T. & ZHANG, X. 2019. Dietary Patterns and Risk of Hepatocellular Carcinoma Among U.S. Men and Women. *Hepatology,* 70**,** 577-586.

MAHAMAT-SALEH, Y., CERVENKA, I., AL RAHMOUN, M., SAVOYE, I., MANCINI, F. R., TRICHOPOULOU, A., BOUTRON-RUAULT, M. C. & KVASKOFF, M. 2019. Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: A prospective cohort study in French women. *American Journal of Clinical Nutrition,* 110**,** 993-1002.

MAISONNEUVE, P., SHIVAPPA, N., HÉBERT, J. R., BELLOMI, M., RAMPINELLI, C., BERTOLOTTI, R., SPAGGIARI, L., PALLI, D., VERONESI, G. & GNAGNARELLA, P. 2016. Dietary inflammatory index and risk of lung cancer and other respiratory conditions among heavy smokers in the COSMOS screening study. *European Journal of Nutrition,* 55**,** 1069-1079.

MALAGOLI, C., MALAVOLTI, M., AGNOLI, C., CRESPI, C. M., FIORENTINI, C., FARNETANI, F., LONGO, C., RICCI, C., ALBERTINI, G., LANZONI, A., VENEZIANO, L., VIRGILI, A., PAGLIARELLO, C., SANTINI, M., FANTI, P. A., DIKA, E., SIERI, S., KROGH, V.,

PELLACANI, G. & VINCETI, M. 2015. Diet Quality and Risk of Melanoma in an Italian Population. *J Nutr,* 145**,** 1800-7.

MÄNNISTÖ, S., HARALD, K., HÄRKÄNEN, T., MAUKONEN, M., ERIKSSON, J. G., HEIKKINEN, S., JOUSILAHTI, P., KAARTINEN, N. E., KANERVA, N., KNEKT, P., KOSKINEN, S., LAAKSONEN, M. A., MALILA, N., RISSANEN, H. & PITKÄNIEMI, J. 2021. Association between overall diet quality and postmenopausal breast cancer risk in five Finnish cohort studies. *Scientific reports,* 11**,** 16718.

MANTZOROU, M., TOLIA, M., POULTSIDI, A., VASIOS, G. K., PAPANDREOU, D., THEOCHARIS, S., KAVANTZAS, N., TROUMBIS, A. Y. & GIAGINIS, C. 2022. Adherence to Mediterranean Diet and Nutritional Status in Women with Breast Cancer: What Is Their Impact on Disease Progression and Recurrence-Free Patients' Survival? *Current Oncology,* 29**,** 7482-7497.

MITROU, P. N., KIPNIS, V., THIÉBAUT, A. C., REEDY, J., SUBAR, A. F., WIRFÄLT, E., FLOOD, A., MOUW, T., HOLLENBECK, A. R., LEITZMANN, M. F. & SCHATZKIN, A. 2007. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med,* 167**,** 2461-8.

MOLINA-MONTES, E., SÁNCHEZ, M. J., BUCKLAND, G., BUENO-DE-MESQUITA, H. B., WEIDERPASS, E., AMIANO, P., WARK, P. A., KÜHN, T., KATZKE, V., HUERTA, J. M., ARDANAZ, E., QUIRÓS, J. R., AFFRET, A., HIS, M., BOUTRON-RUAULT, M. C., PEETERS, P. H., YE, W., SUND, M., BOEING, H., IQBAL, K., OHLSSON, B., SONESTEDT, E., TJØNNELAND, A., PETERSEN, K. E. N., TRAVIS, R. C., SKEIE, G., AGNOLI, C., PANICO, S., PALLI, D., TUMINO, R., SACERDOTE, C., FREISLING, H., HUYBRECHTS, I., OVERVAD, K., TRICHOPOULOU, A., BAMIA, C., VASILOPOULOU, E., WAREHAM, N., KHAW, K. T., CROSS, A. J., WARD, H. A., RIBOLI, E. & DUELL, E. J. 2017. Mediterranean diet and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *British Journal of Cancer,* 116**,** 811-820.

MÖLLER, E., GALEONE, C., ANDERSSON, T. M., BELLOCCO, R., ADAMI, H. O., ANDRÉN, O., GRÖNBERG, H., LA VECCHIA, C., MUCCI, L. A. & BÄLTER, K. 2013. Mediterranean Diet Score and prostate cancer risk in a Swedish population-based case-control study. *J Nutr Sci,* 2**,** e15.

MOUROUTI, N., KONTOGIANNI, M. D., PAPAVAGELIS, C., PLYTZANOPOULOU, P., VASSILAKOU, T., MALAMOS, N., LINOS, A. & PANAGIOTAKOS, D. B. 2014. Adherence to the mediterranean diet is associated with lower likelihood of breast cancer: A case-control study. *Nutrition and Cancer,* 66**,** 810-817.

MURTAUGH, M. A., SWEENEY, C., GIULIANO, A. R., HERRICK, J. S., HINES, L., BYERS, T., BAUMGARTNER, K. B. & SLATTERY, M. L. 2008. Diet patterns and breast cancer risk in

Hispanic and non-Hispanic white women: the Four-Corners Breast Cancer Study. *Am J Clin Nutr,* 87**,** 978-84.

MYNENI, A. A., GIOVINO, G. A., MILLEN, A. E., LAMONTE, M. J., WACTAWSKI-WENDE, J., NEUHOUSER, M. L., ZHAO, J., SHIKANY, J. M. & MU, L. 2021. Indices of Diet Quality and Risk of Lung Cancer in the Women's Health Initiative Observational Study. *Journal of Nutrition,* 151**,** 1618-1627.

NEELAKANTAN, N., KOH, W. P., YUAN, J. M. & VAN DAM, R. M. 2018. Diet-quality indexes are associated with a lower risk of cardiovascular, respiratory, and all-cause mortality among Chinese adults. *Journal of Nutrition,* 148**,** 1323-1332.

PARK, S. Y., BOUSHEY, C. J., SHVETSOV, Y. B., WIRTH, M. D., SHIVAPPA, N., HÉBERT, J. R., HAIMAN, C. A., WILKENS, L. R. & LE MARCHAND, L. 2021. Diet quality and risk of lung cancer in the multiethnic cohort study. *Nutrients,* 13.

PARK, S. Y., BOUSHEY, C. J., WILKENS, L. R., HAIMAN, C. A. & LE MARCHAND, L. 2017. High-Quality Diets Associate With Reduced Risk of Colorectal Cancer: Analyses of Diet Quality Indexes in the Multiethnic Cohort. *Gastroenterology,* 153**,** 386-394.e2.

PARK, S. Y., KANG, M., SHVETSOV, Y. B., SETIAWAN, V. W., BOUSHEY, C. J., HAIMAN, C. A., WILKENS, L. R. & LE MARCHAND, L. 2022. Diet quality and all-cause and cancer-specific mortality in cancer survivors and non-cancer individuals: the Multiethnic Cohort Study. *European Journal of Nutrition,* 61**,** 925-933.

PAVLIDOU, E., PAPADOPOULOU, S. K., TOLIA, M., MENTZELOU, M., TSOUKALAS, N., ALEXATOU, O., TSIOUDA, T., TSOUROUFLIS, G., PSARA, E., BIKOS, V., KAVANTZAS, N., KOTTA-LOIZOU, I., DAKANALIS, A., VORVOLAKOS, T. & GIAGINIS, C. 2023. Association of Mediterranean Diet Adherence with Disease Progression Characteristics, Lifestyle Factors and Overall Survival in Gastric Cancer Patients. *Med Sci (Basel),* 11.

PETIMAR, J., PARK, Y. M., SMITH-WARNER, S. A., FUNG, T. T. & SANDLER, D. P. 2019. Dietary index scores and invasive breast cancer risk among women with a family history of breast cancer. *Am J Clin Nutr,* 109**,** 1393-1401.

PETIMAR, J., SMITH-WARNER, S. A., FUNG, T. T., ROSNER, B., CHAN, A. T., HU, F. B., GIOVANNUCCI, E. L. & TABUNG, F. K. 2018. Recommendation-based dietary indexes and risk of colorectal cancer in the Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-up Study. *American Journal of Clinical Nutrition,* 108**,** 1092-1103.

POT, G. K., STEPHEN, A. M., DAHM, C. C., KEY, T. J., CAIRNS, B. J., BURLEY, V. J., CADE, J. E., GREENWOOD, D. C., KEOGH, R. H., BHANIANI, A., MCTAGGART, A., LENTJES, M. A., MISHRA, G., BRUNNER, E. J. & KHAW, K. T. 2014. Dietary patterns derived with multiple methods from food diaries and breast cancer risk in the UK Dietary Cohort Consortium. *Eur J Clin Nutr,* 68**,** 1353-8.

PRAUD, D., BERTUCCIO, P., BOSETTI, C., TURATI, F., FERRARONI, M. & LA VECCHIA, C. 2014. Adherence to the Mediterranean diet and gastric cancer risk in Italy. *International Journal of Cancer,* 134**,** 2935-2941.

RATJEN, I., SCHAFMAYER, C., DI GIUSEPPE, R., WANIEK, S., PLACHTA-DANIELZIK, S., KOCH, M., NÖTHLINGS, U., HAMPE, J., SCHLESINGER, S. & LIEB, W. 2017. Postdiagnostic mediterranean and healthy nordic dietary patterns are inversely associated with all-cause mortality in long- term colorectal cancer survivors. *Journal of Nutrition,* 147**,** 636-644.

REEDY, J., KREBS-SMITH, S. M., MILLER, P. E., LIESE, A. D., KAHLE, L. L., PARK, Y. & SUBAR, A. F. 2014. Higher diet quality is associated with decreased risk of all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality among older adults. *Journal of Nutrition,* 144**,** 881-889.

REEDY, J., MITROU, P. N., KREBS-SMITH, S. M., WIRFÄLT, E., FLOOD, A., KIPNIS, V., LEITZMANN, M., MOUW, T., HOLLENBECK, A., SCHATZKIN, A. & SUBAR, A. F. 2008. Index-based dietary patterns and risk of colorectal cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol,* 168**,** 38-48.

RICCERI, F., GIRAUDO, M. T., FASANELLI, F., MILANESE, D., SCIANNAMEO, V., FIORINI, L. & SACERDOTE, C. 2017. 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,* 17.

ROSATO, V., POLESEL, J., BOSETTI, C., SERRAINO, D., NEGRI, E. & LA VECCHIA, C. 2015. Population attributable risk for pancreatic cancer in Northern Italy. *Pancreas,* 44**,** 216-220.

RUSSO, G. I., SOLINAS, T., URZÌ, D., PRIVITERA, S., CAMPISI, D., COCCI, A., CARINI, M., MADONIA, M., CIMINO, S. & MORGIA, G. 2019. Adherence to Mediterranean diet and prostate cancer risk in Sicily: population-based case–control study. *International Journal of Impotence Research,* 31**,** 269-275.

SADEGHI, O., ESHAGHIAN, N., BENISI-KOHANSAL, S., AZADBAKHT, L. & ESMAILLZADEH, A. 2023. A case-control study on the association between adherence to a Mediterranean-style diet and breast cancer. *Front Nutr,* 10**,** 1140014.

SAKA-HERRÁN, C., PEREIRA-RIVEROS, T., JANÉ-SALAS, E. & LÓPEZ-LÓPEZ, J. 2023. Association between the Mediterranean Diet and Vitamin C and the Risk of Head and Neck Cancer. *Nutrients,* 15.

SAMOLI, E., LAGIOU, A., NIKOLOPOULOS, E., LAGOGIANNIS, G., BARBOUNI, A., LEFANTZIS, D., TRICHOPOULOS, D., BRENNAN, P. & LAGIOU, P. 2010. Mediterranean diet and upper aerodigestive tract cancer: The Greek segment of the Alcohol-Related Cancers and Genetic Susceptibility in Europe study. *British Journal of Nutrition,* 104**,** 1369-1374.

SARAIYA, V., BRADSHAW, P., MEYER, K., GAMMON, M., SLADE, G., BRENNAN, P., ABEDI-ARDEKANI, B. & OLSHAN, A. 2020. The association between diet quality and cancer incidence of the head and neck. *Cancer Causes and Control,* 31**,** 193-202.

SARAIYA, V., BRADSHAW, P. T., MEYER, K., LUND, J., SLADE, G. D. & OLSHAN, A. F. 2024. The association between the Mediterranean Diet Score and death from cancer of the head and neck. *Cancer Causes and Control,* 35**,** 77-92.

SCHULPEN, M., PEETERS, P. H. & VAN DEN BRANDT, P. A. 2019. Mediterranean diet adherence and risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. *Gastric Cancer,* 22**,** 663-674.

SCHULPEN, M. & VAN DEN BRANDT, P. A. 2018. Adherence to the Mediterranean diet and risk of lung cancer in the Netherlands Cohort Study. *British Journal of Nutrition,* 119**,** 674-684.

SCHULPEN, M. & VAN DEN BRANDT, P. A. 2019. Adherence to the mediterranean diet and risks of prostate and bladder cancer in the Netherlands cohort study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention,* 28**,** 1480-1488.

SCHULPEN, M. & VAN DEN BRANDT, P. A. 2020. Mediterranean diet adherence and risk of colorectal cancer: the prospective Netherlands Cohort Study. *European Journal of Epidemiology,* 35**,** 25-35.

SCHULPEN, M. & VAN DEN BRANDT, P. A. 2021. Adherence to the Mediterranean Diet and Overall Cancer Incidence: The Netherlands Cohort Study. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics,* 121**,** 242-252.

SETIAWAN, V. W., PARK, S. Y., MARCHAND, L. L., HAIMAN, C., BOUSHEY, C. & WILKENS, L. 2017. High-quality diets are associated with reduced risk of hepatocellular carcinoma: Diet quality index analyses in the multiethnic cohort. *Hepatology,* 66**,** 743A-744A.

SHAN, Z., WANG, F., LI, Y., BADEN, M. Y., BHUPATHIRAJU, S. N., WANG, D. D., SUN, Q., REXRODE, K. M., RIMM, E. B., QI, L., TABUNG, F. K., GIOVANNUCCI, E. L., WILLETT, W. C., MANSON, J. E., QI, Q. & HU, F. B. 2023. Healthy Eating Patterns and Risk of Total and Cause-Specific Mortality. *JAMA Internal Medicine,* 183**,** 142-153.

SHARMA, I., ROEBOTHAN, B., ZHU, Y., WOODROW, J., PARFREY, P. S., MCLAUGHLIN, J. R. & WANG, P. P. 2018. Hypothesis and data-driven dietary patterns and colorectal Cancer survival: Findings from Newfoundland and Labrador colorectal Cancer cohort. *Nutrition Journal,* 17.

SHYAM, S., GREENWOOD, D. C., MAI, C. W., TAN, S. S., YUSOF, B. M., MOY, F. M. & CADE, J. E. 2023. Major dietary patterns in the United Kingdom Women's Cohort Study showed no evidence of prospective association with pancreatic cancer risk. *Nutr Res,* 118**,** 41-51.

SOTOS-PRIETO, M., BHUPATHIRAJU, S. N., MATTEI, J., FUNG, T. T., LI, Y., PAN, A., WILLETT, W. C., RIMM, E. B. & HU, F. B. 2016. Changes in three diet quality scores and total and cause-specific mortality. *Circulation,* 133.

STEEL, H., PARK, S. Y., LIM, T., STRAM, D. O., BOUSHEY, C. J., HÉBERT, J. R., LE MARCHAND, L., WU, A. H. & SETIAWAN, V. W. 2023. Diet Quality and Pancreatic Cancer Incidence in the Multiethnic Cohort. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology,* 32**,** 123-131.

TAYYEM, R., AL-AWWAD, N., ALLEHDAN, S., AJEEN, R., AL-JABERI, T., RAYYAN, Y., BAWADI, H. & HUSHKI, A. 2022. Mediterranean Dietary Pattern is Associated with Lower Odds of Gastric Cancer: A Case–Control Study. *Cancer Management and Research,* 14**,** 2017-2029.

TOLEDO, E., SALAS-SALVADO, J., DONAT-VARGAS, C., BUIL-COSIALES, P., ESTRUCH, R., ROS, E., CORELLA, D., FITO, M., HU, F. B., AROS, F., GOMEZ-GRACIA, E., ROMAGUERA, D., ORTEGA-CALVO, M., SERRA-MAJEM, L., PINTO, X., SCHRODER, H., BASORA, J., SORLI, J. V., BULLO, M., SERRA-MIR, M. & MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. 2015. Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the predimed trial a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine,* 175**,** 1752-1760.

TORRES STONE, R. A., WARING, M. E., CUTRONA, S. L., KIEFE, C. I., ALLISON, J. & DOUBENI, C. A. 2017. The association of dietary quality with colorectal cancer among normal weight, overweight and obese men and women: A prospective longitudinal study in the USA. *BMJ Open,* 7.

TRICHOPOULOU, A., BAMIA, C., LAGIOU, P. & TRICHOPOULOS, D. 2010. Conformity to traditional Mediterranean diet and breast cancer risk in the Greek EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) cohort. *American Journal of Clinical Nutrition,* 92**,** 620-625.

TURATI, F., BRAVI, F., POLESEL, J., BOSETTI, C., NEGRI, E., GARAVELLO, W., TABORELLI, M., SERRAINO, D., LIBRA, M., MONTELLA, M., DECARLI, A., FERRARONI, M. & LA VECCHIA, C. 2017. Adherence to the Mediterranean diet and nasopharyngeal cancer risk in Italy. *Cancer Causes and Control,* 28**,** 89-95.

TURATI, F., CARIOLI, G., BRAVI, F., FERRARONI, M., SERRAINO, D., MONTELLA, M., GIACOSA, A., TOFFOLUTTI, F., NEGRI, E., LEVI, F. & LA VECCHIA, C. 2018. Mediterranean diet and breast cancer risk. *Nutrients,* 10.

TURATI, F., TRICHOPOULOS, D., POLESEL, J., BRAVI, F., ROSSI, M., TALAMINI, R., FRANCESCHI, S., MONTELLA, M., TRICHOPOULOU, A., LA VECCHIA, C. & LAGIOU, P. 2014. Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology,* 60**,** 606-611.

URQUIZA-SALVAT, N., PASCUAL-GELER, M., LOPEZ-GUARNIDO, O., RODRIGO, L., MARTINEZ-BURGOS, A., COZAR, J. M., OCAÑA-PEINADO, F. M., ÁLVAREZ-CUBERO,

M. J. & RIVAS, A. 2019. Adherence to Mediterranean diet and risk of prostate cancer. *Aging Male,* 22**,** 102-108.

VAN DEN BRANDT, P. A. & SCHULPEN, M. 2017. Mediterranean diet adherence and risk of postmenopausal breast cancer: results of a cohort study and meta-analysis. *International Journal of Cancer,* 140**,** 2220-2231.

VARGAS, A. J., NEUHOUSER, M. L., GEORGE, S. M., THOMSON, C. A., HO, G. Y., ROHAN, T. E., KATO, I., NASSIR, R., HOU, L. & MANSON, J. E. 2016. Diet Quality and Colorectal Cancer Risk in the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Epidemiol,* 184**,** 23-32.

VORMUND, K., BRAUN, J., ROHRMANN, S., BOPP, M., BALLMER, P. & FAEH, D. 2015. Mediterranean diet and mortality in Switzerland: an alpine paradox? *European Journal of Nutrition,* 54**,** 139-148.

WANG, C., LIN, X. L., FAN, Y. Y., LIU, Y. T., ZHANG, X. L., LU, Y. K., XU, C. H. & CHEN, Y. M. 2016. Diet quality scores and risk of nasopharyngeal carcinoma in Chinese adults: A case-control study. *Nutrients,* 8.

WU, A. H., YU, M. C., TSENG, C. C., STANCZYK, F. Z. & PIKE, M. C. 2009. Dietary patterns and breast cancer risk in Asian American women. *American Journal of Clinical Nutrition,* 89**,** 1145-1154.

XIE, J., POOLE, E. M., TERRY, K. L., FUNG, T. T., ROSNER, B. A., WILLETT, W. C. & TWOROGER, S. S. 2014. A prospective cohort study of dietary indices and incidence of epithelial ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research,* 7.

YARMAND, S., ABDOLLAHI, N., NEJAD, E. T., SOUNI, F., VALI, M., NOURI, M., SHATERI, Z. & RASHIDKHANI, B. 2024. Association between adherence to a dietary approach to stop hypertension and the Mediterranean diets and risk of colorectal cancer: A matched case-control study. *Clinical Nutrition ESPEN,* 60**,** 195-202.

YIANNAKOU, I., SINGER, M. R., JACQUES, P. F., XANTHAKIS, V., ELLISON, R. C. & MOORE, L. L. 2021. Adherence to a mediterranean-style dietary pattern and cancer risk in a prospective cohort study. *Nutrients,* 13.

YIANNAKOU, I., SINGER, M. R. & MOORE, L. L. 2023. Indices of Mediterranean diet adherence and breast cancer risk in a community-based cohort. *Front Nutr,* 10**,** 1148075.

Quesito 4A: Qual è l'efficacia della DM nella prevenzione primaria delle patologie neurologiche?

Ricerca della letteratura

La revisione della letteratura è stata mirata a reperire tutti gli studi randomizzati controllati (RCT), studi pre-post intervento, ed osservazionali (intesi come studi di coorte; retrospettivi; caso-controllo; e trasversale) che testavano l'efficacia della DM nel ridurre l'incidenza di patologie neurologiche nella popolazione generale.

Dall'analisi della letteratura, sugli iniziali 3118 studi considerati, sono stati individuati 44 studi osservazionali o di intervento (Alcalay et al., 2012, Anastasiou et al., 2017, Andreu-Reinón et al., 2021, Bardinet et al., 2022, Charisis et al., 2021, Conti et al., 2024, de Crom et al., 2022, Fan et al., 2022, Féart et al., 2009, Fresán et al., 2019, Gao et al., 2007, Gardener et al., 2012, Gianfredi et al., 2021, Glans et al., 2023, Godos et al., 2023, Gu et al., 2010, Haring et al., 2016b, Hwang et al., 2023, Jiménez-López et al., 2024, Keramati et al., 2024, Mamalaki et al., 2023, Molsberry et al., 2020, Morales et al., 2023, Nicoli et al., 2021, Parastouei et al., 2023, Rienks et al., 2013, Sadeghi et al., 2021, Sánchez-Villegas et al., 2013, Sánchez-Villegas et al., 2016, Scarmeas et al., 2007, Shannon et al., 2023, Strikwerda et al., 2021, Tehrani et al., 2018, Trichopoulou et al., 2015, Xu et al., 2023, Yin et al., 2021a, Zamani et al., 2023, Zhang et al., 2023).

	Studi di intervento e/o osservazionali
Record reperiti	3118
Studi inclusi	44

Sintesi degli studi inclusi

Tutti gli studi identificati erano eterogenei in termini di: 1) definizione della DM; 2) sulle scale utilizzate per misurare l'aderenza alla DM; 3) durata di follow-up.

Le caratteristiche descrittive degli studi sono riportati in **Tabella 4.1**.

Tabella 4.1. Caratteristiche descrittive degli studi.

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Feart	2009	Studio prospettico di coorte	Francia	Popolazione anziana (Salute cognitiva)	1410	75.9 ± 4.6 anni	60%	5 anni	Punteggio 0-9 basato su FFQ e richiamo dietetico	Alta vs bassa aderenza	8	Incidenza di malattia di Alzheimer
Giardiniere	2012	Caso-controllo	Australia	Anziani, rischio di Alzheimer e MCI	970	71.72 anni (SD 7.86)	58%	Follow-up a 18 mesi per sottogruppo	Punteggio della dieta mediterranea (MDS) 0-9	Alta vs bassa aderenza	12	Incidenza di malattia di Alzheimer
Glande	2022	Coorte prospettica	Svezia	Demenza per tutte le cause	28025	58.1 (SD 7.6)	61%	20 anni	Punteggio della dieta mediterranea modificata (mMDS), punteggio della dieta mediterranea Panagiotakos	Alta vs bassa aderenza	9	Incidenza di malattia di Alzheimer
Gu	2010	Studio prospettico di coorte	Stati Uniti	Anziani non dementi, rischio di malattia di Alzheimer (AD)	1219	> 65 anni	66.6%	Media 3,8 anni	Punteggio della dieta mediterranea (MeDi) in terzili	Alta vs bassa aderenza	9	Incidenza di malattia di Alzheimer
Scarmeas	2006	Studio prospettico di coorte	USA	Partecipanti senza demenza al basale	2258	77.2 (SD 6.6)	67%	4 anni	Punteggio dieta mediterranea (scala 0-9)	Alta vs bassa aderenza	8	Incidenza di malattia di Alzheimer

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Scarmeas	2006	Coorte prospettica	USA	Individui non dementi	2258	76.7 ± 6.3 anni	67%	4 anni (media)	Punteggio MeDi 0-9 punti	Alta vs bassa aderenza	9	Incidenza di malattia di Alzheimer
Jiménez-López high	2024	Trasversale	Spagna	Adolescenti con sintomi depressivi, ansiosi e di stress	698	13.9 (± 1.5 anni)	56.2%	N/A	CAPRETTO	Alta vs bassa aderenza	9	ansia prevalenza
Morales	2023	Trasversale	Cile	Depressione, ansia e sintomi di stress negli studenti universitari	934	19 anni (P25-P75 gamma: 18-19)	52.9%	N/A	Cileno-MDI (Indice Alimentare Mediterraneo)	Alta vs bassa aderenza	8	ansia prevalenza
Parastouei	2023	Trasversale	Iran	Personale militare	400	38.67 ± 5.22 (30-60)	0%	N/A	Intervallo di punteggio MD: 0-8	Alta vs bassa aderenza	6	ansia prevalenza
Sadeghi	2021	Trasversale	Iran	Popolazione generale, focus sulla salute psicologica	3172	36.54 ± 4.97	55.9%	N/A	Metodo Trichopoulou et al.	Alta vs bassa aderenza	13	ansia prevalenza

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Teherani	2018	Trasversale	Iran	Salute mentale (depressione, ansia e stress negli adolescenti)	263	16.2 anni (DS 0.97)	100%	N/A	Punteggio del modello dietetico in stile mediterraneo (MSDPS)	Alta vs bassa aderenza	7	ansia prevalenza
Zamani (Ansia)	2023	Trasversale	Iran	Donne sane	435	20-50 anni	100%	N/A	Punteggio dieta mediterranea (terzili)	Alta vs bassa aderenza	7	ansia prevalenza
Godos	2023	Studio trasversale	Italia	Anziani con particolare attenzione alla salute mentale e cognitiva	883	65.1 anni (DS 10.3)	57.1%	Non applicabile (sezione trasversale)	Punteggio di aderenza alla dieta mediterranea basato su specifici gruppi di alimenti	Alta vs bassa aderenza	8	Lieve declino cognitivo, prevalenza
Giardiniere	2012	Caso-controllo	Australia	Anziani, rischio di Alzheimer e MCI	970	71.72 (SD 7.86)	58%	Follow-up a 18 mesi per sottogruppo	Punteggio della dieta mediterranea (MDS) 0-9	Alta vs bassa aderenza	12	Compromissione cognitiva lieve, prevalenza
Haring	2016	Studio prospettico di coorte	Stati Uniti	Donne in postmenopausa, cognitiva	6425	65-79 anni	100%	9 anni	Punteggio alternativo della dieta mediterranea (aMED)	Alta vs bassa aderenza	12	Lieve deterioramento

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
		longitudinale		mente intatte al basale								cognitivo, incidenza
Scarmeas	2009	Studio prospettico di coorte	USA	Popolazione generale	1875	77 anni.	68%	Follow-up medio a 4,5 anni per MCI; 4,3 anni per la progressione dell'AD	Scala 0-9 per l'aderenza alla Dieta Mediterranea (MeDi)	Alta vs bassa aderenza	7	Lieve deterioramento cognitivo, incidenza
Trichopoulou	2015	Coorte	Grecia	Anziani, popolazione generale	401	74 anni	64.1%	Media 6,6 anni (range 5,1-8,2)	Punteggio della dieta mediterranea (MDS) 0-9	Alta vs bassa aderenza	10	Lieve deterioramento cognitivo, incidenza
Anastasiou	2017	controllo del caso	Grecia	Popolazione anziana, compresi partecipanti con decadimento cognitivo lieve	1864	73 ± 6 anni	59%		Punteggio dietetico mediterraneo (MedDietScore)	Alta vs bassa aderenza	5	Incidenza di demenza
Andreu-Reinón	2021	Studio di coorte	Spagna	sano	16160	48.3 (media). 12.1 (DS)	57.2%	21,6 (±3,4) anni	rMED	Alta vs bassa aderenza	12	Incidenza di demenza

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Charisis	2021	Studio di coorte	Grecia	Anziani, non dementi al basale	1046	73.1 anni (SD 5.0)	59.7%	Media di 3,1 anni	Punteggio dietetico mediterraneo (MeDi), punteggio Panagiotakos	Alta vs bassa aderenza	8	Incidenza di demenza
De Crom	2022	Studio di coorte basato sulla popolazione	Paesi Bassi	Anziani, stato di salute misto (sano e a rischio)	2861	75.3 ± 5.9	57.4%	5.9	Punteggio dieta medica di Panagiotakos	Alta vs bassa aderenza	9	Incidenza di demenza
Feart	2009	Studio prospettico di coorte	Francia	Popolazione anziana (Salute cognitiva)	1410	75.9 ± 4.6 anni	60%	5 anni	Punteggio 0-9 basato su FFQ e richiamo dietetico	Alta vs bassa aderenza	8	Incidenza di demenza
Glande	2022	Coorte prospettica	Svezia	Demenza vascolare negli anziani	28025	58.1 (SD 7.6)	61%	20 anni	Punteggio della dieta mediterranea modificata (mMDS), punteggio della dieta mediterranea Panagiotakos	Alta vs bassa aderenza	9	Incidenza di demenza
Haring	2016	Studio prospettico di coorte longitudinale	Stati Uniti	Donne in postmenopausa, cognitivamente intatte al basale	6425	65-79 anni	100%	9 anni	Punteggio alternativo della dieta mediterranea (aMED)	Alta vs bassa aderenza	12	Incidenza di demenza

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Hu	2020	Coorte prospettica	USA	Misto (sia sano che con fattori di rischio per la demenza)	13630	54 (SD 6)	Q1 41%, Q5 68%	Mediana 27 anni	HEI-2015	Alta vs bassa aderenza	16	Incidenza di demenza
Nicoli	2021	Studio di coorte longitudinale	Italia	Anziani a rischio di demenza	512	93 anni	73%	3,6 anni (per componente longitudinale)	Punteggio della dieta mediterranea (MDS) su scala 0-9	Alta vs bassa aderenza	9	Incidenza di demenza
Shannon	2023	Coorte	Regno Unito	Popolazione generale (rischio di demenza)	60298	63.8 ± 2.7	48.5%	9,1 anni	MEDA, PIRAMIDE	Alta vs bassa aderenza	9	Incidenza di demenza
Zhang	2023	Studio prospettico di coorte con componente trasversale (per i volumi cerebrali)	Regno Unito	Adulti di mezza età, liberi da demenza al basale	114684	56.8 anni (SD 7.77)	55.5%	Follow-up medio di 9,4 anni	Punteggio della dieta mediterranea (MDS) e altri punteggi dietetici (MIND, hPDI, RFS)	Alta vs bassa aderenza	13	Incidenza di demenza

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
De Crom Baseline I	2022	trasversale in uno studio di coorte basato sulla popolazione	Paesi Bassi	Anziani, stato di salute misto (sano e a rischio)	5375	67.7 ± 7.8	59.0%	15.6	Punteggio dieta medica di Panagiotakos	Alta vs bassa aderenza	9	Prevalenza di demenza
Nicoli	2021	Sezione trasversale in uno studio di coorte longitudinale	Italia	Anziani a rischio di demenza	1390	93 anni	73%	3,6 anni (per componente longitudinale)	Punteggio della dieta mediterranea (MDS) su scala 0-9	Alta vs bassa aderenza	9	Prevalenza di demenza
Conti	2024	Studio trasversale	Italia	Anziani a rischio di depressione	798	73.4 anni (DS 6.18)	59.3%	Non applicabile	Scala 0-9 del punteggio della dieta mediterranea (MDS)	Alta vs bassa aderenza	8	depressione prevalenza
Ventilatore	2022	Studio trasversale	Stati Uniti (dati NHANES)	Salute mentale (sintomi depressivi), popolazio	19477	20-80 anni (dati sull'età media forniti nei risultati)	62.51	N/A	Scala aMED (Alternate Mediterranean Diet Score) da 0 a 18	Alta vs bassa aderenza	Molteplici aggiustamenti (età, sesso, razza, istruzione,	depressione prevalenza

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
				ne adulta generale							reddito, salute, fattori di stile di vita)	
Gianfredi	2021	Cross in studio prospettico	Paesi Bassi		2857	59.9 ± 8.0 anni	49.5%	non applicabile	Punteggio della dieta mediterranea (MDS) 0-9	Alta vs bassa aderenza		depressione prevalenza
Godos	2023	Studio trasversale	Italia	Anziani con particolare attenzione alla salute mentale e cognitiva	883	65.1 anni (DS 10.3)	57.1%	Non applicabile (sezione trasversale)	Punteggio di aderenza alla dieta mediterranea basato su specifici gruppi di alimenti	Alta vs bassa aderenza	8	depressione prevalenza
Hwang	2023	Trasversale	Corea del Sud	Depressione	5849	20-69 anni	61%	N/A	mMED (punteggio modificato della dieta mediterranea)	Alta vs bassa aderenza	13	depressione prevalenza
Jiménez-López moderate	2024	Trasversale	Spagna	Adolescenti con sintomi depressivi, ansiosi e di stress	698	13.9 (± 1.5 anni)	56.2%	N/A	CAPRETTO	Alta vs bassa aderenza	9	depressione prevalenza
Morales	2023	Trasversale	Cile	Depressione, ansia e sintomi	934	19 anni (P25-P75	52.9%	N/A	Cileno-MDI (Indice Alimentare Mediterraneo)	Alta vs bassa aderenza	8	depressione prevalenza

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
				di stress negli studenti universitari		gamma: 18-19)						
Parastouei DII	2023	Trasversale	Iran	Personale militare	400	38.67 ± 5.22 (30-60)	0%	N/A	Intervallo di punteggio MD: 0-8	Alta vs bassa aderenza	6	depressione prevalenza
Rienks	2013	nello studio prospettico di coorte	Australia	Donne di mezza età senza sintomi depressivi al basale	8369	52.5 ± 1.5 anni	100%	non applicabile	Punteggio del modello di dieta in stile mediterraneo	Alta vs bassa aderenza	8	depressione prevalenza
Sadeghi	2021	Trasversale	Iran	Popolazione generale, focus sulla salute psicologica	3172	36.54 ± 4.97	55.9%	N/A	Metodo Trichopoulou et al.	Alta vs bassa aderenza	13	depressione prevalenza
Teherani	2018	Trasversale	Iran	Salute mentale (depressione, ansia e stress negli	263	16.2 anni (DS 0.97)	100%	N/A	Punteggio del modello dietetico in stile mediterraneo (MSDPS)	Alta vs bassa aderenza	7	depressione prevalenza

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
				adolescenti)								
Zamani (Depressione)	2023	Trasversale	Iran	Donne sane	435	20-50 anni	100%	N/A	Punteggio dieta mediterranea (terzili)	Alta vs bassa aderenza	7	depressione prevalenza
Bardinet	2022	Studio prospettico di coorte	Francia	Adulti più anziani inizialmente liberi da sintomatologia depressiva, studiati per la sintomatologia depressiva incidente	1018	75.6 anni. SD 4.8	57.2%	Mediana 11,5 anni	Punteggio MeDi-Lite per l'aderenza, punteggi divisi in terzili	Alta vs bassa aderenza	9	depressione incidenza
Fresán	2019	Coorte prospettica	Spagna	Adulti liberi da depressione al basale	15980		60%	Mediana 10,4 anni	La partitura di Trichopoulou	Alta vs bassa aderenza	8	depressione incidenza
Gianfredi	2021	Studio prospettico di coorte	Paesi Bassi	Adulti, compresi i pazienti con diabete	2646	59.9 ± 8.0 anni	49.5%	7 anni	Punteggio della dieta mediterranea (MDS) 0-9	Alta vs bassa aderenza	9	depressione incidenza

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
				mellito di tipo 2 (T2DM)								
Mamalaki	2023	Studio di coorte longitudinale	Grecia	Anziani, senza depressione al basale	879	73.3 ± 5.0 anni	55.4%	3 anni	MedDietScore	Alta vs bassa aderenza	4	depressione incidenza
Rienks	2013	Studio prospettico di coorte	Australia	Donne di mezza età senza sintomi depressivi al basale	7588	52.5 ± 1.5 anni	100%	3 anni	Punteggio del modello di dieta in stile mediterraneo	Alta vs bassa aderenza	8	depressione incidenza
Sanchez-Villegas	2009	Studio di coorte	Spagna	Sano	10094	35.6 (DS: 10.8)	58%	4,4 anni	Punteggio di Trichopoulou et al.	Alta vs bassa aderenza	5	depressione incidenza
Sánchez-Villegas	2016	Studio prospettico di coorte	Spagna	I laureati inizialmente liberi dalla depressione	11800	37.7 anni	59.4%	Mediana 8,5 anni	Punteggio dello stile di vita mediterraneo, che combina dieta, attività fisica e socializzazione	Alta vs bassa aderenza	8	depressione incidenza
Yin	2021	Studio prospettico di coorte	Svezia	Coorte basata sulla popolazione focalizzata sul	42515	39.5 anni (SD 5.6)	100%	Follow-up medio di 20,4 anni	Punteggio del modello di dieta mediterranea (MDP) di Trichopoulou et al.	Alta vs bassa aderenza	8	depressione incidenza

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
				rischio di depressione								
Gao	2007	Studio prospettico di coorte	Stati Uniti	Morbo di Parkinson	131368	40-75 anni (per HPFS). varia per NHS	61.3%	16 anni	Punteggio alternativo della dieta mediterranea (aMED)	Alta vs bassa aderenza	7	Incidenza di malattia di Parkinson
Maraki	2018	Studio di coorte	Grecia	Partecipanti sani con rischio di malattia di Parkinson prodromica	1731	73 (portata 65+)	59%	N/A	0-55, calcolato attraverso il punteggio di aderenza	Alta vs bassa aderenza	2	Incidenza di malattia di Parkinson
Molsberry	2020	Studio di coorte longitudinale	USA	Caratteristiche prodromiche della malattia di Parkinson	47679	30-75 anni	50.4%	29 anni	aMED e AHEI	Alta vs bassa aderenza	6	Incidenza di malattia di Parkinson
Strikwerda	2021	Studio prospettico di coorte	Paesi Bassi	Popolazione generale, valutazione del rischio di	9414	55 anni e più (età media: 62.2)	57.8%	14,1 anni (media)	Punteggio della dieta mediterranea Panagiotakos	Alta vs bassa aderenza	6	Incidenza di malattia di Parkinson

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
				malattia di Parkinson								
Yin	2021		Svezia	Coorte di donne svedesi basata sulla popolazione	47128		100%	20 anni	Punteggio del modello di dieta mediterranea (MDP) di Trichopoulou et al.	Alta vs bassa aderenza	8	Incidenza di malattia di Parkinson
Alcalay	2012	Caso-controllo	Stati Uniti	Morbo di Parkinson (PD)	257 casi PD, 198 controlli	PD: 68.2 (SD 11.0); Controllo: 72.4 (SD 9.6)	PD: 44,7%; Controllo: 48,5%	N/A	Punteggio della dieta mediterranea a 9 punti (metodo Trichopoulou)	Alta vs bassa aderenza	5	Prevalenza di malattia di Parkinson
Keramati	2023	Trasversale	Iran	Rischio e gravità della malattia di Parkinson	170	60.8 (SD 9.8)	34%	N/A	Punteggi MeDi e MIND	Alta vs bassa aderenza	10	Prevalenza di malattia di Parkinson
Xu	2023	Trasversale	Stati Uniti	Morbo di Parkinson	5824	50 anni e oltre	50.58 %	N/A	Punteggio dieta mediterranea (9 categorie alimentari)	Alta vs bassa aderenza	7	Prevalenza di malattia di Parkinson
Scarmeas	2007	Studio di coorte	Stati Uniti	Morbo di Alzheimer	192	82.9 (SD 7.7)	N/A	4,4 anni	Scala a punti 0-9	Alta vs bassa aderenza	8	Mortalità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Scarmeas	2009	Studio prospettico di coorte	USA	Lieve deterioramento cognitivo (MCI) e progressione verso la malattia di Alzheimer (AD)	482	77 anni	68%	Follow-up medio a 4,5 anni per MCI; 4,3 anni per la progressione dell'AD	Scala 0-9 per l'aderenza alla Dieta Mediterranea (MeDi)	Alta vs bassa aderenza	7	Progressione da MCI a demenza AD
Sánchez-Villegas	2013	Studio controllato randomizzato	Spagna	Adulti che vivono in comunità ad alto rischio cardiovascolare, 51% con diabete di tipo 2	3923	Uomini 55-80 anni. Donne 60-80 anni	52.9%	Mediana 5,4 anni	Dieta mediterranea con EVOO o noci vs. dieta di controllo a basso contenuto di grassi	dieta medica + noci vs basso contenuto di grassi	8	depressione incidenza
Sánchez-Villegas	2013	Studio controllato randomizzato	Spagna	Adulti che vivono in comunità ad alto rischio cardiovascolare, 51% con	3923	Uomini 55-80 anni. Donne 60-80 anni	52.9%	Mediana 5,4 anni	Dieta mediterranea con EVOO o noci vs. dieta di controllo a basso contenuto di grassi	Dieta Med + EVO vs ipolipidica	8	depressione incidenza

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
				diabete di tipo 2								

Abbreviazioni: aMED (Alternate Mediterranean Diet Score)**;** Cileno-MDI (Indice Alimentare Mediterraneo)**;** EVOO (Extra Virgin Olive Oil)**;** FFQ (Food Frequency Questionnaire); HEI-2015 (Healthy Eating Index)**;** MCI (Mild Cognitive Impairment)**;** MDS (Mediterranean Diet Score)**;** MeDi (Mediterranean Diet)**;** MedDietScore**;** MeDi-Lite (Mediterranean Diet Lite)**;** MDP (Mediterranean Diet Pattern)**;** MSDPS (Mediterranean-Style Dietary Pattern Score)**;** mMDS (Modified Mediterranean Diet Score)**;** NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)**;** PIRAMIDE (Pyramidal Mediterranean Diet Score)**;** RFS (Recommended Food Score)**;** rMED (Relative Mediterranean Diet Score)

Le misure di effetto esplorate sono state in totale dodici: incidenza di malattia di Alzheimer, prevalenza di ansia, prevalenza ed incidenza di Mild cognitive impairment, incidenza e prevalenza di demenza, incidenza e prevalenza di depressione, incidenza e prevalenza di malattia di Parkinson, Come riportato in **Tabella 4.1**, sono stati identificati studi randomizzati controllati ed osservazionali. La **Tabella 4.2** riporta le analisi fatte con il NUTRIGRADE.

Incidenza di malattia di Alzheimer

Sei studi di coorte e caso-controllo (Féart et al., 2009, Gardener et al., 2012, Glans et al., 2023, Gu et al., 2010, Scarmeas et al., 2007, Scarmeas et al., 2006), che hanno coinvolto 36,140 soggetti, hanno analizzato l'incidenza di malattia di Alzheimer, in un follow-up compreso tra 4 e 20 anni. Durante il follow-up, 1,928 soggetti hanno sviluppato questa condizione. L'analisi combinata di questi studi ha evidenziato differenze nel rischio di sviluppare malattia di Alzheimer nel confronto tra alta e bassa aderenza alla DM (OR=0.92, IC al 95% da 0.87-0.98, per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un moderato grado di evidenza secondo il NUTRI-GRADE.

Prevalenza di ansia

Sei studi di trasversali (Jiménez-López et al., 2024, Morales et al., 2023, Parastouei et al., 2023, Sadeghi et al., 2021, Tehrani et al., 2018, Zamani et al., 2023), che hanno coinvolto 5,902 soggetti, hanno analizzato la prevalenza di ansia, con 528 casi inclusi. L'analisi combinata di questi studi ha evidenziato differenze nel rischio di avere ansia nel confronto tra alta e bassa aderenza alla DM (OR=0.89, IC al 95% da 0.82-0.97, per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un moderato grado di evidenza secondo il NUTRI-GRADE.

Prevalenza ed incidenza di mild cognitive impairment

Uno studio trasversale (Godos et al., 2023), che ha coinvolto 883 soggetti, ha analizzato la prevalenza di mild cognitive impairment (MCI). L'analisi ha evidenziato differenze nel rischio di avere mild cognitive impairment nel confronto tra alta e bassa aderenza alla DM (OR=0.89, IC al 95% da 0.80-0.99 per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un moderato grado di evidenza secondo il NUTRI-GRADE.

Quattro studi di coorte e caso-controllo (Gardener et al., 2012, Haring et al., 2016b, Scarmeas et al., 2009, Trichopoulou et al., 2015), che hanno coinvolto 9,671 soggetti, hanno analizzato l'incidenza di MCI, in un follow-up compreso tra 18 mesi e 9 anni. Durante il follow-up, 1,072 soggetti hanno sviluppato questa condizione. L'analisi combinata di questi studi ha evidenziato differenze nel rischio di sviluppare malattia di Alzheimer nel confronto tra alta e bassa aderenza alla DM (RR=0.93, IC al 95% da 0.88-0.98, per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un moderato grado di evidenza secondo il NUTRI-GRADE.

Prevalenza ed incidenza di demenza

Due studi trasversali (de Crom et al., 2022, Nicoli et al., 2021), che hanno coinvolto 6,765 soggetti, ha analizzato la prevalenza di demenza. Sono stati registrati 1,857 eventi. L'analisi non ha evidenziato differenze nella prevalenza di questo esito, nel confronto tra alta e bassa aderenza alla DM (OR=0.98, IC al 95% da 0.88-1.10, per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un basso grado di evidenza secondo il NUTRI-GRADE.

Undici studi di coorte e caso-controllo (Anastasiou et al., 2017, Andreu-Reinón et al., 2021, Charisis et al., 2021, de Crom et al., 2022, Féart et al., 2009, Glans et al., 2023, Haring et al., 2016b, Hu et al., 2020, Nicoli et al., 2021, Shannon et al., 2023, Zhang et al., 2023), che hanno coinvolto 246,915 soggetti, hanno analizzato l'incidenza di demenza, in un follow-up compreso tra 3 e 12 anni. Durante il follow-up, 1,249 soggetti hanno sviluppato questa condizione. L'analisi combinata di questi studi ha evidenziato differenze nel rischio di sviluppare demenza nel confronto tra alta e bassa aderenza alla DM (RR=0.98, IC al 95% da 0.95-1.005, per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un moderato grado di evidenza secondo il NUTRI-GRADE.

Prevalenza ed incidenza di depressione

Dodici studi trasversali (Conti et al., 2024, Fan et al., 2022, Gianfredi et al., 2021, Godos et al., 2023, Hwang et al., 2023, Jiménez-López et al., 2024, Morales et al., 2023, Parastouei et al., 2023, Rienks et al., 2013, Sadeghi et al., 2021, Tehrani et al., 2018, Zamani et al., 2023) che hanno coinvolto 44,135 soggetti, ha analizzato la prevalenza di depressione. Sono stati registrati 5,046 eventi. L'analisi ha evidenziato differenze nella prevalenza di questo esito, nel confronto tra alta e bassa

aderenza alla DM (OR=0.91, IC al 95% da 0.87-0.95, per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un moderato grado di evidenza secondo il NUTRI-GRADE.

Sette studi di coorte (Bardinet et al., 2022, Fresán et al., 2019, Gianfredi et al., 2021, Mamalaki et al., 2023, Rienks et al., 2013, Sánchez-Villegas et al., 2013, Sánchez-Villegas et al., 2016, Yin et al., 2021a) che hanno coinvolto 84,932 soggetti, hanno analizzato l'incidenza di depressione, in un follow-up compreso tra 3 e 20 anni. Durante il follow-up, 6,121 soggetti hanno sviluppato questa condizione. L'analisi combinata di questi studi ha evidenziato differenze nel rischio di sviluppare demenza nel confronto tra alta e bassa aderenza alla DM (RR=0.96, IC al 95% da 0.94-0.97, per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un moderato grado di evidenza secondo il NUTRI-GRADE.

Infine, abbiamo individuato uno studio RCT, in pazienti ad alto rischio cardiovascolare dello studio PREDIMED (Sánchez-Villegas et al., 2009). Lo studio ha incluso 3,923 partecipanti: durante i 5.4 anni di follow-up, 59 persone hanno maturato la diagnosi di depressione. L'analisi non ha evidenziato differenze nel rischio di sviluppare depressione nel confronto tra DM (supplementata con olio extravergine di oliva oppure con frutta secca) versus la dieta ipolipidica (HR=0.91, IC al 95% da 0.67-1.24) con un basso grado di evidenza secondo il NUTRI-GRADE.

Prevalenza ed incidenza di malattia di Parkinson

Tre studi trasversali (Alcalay et al., 2012, Keramati et al., 2024, Xu et al., 2023), che hanno coinvolto 6,446 soggetti, hanno analizzato la prevalenza di malattia di Parkinson. Sono stati registrati 468 eventi. L'analisi combinata di questi studi non ha evidenziato differenze nel rischio di avere malattia di Parkinson nel confronto tra alta e bassa aderenza alla DM (OR=0.93, IC al 95% 0.85-1.03, per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un basso grado di evidenza secondo il NUTRI-GRADE.

Cinque studi di coorte (Gao et al., 2007, Mamalaki et al., 2023, Molsberry et al., 2020, Strikwerda et al., 2021, Yin et al., 2021b), che hanno coinvolto 237,310 soggetti, hanno analizzato l'incidenza di malattia di Parkinson. Sono stati registrati 637 eventi. L'analisi ha evidenziato differenze nella prevalenza di questo esito, nel confronto tra alta e bassa aderenza alla DM (OR=0.90, IC al 95% da

0.83-0.97, per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un moderato grado di evidenza secondo il NUTRI-GRADE.

Tabella 4.2. Valutazione degli esiti di interesse con il NUTRI-GRADE

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Incidenza di malattia di Alzheimer (follow up: intervallo da 4 anni a 20 anni)																		
6	coorte e caso-controllo	36140	1928	RR	0.92	0.87	0.98	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Prevalenza ansia																		
6	trasversali	5902	528	OR	0.89	0.82	0.97	2	1	0.2	1	0.5	1	0	1	6.7	⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Prevalenza mild cognitive impairment																		
1	trasversali	883	n.a.	OR	0.89	0.8	0.99	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Incidenza mild cognitive impairment (follow-up: 18 mesi - 9 anni)																		
4	coorte e caso-controllo	9671	1072	RR	0.93	0.88	0.98	2	1	0.5	1	0	1	0	1	6.5	⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Incidenza di demenza (follow-up: 3 anni a 21 anni)																		
11	coorte e caso-controllo	246915	1249	RR	0.98	0.95	1.004	2	1	0.2	1	1	1	0	0	6.2	⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Prevalenza di demenza																		
2	trasversali	6765	1857	OR	0.98	0.88	1.1	2	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Prevalenza di depressione																		
12	trasversali	44135	5046	OR	0.91	0.87	0.95	2	1	0.2	1	1	1	0	0	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Incidenza depressione (follow-up: 3 anni a 20 anni)																		
7	coorte	84932	6121	RR	0.96	0.94	0.97	2	1	0.5	1	0.5	1	0	1	7	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Incidenza depressione (Med diet vs ipolipidica; follow-up: 5.4 anni)																		
1	RCT	3923	59	HR	0.91	0.67	1.24	2	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Incidenza Parkinson (follow up: da 3 anni a 20 anni)																		
5	coorte	237320	637	RR	0.9	0.83	0.97	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Prevalenza Parkinson																		
3	Trasversale	6446	468	RR	0.93	0.85	1.03	2	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO

Rischio di bias, qualità dello studio e limitazioni dello studio (0-2 punti): 2 punti se il punteggio medio Newcastle–Ottawa per un confronto è ≥ 7 o se vengono soddisfatti altri criteri.
Precisione (0-1 punto): 1 punto se ≥ 500 eventi e il 95% CI esclude il valore nullo o se ≥ 500 eventi e il 95% CI si sovrappone al valore nullo ma esclude un beneficio o un danno importante (rischio relativo [RR] < 0,8 o > 1,2).
Eterogeneità(Mancanza di riproducibilità dei risultati) (0-1 punto): 1 punto se ≥ 10 studi, misure di eterogeneità adeguatamente riportate, nessuna eterogeneità importante riscontrata o altrimenti analisi di sottogruppo/sensibilità condotte.
Mancanza di generalizzabilità (0-1 punto): 1 punto se non ci sono differenze significative nella popolazione o nell'intervento; esito clinico rilevante.
Bias di pubblicazione (0-1 punto): 1 punto se non ci sono evidenze di bias di pubblicazione attraverso test o grafici (10 o più studi).
Bias di finanziamento (0-1 punto): 1 punto se finanziato da un'istituzione accademica o di ricerca; 0 punti se finanziato da sponsor privati come case farmaceutiche.
Dimensione dell'effetto (0-2 punti): 2 punti se RR < 0,5 o > 2,0 e il test corrispondente è statisticamente significativo (categoria più alta rispetto a quella più bassa).
Dose–risposta (0-1 punto): 1 punto se esiste una relazione significativa lineare/non lineare dose–risposta negli studi di coorte prospettici.

Valutazione qualitativa delle prove

Nell'ambito del quesito relativo all'aderenza alla DM in associazione con incidenza e prevalenza di diverse malattie neurologiche, nella popolazione generale, la letteratura è stata analizzata con l'obiettivo di valutare l'efficacia di questa dieta nel prevenire o ridurre tali condizioni.

In questo contesto, la "misura di effetto" è stata definita attraverso l'utilizzo di scale molteplici che definissero condizioni molto eterogenee, come la depressione, l'ansia, la malattia di Parkinson, l'MCI e la demenza.

Il rischio di distorsione è risultato non significativo, con studi di buona qualità valutati in base alla Newcastle Ottawa Scale o il Rob2. Tuttavia, è stata osservata un'importante eterogeneità clinica, in particolare per quanto riguarda la definizione della DM e la durata dei follow-up, che ha portato a eterogeneità statistica ($I^2 \geq 50\%$) in alcune delle analisi effettuate.

Analisi delle prove

L'analisi degli studi disponibili in letteratura ha dimostrato l'efficacia della DM nel ridurre il rischio di demenza e di MCI nonché di malattia di Parkinson. Tale dato è di notevole importanza clinica e socio-economica in quanto suggerisce che l'aderenza alla DM potrebbe contribuire a contenere il rischio di sviluppare queste condizioni, con un impatto positivo sulla prognosi e sulla qualità di vita dei soggetti. Tuttavia, dato il basso numero totale di studi reperiti per ciascun esito, ulteriori studi sono necessari per chiarire in maniera più dettagliata l'efficacia della DM nel migliorare tali esiti di rilevanza clinica, e per identificare sottogruppi di popolazione che potrebbero trarne maggior beneficio.

Evidence to decision framework

Evidence to Decision (EtD) Framework	
Problema *Il problema è una priorità?*	**Sì**
Effetti desiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?*	**Ampi**
Effetti indesiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?*	**Piccoli**
Certezza delle prove *Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia?*	**Bassa**
Valori *Esiste un'incertezza o variabilità importante sul valore attribuito all'esito?*	**Possibile**
Bilancio degli effetti *Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il controllo?*	**Probabilmente l'intervento**
Risorse richieste *Quanto sono ingenti le risorse richieste?*	**Variabile** da una prospettiva di società, una maggiore adesione alla DM implica costi maggiori e dunque l'onere finanziario per le famiglie va considerato
Costo efficacia *La costo efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?*	**L'intervento**
Equità *Quale sarebbe l'impatto sull'equità?*	**Probabilmente maggiore**
Risorse ambientali (sostenibilità) Quale sarebbe l'impatto sull'ambiente?	**Variabile** Un'elevata aderenza alla dieta mediterranea si conferma una scelta sostenibile per quanto riguarda l'utilizzo delle risorse ambientali, rispetto alla maggioranza delle alternative, salvo quelle che includono un quantitativo di derivati animali significativamente inferiore.
Accettabilità *L'intervento è accettabile da parte degli stakeholder?*	**Sì**
Fattibilità *È fattibile l'implementazione dell'intervento?*	**Sì**

Raccomandazioni

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R4a.1	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di malattia di Alzheimer	**POSITIVA DEBOLE**
R4a.2	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la prevalenza di ansia	**POSITIVA DEBOLE**
R4a.3	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di disturbo neurocognitivo minore (mild cognitive impairment)	**POSITIVA DEBOLE**
R4a.4	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la prevalenza di disturbo neurocognitivo minore (mild cognitive impairment)	**POSITIVA DEBOLE**
R4a.5	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di disturbo neurocognitivo maggiore	**POSITIVA DEBOLE**
R4a.6	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la prevalenza di depressione	**POSITIVA DEBOLE**
R4a.7	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di depressione	**POSITIVA DEBOLE**
R4a.8	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza della malattia di Parkinson	**POSITIVA DEBOLE**

Raccomandazioni per la ricerca

Ulteriori studi di buona qualità ed effettuati su campioni numerosi sono necessari per approfondire le conoscenze sull'utilità della DM nel ridurre il rischio patologie neurologiche.

Per questo il gruppo di esperti ha formulato la seguente RACCOMANDAZIONI DI RICERCA che si auspica possa essere tenute in considerazione quali linee di indirizzo nei futuri bandi di ricerca co-finanziati da enti regolari pubblici (Ministero della Salute, Ministero della Università e Ricerca) e/o da Istituzione di ricerca private:

- Ric4a1: Qual è l'impatto della dieta Mediterranea rispetto ad altre diete nel ridurre l'incidenza di patologie del sistema nervoso centrale e periferico?

Quesito 4B: Qual è l'efficacia della DM nelle persone affette da patologie neurologiche?

Ricerca della letteratura

La revisione della letteratura è stata mirata a reperire tutti gli studi randomizzati controllati (RCT), studi pre-post intervento, ed osservazionali (intesi come studi di coorte; retrospettivi; caso-controllo; e trasversale) che testavano l'efficacia della DM nel ridurre esiti negativi nelle persone affette da condizioni neurologiche.

Dall'analisi della letteratura, sugli iniziali 3,118 studi considerati, sono stati individuati due studi di coorte (Scarmeas et al., 2007, Scarmeas et al., 2009).

	Studi di intervento e/o osservazionali
Record reperiti	3118
Studi inclusi	2

Sintesi degli studi inclusi

Tutti gli studi identificati erano eterogenei in termini di: 1) definizione della DM; 2) sulle scale utilizzate per misurare l'aderenza alla DM; 3) durata di follow-up. Tutti gli studi hanno incluso persone anziane senza fragilità oppure disabilità alla valutazione iniziale.

Le caratteristiche descrittive degli studi sono riportati in **Tabella 4.3**.

Tabella 4.3. Caratteristiche descrittive degli studi.

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Scarmeas	2007	Coorte	Stati Uniti d'America	Malattia di Alzheimer	192	82.9 (SD 7.7)	68%	4.4 anni	Scala per l'aderenza alla Dieta Mediterranea (MeDi) 0-9	Alta vs bassa aderenza	8	Mortalità
Scarmeas	2009	Coorte	Stati Uniti d'America	Mild Cognitive Impairment	482	77 anni	68%	4.3 anni	Scala per l'aderenza alla Dieta Mediterranea (MeDi) 0-9	Alta vs bassa aderenza	7	Progressione da MCI a demenza AD

AD: malattia di Alzheimer; **SD**: deviazione standard

Le misure di effetto esplorate sono state in totale due: mortalità in pazienti affetti da malattia di Alzheimer e progressione da MCI a demenza. Come riportato in **Tabella 4.3**, non sono stati identificati studi randomizzati controllati o studi pre-post, mentre tutti gli studi inclusi erano studi osservazionali di coorte. In **Tabella 4.4** vengono riportate le evidenze secondo il NUTRIGRADE.

Mortalità

Uno studio di coorte (Scarmeas et al., 2007) che ha coinvolto 192 soggetti anziani con malattia di Alzheimer, ha analizzato la mortalità, in un follow-up con 4.4 anni. Sono stati registrati 85 eventi. L'analisi di questo studio ha evidenziato differenze nel rischio di sviluppare mortalità nel confronto tra alta e bassa aderenza alla DM (HR=0.76, IC al 95% da 0.65 a 0.89, per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un moderato grado di evidenza secondo il NUTRI-GRADE.

Progressione da MCI a demenza

Uno studio di coorte (Scarmeas et al., 2009), che ha coinvolto 482 soggetti con MCI, ha valutato la progressione da MCI a malattia di Alzheimer. L'analisi di questo studio non ha evidenziato differenze per questo esito, nel confronto tra alta e bassa aderenza alla DM (HR=0.89, IC al 95% da 0.78-1.02, per un aumento di un punto di aderenza alla DM), con una certezza delle prove bassa secondo il NUTRI-GRADE.

Tabella 4.4. Valutazione degli esiti di interesse con il NUTRI-GRADE

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Mortalità in pazienti con malattia di Alzheimer (follow-up: 4.4 anni)																		
1	coorte	192	85	HR	0.76	0.65	0.89	2	1	0.2	1	0	1	1	1	7.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Progressione in malattia di Alzheimer in pazienti con mild cognitive impairment (follow-up: 4.3 anni)																		
1	coorte	482	106	HR	0.89	0.78	1.02	2	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO

Rischio di bias, qualità dello studio e limitazioni dello studio (0-2 punti): 2 punti se il punteggio medio Newcastle–Ottawa per un confronto è ≥ 7 o se vengono soddisfatti altri criteri.
Precisione (0-1 punto): 1 punto se ≥ 500 eventi e il 95% CI esclude il valore nullo o se ≥ 500 eventi e il 95% CI si sovrappone al valore nullo ma esclude un beneficio o un danno importante (rischio relativo [RR] < 0,8 o > 1,2).
Eterogeneità(Mancanza di riproducibilità dei risultati) (0-1 punto): 1 punto se ≥ 10 studi, misure di eterogeneità adeguatamente riportate, nessuna eterogeneità importante riscontrata o altrimenti analisi di sottogruppo/sensibilità condotte.
Mancanza di generalizzabilità (0-1 punto): 1 punto se non ci sono differenze significative nella popolazione o nell'intervento; esito clinico rilevante.
Bias di pubblicazione (0-1 punto): 1 punto se non ci sono evidenze di bias di pubblicazione attraverso test o grafici (10 o più studi).
Bias di finanziamento (0-1 punto): 1 punto se finanziato da un'istituzione accademica o di ricerca; 0 punti se finanziato da sponsor privati come case farmaceutiche.
Dimensione dell'effetto (0-2 punti): 2 punti se RR < 0,5 o > 2,0 e il test corrispondente è statisticamente significativo (categoria più alta rispetto a quella più bassa).
Dose–risposta (0-1 punto): 1 punto se esiste una relazione significativa lineare/non lineare dose–risposta negli studi di coorte prospettici.

Valutazione qualitativa delle prove

Nell'ambito del quesito relativo all'aderenza alla DM in associazione con esiti negativi nelle persone affette da malattie neurologiche, la letteratura è stata analizzata con l'obiettivo di valutare l'efficacia di questa dieta nel prevenire o ridurre tali esiti.

In questo contesto, la "misura di effetto" è stata definita attraverso l'utilizzo di scale molteplici che definissero il rischio eventi negativi, come la mortalità o la progressione da MCI a malattia di Alzheimer.

Il rischio di distorsione, per i due studi, è risultato non significativo, con studi di buona qualità valutati in base alla Newcastle Ottawa Scale. Per quanto riguarda l'eterogeneità, è stata limitata dal fatto che solo uno studio per esito è stato trovato.

Analisi delle prove

L'analisi degli studi disponibili in letteratura ha dimostrato l'efficacia della DM nel ridurre il rischio di mortalità nelle persone con malattia di Alzheimer. Tale dato è di notevole importanza clinica e socio-economica in quanto suggerisce che l'aderenza alla DM potrebbe contribuire a contenere il rischio di sviluppare esiti negativi, con un impatto positivo sulla prognosi e sulla qualità di vita dei soggetti. Tuttavia, dato il basso numero totale di studi reperiti, e l'assenza di RCT, ulteriori studi sono necessari per chiarire in maniera più dettagliata l'efficacia della DM nel migliorare gli esiti di rilevanza clinica, e per identificare sottogruppi di popolazione che potrebbero trarne maggior beneficio.

Evidence to decision framework

Evidence to Decision (EtD) Framework	
Problema *Il problema è una priorità?*	**Sì**
Effetti desiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?*	**Ampi**
Effetti indesiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?*	**Piccoli**
Certezza delle prove *Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia?*	**Basso**
Valori *Esiste un'incertezza o variabilità importante sul valore attribuito all'esito?*	**Possibile**
Bilancio degli effetti *Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il controllo?*	**Probabilmente l'intervento**
Risorse richieste *Quanto sono ingenti le risorse richieste?*	**Variabile** da una prospettiva di società, una maggiore adesione alla DM implica costi maggiori e dunque l'onere finanziario per le famiglie va considerato
Costo efficacia *La costo efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?*	**Non so**
Equità *Quale sarebbe l'impatto sull'equità?*	**Probabilmente maggiore**
Risorse ambientali (sostenibilità) Quale sarebbe l'impatto sull'ambiente?	**Variabile** Un'elevata aderenza alla dieta mediterranea si conferma una scelta sostenibile per quanto riguarda l'utilizzo delle risorse ambientali, rispetto alla maggioranza delle alternative, salvo quelle che includono un quantitativo di derivati animali significativamente inferiore.
Accettabilità *L'intervento è accettabile da parte degli stakeholder?*	**Sì**
Fattibilità *È fattibile l'implementazione dell'intervento?*	**Sì**

Raccomandazioni

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R4b.1	Nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la mortalità	**POSITIVA DEBOLE**

Raccomandazioni di ricerca

Ulteriori studi di buona qualità ed effettuati su campioni numerosi sono necessari per approfondire le conoscenze sull'utilità della DM nel ridurre il rischio di esiti negativi nei soggetti affetti da patologie neurologiche.

Per questo il gruppo di esperti ha formulato la seguente RACCOMANDAZIONI DI RICERCA che si auspica possa essere tenute in considerazione quali linee di indirizzo nei futuri bandi di ricerca co-finanziati da enti regolari pubblici (Ministero della Salute, Ministero della Università e Ricerca) e/o da Istituzione di ricerca private:

- Ric4b1: Qual è l'impatto della dieta Mediterranea rispetto ad altre diete nel ridurre gli esiti negativi nelle persone affette da patologie del sistema nervoso centrale e periferico?
- Ric4b2:Qual è l'impatto della DM rispetto ad altre diete nel ridurre il grado di evoluzione di MCI (disturbo neurocognitivo minore) verso la demenza?

Bibliografia

ALCALAY, R. N., GU, Y., MEJIA-SANTANA, H., COTE, L., MARDER, K. S. & SCARMEAS, N. 2012. The association between Mediterranean diet adherence and Parkinson's disease. *Movement Disorders,* 27**,** 771-774.

ANASTASIOU, C. A., YANNAKOULIA, M., KOSMIDIS, M. H., DARDIOTIS, E., HADJIGEORGIOU, G. M., SAKKA, P., ARAMPATZI, X., BOUGEA, A., LABROPOULOS, I. & SCARMEAS, N. 2017. Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet. *PLoS ONE,* 12.

ANDREU-REINÓN, M. E., CHIRLAQUE, M. D., GAVRILA, D., AMIANO, P., MAR, J., TAINTA, M., ARDANAZ, E., LARUMBE, R., COLORADO-YOHAR, S. M., NAVARRO-MATEU, F., NAVARRO, C. & HUERTA, J. M. 2021. Mediterranean diet and risk of dementia and alzheimer's disease in the epic-spain dementia cohort study. *Nutrients,* 13**,** 1-19.

BARDINET, J., CHUY, V., CARRIERE, I., GALÉRA, C., POUCHIEU, C., SAMIERI, C., HELMER, C., COUGNARD-GRÉGOIRE, A. & FÉART, C. 2022. Mediterranean Diet Adherence and Risk of Depressive Symptomatology in a French Population-Based Cohort of Older Adults. *Nutrients,* 14.

CHARISIS, S., NTANASI, E., YANNAKOULIA, M., ANASTASIOU, C. A., KOSMIDIS, M. H., DARDIOTIS, E., HADJIGEORGIOU, G., SAKKA, P. & SCARMEAS, N. 2021.

Mediterranean diet and risk for dementia and cognitive decline in a Mediterranean population. *Journal of the American Geriatrics Society,* 69**,** 1548-1559.

CONTI, S., PERDIXI, E., BERNINI, S., JESUTHASAN, N., SEVERGNINI, M. & PRINELLI, F. 2024. Adherence to Mediterranean diet is inversely associated with depressive symptoms in older women: findings from the NutBrain Study. *Br J Nutr***,** 1-23.

DE CROM, T. O. E., MOOLDIJK, S. S., IKRAM, M. K., IKRAM, M. A. & VOORTMAN, T. 2022. MIND diet and the risk of dementia: a population-based study. *Alzheimer's Research and Therapy,* 14.

FAN, Y., ZHAO, L., DENG, Z., LI, M., HUANG, Z., ZHU, M. & XU, W. 2022. Non-linear association between Mediterranean diet and depressive symptom in U.S. adults: A cross-sectional study. *Frontiers in Psychiatry,* 13.

FÉART, C., SAMIERI, C., RONDEAU, V., AMIEVA, H., PORTET, F., DARTIGUES, J. F., SCARMEAS, N. & BARBERGER-GATEAU, P. 2009. Adherence to a mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA,* 302**,** 638-648.

FRESÁN, U., BES-RASTROLLO, M., SEGOVIA-SIAPCO, G., SANCHEZ-VILLEGAS, A., LAHORTIGA, F., DE LA ROSA, P. A. & MARTÍNEZ-GONZALEZ, M. A. 2019. Does the MIND diet decrease depression risk? A comparison with Mediterranean diet in the SUN cohort. *European Journal of Nutrition,* 58**,** 1271-1282.

GAO, X., CHEN, H., FUNG, T. T., LOGROSCINO, G., SCHWARZSCHILD, M. A., HU, F. B. & ASCHERIO, A. 2007. Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson disease. *American Journal of Clinical Nutrition,* 86**,** 1486-1494.

GARDENER, S., GU, Y., RAINEY-SMITH, S. R., KEOGH, J. B., CLIFTON, P. M., MATHIESON, S. L., TADDEI, K., MONDAL, A., WARD, V. K., SCARMEAS, N., BARNES, M., ELLIS, K. A., HEAD, R., MASTERS, C. L., AMES, D., MACAULAY, S. L., ROWE, C. C., SZOEKE, C. & MARTINS, R. N. 2012. Adherence to a Mediterranean diet and Alzheimer's disease risk in an Australian population. *Transl Psychiatry,* 2**,** e164.

GIANFREDI, V., KOSTER, A., ODONE, A., AMERIO, A., SIGNORELLI, C., SCHAPER, N. C., BOSMA, H., KÖHLER, S., DAGNELIE, P. C., STEHOUWER, C. D. A., SCHRAM, M. T., DONGEN, M. & EUSSEN, S. 2021. Associations of Dietary Patterns with Incident Depression: The Maastricht Study. *Nutrients,* 13.

GLANS, I., SONESTEDT, E., NÄGGA, K., GUSTAVSSON, A. M., GONZÁLEZ-PADILLA, E., BORNE, Y., STOMRUD, E., MELANDER, O., NILSSON, P. M., PALMQVIST, S. & HANSSON, O. 2023. Association between Dietary Habits in Midlife with Dementia Incidence over a 20-Year Period. *Neurology,* 100**,** E28-E37.

GODOS, J., GROSSO, G., FERRI, R., CARACI, F., LANZA, G., AL-QAHTANI, W. H., CARUSO, G. & CASTELLANO, S. 2023. Mediterranean diet, mental health, cognitive status, quality of life, and successful aging in southern Italian older adults. *Experimental Gerontology,* 175.

GU, Y., LUCHSINGER, J. A., STERN, Y. & SCARMEAS, N. 2010. Mediterranean diet, inflammatory and metabolic biomarkers, and risk of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease,* 22**,** 483-492.

HARING, B., WU, C., MOSSAVAR-RAHMANI, Y., SNETSELAAR, L., BRUNNER, R., WALLACE, R. B., NEUHOUSER, M. L. & WASSERTHEIL-SMOLLER, S. 2016. No Association between Dietary Patterns and Risk for Cognitive Decline in Older Women with 9-Year Follow-Up: Data from the Women's Health Initiative Memory Study. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics,* 116**,** 921-930.

HU, E. A., WU, A., DEARBORN, J. L., GOTTESMAN, R. F., SHARRETT, A. R., STEFFEN, L. M., CORESH, J. & REBHOLZ, C. M. 2020. Adherence to Dietary Patterns and Risk of Incident Dementia: Findings from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal of Alzheimer's Disease,* 78**,** 827-835.

HWANG, Y. G., PAE, C., LEE, S. H., YOOK, K. H. & PARK, C. I. 2023. Relationship between Mediterranean diet and depression in South Korea: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Front Nutr,* 10**,** 1219743.

JIMÉNEZ-LÓPEZ, E., MESAS, A. E., VISIER-ALFONSO, M. E., PASCUAL-MORENA, C., MARTÍNEZ-VIZCAÍNO, V., HERRERA-GUTIÉRREZ, E. & LÓPEZ-GIL, J. F. 2024. Adherence to the Mediterranean diet and depressive, anxiety, and stress symptoms in Spanish adolescents: results from the EHDLA study. *European Child and Adolescent Psychiatry*.

KERAMATI, M., KHEIROURI, S. & ETEMADIFAR, M. 2024. Dietary approach to stop hypertension (DASH), but not Mediterranean and MIND, dietary pattern protects against Parkinson's disease. *Food Sci Nutr,* 12**,** 943-951.

MAMALAKI, E., NTANASI, E., HATZIMANOLIS, A., BASTA, M., KOSMIDIS, M. H., DARDIOTIS, E., HADJIGEORGIOU, G. M., SAKKA, P., SCARMEAS, N. & YANNAKOULIA, M. 2023. The Association of Adherence to the Mediterranean Diet with Depression in Older Adults Longitudinally Taking into Account Cognitive Status: Results from the HELIAD Study. *Nutrients,* 15.

MOLSBERRY, S., BJORNEVIK, K., HUGHES, K. C., HEALY, B., SCHWARZSCHILD, M. & ASCHERIO, A. 2020. Diet pattern and prodromal features of Parkinson disease. *Neurology,* 95**,** E2095-E2108.

MORALES, G., BALBOA-CASTILLO, T., FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, R., GARRIDO-MIGUEL, M., GUIDONI, C. M., SIRTOLI, R., MESAS, A. E. & RODRIGUES, R. 2023. Adherence to the Mediterranean diet and depression, anxiety, and stress symptoms in Chilean university students: a cross-sectional study. *Cadernos de Saude Publica,* 39.

NICOLI, C., GALBUSSERA, A. A., BOSETTI, C., FRANCHI, C., GALLUS, S., MANDELLI, S., MARCON, G., QUADRI, P., RISO, P., RIVA, E., LUCCA, U. & TETTAMANTI, M. 2021. The

role of diet on the risk of dementia in the oldest old: The Monzino 80-plus population-based study. *Clinical Nutrition,* 40**,** 4783-4791.

PARASTOUEI, K., ROSTAMI, H. & CHAMBARI, M. 2023. The association between a priori dietary patterns and psychological disorders in military personnel. *BMC Psychiatry,* 23.

RIENKS, J., DOBSON, A. J. & MISHRA, G. D. 2013. Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women: Results from a large community-based prospective study. *European Journal of Clinical Nutrition,* 67**,** 75-82.

SADEGHI, O., KESHTELI, A. H., AFSHAR, H., ESMAILLZADEH, A. & ADIBI, P. 2021. Adherence to Mediterranean dietary pattern is inversely associated with depression, anxiety and psychological distress. *Nutritional Neuroscience,* 24**,** 248-259.

SÁNCHEZ-VILLEGAS, A., DELGADO-RODRÍGUEZ, M., ALONSO, A., SCHLATTER, J., LAHORTIGA, F., SERRA MAJEM, L. & MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. 2009. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry,* 66**,** 1090-8.

SÁNCHEZ-VILLEGAS, A., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A., ESTRUCH, R., SALAS-SALVADÓ, J., CORELLA, D., COVAS, M. I., ARÓS, F., ROMAGUERA, D., GÓMEZ-GRACIA, E., LAPETRA, J., PINTÓ, X., MARTÍNEZ, J. A., LAMUELA-RAVENTÓS, R. M., ROS, E., GEA, A., WÄRNBERG, J. & SERRA-MAJEM, L. 2013. Mediterranean dietary pattern and depression: The PREDIMED randomized trial. *BMC Medicine,* 11.

SÁNCHEZ-VILLEGAS, A., RUÍZ-CANELA, M., GEA, A., LAHORTIGA, F. & MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. 2016. The Association Between the Mediterranean Lifestyle and Depression. *Clinical Psychological Science,* 4**,** 1085-1093.

SCARMEAS, N., LUCHSINGER, J. A., MAYEUX, R. & STERN, Y. 2007. Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology,* 69**,** 1084-1093.

SCARMEAS, N., STERN, Y., MAYEUX, R., MANLY, J. J., SCHUPF, N. & LUCHSINGER, J. A. 2009. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Archives of Neurology,* 66**,** 216-225.

SCARMEAS, N., STERN, Y., TANG, M. X., MAYEUX, R. & LUCHSINGER, J. A. 2006. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Annals of Neurology,* 59**,** 912-921.

SHANNON, O. M., RANSON, J. M., GREGORY, S., MACPHERSON, H., MILTE, C., LENTJES, M., MULLIGAN, A., MCEVOY, C., GRIFFITHS, A., MATU, J., HILL, T. R., ADAMSON, A., SIERVO, M., MINIHANE, A. M., MUNIZ-TERERRA, G., RITCHIE, C., MATHERS, J. C., LLEWELLYN, D. J. & STEVENSON, E. 2023. Mediterranean diet adherence is associated with lower dementia risk, independent of genetic predisposition: findings from the UK Biobank prospective cohort study. *BMC Medicine,* 21.

STRIKWERDA, A. J., DOMMERSHUIJSEN, L. J., IKRAM, M. K. & VOORTMAN, T. 2021. Diet Quality and Risk of Parkinson's Disease: The Rotterdam Study. *Nutrients,* 13.

TEHRANI, A. N., SALEHPOUR, A., BEYZAI, B., FARHADNEJAD, H., MOLOODI, R., HEKMATDOOST, A. & RASHIDKHANI, B. 2018. Adherence to Mediterranean dietary pattern and depression, anxiety and stress among high-school female adolescents. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism,* 11**,** 73-83.

TRICHOPOULOU, A., KYROZIS, A., ROSSI, M., KATSOULIS, M., TRICHOPOULOS, D., LA VECCHIA, C. & LAGIOU, P. 2015. Mediterranean diet and cognitive decline over time in an elderly Mediterranean population. *European Journal of Nutrition,* 54**,** 1311-1321.

XU, S., LI, W. & DI, Q. 2023. Association of Dietary Patterns with Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study Based on the United States National Health and Nutritional Examination Survey Database. *European Neurology,* 86**,** 63-72.

YIN, W., LÖF, M., CHEN, R., HULTMAN, C. M., FANG, F. & SANDIN, S. 2021a. Mediterranean diet and depression: a population-based cohort study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity,* 18.

YIN, W., LÖF, M., PEDERSEN, N. L., SANDIN, S. & FANG, F. 2021b. Mediterranean Dietary Pattern at Middle Age and Risk of Parkinson's Disease: A Swedish Cohort Study. *Movement Disorders,* 36**,** 255-260.

ZAMANI, B., ZEINALABEDINI, M., NASLI ESFAHANI, E. & AZADBAKHT, L. 2023. Can Following Paleolithic and Mediterranean Diets Reduce the Risk of Stress, Anxiety, and Depression: A Cross-Sectional Study on Iranian Women. *Journal of Nutrition and Metabolism,* 2023.

ZHANG, J., CAO, X., LI, X., HAO, M., XIA, Y., HUANG, H., HØJ JØRGENSEN, T. S., AGOGO, G. O., WANG, L., ZHANG, X., GAO, X. & LIU, Z. 2023. Associations of Midlife Dietary Patterns with Incident Dementia and Brain Structure: Findings from the UK Biobank Study. *American Journal of Clinical Nutrition,* 118**,** 218-227.

Quesito 5A. Qual è l'efficacia della DM nella prevenzione primaria delle patologie metaboliche?

Ricerca della letteratura

La revisione della letteratura è stata mirata a reperire tutti gli studi randomizzati controllati (RCT), studi pre-post intervento, ed osservazionali (intesi come studi di coorte, retrospettivi, caso-controllo o trasversali) che testavano l'efficacia della DM nel ridurre l'incidenza di patologie metaboliche, nella popolazione generale.

Dall'analisi della letteratura, sugli iniziali 8898 studi considerati, sono stati individuati 60 studi osservazionali e RCT (Abiemo et al., 2013, Agnoli et al., 2018, Ahmad et al., 2020, Alvarez León et al., 2006, André et al., 2020, Bahreini Esfahani et al., 2016, Bantle et al., 2016, Best and Flannery, 2023, Bibiloni et al., 2011, Bossel et al., 2023, Chen et al., 2018, Chrysohoou et al., 2011, Crawford et al., 2023, Cubas-Basterrechea et al., 2022, De Koning et al., 2011, El Kinany et al., 2021, Fiore et al., 2019, Funtikova et al., 2014, Galbete et al., 2018b, Gardner et al., 2022, George et al., 2021, Glenn et al., 2023, Grosso et al., 2014c, Hassani Zadeh et al., 2021, Hlaing-Hlaing et al., 2021b, Hodge et al., 2011a, Jacobs et al., 2015, Jia et al., 2020, Kontogianni et al., 2014, Lin et al., 2023, Magriplis et al., 2019, Maroto-Rodriguez et al., 2023, Martínez-González et al., 2008, Martínez-González et al., 2023, Mendez et al., 2006, Mumme et al., 2022, Ortega et al., 2013, Pavlidou et al., 2023a, Pavlidou et al., 2023b, Ramezan et al., 2019, Ramón-Arbués et al., 2020, Romaguera et al., 2011, Rumawas et al., 2009, Salas-Salvadó et al., 2014, Schröder et al., 2004, Shin and Lee, 2019, Sobiecki et al., 2023, Sørensen et al., 2022, Steffen et al., 2014, Tyrovolas et al., 2009, Tzima et al., 2009, Wawro et al., 2020, Wei et al., 2023, Zappalà et al., 2018, Zheng et al., 2023)

	Studi di intervento e/o osservazionali
Record reperiti	9747
Studi inclusi	60

Sintesi degli studi inclusi

Tutti gli studi identificati erano eterogenei in termini di: 1) definizione della DM; 2) scale utilizzate per misurare l'aderenza alla DM; 3) durata di follow-up. Tutti gli studi hanno incluso soggetti afferenti alla popolazione generale.

Le caratteristiche descrittive degli studi sono riportati in **Tabella 5.1**.

Tabella 5.1. Caratteristiche descrittive degli studi inclusi.

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Abiemo	2013	Coorte	USA	Multietnico	539	60 ± 10.3	53%	6 anni	Punteggio della dieta mediterranea (MDS)	Alta vs bassa aderenza	10	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Ahmad	2020	Coorte	USA	Donne sane	25317	52.9 ± 9.9	100	19.8 anni	Punteggio MED	Alta vs bassa aderenza	17	Incidenza Diabete mellito tipo 2
André	2020	Coorte	Regno Unito	Popolazione generale	21585	40-71 anni	Non segnalato	6.1 anni	Punteggio della dieta Medi basato sulla letteratura	Alta vs bassa aderenza	5	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Bantle	2016	Coorte	USA	Giovani adulti sani	3358	18-30	56.5	25 anni	AmMedDiet	Per incremento di 1 SD	9	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Chen	2018	Coorte	Cina	Partecipanti sani di mezza età e anziani	45411	45-74 anni	Non specificato	11 anni	aMED	Alta vs bassa aderenza	11	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Chen	2018	Coorte	Cina	Partecipanti sani di mezza età e anziani	45411	45-74 anni	Non specificato	11 anni	aMED	Per incremento SD	11	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Crawford	2023	Coorte	America	Donne senza DM al basale	40243	35–74 anni	100%	11.6 anni	aMED	Alta vs bassa aderenza	12	Incidenza Diabete mellito tipo 2

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
de Koning	2011	Coorte	USA	Uomini liberi dal diabete di tipo 2	41615	40-75 anni	0	20 anni	Punteggio Dieta Mediterranea Alternativa (aMED)	Alta vs bassa aderenza	6	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Galbete	2018	Coorte	Germania	Persone senza diabete al basale	23411	35-65 anni	Non specificato	10.6 anni	punteggio MedDiet tradizionale (tMDS)	Alta vs bassa aderenza	11	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Gardner	2022	RCT	USA	Diabete Mellito Tipo 2	33	60.5 [52.7–67.3]	43.8	3	Med-Plus	WFKD	-	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Glenn	2023	Coorte	USA	donne in postmenopausa senza diabete	145299	50-79 anni	100	media 16.0 anni	Punteggio Dieta Mediterranea Alternativa (aMED) (0-9 punti)	Alta vs bassa aderenza	10	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Hlaing-Hlaing	2021	Coorte	Australia	Assenza di malattie metaboliche al basale	5350	50-55 al basale	100%	15 anni	Punteggio della dieta mediterranea (MDS) di Trichopoulou	Alta vs bassa aderenza	No	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Hodge	2021	Coorte	Australia	Assenza di malattie metaboliche al basale	39185	55.2 ± 8.7	59.7	non capisco	Punteggio Dieta Mediterranea (0-9 punti)	Alta vs bassa aderenza	10	Incidenza Diabete mellito tipo 2

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Jacobs	2015	Coorte	USA	Persone senza diabete al basale	89185	45-75 anni presso i reclutatori	52.9%		aMED	Alta vs bassa aderenza	6	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Jacobs	2015	Coorte	USA	Persone senza diabete al basale	89185	45-75 anni presso i reclutatori	52.9%		aMED	Alta vs bassa aderenza	6	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Khalili-Moghadam	2019	Coorte	Iran	Persone senza diabete	2139	≥20 anni	54.6%	5.8 anni	MDS (0-8 punti)	Alta vs bassa aderenza		Incidenza Diabete mellito tipo 2
Koloverou	2016	Coorte	Grecia	Sano e a rischio di diabete	3042	18-89 anni (età media 45 per le donne. 46 per gli uomini)	50.3%	10 anni	MedDietScore (intervallo 0-55)	Alta vs bassa aderenza	8	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Lin	2023	Coorte	Taiwan	Adulti sani	4705	43.7 ± 15.4 anni	50.8%	Mediana 5.28 anni	aMED (scala 0-6)	Alta vs bassa aderenza	10	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Maroto-Rodriguez	2023	Coorte	Regno Unito	Persone senza diabete al basale	112493	58.7 ± 7.85	57.7%	9.4 anni	Indice MEDLIFE di 25 voci	Alta vs bassa aderenza	9	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Martínez-González et al.	2008	Coorte	Spagna	Sano	1338	Media: 37.9. DS: 11.7	39.0%	4.4 anni	Punteggio di Trichopoulou (0-9)	Alta vs bassa aderenza	9	Incidenza Diabete mellito tipo 2

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Martínez-González et al.	2023	RCT	Spagna	Persone senza diabete al basale	3541 (1154 nel gruppo MedDiet+EVOO 1240 nel gruppo MedDiet+noci 1147 nella dieta di controllo)	55–80	0.58	7 anni	Screener di Aderenza alla Dieta Mediterranea (punteggio MEDAS 0-14)	Incremento di 2 punti nel punteggio MEDAS	8	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Ortega	2013	Trasversale	Spagna	Diabete noto	5076	50 anni	57%	NA	Panagiotakos MedScore modificato	Incremento di 5 unità	9	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Ramezan	2019	caso-controllo	Iran	Diabete di tipo 2	561	Media 51	43	NA	Bilancia della dieta mediterranea (MDS)	Alta vs bassa aderenza	8	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Romaguera	2011	Coorte	Multi-paese (Europa)	Diabete di tipo 2	340234	25-70 anni	non specificato	3.99 milioni di anni-persona	rMED (0-18 punti)	Alta vs bassa aderenza	6	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Salas-Salvadó	2011	RCT	Spagna	assenza di diabete al basale	418	55-80 anni	58.4% femmine	4 anni	Med diet EVO + MeddietNoci	Dieta ipolipidica	8	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Salas-Salvadó	2014	RCT	Spagna	Uomini e donne	3541	55-80 anni	57% femmine	4.1 anni	Olio EVO+ MedDiet	Dieta ipolipidica	11	Incidenza Diabete

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
				senza diabete								mellito tipo 2
Salas-Salvadó	2014	RCT	Spagna	Uomini e donne senza diabete	3541	55-80 anni	57% femmine	4.1 anni	MedDiet+ frutta secca	Dieta ipolipidica	11	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Sobiecki	2023	Coorte	Multi-paese (Europa)	Incidenza del diabete di tipo 2	22202 (EPIC-InterAct)	51.6 anni di età media al basale	63%	9.7 anni (EPIC-InterAct)	Punteggio dieta mediterranea (non specificato)	per 1 SD	19	Incidenza Diabete mellito tipo 2
Agnoli	2018	Coorte	Italia	Popolazione generale	32119	50	69.8%	12 anni	Indice Med Italiano	Aumento di 1 unità	7	Incidenza Obesità
Funtikova	2014	Coorte	Spagna	uomini e donne	3058	25-74 anni	Non specificato	10 anni	Punteggio REGICOR-Dieta mediterranea (R-MDS)	Alta vs bassa aderenza	9	Incidenza Obesità
Mendez	2006	Coorte	Spagna	Popolazione generale (maschi)	27789	29-65 anni	62	3 anni	Punteggio MD	Alta vs bassa aderenza	9	Incidenza Obesità
Mendez	2006	Coorte	Spagna	Popolazione generale (femmine)	27789	29-65 anni	62	3 anni	Punteggio MD	Alta vs bassa aderenza	9	Incidenza Obesità
Miglior	2023	Coorte	Regno Unito	Donne in post menopausa	4162	Primo terzile DM Mediana e IQR: 58.1. 10.1 ; terzo terzile DM	100%	media: 4.1 (DS 0.7) anni	Punteggio dietetico mediterraneo (MDS) di Trichopoulou	Alta vs bassa aderenza	6	Incidenza Obesità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
						Median e IQR: 57.2. 10.4						
Kesse-Guyot	2013	Coorte	Francia	Persone senza sindrome metabolica al basale	3232	donne: 35-60 anni; uomini 45-60 anni	Non specificato	6 anni	Punteggio dieta mediterranea (MDS)	Alta vs bassa aderenza	7	Incidenza Sindrome metabolica
Rumawas	2009	Coorte	Stati Uniti	Persone senza diabete e SM	1918	54 anni	non specificato	7 anni	Dieta mediterranea (MSDPS)	Alta vs bassa aderenza	6	Incidenza Sindrome metabolica
Steffen	2014	Coorte	USA	Persone libere dalla SM	4713	18-30 anni	54.5% Donne	25 anni	Punteggio della dieta mediterranea modificato	Alta vs bassa aderenza	11	Incidenza Sindrome metabolica
Stinco	2019	Coorte	Corea del Sud	Persone libere dalla SM	5549	40-69 anni	49.5%	6.9 anni	Punteggio della dieta mediterranea (MDS) (3-33 punti)	Alta vs bassa aderenza	2	Incidenza Sindrome metabolica
Miglior	2023	Coorte	Regno Unito	Donne in post menopausa	4162	Primo terzile DM Mediana e IQR: 58.1. 10.1 ; terzo terzile DM Median e IQR: 57.2. 10.4	100%	media: 4.1 (DS 0.7) anni	Punteggio dietetico mediterraneo (MDS) di Trichopoulou	Alta vs bassa aderenza	6	Incidenza Sovrappeso

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Sørensen	2022	Coorte	Norvegia	Bambini in età prescolare e bambini	34074 a 3 anni 18350 a 7 anni	3-8 anni	50%	5 anni	Punteggio della dieta mediterranea basato sulla frequenza alimentare (fMDS, 0-6)	Alta vs bassa aderenza	15	Incidenza Sovrappeso
Bibiloni	2011	Trasversale	Spagna	Adolescenti	362	12-21	60.5%	NA	Punteggio dieta mediterranea	q$ vs Q1 come riferimento	5	Prevalenza Diabete mellito tipo 2
Bossel	2023	Trasversale	Svizzera	Diabete di tipo 2	2394	65.0 ± 9.6	54.8%	NA	Punteggio della dieta mediterranea	Alta vs bassa aderenza	9	Prevalenza Diabete mellito tipo 2
Fiore	2019	Trasversale	Italia	donne in post-menopausa	499	64 (11.8)	100%	NA	Punteggio MEDI-LITE (0-18 punti)	Alta vs bassa aderenza	7	Prevalenza Diabete mellito tipo 2
Grosso G.	2014	Trasversale	Italia	Popolazione generale (maschi)	3090	51.7 ± 16.2 anni	58.1%	N/A	MedDietScore	Alta vs bassa aderenza	2	Prevalenza Diabete mellito tipo 2
Grosso G.	2014	Trasversale	Italia	Popolazione generale (femmine)	3090	51.7 ± 16.2 anni	58.1%	N/A	MedDietScore	Alta vs bassa aderenza	2	Prevalenza Diabete mellito tipo 2
Wawro	2020	Trasversale	Germania	Diabete mellito di tipo 2	1287	58.3 ± 11.6 anni	53.4%	NA	MDS	Aumento di 2 punti	9	Prevalenza Diabete

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
												mellito tipo 2
Bibiloni	2011	Trasversale	Spagna	Adolescenti	362	12-21	60.5%	NA	Punteggio dieta mediterranea (non specificato)	Alta vs bassa aderenza	5	Prevalenza Ipercolesterolemia
Fiore	2019	Trasversale	Italia	donne in post-menopausa	499	64 (11.8)	100%	NA	Punteggio MEDI-LITE (0-18 punti)	Alta vs bassa aderenza	7	Prevalenza Ipercolesterolemia
Magriplis	2019	Trasversale	Grecia	Popolazione generale	3775	40.1 ± 15.2 anni	37.8%	NA	Punteggio MedDiet	Alta vs bassa aderenza	6	Prevalenza Ipercolesterolemia
Ramón-Arbués	2020	Trasversale	Spagna	Popolazione attiva	23729	42.5±10.3	32	NA	MEDAS-14	Alta vs bassa aderenza	7	Prevalenza Ipercolesterolemia
Álvarez León	2006	Trasversale	Spagna	Popolazione generale	578	Non segnalato	56.9% donne	Nessuno	Punteggio di aderenza MD	Alta vs bassa aderenza	8	Prevalenza Ipertrigliceridemia
Distretto di Magriplis	2019	Trasversale	Grecia	Popolazione generale	3775	40.1 ± 15.2 anni	37.8%	NA	Punteggio MedDiet (>23)	Alta vs bassa aderenza	6	Prevalenza Ipertrigliceridemia
Kim	2018	Trasversale	Corea	Adulti	8387	19-64 anni	Non specificato	NA	punteggio modificato della dieta mediterranea	Alta vs bassa aderenza	11	Prevalenza Ipertrigliceridemia
Chrysohoou	2011	Trasversale	Grecia	anziano individuo	538	femmine (75 ± 6 anni).masc	52.2%	NA	MedDietScore (0-55 punti)	Aumento di 1 unità	5	Prevalenza Iperuricemia

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
						hi (75 ± 7 anni)						
Álvarez León	2006	Trasversale	Spagna	Popolazione generale	578	Non segnalato	56.9% donne	Nessuno	Punteggio di aderenza MD	Alta vs bassa aderenza	8	Prevalenza Obesità
Bahreini Esfahani	2016	Trasversale	Iran	Adolescenti iraniani	840	15-17 anni	50%	Nessuno	Punteggio mediterraneo personalizzato	Alta vs bassa aderenza	9	Prevalenza Obesità
Fiore	2019	Trasversale	Italia	donne in post-menopausa	499	64 (11.8)	100%	NA	Punteggio MEDI-LITE (0-18 punti)	Alta vs bassa aderenza	7	Prevalenza Obesità
George	2021	Trasversale	Grecia	bambini in età scolastica	1972	11.1 (0.6)	49.8	NA	KIDMed	Alta vs bassa aderenza	6	Prevalenza Obesità
Grosso G.	2014	Trasversale	Italia	Popolazione generale (maschi)	3090	51.7 ± 16.2 anni	58.1%	N/A	MedDietScore	Alta vs bassa aderenza	2	Prevalenza Obesità
Grosso G.	2014	Trasversale	Italia	Popolazione generale (femmine)	3090	51.7 ± 16.2 anni	58.1%	N/A	MedDietScore	Alta vs bassa aderenza	2	Prevalenza Obesità
HassaniZadeh	2021	Trasversale	Iran	adulti	2221	20-69 anni	Non specificato	NA	MedDietScore di Trichopoulou	Alta vs bassa aderenza	13	Prevalenza Obesità
Jia	2020	Trasversale	Cina (Mongolia Interna)	Adulti in età lavorativa (18-60 anni)	1320	Media = 38.9 ± 11.2	53%	NA	aMED	Alta vs bassa aderenza	14	Prevalenza Obesità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Jia	2020	Trasversale	Cina (Mongolia Interna)	Adulti in età lavorativa (18-60 anni)	1320	Media = 38.9 ± 11.2	53%	NA	aMED	Alta vs bassa aderenza	14	Prevalenza Obesità
Kim	2018	Trasversale	Corea	Adulti	8387	19-64 anni	Non specificato	NA	punteggio modificato della dieta mediterranea	Alta vs bassa aderenza	11	Prevalenza Obesità
Pavlidou	2023	Trasversale	Grecia	bambini in età prescolare	5188	4.1 ± 1.5	50.9	NA	KIDMED (0 -12 punti)	Alta vs bassa aderenza	NA	Prevalenza Obesità
Pavlidou	2023	Trasversale	Grecia	bambini in età prescolare	5188	4.1 ± 1.5	50.9	NA	KIDMED (0 -12 punti)	Alta vs bassa aderenza	NA	Prevalenza Obesità
Ramón-Arbués	2020	Trasversale	Spagna	Popolazione attiva	23729	42.5±10.3	32	NA	MEDAS-14	Alta vs bassa aderenza	7	Prevalenza Obesità
Ramón-Arbués	2020	Trasversale	Spagna	Popolazione attiva	23729	42.5±10.3	32	NA	MEDAS-14	Alta vs bassa aderenza	7	Prevalenza Obesità
Schröder	2004	Trasversale	Spagna	BMI e obesità	3162	25-74 anni	51.07	NA	Punteggio dieta mediterranea (9-27)	Alta vs bassa aderenza	6	Prevalenza Obesità
Schröder	2004	Trasversale	Spagna	BMI e obesità	3162	25-74 anni	51.07	NA	Punteggio dieta mediterranea (9-27)	Alta vs bassa aderenza	6	Prevalenza Obesità
Tyrovolas	2009	Trasversale	Grecia/ Cipro	Popolazione anziana senza CVD	1190	74.97 anni in media	53.5% Donne	Nessuno	MedDietScore	1 unità di aumento	6	Prevalenza Obesità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Zappalà	2018	Trasversale	Italia	Popolazione generale	1814	18+	59.1%	NA	MEDI-LITE	Alta vs bassa aderenza	4	Prevalenza Obesità
Zheng	2023	Trasversale	USA	Sovrappeso/Obesità	15658	12-19 anni	Non specificato	NA	Dieta mediterranea	Alta vs bassa aderenza	5	Prevalenza Obesità
Zheng	2023	Trasversale	USA	Sovrappeso/Obesità	15658	2-19 anni	Non specificato	NA	Dieta mediterranea	Alta vs bassa aderenza	4	Prevalenza Obesità
Cubas-Basterrechea	2022	Trasversale	Spagna	Persone anziane	264	65-79 anni	61%	NA	MEDAS-14	Alta vs bassa aderenza	2	Prevalenza Sindrome metabolica
George	2021	Trasversale	Grecia	bambini in età scolastica	1972	11.1 (0.6)	49.8	NA	KIDMed	Alta vs bassa aderenza	6	Prevalenza Sindrome metabolica
Kim	2021	Trasversale	USA	Adolescenti	4223	12-19 anni	49.70 %	NA	Indice KIDMED	Alta vs bassa aderenza	9	Prevalenza Sindrome metabolica
Kim	2018	Trasversale	Corea	Adulti	8387	19-64 anni	Non specificato	NA	punteggio modificato della dieta mediterranea	Alta vs bassa aderenza	11	Prevalenza Sindrome metabolica
Mumme	2022	Trasversale	Nuova Zelanda	popolazione più anziana	366	69.7±2.6	64%	NA	Stile mediterraneo	Alta vs bassa aderenza	4	Prevalenza Sindrome metabolica
Ramón-Arbués	2020	Trasversale	Spagna	Popolazione attiva	23729	42.5±10.3	32	NA	MEDAS-14	Alta vs bassa aderenza	7	Prevalenza Sindrome metabolica

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Tzima	2009	Trasversale	Grecia	sindrome metabolica	3042	18-87 anni	50.2%	NA	MedDietScore	Alta vs bassa aderenza	No	Prevalenza Sindrome metabolica
Wei	2023	Trasversale	Cina	Adulti	5426	20-74	Non specificato	NA	Dieta Mediterranea (MD)	Alta vs bassa aderenza	9	Prevalenza Sindrome metabolica
Bahreini Esfahani	2016	Trasversale	Iran	Adolescenti iraniani	840	15-17 anni	50%	Nessuno	Punteggio mediterraneo personalizzato	Alta vs bassa aderenza	9	Prevalenza Sovrappeso
ElKinany	2021	Trasversale	Marocco	Rischio di sovrappeso/obesità	1516	55.60 ± 13.70	50.5%	NA	punteggio dieta mediterranea meridionale (0-12 punti)	Alta vs bassa aderenza	5	Prevalenza Sovrappeso
Fiore	2019	Trasversale	Italia	donne in post-menopausa	499	64 (11.8)	100%	NA	Punteggio MEDI-LITE (0-18 punti)	Alta vs bassa aderenza	7	Prevalenza Sovrappeso
Zheng	2023	Trasversale	USA	Sovrappeso/Obesità	15658	2-19 anni	Non specificato	NA	Dieta mediterranea	Alta vs bassa aderenza	4	Prevalenza Sovrappeso
Zheng	2023	Trasversale	USA	Sovrappeso/Obesità	15658	12-19 anni	Non specificato	NA	Dieta mediterranea	Alta vs bassa aderenza	5	Prevalenza Sovrappeso
Kontogianni	2014	Trasversale	Grecia	Steatosi epatica non alcolica (NAFLD)	73	45.4 ± 11.3 anni	31.5% (23 donne su 73 partecipanti)	nessuno	MedDietScore (intervallo 0-55)	Alta vs bassa aderenza	6	Qualità di vita

Abbreviazioni: a**MED**: Dieta Mediterranea Alternativa; **DASH**: Approcci Dietetici per Fermare l'Ipertensione; **EPIC**: Indagine Europea Prospettica su Cancro e Nutrizione; **EVOO**: Olio Extra Vergine di Oliva; **fMDS**: Punteggio della Dieta Mediterranea basato sulla Frequenza; **KIDMed**: Indice di Qualità della Dieta Mediterranea per Bambini; **MDS**: Punteggio della Dieta Mediterranea; **MED**: Dieta Mediterranea; **MEDAS**: Screener di Aderenza alla Dieta Mediterranea; **MEDI-LITE**: Indice Light della Dieta Mediterranea; **MedDiet**: Dieta Mediterranea; **MedDietNoci**: Dieta Mediterranea con Noci; **MedDietScore**: Punteggio della Dieta Mediterranea; **MEDLIFE**: Indice dello Stile di Vita Mediterraneo; **MSDPS**: Punteggio dello Schema Dietetico Stile Mediterraneo; **NAFLD**: Steatosi Epatica Non Alcolica; **Q1, Q4, Q5, ecc.**: Primo, Quarto, Quinto Quintile, ecc.; **R-MDS**: Punteggio REGICOR della Dieta Mediterranea; **RCT**: Studio Randomizzato Controllato; **rMED**: Punteggio Relativo della Dieta Mediterranea; **SD**: Deviazione Standard; **T1, T3, ecc.**: Primo, Terzo Terzile, ecc.; **WFKD**: Dieta Chetogenica Ben Formulata.

Le misure di effetto esplorate sono state, in totale, sette, in termini di prevalenza oppure incidenza: diabete mellito (totale, diabete tipo II, diabete in gravidanza), ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, iperuricemia, obesità, sindrome metabolica e sovrappeso. In **Tabella 5.2** vengono riportate le analisi fatte con il sistema NUTRIGRADE.

Diabete mellito tipo 2

Quattro studi trasversali (Bossel et al., 2023, Fiore et al., 2019, Grosso et al., 2014c, Ortega et al., 2013) hanno esaminato la prevalenza di diabete mellito tipo 2 come esito, includendo 11,421 partecipanti e 854 eventi. L'odds ratio stimato era di 0.98 (IC al 95%: 0.96-0.99, aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo un'associazione tra DM e l'esito di interesse, supportato da un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE. Uno studio trasversale (Bibiloni et al., 2011) ha esaminato la prevalenza di diabete mellito tipo 2 come esito in una popolazione di adolescenti, includendo 362 partecipanti e 29 eventi. L'odds ratio stimato era di 0.43 (IC al 95%: 0.19-0.98, alta vs bassa aderenza), suggerendo un'associazione tra DM e l'esito di interesse, supportato da un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Diciotto studi di coorte (Abiemo et al., 2013, Ahmad et al., 2020, André et al., 2020, Bantle et al., 2016, Chen et al., 2018, Crawford et al., 2023, De Koning et al., 2011, Galbete et al., 2018b, Glenn et al., 2023, Hlaing-Hlaing et al., 2021b, Hodge et al., 2011a, Jacobs et al., 2015, Khalili-Moghadam et al., 2019, Koloverou et al., 2016, Lin et al., 2023, Maroto-Rodriguez et al., 2023, Martínez-González et al., 2008, Romaguera et al., 2011, Sobiecki et al., 2023) hanno esaminato l'incidenza di diabete mellito tipo 2 come esito, includendo 1,101,808 partecipanti. Durante un follow-up compreso tra i 4.4 ed i 25 anni, sono stati registrati 65,920 eventi. Il rischio relativo stimato era di 0.96 (IC al 95%: 0.95-0.97, aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo un'associazione tra DM e l'esito di interesse, supportato da un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE. Infine, lo studio PREDIMED (Salas-Salvadó et al., 2014), che ha coinvolto quasi 3,541 adulti ad alto rischio cardiovascolare ed in questa analisi senza diabete mellito tipo 2 al baseline, ha analizzato l'incidenza di diabete mellito tipo 2 confrontando la DM, arricchita con olio extravergine d'oliva o con frutta secca, versus la dieta ipolipidica. Durante sette anni di follow-up, sono stati registrati 237 eventi. L'analisi ha evidenziato un rischio relativo di 0.80 (95% IC 0.70-0.92) per la DM rispetto alla

dieta ipolipidica, indicando un effetto protettivo della DM per la prevenzione del diabete mellito tipo 2. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come alto secondo il NUTRIGRADE.

Sovrappeso

Quattro studi trasversali (Bahreini Esfahani et al., 2016, El Kinany et al., 2021, Fiore et al., 2019, Zheng et al., 2023) hanno esaminato la prevalenza di sovrappeso come esito, includendo 18,153 partecipanti e 2,964 eventi. L'odds ratio stimato era di 0.94 (IC al 95%: 0.91-0.97, aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo un'associazione tra DM e l'esito di interesse, supportato da un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Obesità

Dodici studi trasversali (Fiore et al., 2019, Grosso et al., 2014c, Hassani Zadeh et al., 2021, Jia et al., 2020, Kim and Je, 2018, Ramón-Arbués et al., 2020, Schröder et al., 2004, Tyrovolas et al., 2009, Zappalà et al., 2018, Agnoli et al., 2018, Best and Flannery, 2023, Funtikova et al., 2014, Mendez et al., 2006) hanno esaminato la prevalenza di obesità come esito, includendo 78,668 partecipanti e 16,555 eventi. L'odds ratio stimato era di 0.95 (IC al 95%: 0.93-0.97, aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo un'associazione tra DM e l'esito di interesse, supportato da un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE. Quattro studi trasversali (Bahreini Esfahani et al., 2016, George et al., 2021, Pavlidou et al., 2023a, Zheng et al., 2023) hanno esaminato la prevalenza di obesità come esito in una popolazione di adolescenti e bambini, includendo 23,658 partecipanti e 1,622 eventi. L'odds ratio stimato era di 0.97 (IC al 95%: 0.93-1.01, aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo una mancata associazione tra DM e l'esito di interesse, supportato da un grado di certezza basso secondo il NUTRIGRADE.

Infine, tre studi di coorte (Agnoli et al., 2018, Best and Flannery, 2023, Funtikova et al., 2014) hanno esaminato l'incidenza di obesità come esito, includendo 38,339 partecipanti. Durante un follow-up compreso tra i 3 ed i 12 anni, sono stati registrati 3,563 eventi. Il rischio relativo stimato era di 0.94 (IC al 95%: 0.90-0.98, aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo un'associazione tra DM e l'esito di interesse, supportato da un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Sindrome metabolica

Sei studi trasversali (Cubas-Basterrechea et al., 2022, Kim and Je, 2018, Mumme et al., 2022, Ramón-Arbués et al., 2020, Tzima et al., 2009, Wei et al., 2023) hanno esaminato la prevalenza di sindrome metabolica come esito, includendo 47,409 partecipanti e 5,111 eventi. L'odds ratio stimato era di 0.98 (IC al 95%: 0.95-1.002, aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo una mancata associazione tra DM e l'esito di interesse, supportato da un grado di certezza basso secondo il NUTRIGRADE.

Quattro studi di coorte e caso-controllo (Kesse-Guyot et al., 2013, Rumawas et al., 2009, Shin and Lee, 2019, Steffen et al., 2014) hanno esaminato l'incidenza di sindrome metabolica come esito, includendo 15,412 partecipanti. Durante un follow-up compreso tra i 6 ed i 25 anni, sono stati registrati 2,292 eventi. Il rischio relativo stimato era di 0.98 (IC al 95%: 0.98-0.99, aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo un'associazione tra DM e l'esito di interesse, supportato da un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Ipercolesterolemia ed iperuricemia

Tre studi trasversali (Fiore et al., 2019, Magriplis et al., 2019, Ramón-Arbués et al., 2020) hanno esaminato la prevalenza di ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia come esiti, includendo 4,852 partecipanti e 637 eventi per l'esito ipercolesterolemia e 226 per ipertrigliceridemia. L'odds ratio stimato era di 0.95 (IC al 95%: 0.89-1.005, aumento di un punto di aderenza alla DM) per l'ipercolesterolemia e 0.99 (IC al 95%: 0.95-1.03) suggerendo una mancata associazione tra DM e gli esiti di interesse, supportati da un grado di certezza basso secondo il NUTRIGRADE. Uno studio trasversale (Bibiloni et al., 2011) ha esaminato la prevalenza di ipercolesterolemia come esito in una popolazione di adolescenti, includendo 362 partecipanti. L'odds ratio stimato era di 0.89 (IC al 95%: 0.41-1.94, alta vs bassa aderenza), suggerendo un'associazione tra DM e l'esito di interesse, supportato da un grado di certezza basso secondo il NUTRIGRADE.

Infine, uno studio trasversale (Chrysohoou et al., 2011) ha esaminato la prevalenza di iperuricemia come esito in una popolazione di anziani, includendo 538 partecipanti e 161 eventi. L'odds ratio stimato era di 0.43 (IC al 95%: 0.25-0.75, alta vs bassa aderenza), suggerendo un'associazione tra DM e l'esito di interesse, supportato da un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Tabella 5.2. Valutazione degli esiti di interesse con il NUTRIGRADE

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Incidenza di diabete mellito tipo 2 (follow up: intervallo da 4.4 anni a 25 anni)(aumento di 1 punto)																		
18	coorte	1101808	65920	RR	0.96	0.95	0.97	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Incidenza di obesità (follow up: intervallo da 3 anni a 12 anni)																		
3	coorte	38339	3563	RR	0.94	0.9	0.98	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Incidenza di sindrome metabolica (follow up: intervallo da 6 anni a 25 anni)																		
4	coorte e caso controllo	15412	2292	RR	0.98	0.98	0.99	2	1	0.5	1	0	1	0	1	6.5	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Prevalenza di diabete mellito tipo 2																		
4	cross-sectional	11421	854	OR	0.98	0.96	0.99	2	1	0.5	1	0.5	1	0	1	7	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Prevalenza di ipercolesterolemia																		
3	cross-sectional	4882	637	OR	0.95	0.89	1.005	2	1	0.2	1	0	1	0	0	5.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Prevalenza di ipertrigliceridemia																		
3	Cross-	4882	226	OR	0.99	0.95	1.03	2	1	0.2	1	0	1	0	0	5.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
	sectional																	
Prevalenza di iperuricemia																		
1	cross-sectional	538	161	OR	0.43	0.25	0.75	2	1	0.2	1	0	1	2	0	7.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Prevalenza di obesità																		
12	cross-sectional	78668	16555	OR	0.95	0.93	0.97	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Prevalenza di sindrome metabolica																		
6	cross-sectional	47409	5111	OR	0.98	0.95	1.002	2	1	0.2	1	0.5	1	0	0	5.7	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Prevalenza di sovrappeso																		
4	cross-sectional	18153	2964	OR	0.94	0.91	0.97	2	1	0.5	1	0	1	0	0	6.5	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Incidenza di diabete mellito tipo 2 (follow-up 7 anni)(Dieta Med+evo vs. ipolipidica)																		
1	RCT	3541	273	RR	0.8	0.7	0.92	3	1	0.2	1	0	1	0	0	8.2	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITICO
Prevalenza di ipercolesterolemia negli adolescenti																		

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
1	cross-sectional	3541	n.a.	OR	0.89	0.41	1.94	2	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Prevalenza di diabete mellito tipo 2 negli adolescenti																		
1	Cross-sectional	362	29	OR	0.43	0.19	0.98	2	1	0.2	1	0	1	2	0	7.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Prevalenza di obesità di adolescenti/bambini																		
4	Cross-sectional	23658	1622	OR	0.97	0.93	1.01	2	1	0.2	1	0	1	0	1	5.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO

Rischio di bias, qualità dello studio e limitazioni dello studio (0-2 punti): 2 punti se il punteggio medio Newcastle–Ottawa per un confronto è ≥ 7 o se vengono soddisfatti altri criteri.
Precisione (0-1 punto): 1 punto se ≥ 500 eventi e il 95% CI esclude il valore nullo o se ≥ 500 eventi e il 95% CI si sovrappone al valore nullo ma esclude un beneficio o un danno importante (rischio relativo [RR] < 0,8 o > 1,2).
Eterogeneità(Mancanza di riproducibilità dei risultati) (0-1 punto): 1 punto se ≥ 10 studi, misure di eterogeneità adeguatamente riportate, nessuna eterogeneità importante riscontrata o altrimenti analisi di sottogruppo/sensibilità condotte.
Mancanza di generalizzabilità (0-1 punto): 1 punto se non ci sono differenze significative nella popolazione o nell'intervento; esito clinico rilevante.
Bias di pubblicazione (0-1 punto): 1 punto se non ci sono evidenze di bias di pubblicazione attraverso test o grafici (10 o più studi).
Bias di finanziamento (0-1 punto): 1 punto se finanziato da un'istituzione accademica o di ricerca; 0 punti se finanziato da sponsor privati come case farmaceutiche.
Dimensione dell'effetto (0-2 punti): 2 punti se RR < 0,5 o > 2,0 e il test corrispondente è statisticamente significativo (categoria più alta rispetto a quella più bassa). **Dose–risposta** (0-1 punto): 1 punto se esiste una relazione significativa lineare/non lineare dose–risposta negli studi di coorte prospettici.

Valutazione qualitativa delle prove

Nell'ambito del quesito relativo all'aderenza alla DM in associazione con incidenza e prevalenza di patologie metaboliche, nella popolazione generale, la letteratura è stata analizzata con l'obiettivo di valutare l'efficacia di questa dieta nel prevenire tali condizioni. Le evidenze scientifiche attualmente disponibili hanno analizzato l'associazione tra l'aderenza alla DM e il rischio di diabete mellito diabete tipo 2, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, iperuricemia, obesità, sindrome metabolica e sovrappeso.

Il rischio di distorsione è risultato non significativo, con studi di buona qualità valutati e un rischio di distorsione non significativo, come valutato attraverso la Newcastle Ottawa Scale per gli studi osservazionali e col RoB per gli studi di intervento. Inoltre, la popolazione studiata è ben rappresentativa del contesto di interesse. Tuttavia, è stata osservata un'importante eterogeneità clinica, in particolare per quanto riguarda la definizione della DM e la durata dei follow-up, la definizione delle condizioni metaboliche, che ha portato a eterogeneità statistica ($I^2 \geq 50\%$) in alcuni esiti analizzati.

Analisi delle prove

L'analisi degli studi disponibili in letteratura ha evidenziato l'associazione tra l'aderenza alla DM e una riduzione del rischio di numerose patologie metaboliche, come il diabete mellito tipo 2, il sovrappeso e l'obesità, anche quando si trattava di bambini ed adolescenti. Questo dato è di grande rilevanza clinica e socio-economica, suggerendo che la DM possa rappresentare una strategia efficace nella prevenzione primaria di patologie ancora gravate da un alto tasso di mortalità e disabilità. Tuttavia, le evidenze attuali sono limitate dall'eterogeneità delle definizioni di DM, dalla variabilità nei follow-up e dalla presenza di un solo studio RCT di alta qualità metodologica. Ulteriori ricerche sono necessarie per consolidare queste evidenze, chiarire l'efficacia della DM nei diversi contesti delle patologie metaboliche e identificare sottogruppi di popolazione che potrebbero trarne maggior beneficio.

Evidence to decision framework

Evidence to Decision (EtD) Framework	
Problema *Il problema è una priorità?*	**Sì**
Effetti desiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?*	**Ampi**
Effetti indesiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?*	**Piccoli**
Certezza delle prove *Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia?*	**Bassa**
Valori *Esiste un'incertezza o variabilità importante sul valore attribuito all'esito?*	**Possibile**
Bilancio degli effetti *Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il controllo?*	**Probabilmente l'intervento**
Risorse richieste *Quanto sono ingenti le risorse richieste?*	**Variabile** da una prospettiva di società, una maggiore adesione alla DM implica costi maggiori e dunque l'onere finanziario per le famiglie va considerato
Costo efficacia *La costo efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?*	**Non so**
Equità *Quale sarebbe l'impatto sull'equità?*	**Probabilmente maggiore**
Risorse ambientali (sostenibilità) Quale sarebbe l'impatto sull'ambiente?	**Variabile** Un'elevata aderenza alla dieta mediterranea si conferma una scelta sostenibile per quanto riguarda l'utilizzo delle risorse ambientali, rispetto alla maggioranza delle alternative, salvo quelle che includono un quantitativo di derivati animali significativamente inferiore.
Accettabilità *L'intervento è accettabile da parte degli stakeholder?*	**Sì**
Fattibilità *È fattibile l'implementazione dell'intervento?*	**Sì**

Raccomandazioni

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R5a.1	Nelle persone ad alto rischio cardiovascolare, si raccomanda la Dieta Mediterranea, con aggiunta di olio extra-vergine di oliva, rispetto alla dieta ipolipidica per diminuire l'incidenza di diabete mellito tipo 2	**POSITIVA FORTE**
R5a.2	Nelle persone non affette da diabete mellito, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la prevalenza e l'incidenza di diabete mellito tipo 2	**POSITIVA DEBOLE**
R5a.3	Nelle persone normopeso, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la prevalenza e l'incidenza di sovrappeso e obesità	**POSITIVA DEBOLE**
R5a.4	Nelle persone non affette da sindrome metabolica, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurne l'incidenza	**POSITIVA DEBOLE**
R5a.5	Nelle persone normopeso e sovrappeso, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la prevalenza di iperuricemia	**POSITIVA DEBOLE**
R5a.6	Nei bambini e negli adolescenti normopeso, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la prevalenza e l'incidenza di sovrappeso e obesità	**POSITIVA DEBOLE**

Raccomandazioni per la ricerca

Ulteriori studi di buona qualità ed effettuati su campioni numerosi sono necessari per approfondire le conoscenze sull'utilità della DM nel ridurre il rischio di malattie metaboliche nella popolazione generale.

Per questo il gruppo di esperti ha formulato la seguente RACCOMANDAZIONI DI RICERCA che si auspica possa essere tenute in considerazione quali linee di indirizzo nei futuri bandi di ricerca co-finanziati da enti regolari pubblici (Ministero della Salute, Ministero della Università e Ricerca) e/o da Istituzione di ricerca private:

- Ric5a1: Qual è l'efficacia della Dieta Mediterranea, rispetto ad altre diete, nel ridurre il rischio di patologie metaboliche nella popolazione generale?
- Ric5a2: Qual è l'efficacia della Dieta Mediterranea, rispetto ad altre diete, nel ridurre il rischio di patologie metaboliche nei bambini in età prescolare?

Quesito 5B. Qual è l'efficacia della DM nelle persone affette da patologie metaboliche?

Ricerca della letteratura

La revisione della letteratura è stata mirata a reperire tutti gli studi randomizzati controllati (RCT), studi pre-post intervento, ed osservazionali (intesi come studi di coorte; retrospettivi; caso-controllo; e trasversali) che testavano l'efficacia della Dieta Mediterranea (DM) nel ridurre il rischio di esiti negativi in persone affette da patologie metaboliche.

Dall'analisi della letteratura, sugli iniziali 8898 studi considerati, sono stati individuati 69 studi (Alioto et al., 2023, Asoudeh et al., 2023, Athyros et al., 2011, Bajerska et al., 2018, Ben-Yacov et al., 2021, Bergia et al., 2022, Bertoli et al., 2015, Biolato et al., 2019, Blancas-Sánchez et al., 2022, Bonaccio et al., 2016, Bos et al., 2010, Buscemi et al., 2009, Campanella et al., 2020, Catalán-Lambán et al., 2023, Cattaneo et al., 2023, Cincione et al., 2023, Currenti et al., 2023, De Lorenzo et al., 2001, Dellis et al., 2020, Di Daniele et al., 2013, Duś-Żuchowska et al., 2018, Elhayany et al., 2010, Erdem et al., 2022, Esposito et al., 2009, Esposito et al., 2014, Fan et al., 2023, Fateh et al., 2023, Fortin et al., 2018, Fuentes et al., 2001, George et al., 2021, Giannini et al., 2014, Giovanni et al., 2013, Gioxari et al., 2022, Gomez-Marin et al., 2018, Greco et al., 2014, Haro et al., 2016a, Haro et al., 2017, Haro et al., 2016b, Hermsdorff et al., 2009, Hodge et al., 2011a, Igudesman et al., 2023, Innocenti et al., 2019, Ismael et al., 2021, Itsiopoulos et al., 2011, Katsagoni et al., 2018, Maiorino et al., 2016, Meir et al., 2021, Meslier et al., 2020, Mokhtare et al., 2023, Monserrat-Mesquida et al., 2022, Montemayor et al., 2022, Moreira et al., 2014, Palau-Rodriguez et al., 2020, Pavlidou et al., 2023a, Pisanu et al., 2020, Properzi et al., 2018, Rabiee et al., 2023, Ristic-Medic et al., 2020, Ristic-Medic et al., 2021, Rodríguez et al., 2015, Rueda-Galindo et al., 2022, Ryan et al., 2013, San Mauro Martin et al., 2019, Shai et al., 2008, Sulaj et al., 2022, Tagliamonte et al., 2021, Tettamanzi et al., 2021, Tricò et al., 2021, Velázquez-López et al., 2014, Yurtdaş et al., 2022, Zahedi et al., 2021)

	Studi
Record reperiti	8898
Studi inclusi	69

Sintesi degli studi inclusi

Le caratteristiche descrittive dello studio incluso sono riportate in **Tabella 5.3**.

Tabella 5.3. Caratteristiche descrittive degli inclusi.

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Asoudeh	2023	RCT	Iran	Ragazze adolescenti 13-18	70 (35+35)	13-18 anni	100 %	12 settimane	Dieta mediterranea	Raccomandazioni dietetiche verbali	Aggiustato per i valori di base	Indice di massa corporea
Biolato	2019	pre-post	Italia	Pazienti NAFLD non diabetici	20	43 anni	10 %	16 settimane	Dieta mediterranea			Indice di massa corporea
Blancas-Sánchez	2022	RCT	Spagna	Prediabete	29 (gruppo MD=14, CG=15)	10 anni	48 %	20 settimane	Dieta mediterranea	dieta sana standardizzata		Indice di massa corporea
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice glicemico (LGIMD) = 57)	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi	MD	Dieta standard		Indice di massa corporea
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi	LGIMD	Dieta standard		Indice di massa corporea

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
					glicemico (LGIMD) = 57)							
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice glicemico (LGIMD) = 57)	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi		LGID		Indice di massa corporea
Catalán-Lambán	2023	RCT	Spagna	obesità addominale	122 (Gruppo Med Doet = 90 vs Gruppo di cure abituali = 32)	11.25 ± 2.45	62.3%	24 mesi	dieta mediterranea moderatamente ipocalorica	Raccomandazioni pediatriche standard per una dieta sana		Indice di massa corporea
Cattaneo	2023	pre-post	Italia	obesità grave	51	43,7±12,5	60.7%	4 settimane	dieta mediterranea ristretta ed equilibrata			Indice di massa corporea
Cincione	2023	RCT	Italia	Pazienti con PCOS con sovrappeso o obesità	144 (gruppo KD = 73, gruppo MD = 71)	33,5 anni	100	45 giorni	Dieta mediterranea	Dieta chetogenica		Indice di massa corporea
Currenti	2023	pre-post	Italia	Pazienti sovrappeso/obesi con	100 (MD=50, LCD= 50)	63 anni	47 %	16 settimane	Dieta mediterranea	dieta a basso contenuto		Indice di massa corporea

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
				diabete mellito di tipo 2						di carboidrati (LCD)		
Dellis, M. D.	2020	RCT	Grecia	Sovrappeso, obesità, diabete	70 (Med-D = 35, MCR-D = 35)	Med-D= 51,20± 10,42; MCR dieta=48 ,71±10, 97	Med-D= 57, 1% ; Dieta MCR = 48, 6%	2 mesi	Dieta mediterranea ipocalorica standard (Med-D)	dieta ipocalorica di tipo mediterraneo con restrizione mattutina di carboidrati (MCR-D)		Indice di massa corporea
DeLorenzo	2001	pre-post	Italia	donne obese	90	32±4	100 %	2 mesi	al basale moderatamente ipocalorico			Indice di massa corporea
Di Daniele	2012	pre-post	Italia	Obesità con Sindrome Metabolica	59	50 (12.2)	42. 5%	6 mesi	Dieta Mediterranea Italiana (IMD)-baseline			Indice di massa corporea
Elhayany	2010	RCT	Istrae le	Pazienti in sovrappeso con diabete mellito di tipo 2	179 (American Diabetic Association-ADA diet 55) (mediterranea-TM 63 tradizionale) (mediterranea a basso contenuto di carboidrati-LCM 61)	56,3 (6.2)	48 %	12 mesi	TM	ADA		Indice di massa corporea

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Elhayany	2010	RCT	Israele	Pazienti in sovrappeso con diabete mellito di tipo 2	179 (American Diabetic Association-ADA diet 55) (mediterranea-TM 63 tradizionale) (mediterranea a basso contenuto di carboidrati-LCM 61)	56,3 (6.2)	48 %	12 mesi	Minimo comune multiplo	ADA		Indice di massa corporea
Erdem	2022	pre-post	Turchia	Obesità	30 (gruppo MD=15) (VLCKD-SDM=15)	42.1 (13.6)	73.3%	15 gioni	Gruppo MD	VLCKD-SDM		Indice di massa corporea
Esposito	2009	RCT	Italia	Diabete e Sovrappeso	215 Dieta medica = 108, Dieta a basso contenuto di grassi = 107)	52.2 (11.1)	50.55 %	4 anni	Dieta MED	Dieta a basso contenuto di grassi		Indice di massa corporea
Fortin	2018	RCT	Canada	Adulti con diabete di tipo 1 e sindrome metabolica	28 (14 dieta a basso contenuto di grassi+14 dieta MED)	50.9 (10.3)	43 %	6 mesi di intervento e fup a 3 mesi	Dieta MED	Dieta povera di grassi		Indice di massa corporea
George	2022	RCT	Australia	Adulti con NAFLD	42	52,3 ± 12,6 anni	60 %	12 settimane	MEDAS	dieta a basso contenuto di grassi	non segnalato	Indice di massa corporea
Giannini	2014	pre-post	Italia	bambini ipercolesterolemici	36	7.5 (2.3)	50	12 mesi	Dieta mediterranea			Indice di massa corporea

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Giovanni	2013	RCT	Italia	diabete di tipo 2	90 (Med Diet=46+ Mdiet + riso rosso=44)	Med Diet: 53,28 ± 10,41, Mdiet + riso rosso: 54,73 ± 11,40	59 %	24 settimane	Dieta Med	Mediet + riso rosso		Indice di massa corporea
Giovanni	2013	RCT	Italia	dislipidemia	81 (Med Diet=38+ Mdiet + riso rosso=43)	Med Diet: 52,37 ± 9,83, Mdiet + riso rosso: 51,28 ± 9,68	50.1%	24 settimane	Dieta Med	Mediet + riso rosso		Indice di massa corporea
Gioxari	2022	pre-post	Grecia	sovrappeso/obesità	11	37 ± 12 anni	27.3%	13 ± 5 settimane	dieta mediterranea modificata (MedDiet)			Indice di massa corporea
Greco	2014	pre-post	Italia	pazienti con obesità	23	46-61 anni	26,10 %	4 mesi	Dieta ipocalorica mediterranea			Indice di massa corporea
Hermsdorff	2009	pre-post	Spagna	soggetti obesi	41	37 ± 7	58.5%	8 settimane	modello dietetico mediterraneo ipocalorico (MDP)			Indice di massa corporea

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Ismael	2021	pre-post	Portogallo	Persone con diabete T2	9	66 ± 9	33.33 %	12 settimane	Meddiet pre			Indice di massa corporea
Itsiopoulos	2011	RCT	Australia	Persone con diabete T2	27	47-77 anni	40.7%	24 settimane	tradizionale mediterraneo cretese	Dieta abituale		Indice di massa corporea
Katsagoni	2018	RCT	Grecia	Pazienti con NAFLD	42 (gruppo dieta mediterranea=21, gruppo Contro=21)	Gruppo Dieta Mediterranea: 44 (41, 60), Gruppo di controllo : 44 (41,60)	38.1%	6 mesi	Gruppo della dieta mediterranea	Gruppo di controllo		Indice di massa corporea
Maiorino	2016	RCT	Italia	Diabete di tipo 2 di nuova diagnosi	215 (108 dieta Medi + 107 dieta di controllo)	52,4 ± 11,2	50	8,1 anni	Dieta mediterranea	Dieta povera di grassi		Indice di massa corporea
Meslier	2020	RCT	Italia	adulti in sovrappeso/obesi	82 (MedD =43, ConD =39)	43 ± 12	52.5	8 settimane	Indice Italo-Mediterraneo	Dieta abituale		Indice di massa corporea
Monserrat-Mesquida	2022	pre-post	Spagna	Steatosi epatica non alcolica (NAFLD)	67	40-60 anni	Non specificato	6 mesi	Punteggio della dieta mediterranea (17 elementi)	Nessuno	Età, BMI, valori basali, assunzione di farmaci	Indice di massa corporea

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Montemayor	2022	RCT	Spagna	NAFLD con sindrome metabolica	128	40-60 (media ± DS)	Non specificato	6 mesi	MedDiet 17 elementi	Gruppo di controllo con bassa aderenza a MedDiet	Circonferenza vita, pressione arteriosa alta, diabete di tipo 2	Indice di massa corporea
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo ad alta perdita di peso, LWL=12)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Indice di massa corporea
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo a bassa perdita di peso, LWL=15)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Indice di massa corporea
Pisanu	2020	pre-post	Italia	Obesità	23	53 ± 9	87	3 mesi	ipocaloricodieta mediterranea			Indice di massa corporea
Properzi	2018	RCT	Australia	Soggetti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD)	51 (Dieta medica = 26, dieta a basso contenuto di grassi = 25)	52	50	12 settimane	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi		Indice di massa corporea
Properzi	2018	RCT	Australia	Soggetti con steatosi epatica non	51	52	50	nessuno	non segnalato	dieta a basso contenuto di grassi	5.8	Indice di massa corporea

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
				alcolica (NAFLD)								
Quetglas-Llabrés	2023	Coorte	Spagna	NAFLD	67	40-60	Non specificato	12 mesi	Dieta mediterranea	Dieta convenzionale	BMI, trigliceridi, HDL, pressione arteriosa	Indice di massa corporea
Rabbia	2023	RCT	Iran	Donne in sovrappeso/obese	16	34.43 ± 7.22	100	8 settimane	Gruppo MD	Gruppo di controllo		Indice di massa corporea
Ristic-Medic	2020	RCT	Serbia	NAFLD, uomini in sovrappeso	27	27-42 anni	0% (solo uomini)	3 mesi	Dieta mediterranea	Dieta povera di grassi	Età, BMI, % di grasso corporeo circonferenza vita	Indice di massa corporea
Ristic-Medic	2021	RCT	Serbia	Uomini in sovrappeso/obesi con NAFLD	24	34.42	0	3 mesi	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi		Indice di massa corporea
Rodríguez	2015	pre-post	Cile	in premenopausadonne in sovrappeso o obese	47	33 ± 5	100	3 mesi	Dieta di tipo mediterraneo			Indice di massa corporea
Ryan	2013	RCT	Australia	12 adulti con biopsia hanno dimostrato NAFLD	12	55 ± 14 anni	50	6 settimane	Dieta medica basata sulla dieta tradizionale cretese	dieta a basso contenuto di grassi e ad alto	non segnalato	Indice di massa corporea

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
										contenuto di carboidrati		
San Mauro Martino	2019	pre-post	Spagna	Sovrappeso e obesità	102	18-60 anni	51	12 settimane	Dieta mediterranea			Indice di massa corporea
San Mauro Martino	2019	pre-post	Spagna	Sovrappeso e obesità	102	18-60 anni	51	12 settimane	Dieta mediterranea			Indice di massa corporea
Shai	2008	RCT	Israele	Obesità e sindrome metabolica	322 (MedDiet=109, Basso contenuto di grassi=104, Dieta a basso contenuto di carboidrati=109))	40-65 anni	14 %	2 anni	MedDiet modificato (ipocalorico)	A basso contenuto di grassi		Indice di massa corporea
Shai	2008	RCT	Israele	Obesità e sindrome metabolica	322 (MedDiet=109, Basso contenuto di grassi=104, Dieta a basso contenuto di carboidrati=109))	40-65 anni	14 %	2 anni	MedDiet modificato (ipocalorico)	Dieta a basso contenuto di carboidrati		Indice di massa corporea
Sulaj	2022	RCT	Germania	Diabete di tipo 2 con nefropatia diabetica	40 (M-Diet n = 19, FMD n = 21)	50-75 anni	29 %	6 mesi	Dieta mediterranea	Dieta che imita il digiuno		Indice di massa corporea
Tricò	2021	RCT	Italia	Patologicamente obeso, insulino-resistente	32 (Dieta Med = 15, Dieta LC = 17)	25-60 anni	68.8%	4 settimane	Dieta mediterranea	Dieta a basso contenuto di carboidrati		Indice di massa corporea

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Velázquez-López	2014	RCT	Messico	Bambini obesi con componenti MetS	49 (dieta mediterranea n = 24, dieta standard n = 25)	5-11 anni	46 % Donne	16 settimane	Dieta in stile mediterraneo	Dieta standard		Indice di massa corporea
Yurtda	2022	RCT	Turchia	adolescenti con steatosi epatica non alcolica	44 (MD = 22, LFD = 22)	13,5 ± 2,19	40.9	12 settimane	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi	non segnalato	Indice di massa corporea
Zahedi	2021	RCT	Iran	Diabete di tipo 2	228 (gruppo di intervento = 105, gruppo di controllo = 123)	40-60	77.2%	6 mesi	Med-DQI/Gruppo di intervento educativo mediterraneo	Dieta standard per il diabete		Indice di massa corporea
Asoudeh	2023	RCT	Iran	Ragazze adolescenti 13-18	70 (35+35)	13-18 anni	100 %	12 settimane	Dieta medica	Raccomandazioni dietetiche verbali	Aggiustato per i valori di base	Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Asoudeh	2023	RCT	Iran	Ragazze adolescenti 13-18	70 (35+35)	13-18 anni	100 %	12 settimane	Dieta medica	Raccomandazioni dietetiche verbali	Aggiustato per i valori di base	Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Asoudeh	2023	RCT	Iran	Ragazze adolescenti 13-18	70 (35+35)	13-18 anni	100 %	12 settimane	Dieta medica	Raccomandazioni dietetiche verbali	Aggiustato per i valori di base	Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Athyros	2011	RCT	Grecia	pazienti ipercolesterolemici	100 (50+50)	55,1 ± 4,1 anni	49 %	4 mesi	Dieta Med	Placebo	Nessuno	Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Athyros	2011	RCT	Grecia	pazienti ipercolesterolemici	100 (50+50)	55,1 ± 4,1 anni	49 %	4 mesi	Dieta Med	Placebo	Nessuno	Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Athyros	2011	RCT	Grecia	pazienti ipercolesterolemici	100 (50+50)	55,1 ± 4,1 anni	49 %	4 mesi	Dieta Med	Placebo	Nessuno	Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Athyros	2011	RCT	Grecia	pazienti ipercolesterolemici	100 (50+50)	55,1 ± 4,1 anni	49 %	4 mesi	Dieta Med	Placebo	Nessuno	Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Bajerska	2018	RCT	Polonia	Obesità centrale post menopausa	144(Gruppo CED = 72, Gruppo MED = 72)	60,5	100 %	16 settimane	Dieta medica	Dieta dell'Europa centrale (CED)		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Bajerska	2018	RCT	Polonia	Obesità centrale post menopausa	144(Gruppo CED = 72, Gruppo MED = 72)	60,5	100 %	16 settimane	Dieta medica	Dieta dell'Europa centrale (CED)		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Bajerska	2018	RCT	Polonia	Obesità centrale post menopausa	144(Gruppo CED = 72, Gruppo MED = 72)	60,5	100 %	16 settimane	Dieta medica	Dieta dell'Europa centrale (CED)		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Bajerska	2018	RCT	Polonia	Obesità centrale post menopausa	144(Gruppo CED = 72, Gruppo MED = 72)	60,5	100 %	16 settimane	Dieta medica	Dieta dell'Europa centrale (CED)		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Ben-Yacov	2021	RCT	Israele	Prediabete	225 (dieta MED = 112, dieta postprandiale mirata -PPT = 113)	50 ± 7	58.6%	6 mesi	Dieta MED	Dieta PPT		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Ben-Yacov	2021	RCT	Israele	Prediabete	225 (dieta MED = 112, dieta postprandiale mirata -PPT = 113)	50 ± 7	58.6%	6 mesi	Dieta MED	Dieta PPT		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Ben-Yacov	2021	RCT	Israele	Prediabete	225 (dieta MED = 112, dieta postprandiale mirata -PPT = 113)	50 ± 7	58.6%	6 mesi	Dieta MED	Dieta PPT		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Biolato	2019	pre-post	Italia	Pazienti NAFLD non diabetici	20	43 anni	10 %	16 settimane	Dieta mediterranea			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Biolato	2019	pre-post	Italia	Pazienti NAFLD non diabetici	20	43 anni	10 %	16 settimane	Dieta mediterranea			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Biolato	2019	pre-post	Italia	Pazienti NAFLD non diabetici	20	43 anni	10 %	16 settimane	Dieta mediterranea			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Biolato	2019	pre-post	Italia	Pazienti NAFLD non diabetici	20	43 anni	10 %	16 settimane	Dieta mediterranea			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Bos	2010	RCT	Paesi Bassi	lieve obesità addominale	57 (dieta ad alto contenuto di SFA = 19, dieta ad alto contenuto di MUFA = 18, dieta mediterranea = 20)	40-65 anni	42.1%	8 settimane	Mediterraneo	SFA elevato		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Bos	2010	RCT	Paesi Bassi	lieve obesità addominale	57 (dieta ad alto contenuto di SFA = 19, dieta ad alto contenuto di MUFA = 18, dieta mediterranea = 20)	40-65 anni	42.1%	8 settimane	Mediterraneo	Alto MUFA		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Bos	2010	RCT	Paesi Bassi	lieve obesità	57 (dieta ad alto contenuto di SFA = 19, dieta ad alto	40-65 anni	42.1%	8 settimane	Mediterraneo	SFA elevato		Colesterolemia (totale e frazionata

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
				addominale	contenuto di MUFA = 18, dieta mediterranea = 20)							inclusi i trigliceridi)
Bos	2010	RCT	Paesi Bassi	lieve obesità addominale	57 (dieta ad alto contenuto di SFA = 19, dieta ad alto contenuto di MUFA = 18, dieta mediterranea = 20)	40-65 anni	42.1%	8 settimane	Mediterraneo	Alto MUFA		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Bos	2010	RCT	Paesi Bassi	lieve obesità addominale	57 (dieta ad alto contenuto di SFA = 19, dieta ad alto contenuto di MUFA = 18, dieta mediterranea = 20)	40-65 anni	42.1%	8 settimane	Mediterraneo	SFA elevato		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Bos	2010	RCT	Paesi Bassi	lieve obesità addominale	57 (dieta ad alto contenuto di SFA = 19, dieta ad alto contenuto di MUFA = 18, dieta mediterranea = 20)	40-65 anni	42.1%	8 settimane	Mediterraneo	Alto MUFA		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Bos	2010	RCT	Paesi Bassi	lieve obesità addominale	57 (dieta ad alto contenuto di SFA = 19, dieta ad alto contenuto di MUFA = 18, dieta mediterranea = 20)	40-65 anni	42.1%	8 settimane	Mediterraneo	SFA elevato		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Bos	2010	RCT	Paesi Bassi	lieve obesità	57 (dieta ad alto contenuto di SFA = 19, dieta ad alto	40-65 anni	42.1%	8 settimane	Mediterraneo	Alto MUFA		Colesterolemia (totale e frazionata

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
				addominale	contenuto di MUFA = 18, dieta mediterranea = 20)							inclusi i trigliceridi)
Buscemi	2009	RCT	Italia	sovrappeso-obeso	20 (dieta Atkins = 10, dieta Med = 10)	30-50 anni	100 %	2 mesi	ipocaloricodieta mediterranea	dieta a bassissimo contenuto di carboidrati (dieta Atkins)		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Buscemi	2009	RCT	Italia	sovrappeso-obeso	20 (dieta Atkins = 10, dieta Med = 10)	30-50 anni	100 %	2 mesi	ipocaloricodieta mediterranea	dieta a bassissimo contenuto di carboidrati (dieta Atkins)		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Buscemi	2009	RCT	Italia	sovrappeso-obeso	20 (dieta Atkins = 10, dieta Med = 10)	30-50 anni	100 %	2 mesi	ipocaloricodieta mediterranea	dieta a bassissimo contenuto di carboidrati (dieta Atkins)		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Buscemi	2009	RCT	Italia	sovrappeso-obeso	20 (dieta Atkins = 10, dieta Med = 10)	30-50 anni	100 %	2 mesi	ipocaloricodieta mediterranea	dieta a bassissimo contenuto di carboidrati		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
										(dieta Atkins)		
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice glicemico (LGIMD) = 57)	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi	MD	controL gruppo		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice glicemico (LGIMD) = 57)	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi	LGIMD	controL gruppo		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi		LGID		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
					glicemico (LGIMD) = 57)							
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice glicemico (LGIMD) = 57)	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi	MD	controL gruppo		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice glicemico (LGIMD) = 57)	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi	LGIMD	controL gruppo		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi		LGID		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
					glicemico (LGIMD) = 57)							
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice glicemico (LGIMD) = 57)	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi	MD	controL gruppo		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice glicemico (LGIMD) = 57)	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi	LGIMD	controL gruppo		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi		LGID		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
					glicemico (LGIMD) = 57)							
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice glicemico (LGIMD) = 57)	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi	MD	controL gruppo		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice glicemico (LGIMD) = 57)	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi	LGIMD	controL gruppo		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi		LGID		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
					glicemico (LGIMD) = 57)							
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice glicemico (LGIMD) = 57)	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi	MD	controL gruppo		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice glicemico (LGIMD) = 57)	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi	LGIMD	controL gruppo		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi		LGID		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	**Anno**	**Tipo studio**	**Paese**	**Condizione**	**Numerosità del campione**	**Età media**	**% femmine**	**Follow-up**	**Scala per la valutazione della DM**	**Dieta di controllo**	**Numero di variabili di aggiustamento**	**Esiti al follow-up**
					glicemico (LGIMD) = 57)							
Catalán-Lambán	2023	RCT	Spagna	obesità addominale	122 (Gruppo Med Doet = 90 vs Gruppo di cure abituali = 32)	11.25 ± 2.45	62.3%	24 mesi	dieta mediterranea moderatamente ipocalorica	Raccomandazioni pediatriche standard per una dieta sana		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Catalán-Lambán	2023	RCT	Spagna	obesità addominale	122 (Gruppo Med Doet = 90 vs Gruppo di cure abituali = 32)	11.25 ± 2.45	62.3%	24 mesi	dieta mediterranea moderatamente ipocalorica	Raccomandazioni pediatriche standard per una dieta sana		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Cattaneo	2023	pre-post	Italia	obesità grave	51	43,7±12,5	60.7%	4 settimane	dieta mediterranea ristretta ed equilibrata			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Cattaneo	2023	pre-post	Italia	obesità grave	51	43,7±12,5	60.7%	4 settimane	dieta mediterranea ristretta ed equilibrata			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Cattaneo	2023	pre-post	Italia	obesità grave	51	43,7±12,5	60.7%	4 settimane	dieta mediterranea ristretta ed equilibrata			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Cattaneo	2023	pre-post	Italia	obesità grave	51	43,7±12,5	60.7%	4 settimane	dieta mediterranea ristretta ed equilibrata			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Currenti	2023	pre-post	Italia	Pazienti sovrappeso/obesi con diabete mellito di tipo 2	100 (MD=50, LCD=50)	63 anni	47%	16 settimane	Dieta mediterranea	dieta a basso contenuto di carboidrati (LCD)		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Currenti	2023	pre-post	Italia	Pazienti sovrappeso/obesi con diabete mellito di tipo 2	100 (MD=50, LCD=50)	63 anni	47%	16 settimane	Dieta mediterranea	dieta a basso contenuto di carboidrati (LCD)		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Currenti	2023	pre-post	Italia	Pazienti sovrappeso/obesi con diabete mellito di tipo 2	100 (MD=50, LCD=50)	63 anni	47%	16 settimane	Dieta mediterranea	dieta a basso contenuto di carboidrati (LCD)		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Currenti	2023	pre-post	Italia	Pazienti sovrappeso/obesi con diabete mellito di tipo 2	100 (MD=50, LCD=50)	63 anni	47%	16 settimane	Dieta mediterranea	dieta a basso contenuto di carboidrati (LCD)		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Dellis, M. D.	2020	RCT	Grecia	Sovrappeso, obesità, diabete	70 (Med-D = 35, MCR-D = 35)	Med-D= 51,20± 10,42; MCR dieta=48 ,71±10, 97	Med-D= 57, 1% ; Dieta MCR = 48, 6%	2 mesi	Dieta mediterranea ipocalorica standard (Med-D)	dieta ipocalorica di tipo mediterraneo con restrizione mattutina di carboidrati (MCR-D)		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Dellis, M. D.	2020	RCT	Grecia	Sovrappeso, obesità, diabete	70 (Med-D = 35, MCR-D = 35)	Med-D= 51,20± 10,42; MCR dieta=48 ,71±10, 97	Med-D= 57, 1% ; Dieta MCR = 48, 6%	2 mesi	Dieta mediterranea ipocalorica standard (Med-D)	dieta ipocalorica di tipo mediterraneo con restrizione mattutina di carboidrati (MCR-D)		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Dellis, M. D.	2020	RCT	Grecia	Sovrappeso, obesità, diabete	70 (Med-D = 35, MCR-D = 35)	Med-D= 51,20± 10,42; MCR dieta=48 ,71±10, 97	Med-D= 57, 1% ; Dieta MC	2 mesi	Dieta mediterranea ipocalorica standard (Med-D)	dieta ipocalorica di tipo mediterraneo con restrizione mattutina di		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
							R = 48, 6%			carboidrati (MCR-D)		
Dellis, M. D.	2020	RCT	Grecia	Sovrappeso, obesità, diabete	70 (Med-D = 35, MCR-D = 35)	Med-D= 51,20± 10,42; MCR dieta=48 ,71±10, 97	Med-D= 57, 1% ; Dieta MCR = 48, 6%	2 mesi	Dieta mediterranea ipocalorica standard (Med-D)	dieta ipocalorica di tipo mediterraneo con restrizione mattutina di carboidrati (MCR-D)		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
DeLorenzo	2001	pre-post	Italia	donne obese	90	32±4	100 %	2 mesi	riferimento			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
DeLorenzo	2001	pre-post	Italia	donne obese	90	32±4	100 %	2 mesi	riferimento			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
DeLorenzo	2001	pre-post	Italia	donne obese	90	32±4	100 %	2 mesi	riferimento			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
DeLorenzo	2001	pre-post	Italia	donne obese	90	32±4	100 %	2 mesi	riferimento			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Di Daniele	2012	pre-post	Italia	Obesità con Sindrome Metabolica	59	50 (12.2)	42.5%	6 mesi	Dieta Mediterranea Italiana (IMD)-baseline			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Di Daniele	2012	pre-post	Italia	Obesità con Sindrome Metabolica	59	50 (12.2)	42.5%	6 mesi	Dieta Mediterranea Italiana (IMD)-baseline			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Di Daniele	2012	pre-post	Italia	Obesità con Sindrome Metabolica	59	50 (12.2)	42.5%	6 mesi	Dieta Mediterranea Italiana (IMD)-baseline			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Di Daniele	2012	pre-post	Italia	Obesità con Sindrome Metabolica	59	50 (12.2)	42.5%	6 mesi	Dieta Mediterranea Italiana (IMD)-baseline			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Elhayany	2010	RCT	Istraele	Pazienti in sovrappeso con diabete	179 (American Diabetic Association-ADA diet 55) (mediterranea-TM	56,3 (6.2)	48 %	12 mesi	TM	ADA		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
				mellito di tipo 2	63 tradizionale) (mediterranea a basso contenuto di carboidrati-LCM 61)							
Elhayany	2010	RCT	Israele	Pazienti in sovrappeso con diabete mellito di tipo 2	179 (American Diabetic Association-ADA diet 55) (mediterranea-TM 63 tradizionale) (mediterranea a basso contenuto di carboidrati-LCM 61)	56,3 (6.2)	48 %	12 mesi	Minimo comune multiplo	ADA		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Elhayany	2010	RCT	Israele	Pazienti in sovrappeso con diabete mellito di tipo 2	179 (American Diabetic Association-ADA diet 55) (mediterranea-TM 63 tradizionale) (mediterranea a basso contenuto di carboidrati-LCM 61)	56,3 (6.2)	48 %	12 mesi	TM	ADA		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Elhayany	2010	RCT	Israele	Pazienti in sovrappeso con diabete mellito di tipo 2	179 (American Diabetic Association-ADA diet 55) (mediterranea-TM 63 tradizionale) (mediterranea a	56,3 (6.2)	48 %	12 mesi	Minimo comune multiplo	ADA		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
					basso contenuto di carboidrati-LCM 61)							
Elhayany	2010	RCT	Israele	Pazienti in sovrappeso con diabete mellito di tipo 2	179 (American Diabetic Association-ADA diet 55) (mediterranea-TM 63 tradizionale) (mediterranea a basso contenuto di carboidrati-LCM 61)	56,3 (6.2)	48 %	12 mesi	TM	ADA		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Elhayany	2010	RCT	Israele	Pazienti in sovrappeso con diabete mellito di tipo 2	179 (American Diabetic Association-ADA diet 55) (mediterranea-TM 63 tradizionale) (mediterranea a basso contenuto di carboidrati-LCM 61)	56,3 (6.2)	48 %	12 mesi	Minimo comune multiplo	ADA		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Elhayany	2010	RCT	Israele	Pazienti in sovrappeso con diabete mellito di tipo 2	179 (American Diabetic Association-ADA diet 55) (mediterranea-TM 63 tradizionale) (mediterranea a basso contenuto di carboidrati-LCM 61)	56,3 (6.2)	48 %	12 mesi	TM	ADA		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Elhayany	2010	RCT	Istraele	Pazienti in sovrappeso con diabete mellito di tipo 2	179 (American Diabetic Association-ADA diet 55) (mediterranea-TM 63 tradizionale) (mediterranea a basso contenuto di carboidrati-LCM 61)	56,3 (6.2)	48 %	12 mesi	Minimo comune multiplo	ADA		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Erdem	2022	pre-post	Turchia	Obesità	30 (gruppo MD=15) (VLCKD-SDM=15)	42.1 (13.6)	73.3%	15 gioni	Gruppo MD	VLCKD-SDM		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Erdem	2022	pre-post	Turchia	Obesità	30 (gruppo MD=15) (VLCKD-SDM=15)	42.1 (13.6)	73.3%	15 gioni	Gruppo MD	VLCKD-SDM		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Erdem	2022	pre-post	Turchia	Obesità	30 (gruppo MD=15) (VLCKD-SDM=15)	42.1 (13.6)	73.3%	15 gioni	Gruppo MD	VLCKD-SDM		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Erdem	2022	pre-post	Turchia	Obesità	30 (gruppo MD=15) (VLCKD-SDM=15)	42.1 (13.6)	73.3%	15 gioni	Gruppo MD	VLCKD-SDM		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Esposito	2009	RCT	Italia	Diabete e Sovrappeso	215 Dieta medica = 108, Dieta a basso contenuto di grassi = 107)	52.2 (11.1)	50.55 %	4 anni	Dieta MED	Dieta a basso contenuto di grassi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Esposito	2014	RCT	Italia	pazienti con diabete mellito di tipo 2	215 (LCMD = 108), (LFT= 107)	LCMD= 52.4 (sd 11.2), LFD= 51.9 (sd 10.7)	50,5 (LCMD = 50 %, LFD =51,4%)	6 anni	a basso contenuto di carboidratiDieta mediterranea (LCMD	Dieta a basso contenuto di grassi (LFD)		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Esposito	2009	RCT	Italia	Diabete e Sovrappeso	215 Dieta medica = 108, Dieta a basso contenuto di grassi = 107)	52.2 (11.1)	50.55 %	4 anni	Dieta MED	Dieta a basso contenuto di grassi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Esposito	2014	RCT	Italia	pazienti con diabete mellito di tipo 2	215 (LCMD = 108), (LFT= 107)	LCMD= 52.4 (sd 11.2), LFD= 51.9 (sd 10.7)	50,5 (LCMD = 50 %, LFD =51	6 anni	a basso contenuto di carboidratiDieta mediterranea (LCMD	Dieta a basso contenuto di grassi (LFD)		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
							,4%)					
Esposito	2009	RCT	Italia	Diabete e Sovrappeso	215 Dieta medica = 108, Dieta a basso contenuto di grassi = 107)	52.2 (11.1)	50.55 %	4 anni	Dieta MED	Dieta a basso contenuto di grassi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Esposito	2014	RCT	Italia	pazienti con diabete mellito di tipo 2	215 (LCMD = 108), (LFT= 107)	LCMD= 52.4 (sd 11.2), LFD= 51.9 (sd 10.7)	50,5 (LCMD = 50 %, LFD =51 ,4%)	6 anni	a basso contenuto di carboidratiDieta mediterranea (LCMD	Dieta a basso contenuto di grassi (LFD)		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Fateh	2023	RCT	Iraq	NAFLD	135 (gruppo di controllo = 45, succo di barbabietola più dieta mediterranea (BJ + MeD) = 45, dieta mediterranea (MeD)=45)	BJ+MeD = 44,49±15,73; Controllo=44.04 ±13.2; MeD=47 ,31±15, 75	49.6%	12 settimane	BJ + MeD	controllo		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Fateh	2023	RCT	Iraq	NAFLD	135 (gruppo di controllo = 45,	BJ+MeD =	49.6%	12 settimane	Med	controllo		Colesterolemia (totale e

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
					succo di barbabietola più dieta mediterranea (BJ + MeD) = 45, dieta mediterranea (MeD)=45)	44,49±15,73; Controllo=44.04±13.2; MeD=47,31±15,75						frazionata inclusi i trigliceridi)
Fateh	2023	RCT	Iraq	NAFLD	135 (gruppo di controllo = 45, succo di barbabietola più dieta mediterranea (BJ + MeD) = 45, dieta mediterranea (MeD)=45)	BJ+MeD = 44,49±15,73; Controllo=44.04±13.2; MeD=47,31±15,75	49.6%	12 settimane	BJ + MeD	controllo		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Fateh	2023	RCT	Iraq	NAFLD	135 (gruppo di controllo = 45, succo di barbabietola più dieta mediterranea (BJ + MeD) = 45, dieta mediterranea (MeD)=45)	BJ+MeD = 44,49±15,73; Controllo=44.04±13.2; MeD=47,31±15,75	49.6%	12 settimane	Med	controllo		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Fateh	2023	RCT	Iraq	NAFLD	135 (gruppo di controllo = 45,	BJ+MeD =	49.6%	12 settimane	BJ + MeD	controllo		Colesterolemia (totale e

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
					succo di barbabietola più dieta mediterranea (BJ + MeD) = 45, dieta mediterranea (MeD)=45)	44,49±15,73; Controllo=44.04±13.2; MeD=47,31±15,75						frazionata inclusi i trigliceridi)
Fateh	2023	RCT	Iraq	NAFLD	135 (gruppo di controllo = 45, succo di barbabietola più dieta mediterranea (BJ + MeD) = 45, dieta mediterranea (MeD)=45)	BJ+MeD = 44,49±15,73; Controllo=44.04±13.2; MeD=47,31±15,75	49.6%	12 settimane	Med	controllo		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Fateh	2023	RCT	Iraq	NAFLD	135 (gruppo di controllo = 45, succo di barbabietola più dieta mediterranea (BJ + MeD) = 45, dieta mediterranea (MeD)=45)	BJ+MeD = 44,49±15,73; Controllo=44.04±13.2; MeD=47,31±15,75	49.6%	12 settimane	BJ + MeD	controllo		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Fateh	2023	RCT	Iraq	NAFLD	135 (gruppo di controllo = 45,	BJ+MeD =	49.6%	12 settimane	Med	controllo		Colesterolemia (totale e

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
					succo di barbabietola più dieta mediterranea (BJ + MeD) = 45, dieta mediterranea (MeD)=45)	44,49±15,73; Controllo=44.04 ±13.2; MeD=47,31±15,75						frazionata inclusi i trigliceridi)
Fortin	2018	RCT	Canada	Adulti con diabete di tipo 1 e sindrome metabolica	28 (14 dieta a basso contenuto di grassi+14 dieta MED)	50.9 (10.3)	43 %	6 mesi	Dieta MED	Dieta povera di grassi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Fortin	2018	RCT	Canada	Adulti con diabete di tipo 1 e sindrome metabolica	28 (14 dieta a basso contenuto di grassi+14 dieta MED)	50.9 (10.3)	43 %	6 mesi	Dieta MED	Dieta povera di grassi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Fortin	2018	RCT	Canada	Adulti con diabete di tipo 1 e sindrome metabolica	28 (14 dieta a basso contenuto di grassi+14 dieta MED)	50.9 (10.3)	43 %	6 mesi	Dieta MED	Dieta povera di grassi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Fortin	2018	RCT	Canada	Adulti con diabete di tipo 1 e sindrome metabolica	28 (14 dieta a basso contenuto di grassi+14 dieta MED)	50.9 (10.3)	43 %	6 mesi	Dieta MED	Dieta povera di grassi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Fuentes	2001	RCT	USA	uomini ipercolesterolemici	22 (dieta NCEP-1 = 10; MedDiet 12)	40,5±14,7	0	28 giorni	MedDiet	Dieta a base di grassi saturi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Fuentes	2001	RCT	USA	uomini ipercolesterolemici	22 (dieta NCEP-1 = 10; MedDiet 12)	40,5±14,7	0	28 giorni	Dieta NCEP-1	Dieta a base di grassi saturi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Fuentes	2001	RCT	USA	uomini ipercolesterolemici	22 (dieta NCEP-1 = 10; MedDiet 12)	40,5±14,7	0	28 giorni	MedDiet	Dieta a base di grassi saturi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Fuentes	2001	RCT	USA	uomini ipercolesterolemici	22 (dieta NCEP-1 = 10; MedDiet 12)	40,5±14,7	0	28 giorni	Dieta NCEP-1	Dieta a base di grassi saturi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Fuentes	2001	RCT	USA	uomini ipercolesterolemici	22 (dieta a base di grassi saturi e randomizzazione a dieta NCEP-1=10 o MedDiet 12)	40,5±14,7	0	28 giorni dieta a base di grassi saturi+28 giorni dieta NCEP-1 o Med Diet	MedDiet	Dieta a base di grassi saturi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Fuentes	2001	RCT	USA	uomini ipercolesterolemici	22 (dieta a base di grassi saturi e randomizzazione a dieta NCEP-1=10 o MedDiet 12)	40,5±14,7	0	28 giorni dieta a base di grassi saturi+28 giorni dieta NCEP-1 o Med Diet	Dieta NCEP-1	Dieta a base di grassi saturi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Fuentes	2001	RCT	USA	uomini ipercolesterolemici	22 (dieta NCEP-1 = 10; MedDiet 12)	40,5±14,7	0	28 giorni	MedDiet	Dieta a base di grassi saturi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Fuentes	2001	RCT	USA	uomini ipercolesterolemici	22 (dieta NCEP-1 = 10; MedDiet 12)	40,5±14,7	0	28 giorni	Dieta NCEP-1	Dieta a base di grassi saturi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
George	2022	RCT	Australia	Adulti con NAFLD	42	52,3 ± 12,6 anni	60 %	12 settimane	MEDAS	dieta a basso contenuto di grassi	non segnalato	Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
George	2022	RCT	Australia	Adulti con NAFLD	42	52,3 ± 12,6 anni	60 %	12 settimane	MEDAS	dieta a basso contenuto di grassi	non segnalato	Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
George	2022	RCT	Australia	Adulti con NAFLD	42	52,3 ± 12,6 anni	60 %	12 settimane	MEDAS	dieta a basso contenuto di grassi	non segnalato	Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
George	2022	RCT	Australia	Adulti con NAFLD	42	52,3 ± 12,6 anni	60 %	12 settimane	MEDAS	dieta a basso contenuto di grassi	non segnalato	Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Giannini	2014	pre-post	Italia	bambini ipercolesterolemici	36	7.5 (2.3)	50	12 mesi	Dieta mediterranea			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Giannini	2014	pre-post	Italia	bambini ipercolesterolemici	36	7.5 (2.3)	50	12 mesi	Dieta mediterranea			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Giannini	2014	pre-post	Italia	bambini ipercolesterolemici	36	7.5 (2.3)	50	12 mesi	Dieta mediterranea			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Giannini	2014	pre-post	Italia	bambini ipercolesterolemici	36	7.5 (2.3)	50	12 mesi	Dieta mediterranea			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Giovanni	2013	RCT	Italia	diabete di tipo 2	90 (Med Diet=46+ Mdiet + riso rosso=44)	Med Diet: 53,28 ± 10,41, Mdiet + riso rosso: 54,73 ± 11,40	59 %	24 settimane	Dieta Med	Mediet + riso rosso		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Giovanni	2013	RCT	Italia	dislipidemia	81 (Med Diet=38+ Mdiet + riso rosso=43)	Med Diet: 52,37 ± 9,83, Mdiet + riso rosso: 51,28 ± 9,68	50. 1%	24 settimane	Dieta Med	Mediet + riso rosso		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Giovanni	2013	RCT	Italia	diabete di tipo 2	90 (Med Diet=46+ Mdiet + riso rosso=44)	Med Diet: 53,28 ± 10,41, Mdiet + riso rosso: 54,73 ± 11,40	59 %	24 settimane	Dieta Med	Mediet + riso rosso		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Giovanni	2013	RCT	Italia	dislipidemia	81 (Med Diet=38+ Mdiet + riso rosso=43)	Med Diet: 52,37 ±	50. 1%	24 settimane	Dieta Med	Mediet + riso rosso		Colesterolemia (totale e frazionata

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
						9,83, Mdiet + riso rosso: 51,28 ± 9,68						inclusi i trigliceridi)
Giovanni	2013	RCT	Italia	diabete di tipo 2	90 (Med Diet=46+ Mdiet + riso rosso=44)	Med Diet: 53,28 ± 10,41, Mdiet + riso rosso: 54,73 ± 11,40	59 %	24 settimane	Dieta Med	Mediet + riso rosso		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Giovanni	2013	RCT	Italia	dislipidemia	81 (Med Diet=38+ Mdiet + riso rosso=43)	Med Diet: 52,37 ± 9,83, Mdiet + riso rosso: 51,28 ± 9,68	50. 1%	24 settimane	Dieta Med	Mediet + riso rosso		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Giovanni	2013	RCT	Italia	diabete di tipo 2	90 (Med Diet=46+ Mdiet + riso rosso=44)	Med Diet: 53,28 ± 10,41, Mdiet + riso	59 %	24 settimane	Dieta Med	Mediet + riso rosso		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	**Anno**	**Tipo studio**	**Paese**	**Condizione**	**Numerosità del campione**	**Età media**	**% femmine**	**Follow-up**	**Scala per la valutazione della DM**	**Dieta di controllo**	**Numero di variabili di aggiustamento**	**Esiti al follow-up**
						rosso: 54,73 ± 11,40						
Giovanni	2013	RCT	Italia	dislipidemia	81 (Med Diet=38+ Mdiet + riso rosso=43)	Med Diet: 52,37 ± 9,83, Mdiet + riso rosso: 51,28 ± 9,68	50.1%	24 settimane	Dieta Med	Mediet + riso rosso		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Gioxari	2022	pre-post	Grecia	sovrappeso/obesità	11	37 ± 12 anni	27.3%	13 ± 5 settimane	dieta mediterranea modificata (MedDiet)			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Gioxari	2022	pre-post	Grecia	sovrappeso/obesità	11	37 ± 12 anni	27.3%	13 ± 5 settimane	dieta mediterranea modificata (MedDiet)			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Gioxari	2022	pre-post	Grecia	sovrappeso/obesità	11	37 ± 12 anni	27.3%	13 ± 5 settimane	dieta mediterranea modificata (MedDiet)			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Gómez-Marín	2018	RCT	Spagna	pazienti con CHD e T2D	241 (Dieta a basso contenuto di	20-75 anni	Non spe	3 anni	MedDiet	Dieta povera di grassi		Colesterolemia (totale e frazionata

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
					grassi=130, MedDiet= 111)		cificato					inclusi i trigliceridi)
Gómez-Marín	2018	RCT	Spagna	pazienti con CHD e T2D	241 (Dieta a basso contenuto di grassi=130, MedDiet= 111)	20-75 anni	Non specificato	3 anni	MedDiet	Dieta povera di grassi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Greco	2014	pre-post	Italia	pazienti con obesità	23	46-61 anni	26,10 %	4 mesi	Dieta ipocalorica mediterranea			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Greco	2014	pre-post	Italia	pazienti con obesità	23	46-61 anni	26,10 %	4 mesi	Dieta ipocalorica mediterranea			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Greco	2014	pre-post	Italia	pazienti con obesità	23	46-61 anni	26,10 %	4 mesi	Dieta ipocalorica mediterranea			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Greco	2014	pre-post	Italia	pazienti con obesità	23	46-61 anni	26,10 %	4 mesi	Dieta ipocalorica mediterranea			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Hermsdorff	2009	pre-post	Spagna	soggetti obesi	41	37 ± 7	58.5%	8 settimane	modello dietetico mediterraneo			Colesterolemia (totale e frazionata

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
									ipocalorico (MDP)			inclusi i trigliceridi)
Hermsdorff	2009	pre-post	Spagna	soggetti obesi	41	37 ± 7	58.5%	8 settimane	modello dietetico mediterraneo ipocalorico (MDP)			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Hermsdorff	2009	pre-post	Spagna	soggetti obesi	41	37 ± 7	58.5%	8 settimane	modello dietetico mediterraneo ipocalorico (MDP)			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Hermsdorff	2009	pre-post	Spagna	soggetti obesi	41	37 ± 7	58.5%	8 settimane	modello dietetico mediterraneo ipocalorico (MDP)			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Hermsdorff	2009	pre-post	Spagna	soggetti obesi	41	37 ± 7	58.5%	8 settimane	modello dietetico mediterraneo ipocalorico (MDP)			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Innocenti	2019	pre-post	Italia	ipercolesteremici, adulti in sovrappeso	45	49 ± 7,4	53.3%	16 settimane	Dieta mediterranea			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Innocenti	2019	pre-post	Italia	ipercolesteremici, adulti in	45	49 ± 7,4	53.3%	16 settimane	Dieta mediterranea			Colesterolemia (totale e frazionata

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
				sovrappeso								inclusi i trigliceridi)
Innocenti	2019	pre-post	Italia	ipercolesteremici, adulti in sovrappeso	45	49 ± 7,4	53.3%	16 settimane	Dieta mediterranea			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Innocenti	2019	pre-post	Italia	ipercolesteremici, adulti in sovrappeso	45	49 ± 7,4	53.3%	16 settimane	Dieta mediterranea			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Innocenti	2019	pre-post	Italia	ipercolesteremici, adulti in sovrappeso	45	49 ± 7,4	53.3%	16 settimane	Dieta mediterranea			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Innocenti	2019	pre-post	Italia	ipercolesteremici, adulti in sovrappeso	45	49 ± 7,4	53.3%	16 settimane	Dieta mediterranea			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Ismael	2021	pre-post	Portogallo	Persone con diabete T2	9	66 ± 9	33.33%	12 settimane	Meddiet pre			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Ismael	2021	pre-post	Portogallo	Persone con diabete T2	9	66 ± 9	33.33%	12 settimane	Meddiet pre			Colesterolemia (totale e frazionata

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
												inclusi i trigliceridi)
Ismael	2021	pre-post	Portogallo	Persone con diabete T2	9	66 ± 9	33.33 %	12 settimane	Meddiet pre			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Ismael	2021	pre-post	Portogallo	Persone con diabete T2	9	66 ± 9	33.33 %	12 settimane	Meddiet pre			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Ismael	2021	pre-post	Portogallo	Persone con diabete T2	9	66 ± 9	33.33 %	12 settimane	Meddiet pre			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Itsiopoulos	2011	RCT	Australia	Persone con diabete T2	27	47-77 anni	40.7%	24 settimane	tradizionale mediterraneo cretese	Dieta abituale		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Itsiopoulos	2011	RCT	Australia	Persone con diabete T2	27	47-77 anni	40.7%	24 settimane	tradizionale mediterraneo cretese	Dieta abituale		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Itsiopoulos	2011	RCT	Australia	Persone con diabete T2	27	47-77 anni	40.7%	24 settimane	tradizionale mediterraneo cretese	Dieta abituale		Colesterolemia (totale e frazionata

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
												inclusi i trigliceridi)
Itsiopoulos	2011	RCT	Australia	Persone con diabete T2	27	47-77 anni	40.7%	24 settimane	tradizionale mediterraneo cretese	Dieta abituale		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Katsagoni	2018	RCT	Grecia	Pazienti con NAFLD	42 (gruppo dieta mediterranea=21, gruppo Contro=21)	Gruppo Dieta Mediterranea: 44 (41, 60), Gruppo di controllo: 44 (41,60)	38.1%	6 mesi	Gruppo della dieta mediterranea	Gruppo di controllo		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Katsagoni	2018	RCT	Grecia	Pazienti con NAFLD	42 (gruppo dieta mediterranea=21, gruppo Contro=21)	Gruppo Dieta Mediterranea: 44 (41, 60), Gruppo di controllo: 44 (41,60)	38.1%	6 mesi	Gruppo della dieta mediterranea	Gruppo di controllo		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Katsagoni	2018	RCT	Grecia	Pazienti con NAFLD	42 (gruppo dieta mediterranea=21, gruppo Contro=21)	Gruppo Dieta Mediterranea: 44 (41, 60), Gruppo di controllo: 44 (41,60)	38.1%	6 mesi	Gruppo della dieta mediterranea	Gruppo di controllo		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Meslier	2020	RCT	Italia	adulti in sovrappeso/obesi	82 (MedD =43, ConD =39)	43 ± 12	52.5	8 settimane	Indice Italo-Mediterraneo	Dieta abituale		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Meslier	2020	RCT	Italia	adulti in sovrappeso/obesi	82 (MedD =43, ConD =39)	43 ± 12	52.5	8 settimane	Indice Italo-Mediterraneo	Dieta abituale		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Meslier	2020	RCT	Italia	adulti in sovrappeso/obesi	82 (MedD =43, ConD =39)	43 ± 12	52.5	8 settimane	Indice Italo-Mediterraneo	Dieta abituale		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Meslier	2020	RCT	Italia	adulti in sovrappeso/obesi	82 (MedD =43, ConD =39)	43 ± 12	52.5	8 settimane	Indice Italo-Mediterraneo	Dieta abituale		Colesterolemia (totale e frazionata

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
												inclusi i trigliceridi)
Monserrat-Mesquida	2022	pre-post	Spagna	Steatosi epatica non alcolica (NAFLD)	67	40-60 anni	Non specificato	6 mesi	Punteggio della dieta mediterranea (17 elementi)	Nessuno	Età, BMI, valori basali, assunzione di farmaci	Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo ad alta perdita di peso, LWL=12)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo ad alta perdita di peso, LWL=12)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo ad alta perdita di peso, LWL=12)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo ad alta perdita di peso, LWL=12)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolica	27 (gruppo a bassa perdita di peso, LWL=15)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Colesterolemia (totale e frazionata

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
				mente sana								inclusi i trigliceridi)
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo a bassa perdita di peso, LWL=15)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo a bassa perdita di peso, LWL=15)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo a bassa perdita di peso, LWL=15)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Properzi	2018	RCT	Australia	Soggetti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD)	51	52	50	nessuno	non segnalato	dieta a basso contenuto di grassi	41.2	Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Properzi	2018	RCT	Australia	Soggetti con steatosi epatica non	51 (Dieta medica = 26, dieta a basso contenuto di grassi = 25)	52	50	12 settimane	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	**Anno**	**Tipo studio**	**Paese**	**Condizione**	**Numerosità del campione**	**Età media**	**% femmine**	**Follow-up**	**Scala per la valutazione della DM**	**Dieta di controllo**	**Numero di variabili di aggiustamento**	**Esiti al follow-up**
				alcolica (NAFLD)								
Properzi	2018	RCT	Australia	Soggetti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD)	51 (Dieta medica = 26, dieta a basso contenuto di grassi = 25)	52	50	12 settimane	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Properzi	2018	RCT	Australia	Soggetti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD)	51 (Dieta medica = 26, dieta a basso contenuto di grassi = 25)	52	50	12 settimane	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Properzi	2018	RCT	Australia	Soggetti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD)	51 (Dieta medica = 26, dieta a basso contenuto di grassi = 25)	52	50	12 settimane	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Quetglas-Llabrés	2023	Coorte	Spagna	NAFLD	67	40-60	Non specificato	12 mesi	Dieta mediterranea	Dieta convenzionale	BMI, trigliceridi, HDL, pressione arteriosa	Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Ristic-Medic	2021	RCT	Serbia	Uomini in sovrappeso/obesi con NAFLD	24 (dieta 12, dieta a basso contenuto di grassi = 12)	34.42	0	3 mesi	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Ristic-Medic	2021	RCT	Serbia	Uomini in sovrappeso/obesi con NAFLD	24 (dieta 12, dieta a basso contenuto di grassi = 12)	34.42	0	3 mesi	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Ristic-Medic	2020	RCT	Serbia	NAFLD, uomini in sovrappeso	27	27-42 anni	0% (solo uomini)	3 mesi	Dieta mediterranea	Dieta povera di grassi	Età, BMI, VAI, FLI, profilo lipidico	Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Ristic-Medic	2021	RCT	Serbia	Uomini in sovrappeso/obesi con NAFLD	24 (dieta 12, dieta a basso contenuto di grassi = 12)	34.42	0	3 mesi	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Ristic-Medic	2020	RCT	Serbia	NAFLD, uomini in sovrappeso	27	27-42 anni	0% (solo uomini)	3 mesi	Dieta mediterranea	Dieta povera di grassi	Età, BMI, % di grasso corporeo circonferenza vita	Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Ristic-Medic	2021	RCT	Serbia	Uomini in sovrappeso/obesi con NAFLD	24 (dieta 12, dieta a basso contenuto di grassi = 12)	34.42	0	3 mesi	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	**Anno**	**Tipo studio**	**Paese**	**Condizione**	**Numerosità del campione**	**Età media**	**% femmine**	**Follow-up**	**Scala per la valutazione della DM**	**Dieta di controllo**	**Numero di variabili di aggiustamento**	**Esiti al follow-up**
Rodríguez	2015	pre-post	Cile	in premenopausadonne in sovrappeso o obese	47	33 ± 5	100	3 mesi	Dieta di tipo mediterraneo			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Rodríguez	2015	pre-post	Cile	in premenopausadonne in sovrappeso o obese	47	33 ± 5	100	3 mesi	Dieta di tipo mediterraneo			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Rodríguez	2015	pre-post	Cile	in premenopausadonne in sovrappeso o obese	47	33 ± 5	100	3 mesi	Dieta di tipo mediterraneo			Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Ryan	2013	RCT	Australia	12 adulti con biopsia hanno dimostrato NAFLD	12	55 ± 14 anni	50	6 settimane	Dieta medica basata sulla dieta tradizionale cretese	dieta a basso contenuto di grassi e ad alto contenuto di carboidrati	non segnalato	Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Ryan	2013	RCT	Australia	12 adulti con biopsia hanno	12	55 ± 14 anni	50	6 settimane	Dieta medica basata sulla dieta	dieta a basso contenuto di grassi e	non segnalato	Colesterolemia (totale e frazionata

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
				dimostrato NAFLD					tradizionale cretese	ad alto contenuto di carboidrati		inclusi i trigliceridi)
Sulaj	2022	RCT	Germania	Diabete di tipo 2 con nefropatia diabetica	40 (M-Diet n = 19, FMD n = 21)	50-75 anni	29 %	6 mesi	Dieta mediterranea	Dieta che imita il digiuno		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Sulaj	2022	RCT	Germania	Diabete di tipo 2 con nefropatia diabetica	40 (M-Diet n = 19, FMD n = 21)	50-75 anni	29 %	6 mesi	Dieta mediterranea	Dieta che imita il digiuno		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Sulaj	2022	RCT	Germania	Diabete di tipo 2 con nefropatia diabetica	40 (M-Diet n = 19, FMD n = 21)	50-75 anni	29 %	6 mesi	Dieta mediterranea	Dieta che imita il digiuno		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Sulaj	2022	RCT	Germania	Diabete di tipo 2 con nefropatia diabetica	40 (M-Diet n = 19, FMD n = 21)	50-75 anni	29 %	6 mesi	Dieta mediterranea	Dieta che imita il digiuno		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Velázquez-López	2014	RCT	Messico	Bambini obesi con componenti MetS	49 (dieta mediterranea n = 24, dieta standard n = 25)	5-11 anni	46 % Donne	16 settimane	Dieta in stile mediterraneo	Dieta standard		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Velázquez-López	2014	RCT	Messico	Bambini obesi con componenti MetS	49 (dieta mediterranea n = 24, dieta standard n = 25)	5-11 anni	46 % Donne	16 settimane	Dieta in stile mediterraneo	Dieta standard		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Velázquez-López	2014	RCT	Messico	Bambini obesi con componenti MetS	49 (dieta mediterranea n = 24, dieta standard n = 25)	5-11 anni	46 % Donne	16 settimane	Dieta in stile mediterraneo	Dieta standard		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Velázquez-López	2014	RCT	Messico	Bambini obesi con componenti MetS	49 (dieta mediterranea n = 24, dieta standard n = 25)	5-11 anni	46 % Donne	16 settimane	Dieta in stile mediterraneo	Dieta standard		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Yurtda	2022	RCT	Turchia	adolescenti con steatosi epatica non alcolica	44 (MD = 22, LFD = 22)	13,5 ± 2,19	40.9	12 settimane	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi	non segnalato	Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Yurtda	2022	RCT	Turchia	adolescenti con steatosi epatica non alcolica	44 (MD = 22, LFD = 22)	13,5 ± 2,19	40.9	12 settimane	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi	non segnalato	Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Yurtda	2022	RCT	Turchia	adolescenti con steatosi	44 (MD = 22, LFD = 22)	13,5 ± 2,19	40.9	12 settimane	Dieta medica	dieta a basso	non segnalato	Colesterolemia (totale e frazionata

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
				epatica non alcolica						contenuto di grassi		inclusi i trigliceridi)
Yurtda	2022	RCT	Turchia	adolescenti con steatosi epatica non alcolica	44 (MD = 22, LFD = 22)	13,5 ± 2,19	40.9	12 settimane	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi	non segnalato	Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Zahedi	2021	RCT	Iran	Diabete di tipo 2	228 (gruppo di intervento = 105, gruppo di controllo = 123)	40-60	77.2%	6 mesi	Med-DQI/Gruppo di intervento educativo mediterraneo	Dieta standard per il diabete		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Zahedi	2021	RCT	Iran	Diabete di tipo 2	228 (gruppo di intervento = 105, gruppo di controllo = 123)	40-60	77.2%	6 mesi	Med-DQI/Gruppo di intervento educativo mediterraneo	Dieta standard per il diabete		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Zahedi	2021	RCT	Iran	Diabete di tipo 2	228 (gruppo di intervento = 105, gruppo di controllo = 123)	40-60	77.2%	6 mesi	Med-DQI/Gruppo di intervento educativo mediterraneo	Dieta standard per il diabete		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)
Zahedi	2021	RCT	Iran	Diabete di tipo 2	228 (gruppo di intervento = 105, gruppo di controllo = 123)	40-60	77.2%	6 mesi	Med-DQI/Gruppo di intervento educativo mediterraneo	Dieta standard per il diabete		Colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi)

Autore	**Anno**	**Tipo studio**	**Paese**	**Condizione**	**Numerosità del campione**	**Età media**	**% femmine**	**Follow-up**	**Scala per la valutazione della DM**	**Dieta di controllo**	**Numero di variabili di aggiustamento**	**Esiti al follow-up**
Alioto	2023	case-controllo	Italia	Preadolescenti obesi	11	8-12 anni	60 %	6 mesi	Dieta mediterranea		Nessuno	Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Bajerska	2018	RCT	Polonia	Obesità centrale post menopausa	144(Gruppo CED = 72, Gruppo MED = 72)	60,5	100 %	16 settimane	Dieta medica	Dieta dell'Europa centrale (CED)		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Bajerska	2018	RCT	Polonia	Obesità centrale post menopausa	144(Gruppo CED = 72, Gruppo MED = 72)	60,5	100 %	16 settimane	Dieta medica	Dieta dell'Europa centrale (CED)		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Bajerska	2018	RCT	Polonia	Obesità centrale post menopausa	144(Gruppo CED = 72, Gruppo MED = 72)	60,5	100 %	16 settimane	Dieta medica	Dieta dell'Europa centrale (CED)		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Bajerska	2018	RCT	Polonia	Obesità centrale post menopausa	144(Gruppo CED = 72, Gruppo MED = 72)	60,5	100 %	16 settimane	Dieta medica	Dieta dell'Europa centrale (CED)		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Blancas-Sánchez	2022	RCT	Spagna	Prediabete	29 (gruppo MD=14, CG=15)	10 anni	48 %	20 settimane	Dieta mediterranea	dieta sana standardizzata		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Blancas-Sánchez	2022	RCT	Spagna	Prediabete	29 (gruppo MD=14, CG=15)	10 anni	48 %	20 settimane	Dieta mediterranea	dieta sana standardizzata		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Buscemi	2009	RCT	Italia	sovrappeso-obeso	20 (dieta Atkins = 10, dieta Med = 10)	30-50 anni	100 %	2 mesi	ipocaloricodieta mediterranea	dieta a bassissimo contenuto di carboidrati (dieta Atkins)		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Catalán-Lambán	2023	RCT	Spagna	obesità addominale	122 (Gruppo Med Doet = 90 vs Gruppo di cure abituali = 32)	11.25 ± 2.45	62.3%	24 mesi	dieta mediterranea moderatamente ipocalorica	Raccomandazioni pediatriche standard per una dieta sana		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Catalán-Lambán	2023	RCT	Spagna	obesità addominale	122 (Gruppo Med Doet = 90 vs Gruppo di cure abituali = 32)	11.25 ± 2.45	62.3%	24 mesi	dieta mediterranea moderatamente ipocalorica	Raccomandazioni pediatriche standard per una dieta sana		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Cattaneo	2023	pre-post	Italia	obesità grave	51	43,7±12,5	60.7%	4 settimane	dieta mediterranea ristretta ed equilibrata			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Cattaneo	2023	pre-post	Italia	obesità grave	51	43,7±12,5	60.7%	4 settimane	dieta mediterranea ristretta ed equilibrata			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Cincione	2023	RCT	Italia	Pazienti con PCOS con sovrappeso o obesità	144 (gruppo KD = 73, gruppo MD = 71)	33,5 anni	100	45 giorni	Dieta mediterranea	Dieta chetogenica		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Cincione	2023	RCT	Italia	Pazienti con PCOS con sovrappeso o obesità	144 (gruppo KD = 73, gruppo MD = 71)	33,5 anni	100	45 giorni	Dieta mediterranea	Dieta chetogenica		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Currenti	2023	pre-post	Italia	Pazienti sovrappeso/obesi con diabete mellito di tipo 2	100 (MD=50, LCD=50)	63 anni	47 %	16 settimane	Dieta mediterranea	dieta a basso contenuto di carboidrati (LCD)		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Currenti	2023	pre-post	Italia	Pazienti sovrappeso/obesi con diabete mellito di tipo 2	100 (MD=50, LCD=50)	63 anni	47 %	16 settimane	Dieta mediterranea	dieta a basso contenuto di carboidrati (LCD)		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Currenti	2023	pre-post	Italia	Pazienti sovrappeso/obesi con	100 (MD=50, LCD=50)	63 anni	47 %	16 settimane	Dieta mediterranea	dieta a basso contenuto		Composizione corporea (massa magra

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
				diabete mellito di tipo 2						di carboidrati (LCD)		e massa grassa)
Dellis, M. D.	2020	RCT	Grecia	Sovrappeso, obesità, diabete	70 (Med-D = 35, MCR-D = 35)	Med-D= 51,20± 10,42; MCR dieta=48 ,71±10, 97	Med-D= 57, 1% ; Dieta MCR = 48, 6%	2 mesi	Dieta mediterranea ipocalorica standard (Med-D)	dieta ipocalorica di tipo mediterraneo con restrizione mattutina di carboidrati (MCR-D)		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
DeLorenzo	2001	pre-post	Italia	donne obese	90	32±4	100 %	2 mesi	riferimento			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
DeLorenzo	2001	pre-post	Italia	donne obese	90	32±4	100 %	2 mesi	riferimento			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
DeLorenzo	2001	pre-post	Italia	donne obese	90	32±4	100 %	2 mesi	riferimento			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
DeLorenzo	2001	pre-post	Italia	donne obese	90	32±4	100 %	2 mesi	riferimento			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
DeLorenzo	2001	pre-post	Italia	donne obese	90	32±4	100 %	2 mesi	riferimento			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
DeLorenzo	2001	pre-post	Italia	donne obese	90	32±4	100 %	2 mesi	riferimento			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
DeLorenzo	2001	pre-post	Italia	donne obese	90	32±4	100 %	2 mesi	riferimento			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
DeLorenzo	2001	pre-post	Italia	donne obese	90	32±4	100 %	2 mesi	riferimento			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Di Daniele	2012	pre-post	Italia	Obesità con Sindrome Metabolica	59	50 (12.2)	42.5%	6 mesi	Dieta Mediterranea Italiana (IMD)-baseline			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)

Autore	**Anno**	**Tipo studio**	**Paese**	**Condizione**	**Numerosità del campione**	**Età media**	**% femmine**	**Follow-up**	**Scala per la valutazione della DM**	**Dieta di controllo**	**Numero di variabili di aggiustamento**	**Esiti al follow-up**
Di Daniele	2012	pre-post	Italia	Obesità con Sindrome Metabolica	59	50 (12.2)	42.5%	6 mesi	Dieta Mediterranea Italiana (IMD)-baseline			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Di Daniele	2012	pre-post	Italia	Obesità con Sindrome Metabolica	59	50 (12.2)	42.5%	6 mesi	Dieta Mediterranea Italiana (IMD)-baseline			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Di Daniele	2012	pre-post	Italia	Obesità con Sindrome Metabolica	59	50 (12.2)	42.5%	6 mesi	Dieta Mediterranea Italiana (IMD)-baseline			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Erdem	2022	pre-post	Turchia	Obesità	30 (gruppo MD=15) (VLCKD-SDM=15)	42.1 (13.6)	73.3%	15 gioni	Gruppo MD	VLCKD-SDM		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Erdem	2022	pre-post	Turchia	Obesità	30 (gruppo MD=15) (VLCKD-SDM=15)	42.1 (13.6)	73.3%	15 gioni	Gruppo MD	VLCKD-SDM		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Fortin	2018	RCT	Canada	Adulti con diabete di tipo 1 e sindrome metabolica	28 (14 dieta a basso contenuto di grassi+14 dieta MED)	50.9 (10.3)	43 %	6 mesi	Dieta MED	Dieta povera di grassi		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
George	2022	RCT	Australia	Adulti con NAFLD	42	52,3 ± 12,6 anni	60 %	12 settimane	MEDAS	dieta a basso contenuto di grassi	non segnalato	Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Giannini	2014	pre-post	Italia	bambini ipercolesterolemici	36	7.5 (2.3)	50	12 mesi	Dieta mediterranea			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Gioxari	2022	pre-post	Grecia	sovrappeso/obesità	11	37 ± 12 anni	27. 3%	13 ± 5 settimane	dieta mediterranea modificata (MedDiet)			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Gioxari	2022	pre-post	Grecia	sovrappeso/obesità	11	37 ± 12 anni	27. 3%	13 ± 5 settimane	dieta mediterranea modificata (MedDiet)			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Hermsdorff	2009	pre-post	Spagna	soggetti obesi	41	37 ± 7	58. 5%	8 settimane	modello dietetico mediterraneo ipocalorico (MDP)			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Igudesman	2023	RCT	USA	T1D e sovrappeso o obesità	38 (Basso contenuto di carboidrati n = 16, Guarda avanti n =	19-30 anni	79 %	3 mesi	Dieta mediterranea	Prevedere		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
					12, Mediterraneo n = 10)							
Igudesman	2023	RCT	USA	T1D e sovrappeso o obesità	38 (Basso contenuto di carboidrati n = 16, Guarda avanti n = 12, Mediterraneo n = 10)	19-30 anni	79 %	3 mesi	Dieta mediterranea	Basso contenuto di carboidrati		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Ismael	2021	pre-post	Portogallo	Persone con diabete T2	9	66 ± 9	33.33 %	12 settimane	Meddiet pre			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Ismael	2021	pre-post	Portogallo	Persone con diabete T2	9	66 ± 9	33.33 %	12 settimane	Meddiet pre			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Ismael	2021	pre-post	Portogallo	Persone con diabete T2	9	66 ± 9	33.33 %	12 settimane	Meddiet pre			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Ismael	2021	pre-post	Portogallo	Persone con diabete T2	9	66 ± 9	33.33 %	12 settimane	Meddiet pre			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Meir et al.	2021	RCT	Israele	NAFLD (steatosi epatica non alcolica)	294	51,1 ± 10,5	12	18 mesi	VERDE-MED	MED	Età, sesso, IHF basale, peso	Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Meir et al.	2021	RCT	Israele	NAFLD (steatosi epatica non alcolica)	294	51,1 ± 10,5	12	18 mesi	VERDE-MED	MED	Età, sesso, IHF basale, peso	Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Meir et al.	2021	RCT	Israele	NAFLD (steatosi epatica non alcolica)	294	51,1 ± 10,5	12	18 mesi	VERDE-MED	HDG	Età, sesso, IHF basale, peso	Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Meir et al.	2021	RCT	Israele	NAFLD (steatosi epatica non alcolica)	294	51,1 ± 10,5	12	18 mesi	VERDE-MED	MED	Età, sesso, IHF basale, peso	Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Meir et al.	2021	RCT	Israele	NAFLD (steatosi epatica non alcolica)	294	51,1 ± 10,5	12	18 mesi	VERDE-MED	HDG	Età, sesso, IHF basale, peso	Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Meir et al.	2021	RCT	Israele	NAFLD (steatosi epatica non alcolica)	294	51,1 ± 10,5	12	18 mesi	VERDE-MED	MED	Età, sesso, IHF basale, peso	Composizione corporea (massa magra e massa grassa)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Meslier	2020	RCT	Italia	adulti in sovrappeso/obesi	82 (MedD =43, ConD =39)	43 ± 12	52.5	8 settimane	Indice Italo-Mediterraneo	Dieta abituale		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Meslier	2020	RCT	Italia	adulti in sovrappeso/obesi	82 (MedD =43, ConD =39)	43 ± 12	52.5	8 settimane	Indice Italo-Mediterraneo	Dieta abituale		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Meslier	2020	RCT	Italia	adulti in sovrappeso/obesi	82 (MedD =43, ConD =39)	43 ± 12	52.5	8 settimane	Indice Italo-Mediterraneo	Dieta abituale		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Montemayor	2022	RCT	Spagna	NAFLD con sindrome metabolica	128	40-60 (media ± DS)	Non specificato	6 mesi	MedDiet 17 elementi	Gruppo di controllo con bassa aderenza a MedDiet	Circonferenza vita, pressione arteriosa alta, diabete di tipo 2	Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo ad alta perdita di peso, LWL=12)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo ad alta perdita di peso, LWL=12)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Composizione corporea (massa magra

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
												e massa grassa)
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo a bassa perdita di peso, LWL=15)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo a bassa perdita di peso, LWL=15)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Pisanu	2020	pre-post	Italia	Obesità	23	53 ± 9	87	3 mesi	ipocaloricodieta mediterranea			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Pisanu	2020	pre-post	Italia	Obesità	23	53 ± 9	87	3 mesi	ipocaloricodieta mediterranea			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Quetglas-Llabrés	2023	Coorte	Spagna	NAFLD	67	40-60	Non specificato	12 mesi	Dieta mediterranea	Dieta convenzionale	BMI, trigliceridi, HDL, pressione arteriosa	Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Rabbia	2023	RCT	Iran	Donne in sovrappeso/obese	16	34.43 ± 7.22	100	8 settimane	Gruppo MD	Gruppo di controllo		Composizione corporea (massa magra

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
												e massa grassa)
Rabbia	2023	RCT	Iran	Donne in sovrappeso/obese	16	34.43 ± 7.22	100	8 settimane	Gruppo MD	Gruppo di controllo		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Ristic-Medic	2020	RCT	Serbia	NAFLD, uomini in sovrappeso	27	27-42 anni	0% (solo uomini)	3 mesi	Dieta mediterranea	Dieta povera di grassi	Età, BMI, livelli di enzimi epatici	Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Rodríguez	2015	pre-post	Cile	in premenopausadonne in sovrappeso o obese	47	33 ± 5	100	3 mesi	Dieta di tipo mediterraneo			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Rodríguez	2015	pre-post	Cile	in premenopausadonne in sovrappeso o obese	47	33 ± 5	100	3 mesi	Dieta di tipo mediterraneo			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Rodríguez	2015	pre-post	Cile	in premenopausadonne in sovrappeso o obese	47	33 ± 5	100	3 mesi	Dieta di tipo mediterraneo			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Rodríguez	2015	pre-post	Cile	in premenopausadonne in sovrappeso o obese	47	33 ± 5	100	3 mesi	Dieta di tipo mediterraneo			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
San Mauro Martino	2019	pre-post	Spagna	Sovrappeso e obesità	102	18-60 anni	51	12 settimane	Dieta mediterranea			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
San Mauro Martino	2019	pre-post	Spagna	Sovrappeso e obesità	102	18-60 anni	51	12 settimane	Dieta mediterranea			Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Sulaj	2022	RCT	Germania	Diabete di tipo 2 con nefropatia diabetica	40 (M-Diet n = 19, FMD n = 21)	50-75 anni	29 %	6 mesi	Dieta mediterranea	Dieta che imita il digiuno		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Sulaj	2022	RCT	Germania	Diabete di tipo 2 con nefropatia diabetica	40 (M-Diet n = 19, FMD n = 21)	50-75 anni	29 %	6 mesi	Dieta mediterranea	Dieta che imita il digiuno		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Sulaj	2022	RCT	Germania	Diabete di tipo 2 con nefropatia diabetica	40 (M-Diet n = 19, FMD n = 21)	50-75 anni	29 %	6 mesi	Dieta mediterranea	Dieta che imita il digiuno		Composizione corporea (massa magra

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
												e massa grassa)
Tricò	2021	RCT	Italia	Patologicamente obeso, insulino-resistente	32 (Dieta Med = 15, Dieta LC = 17)	25-60 anni	68.8%	4 settimane	Dieta mediterranea	Dieta a basso contenuto di carboidrati		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Velázquez-López	2014	RCT	Messico	Bambini obesi con componenti MetS	49 (dieta mediterranea n = 24, dieta standard n = 25)	5-11 anni	46 % Donne	16 settimane	Dieta in stile mediterraneo	Dieta standard		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Velázquez-López	2014	RCT	Messico	Bambini obesi con componenti MetS	49 (dieta mediterranea n = 24, dieta standard n = 25)	5-11 anni	46 % Donne	16 settimane	Dieta in stile mediterraneo	Dieta standard		Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Yurtda	2022	RCT	Turchia	adolescenti con steatosi epatica non alcolica	44 (MD = 22, LFD = 22)	13,5 ± 2,19	40.9	12 settimane	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi	non segnalato	Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Yurtda	2022	RCT	Turchia	adolescenti con steatosi epatica non alcolica	44 (MD = 22, LFD = 22)	13,5 ± 2,19	40.9	12 settimane	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi	non segnalato	Composizione corporea (massa magra e massa grassa)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Haro	2017	RCT	Spagna	Maschi obesi con CHD	106	59,03 ± 1,83	0%	5 anni	Dieta mediterranea	Dieta povera di grassi	Non segnalato	Composizione del microbiota
Haro	2016	RCT	Spagna	Maschi obesi con CHD	20	63,3 ± 2,0	0%	1 anno	Dieta mediterranea	Dieta a basso contenuto di grassi (LFHCC)	Non segnalato	Composizione del microbiota
Haro C.	2016	RCT	Spagna	Popolazione generale	239	N/A	48 %	2 anni	Dieta mediterranea	Dieta povera di grassi	Non segnalato	Composizione del microbiota
Pisanu	2020	pre-post	Italia	Obesità	23	53 ± 9	87	3 mesi	ipocaloricodieta mediterranea			Composizione del microbiota
Tagliamonte	2021	RCT	Italia	Adulti in sovrappeso/obesi	82	43 ± 1,4 anni	Non specificato	8 settimane	Indice del Mediterraneo Italiano (IMI)	Dieta occidentale	NA	Composizione del microbiota
Asoudeh	2023	RCT	Iran	Ragazze adolescenti 13-18	70 (35+35)	13-18 anni	100 %	12 settimane	Dieta medica	Raccomandazioni dietetiche verbali	Aggiustato per i valori di base	Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Asoudeh	2023	RCT	Iran	Ragazze adolescenti 13-18	70 (35+35)	13-18 anni	100 %	12 settimane	Dieta medica	Raccomandazioni dietetiche verbali	Aggiustato per i valori di base	Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Bajerska	2018	RCT	Polonia	Obesità centrale post	144(Gruppo CED = 72, Gruppo MED = 72)	60,5	100 %	16 settimane	Dieta medica	Dieta dell'Europa centrale (CED)		Markers di insulino-resistenza/sensibilità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
				menopausa								
Ben-Yacov	2021	RCT	Israele	Prediabete	225 (dieta MED = 112, dieta postprandiale mirata -PPT = 113)	50 ± 7	58.6%	6 mesi	Dieta MED	Dieta PPT		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Ben-Yacov	2021	RCT	Israele	Prediabete	225 (dieta MED = 112, dieta postprandiale mirata -PPT = 113)	50 ± 7	58.6%	6 mesi	Dieta MED	Dieta PPT		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Bergia	2022	RCT	Italia, Svezia, USA	obesità addominale	160 (IG basso = 102, IG alto = 111)	55 ± 11	56 %	12 settimane	dieta MED a basso indice glicemico	dieta MED ad alto indice glicemico		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Bergia	2022	RCT	Italia, Svezia, USA	obesità addominale	160 (IG basso = 102, IG alto = 111)	55 ± 11	56 %	12 settimane	dieta MED a basso indice glicemico	dieta MED ad alto indice glicemico		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Biolato	2019	pre-post	Italia	Pazienti NAFLD non diabetici	20	43 anni	10 %	16 settimane	Dieta mediterranea			Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Blancas-Sánchez	2022	RCT	Spagna	Prediabete	29 (gruppo MD=14, CG=15)	10 anni	48 %	20 settimane	Dieta mediterranea	dieta sana standardizzata		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Bos	2010	RCT	Paesi Bassi	lieve obesità addominale	57 (dieta ad alto contenuto di SFA = 19, dieta ad alto contenuto di MUFA	40-65 anni	42.1%	8 settimane	Mediterraneo	SFA elevato		Markers di insulino-resistenza/sensibilità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
					= 18, dieta mediterranea = 20)							
Bos	2010	RCT	Paesi Bassi	lieve obesità addominale	57 (dieta ad alto contenuto di SFA = 19, dieta ad alto contenuto di MUFA = 18, dieta mediterranea = 20)	40-65 anni	42.1%	8 settimane	Mediterraneo	Alto MUFA		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Bos	2010	RCT	Paesi Bassi	lieve obesità addominale	57 (dieta ad alto contenuto di SFA = 19, dieta ad alto contenuto di MUFA = 18, dieta mediterranea = 20)	40-65 anni	42.1%	8 settimane	Mediterraneo	SFA elevato		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Bos	2010	RCT	Paesi Bassi	lieve obesità addominale	57 (dieta ad alto contenuto di SFA = 19, dieta ad alto contenuto di MUFA = 18, dieta mediterranea = 20)	40-65 anni	42.1%	8 settimane	Mediterraneo	Alto MUFA		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Buscemi	2009	RCT	Italia	sovrappeso-obeso	20 (dieta Atkins = 10, dieta Med = 10)	30-50 anni	100%	2 mesi	ipocaloricodieta mediterranea	dieta a bassissimo contenuto di carboidrati (dieta Atkins)		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Buscemi	2009	RCT	Italia	sovrappeso-obeso	20 (dieta Atkins = 10, dieta Med = 10)	30-50 anni	100%	2 mesi	ipocaloricodieta mediterranea	dieta a bassissimo contenuto		Markers di insulino-

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
										di carboidrati (dieta Atkins)		resistenza/sensibilità
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice glicemico (LGIMD) = 57)	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi	MD	controL gruppo		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice glicemico (LGIMD) = 57)	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi	LGIMD	controL gruppo		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi		LGID		Markers di insulino-resistenza/sensibilità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
					mediterranea a basso indice glicemico (LGIMD) = 57)							
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice glicemico (LGIMD) = 57)	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi	MD	controL gruppo		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta mediterranea a basso indice glicemico (LGIMD) = 57)	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi	LGIMD	controL gruppo		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Campanella	2020	RCT	Italia	Mets	237 (Gruppo di controllo = 61, dieta mediterranea (MD) = 57, dieta a basso indice glicemico (LGID) = 62, dieta	57,6 ±11,8	40 %	6 mesi		LGID		Markers di insulino-resistenza/sensibilità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
					mediterranea a basso indice glicemico (LGIMD) = 57)							
Catalán-Lambán	2023	RCT	Spagna	obesità addominale	122 (Gruppo Med Doet = 90 vs Gruppo di cure abituali = 32)	11.25 ± 2.45	62.3%	24 mesi	dieta mediterranea moderatamente ipocalorica	Raccomandazioni pediatriche standard per una dieta sana		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Cattaneo	2023	pre-post	Italia	obesità grave	51	43,7±12,5	60.7%	4 settimane	dieta mediterranea ristretta ed equilibrata			Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Cattaneo	2023	pre-post	Italia	obesità grave	51	43,7±12,5	60.7%	4 settimane	dieta mediterranea ristretta ed equilibrata			Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Cincione	2023	RCT	Italia	Pazienti con PCOS con sovrappeso o obesità	144 (gruppo KD = 73, gruppo MD = 71)	33,5 anni	100	45 giorni	Dieta mediterranea	Dieta chetogenica		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Cincione	2023	RCT	Italia	Pazienti con PCOS con sovrappeso o obesità	144 (gruppo KD = 73, gruppo MD = 71)	33,5 anni	100	45 giorni	Dieta mediterranea	Dieta chetogenica		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Currenti	2023	pre-post	Italia	Pazienti sovrappes	100 (MD=50, LCD= 50)	63 anni	47 %	16 settimane	Dieta mediterranea	dieta a basso		Markers di insulino-

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
				o/obesi con diabete mellito di tipo 2						contenuto di carboidrati (LCD)		resistenza/sensibilità
Dellis, M. D.	2020	RCT	Grecia	Sovrappeso, obesità, diabete	70 (Med-D = 35, MCR-D = 35)	Med-D= 51,20± 10,42; MCR dieta=48,71±10,97	Med-D= 57,1%; Dieta MCR = 48,6%	2 mesi	Dieta mediterranea ipocalorica standard (Med-D)	dieta ipocalorica di tipo mediterraneo con restrizione mattutina di carboidrati (MCR-D)		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Dellis, M. D.	2020	RCT	Grecia	Sovrappeso, obesità, diabete	70 (Med-D = 35, MCR-D = 35)	Med-D= 51,20± 10,42; MCR dieta=48,71±10,97	Med-D= 57,1%; Dieta MCR = 48,6%	2 mesi	Dieta mediterranea ipocalorica standard (Med-D)	dieta ipocalorica di tipo mediterraneo con restrizione mattutina di carboidrati (MCR-D)		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
DeLorenzo	2001	pre-post	Italia	donne obese	90	32±4	100%	2 mesi	riferimento			Markers di insulino-resistenza/sensibilità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Di Daniele	2012	pre-post	Italia	Obesità con Sindrome Metabolica	59	50 (12.2)	42.5%	6 mesi	Dieta Mediterranea Italiana (IMD)-baseline			Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Elhayany	2010	RCT	Israele	Pazienti in sovrappeso con diabete mellito di tipo 2	179 (American Diabetic Association-ADA diet 55) (mediterranea-TM 63 tradizionale) (mediterranea a basso contenuto di carboidrati-LCM 61)	56,3 (6.2)	48 %	12 mesi	TM	ADA		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Elhayany	2010	RCT	Israele	Pazienti in sovrappeso con diabete mellito di tipo 2	179 (American Diabetic Association-ADA diet 55) (mediterranea-TM 63 tradizionale) (mediterranea a basso contenuto di carboidrati-LCM 61)	56,3 (6.2)	48 %	12 mesi	Minimo comune multiplo	ADA		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Elhayany	2010	RCT	Israele	Pazienti in sovrappeso con diabete mellito di tipo 2	179 (American Diabetic Association-ADA diet 55) (mediterranea-TM 63 tradizionale) (mediterranea a	56,3 (6.2)	48 %	12 mesi	TM	ADA		Markers di insulino-resistenza/sensibilità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
					basso contenuto di carboidrati-LCM 61)							
Elhayany	2010	RCT	Israele	Pazienti in sovrappeso con diabete mellito di tipo 2	179 (American Diabetic Association-ADA diet 55) (mediterranea-TM 63 tradizionale) (mediterranea a basso contenuto di carboidrati-LCM 61)	56,3 (6.2)	48 %	12 mesi	Minimo comune multiplo	ADA		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Elhayany	2010	RCT	Israele	Pazienti in sovrappeso con diabete mellito di tipo 2	179 (American Diabetic Association-ADA diet 55) (mediterranea-TM 63 tradizionale) (mediterranea a basso contenuto di carboidrati-LCM 61)	56,3 (6.2)	48 %	12 mesi	TM	ADA		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Elhayany	2010	RCT	Israele	Pazienti in sovrappeso con diabete mellito di tipo 2	179 (American Diabetic Association-ADA diet 55) (mediterranea-TM 63 tradizionale) (mediterranea a basso contenuto di carboidrati-LCM 61)	56,3 (6.2)	48 %	12 mesi	Minimo comune multiplo	ADA		Markers di insulino-resistenza/sensibilità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Erdem	2022	pre-post	Turchia	Obesità	30 (gruppo MD=15) (VLCKD-SDM=15)	42.1 (13.6)	73.3%	15 gioni	Gruppo MD	VLCKD-SDM		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Esposito	2009	Trasversale	Italia	pazienti con DM di tipo 2 da almeno 6 mesi ma < 10 aa	901	58.1 (8.1)	48.9%	NA	Colonna sonora MDS di Trichopoulou	Bassa e media aderenza	età, apporto energetico totale, BMI, circonferenza vita, WHR, attività fisica, fumo, ipertensione, uso di farmaci per diabetici, colesterolo lipoproteico ad alta densità, concentrazioni di trigliceridi e glucosio	Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Esposito	2009	RCT	Italia	Diabete e Sovrappeso	215 Dieta medica = 108, Dieta a basso contenuto di grassi = 107)	52.2 (11.1)	50.55 %	4 anni	Dieta MED	Dieta a basso contenuto di grassi		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Esposito	2009	RCT	Italia	Diabete e Sovrappeso	215 Dieta medica = 108, Dieta a basso	52.2 (11.1)	50.55 %	4 anni	Dieta MED	Dieta a basso		Markers di insulino-

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
					contenuto di grassi = 107)					contenuto di grassi		resistenza/sensibilità
Fortin	2018	RCT	Canada	Adulti con diabete di tipo 1 e sindrome metabolica	28 (14 dieta a basso contenuto di grassi+14 dieta MED)	50.9 (10.3)	43 %	6 mesi	Dieta MED	Dieta povera di grassi		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
George	2022	RCT	Australia	Adulti con NAFLD	42	52,3 ± 12,6 anni	60 %	12 settimane	MEDAS	dieta a basso contenuto di grassi	non segnalato	Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Giannini	2014	pre-post	Italia	bambini ipercolesterolemici	36	7.5 (2.3)	50	12 mesi	Dieta mediterranea			Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Gioxari	2022	pre-post	Grecia	sovrappeso/obesità	11	37 ± 12 anni	27.3%	13 ± 5 settimane	dieta mediterranea modificata (MedDiet)			Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Greco	2014	pre-post	Italia	pazienti con obesità	23	46-61 anni	26,10 %	4 mesi	Dieta ipocalorica mediterranea			Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Greco	2014	pre-post	Italia	pazienti con obesità	23	46-61 anni	26,10 %	4 mesi	Dieta ipocalorica mediterranea			Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Hermsdorff	2009	pre-post	Spagna	soggetti obesi	41	37 ± 7	58.5%	8 settimane	modello dietetico mediterraneo			Markers di insulino-

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
									ipocalorico (MDP)			resistenza/sensibilità
Igudesman	2023	RCT	USA	T1D e sovrappeso o obesità	38 (Basso contenuto di carboidrati n = 16, Guarda avanti n = 12, Mediterraneo n = 10)	19-30 anni	79 %	3 mesi	Dieta mediterranea	Prevedere		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Igudesman	2023	RCT	USA	T1D e sovrappeso o obesità	38 (Basso contenuto di carboidrati n = 16, Guarda avanti n = 12, Mediterraneo n = 10)	19-30 anni	79 %	3 mesi	Dieta mediterranea	Basso contenuto di carboidrati		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Ismael	2021	pre-post	Portogallo	Persone con diabete T2	9	66 ± 9	33.33 %	12 settimane	Meddiet pre			Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Ismael	2021	pre-post	Portogallo	Persone con diabete T2	9	66 ± 9	33.33 %	12 settimane	Meddiet pre			Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Ismael	2021	pre-post	Portogallo	Persone con diabete T2	9	66 ± 9	33.33 %	12 settimane	Meddiet pre			Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Ismael	2021	pre-post	Portogallo	Persone con diabete T2	9	66 ± 9	33.33 %	12 settimane	Meddiet pre			Markers di insulino-resistenza/sensibilità

Autore	**Anno**	**Tipo studio**	**Paese**	**Condizione**	**Numerosità del campione**	**Età media**	**% femmine**	**Follow-up**	**Scala per la valutazione della DM**	**Dieta di controllo**	**Numero di variabili di aggiustamento**	**Esiti al follow-up**
Ismael	2021	pre-post	Portogallo	Persone con diabete T2	9	66 ± 9	33.33 %	12 settimane	Meddiet pre			Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Itsiopoulos	2011	RCT	Australia	Persone con diabete T2	27	47-77 anni	40.7%	24 settimane	tradizionale mediterraneo cretese	Dieta abituale		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Itsiopoulos	2011	RCT	Australia	Persone con diabete T2	27	47-77 anni	40.7%	24 settimane	tradizionale mediterraneo cretese	Dieta abituale		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Itsiopoulos	2011	RCT	Australia	Persone con diabete T2	27	47-77 anni	40.7%	24 settimane	tradizionale mediterraneo cretese	Dieta abituale		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Katsagoni	2018	RCT	Grecia	Pazienti con NAFLD	42 (gruppo dieta mediterranea=21, gruppo Contro=21)	Gruppo Dieta Mediterranea: 44 (41, 60), Gruppo di controllo: 44 (41,60)	38.1%	6 mesi	Gruppo della dieta mediterranea	Gruppo di controllo		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Maiorino	2016	RCT	Italia	Diabete di tipo 2 di	215 (108 dieta Medi + 107 dieta di controllo)	52,4 ± 11,2	50	8,1 anni	Dieta mediterranea	Dieta povera di grassi		Markers di insulino-

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
				nuova diagnosi								resistenza/sensibilità
Meslier	2020	RCT	Italia	adulti in sovrappeso/obesi	82 (MedD =43, ConD =39)	43 ± 12	52.5	8 settimane	Indice Italo-Mediterraneo	Dieta abituale		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo ad alta perdita di peso, LWL=12)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo ad alta perdita di peso, LWL=12)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo ad alta perdita di peso, LWL=12)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo a bassa perdita di peso, LWL=15)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo a bassa perdita di peso, LWL=15)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo a bassa perdita di peso, LWL=15)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Markers di insulino-resistenza/sensibilità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Properzi	2018	RCT	Australia	Soggetti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD)	51 (Dieta medica = 26, dieta a basso contenuto di grassi = 25)	52	50	12 settimane	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Properzi	2018	RCT	Australia	Soggetti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD)	51 (Dieta medica = 26, dieta a basso contenuto di grassi = 25)	52	50	12 settimane	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Properzi	2018	RCT	Australia	Soggetti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD)	51	52	50	nessuno	non segnalato	dieta a basso contenuto di grassi	41.2	Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Properzi	2018	RCT	Australia	Soggetti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD)	51 (Dieta medica = 26, dieta a basso contenuto di grassi = 25)	52	50	12 settimane	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Ristic-Medic	2021	RCT	Serbia	Uomini in sovrappes	24	34.42	0	3 mesi	Dieta medica	dieta a basso		Markers di insulino-

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
				o/obesi con NAFLD						contenuto di grassi		resistenza/sensibilità
Ristic-Medic	2021	RCT	Serbia	Uomini in sovrappeso/obesi con NAFLD	24	34.42	0	3 mesi	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Rodríguez	2015	pre-post	Cile	in premenopausadonne in sovrappeso o obese	47	33 ± 5	100	3 mesi	Dieta di tipo mediterraneo			Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Rodríguez	2015	pre-post	Cile	in premenopausadonne in sovrappeso o obese	47	33 ± 5	100	3 mesi	Dieta di tipo mediterraneo			Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Ryan	2013	RCT	Australia	12 adulti con biopsia hanno dimostrato NAFLD	12	55 ± 14 anni	50	6 settimane	Dieta medica basata sulla dieta tradizionale cretese	dieta a basso contenuto di grassi e ad alto contenuto di carboidrati	non segnalato	Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Sulaj	2022	RCT	Germania	Diabete di tipo 2 con nefropatia diabetica	40 (M-Diet n = 19, FMD n = 21)	50-75 anni	29 %	6 mesi	Dieta mediterranea	Dieta che imita il digiuno		Markers di insulino-resistenza/sensibilità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Sulaj	2022	RCT	Germania	Diabete di tipo 2 con nefropatia diabetica	40 (M-Diet n = 19, FMD n = 21)	50-75 anni	29 %	6 mesi	Dieta mediterranea	Dieta che imita il digiuno		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Sulaj	2022	RCT	Germania	Diabete di tipo 2 con nefropatia diabetica	40 (M-Diet n = 19, FMD n = 21)	50-75 anni	29 %	6 mesi	Dieta mediterranea	Dieta che imita il digiuno		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Tettamanzi	2021	RCT	Italia	Donne obese insulino-resistenti	20	36-42 anni	100 % Donna	21 giorni	Dieta mediterranea (M)	Dieta ad alto contenuto proteico (HP)	sequenza dietetica, periodo di trattamento	Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Tricò	2021	RCT	Italia	Patologicamente obeso, insulino-resistente	32 (Dieta Med = 15, Dieta LC = 17)	25-60 anni	68.8%	4 settimane	Dieta mediterranea	Dieta a basso contenuto di carboidrati		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Tricò	2021	RCT	Italia	Patologicamente obeso, insulino-resistente	32 (Dieta Med = 15, Dieta LC = 17)	25-60 anni	68.8%	4 settimane	Dieta mediterranea	Dieta a basso contenuto di carboidrati		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Yurtda	2022	RCT	Turchia	adolescenti con steatosi epatica non alcolica	44 (MD = 22, LFD = 22)	13,5 ± 2,19	40.9	12 settimane	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi	non segnalato	Markers di insulino-resistenza/sensibilità

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Yurtda	2022	RCT	Turchia	adolescenti con steatosi epatica non alcolica	44 (MD = 22, LFD = 22)	13,5 ± 2,19	40.9	12 settimane	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi	non segnalato	Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Zahedi	2021	RCT	Iran	Diabete di tipo 2	228	40-60	77.2%	6 mesi	Med-DQI/Gruppo di intervento educativo mediterraneo	Dieta standard per il diabete		Markers di insulino-resistenza/sensibilità
Bonaccio	2016	Coorte	Italia	soggetti diabetici di tipo 2	1995	62,6 ±10,2	33.9%	mediana di 4,0 anni di follow-up (intervallo: 0,14-6,8 anni)	Punteggio della dieta mediterranea sviluppato da Trichopoulou (0-9 punti)	Aumento di 2 punti dell'aderenza alla MD	età, sesso, istruzione, apporto energetico totale, attività fisica nel tempo libero, fumo, anni dalla diagnosi di diabete, glicemia e ipercolesterolemia	Mortalità (totale e specifica)
Ventilatore	2023	Coorte	USA	pazienti con MetS.	8301	56.7 (56.2 ,57.3)	55.1	132 (mediana di 6,3 anni)	aMED	sopra la mediana vs sotto la mediana	età, sesso, razza, istruzione, stato civile, rapporto	Mortalità (totale e specifica)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
										come riferimento	povertà/reddito, malattie cardiovascolari, fumo, trattamento per l'ipertensione, trattamento per il diabete e trattamento per il colesterolo	
Hodge	2011	Coorte	Australia	Pazienti diabetici da MCCS (maschi)	4082	55,2 ± 8,9	49 %	12,3 anni	Scala Med a 9 punti	aumento del punteggio di 1 punto della dieta Med	Non segnalato	Mortalità (totale e specifica)
Hodge	2011	Coorte	Australia	Pazienti diabetici da MCCS (femmine)	4082	55,2 ± 8,9	49 %	12,3 anni	Scala Med a 9 punti	aumento del punteggio di 1 punto della dieta Med	Non segnalato	Mortalità (totale e specifica)
Montemayor	2022	RCT	Spagna	NAFLD con sindrome metabolica	128	40-60 (media ± DS)	Non specificato	6 mesi	MedDiet 17 elementi	Gruppo di controllo con bassa	Circonferenza vita, pressione arteriosa	Obesità addominale

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
										aderenza a MedDiet	alta, diabete di tipo 2	
Ristic-Medic	2020	RCT	Serbia	NAFLD, uomini in sovrappeso	27	27-42 anni	0% (solo uomini)	3 mesi	Dieta mediterranea	Dieta povera di grassi	Età, BMI, profilo lipidico, circonferenza vita	Obesità addominale
Alioto	2023	case-controllo	Italia	Preadolescenti obesi	11	8-12 anni	60 %	6 mesi	Dieta mediterranea		Nessuno	Peso corporeo
Asoudeh	2023	RCT	Iran	Ragazze adolescenti 13-18	70 (35+35)	13-18 anni	100 %	12 settimane	Dieta medica	Raccomandazioni dietetiche verbali	Aggiustato per i valori di base	Peso corporeo
Biolato	2019	pre-post	Italia	Pazienti NAFLD non diabetici	20	43 anni	10 %	16 settimane	Dieta mediterranea			Peso corporeo
Blancas-Sánchez	2022	RCT	Spagna	Prediabete	29 (gruppo MD=14, CG=15)	10 anni	48 %	20 settimane	Dieta mediterranea	dieta sana standardizzata		Peso corporeo
Bos	2010	RCT	Paesi Bassi	lieve obesità addominale	57 (dieta ad alto contenuto di SFA = 19, dieta ad alto contenuto di MUFA = 18, dieta mediterranea = 20)	40-65 anni	42.1%	8 settimane	Mediterraneo	SFA elevato		Peso corporeo
Bos	2010	RCT	Paesi Bassi	lieve obesità addominale	57 (dieta ad alto contenuto di SFA = 19, dieta ad alto contenuto di MUFA	40-65 anni	42.1%	8 settimane	Mediterraneo	Alto MUFA		Peso corporeo

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
					= 18, dieta mediterranea = 20)							
Buscemi	2009	RCT	Italia	sovrappeso-obeso	20 (dieta Atkins = 10, dieta Med = 10)	30-50 anni	100 %	2 mesi	ipocaloricodieta mediterranea	dieta a bassissimo contenuto di carboidrati (dieta Atkins)		Peso corporeo
Cattaneo	2023	pre-post	Italia	obesità grave	51	43,7±12,5	60.7%	4 settimane	dieta mediterranea ristretta ed equilibrata			Peso corporeo
Cincione	2023	RCT	Italia	Pazienti con PCOS con sovrappeso o obesità	144 (gruppo KD = 73, gruppo MD = 71)	33,5 anni	100	45 giorni	Dieta mediterranea	Dieta chetogenica		Peso corporeo
Currenti	2023	pre-post	Italia	Pazienti sovrappeso/obesi con diabete mellito di tipo 2	100 (MD=50, LCD= 50)	63 anni	47 %	16 settimane	Dieta mediterranea	dieta a basso contenuto di carboidrati (LCD)		Peso corporeo
Dellis, M. D.	2020	RCT	Grecia	Sovrappeso, obesità, diabete	70 (Med-D = 35, MCR-D = 35)	Med-D= 51,20± 10,42; MCR dieta=48	Med-D= 57,1% ; Diet	2 mesi	Dieta mediterranea ipocalorica standard (Med-D)	dieta ipocalorica di tipo mediterraneo con restrizione		Peso corporeo

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
						,71±10,97	a MCR = 48,6%			mattutina di carboidrati (MCR-D)		
DeLorenzo	2001	pre-post	Italia	donne obese	90	32±4	100 %	2 mesi	al basale moderatamente ipocalorico			Peso corporeo
Di Daniele	2012	pre-post	Italia	Obesità con Sindrome Metabolica	59	50 (12.2)	42.5%	6 mesi	Dieta Mediterranea Italiana (IMD)-baseline			Peso corporeo
Elhayany	2010	RCT	Israele	Pazienti in sovrappeso con diabete mellito di tipo 2	179 (American Diabetic Association-ADA diet 55) (mediterranea-TM 63 tradizionale) (mediterranea a basso contenuto di carboidrati-LCM 61)	56,3 (6.2)	48 %	12 mesi	TM	ADA		Peso corporeo
Elhayany	2010	RCT	Israele	Pazienti in sovrappeso con diabete mellito di tipo 2	179 (American Diabetic Association-ADA diet 55) (mediterranea-TM 63 tradizionale) (mediterranea a basso contenuto di carboidrati-LCM 61)	56,3 (6.2)	48 %	12 mesi	Minimo comune multiplo	ADA		Peso corporeo

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Erdem	2022	pre-post	Turchia	Obesità	30 (gruppo MD=15) (VLCKD-SDM=15)	42.1 (13.6)	73.3%	15 gioni	Gruppo MD	VLCKD-SDM		Peso corporeo
Esposito	2009	RCT	Italia	Diabete e Sovrappeso	215 Dieta medica = 108, Dieta a basso contenuto di grassi = 107)	52.2 (11.1)	50.55 %	4 anni	Dieta MED	Dieta a basso contenuto di grassi		Peso corporeo
Fortin	2018	RCT	Canada	Adulti con diabete di tipo 1 e sindrome metabolica	28 (14 dieta a basso contenuto di grassi+14 dieta MED)	50.9 (10.3)	43 %	6 mesi	Dieta MED	Dieta povera di grassi		Peso corporeo
George	2022	RCT	Australia	Adulti con NAFLD	42	52,3 ± 12,6 anni	60 %	12 settimane	MEDAS	dieta a basso contenuto di grassi	non segnalato	Peso corporeo
Giannini	2014	pre-post	Italia	bambini ipercolesterolemici	36	7.5 (2.3)	50	12 mesi	Dieta mediterranea			Peso corporeo
Giovanni	2013	RCT	Italia	diabete di tipo 2	90 (Med Diet=46+ Mdiet + riso rosso=44)	Med Diet: 53,28 ± 10,41, Mdiet + riso rosso: 54,73 ± 11,40	59 %	24 settimane	Dieta Med	Mediet + riso rosso		Peso corporeo
Giovanni	2013	RCT	Italia	dislipidemia	81 (Med Diet=38+ Mdiet + riso rosso=43)	Med Diet: 52,37 ±	50.1%	24 settimane	Dieta Med	Mediet + riso rosso		Peso corporeo

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
						9,83, Mdiet + riso rosso: 51,28 ± 9,68						
Gioxari	2022	pre-post	Grecia	sovrappeso/obesità	11	37 ± 12 anni	27.3%	13 ± 5 settimane	dieta mediterranea modificata (MedDiet)			Peso corporeo
Greco	2014	pre-post	Italia	pazienti con obesità	23	46-61 anni	26,10 %	4 mesi	Dieta ipocalorica mediterranea			Peso corporeo
Igudesman	2023	RCT	USA	T1D e sovrappeso o obesità	38 (Basso contenuto di carboidrati n = 16, Guarda avanti n = 12, Mediterraneo n = 10)	19-30 anni	79 %	3 mesi	Dieta mediterranea	Prevedere		Peso corporeo
Igudesman	2023	RCT	USA	T1D e sovrappeso o obesità	38 (Basso contenuto di carboidrati n = 16, Guarda avanti n = 12, Mediterraneo n = 10)	19-30 anni	79 %	3 mesi	Dieta mediterranea	Basso contenuto di carboidrati		Peso corporeo
Ismael	2021	pre-post	Portogallo	Persone con diabete T2	9	66 ± 9	33.33 %	12 settimane	Meddiet pre			Peso corporeo

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Katsagoni	2018	RCT	Grecia	Pazienti con NAFLD	42 (gruppo dieta mediterranea=21, gruppo Contro=21)	Gruppo Dieta Mediterranea: 44 (41, 60), Gruppo di controllo: 44 (41,60)	38.1%	6 mesi	Gruppo della dieta mediterranea	Gruppo di controllo		Peso corporeo
Maiorino	2016	RCT	Italia	Diabete di tipo 2 di nuova diagnosi	215 (108 dieta Medi + 107 dieta di controllo)	52,4 ± 11,2	50	8,1 anni	Dieta mediterranea	Dieta povera di grassi		Peso corporeo
Meslier	2020	RCT	Italia	adulti in sovrappeso/obesi	82 (MedD =43, ConD =39)	43 ± 12	52.5	8 settimane	Indice Italo-Mediterraneo	Dieta abituale		Peso corporeo
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo ad alta perdita di peso, LWL=12)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Peso corporeo
Palau-Rodriguez	2020	pre-post	Spagna	Obesità metabolicamente sana	27 (gruppo a bassa perdita di peso, LWL=15)	45 ± 3 anni	100	12 mesi	ipocalorico MedDiet			Peso corporeo
Pisanu	2020	pre-post	Italia	Obesità	23	53 ± 9	87	3 mesi	ipocaloricodieta mediterranea			Peso corporeo

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Properzi	2018	RCT	Australia	Soggetti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD)	51 (Dieta medica = 26, dieta a basso contenuto di grassi = 25)	52	50	12 settimane	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi		Peso corporeo
Properzi	2018	RCT	Australia	Soggetti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD)	51	52	50	nessuno	non segnalato	dieta a basso contenuto di grassi	13.5	Peso corporeo
Rabbia	2023	RCT	Iran	Donne in sovrappeso/obese	16	34.43 ± 7.22	100	8 settimane	Gruppo MD	Gruppo di controllo		Peso corporeo
Ristic-Medic	2021	RCT	Serbia	Uomini in sovrappeso/obesi con NAFLD	24	34.42	0	3 mesi	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi		Peso corporeo
Rodríguez	2015	pre-post	Cile	in premenopausadonne in sovrappeso o obese	47	33 ± 5	100	3 mesi	Dieta di tipo mediterraneo			Peso corporeo
Rueda-Galindo	2022	RCT	Spagna	Obesità dopo EBT	78	≥18 anni	88,5% fem	6 mesi	Dieta alla mediterranea	Dieta proteica		Peso corporeo

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
							mine					
Ryan	2013	RCT	Australia	12 adulti con biopsia hanno dimostrato NAFLD	12	55 ± 14 anni	50	6 settimane	Dieta medica basata sulla dieta tradizionale cretese	dieta a basso contenuto di grassi e ad alto contenuto di carboidrati	non segnalato	Peso corporeo
San Mauro Martino	2019	pre-post	Spagna	Sovrappeso e obesità	102	18-60 anni	51	12 settimane	Dieta mediterranea			Peso corporeo
San Mauro Martino	2019	pre-post	Spagna	Sovrappeso e obesità	102	18-60 anni	51	12 settimane	Dieta mediterranea			Peso corporeo
Shai	2008	RCT	Israele	Obesità e sindrome metabolica	322 (MedDiet=109, Basso contenuto di grassi=104, Dieta a basso contenuto di carboidrati=109))	40-65 anni	14 %	2 anni	MedDiet modificato (ipocalorico)	A basso contenuto di grassi		Peso corporeo
Shai	2008	RCT	Israele	Obesità e sindrome metabolica	322 (MedDiet=109, Basso contenuto di grassi=104, Dieta a basso contenuto di carboidrati=109))	40-65 anni	14 %	2 anni	MedDiet modificato (ipocalorico)	Dieta a basso contenuto di carboidrati		Peso corporeo
Sulaj	2022	RCT	Germania	Diabete di tipo 2 con nefropatia diabetica	40 (M-Diet n = 19, FMD n = 21)	50-75 anni	29 %	6 mesi	Dieta mediterranea	Dieta che imita il digiuno		Peso corporeo

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Tettamanzi	2021	RCT	Italia	Donne obese insulino-resistenti	20	36-42 anni	100 % Donna	21 giorni	Dieta mediterranea (M)	Dieta ad alto contenuto proteico (HP)	sequenza dietetica, periodo di trattamento	Peso corporeo
Tricò	2021	RCT	Italia	Patologicamente obeso, insulino-resistente	32 (Dieta Med = 15, Dieta LC = 17)	25-60 anni	68.8%	4 settimane	Dieta mediterranea	Dieta a basso contenuto di carboidrati		Peso corporeo
Velázquez-López	2014	RCT	Messico	Bambini obesi con componenti MetS	49 (dieta mediterranea n = 24, dieta standard n = 25)	5-11 anni	46 % Donne	16 settimane	Dieta in stile mediterraneo	Dieta standard		Peso corporeo
Yurtda	2022	RCT	Turchia	adolescenti con steatosi epatica non alcolica	44 (MD = 22, LFD = 22)	13,5 ± 2,19	40.9	12 settimane	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi	non segnalato	Peso corporeo
Athyros	2009	RCT	Grecia	pazienti ipercolesterolemici	100 (50+50)	55,1 ± 4,1 anni	49 %	4 mesi	Dieta Med	Placebo	Nessuno	Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)
Duś-Żuchowska	2018	RCT	Polonia	Donne obese	144: MED 72, CED 72	60,3 (4,7) DM	100 %	16 settimane	Dieta	Dieta dell'Europa centrale (CED)		Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Erdem	2022	pre-post	Turchia	Obesità	30 (gruppo MD=15) (VLCKD-SDM=15)	42.1 (13.6)	73.3%	15 gioni	Gruppo MD	VLCKD-SDM		Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)
Fortin	2018	RCT	Canada	Adulti con diabete di tipo 1 e sindrome metabolica	28 (14 dieta a basso contenuto di grassi+14 dieta MED)	50.9 (10.3)	43 %	6 mesi	Dieta MED	Dieta povera di grassi		Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)
George	2022	RCT	Australia	Adulti con NAFLD	42	52,3 ± 12,6 anni	60 %	12 settimane	MEDAS	dieta a basso contenuto di grassi	non segnalato	Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)
George	2022	RCT	Australia	Adulti con NAFLD	42	52,3 ± 12,6 anni	60 %	12 settimane	MEDAS	dieta a basso contenuto di grassi	non segnalato	Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)
Greco	2014	pre-post	Italia	pazienti con obesità	23	46-61 anni	26,10 %	4 mesi	Dieta ipocalorica mediterranea			Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)
Hermsdorff	2009	pre-post	Spagna	soggetti obesi	41	37 ± 7	58.5%	8 settimane	modello dietetico mediterraneo ipocalorico (MDP)			Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Itsiopoulos	2011	RCT	Australia	Persone con diabete T2	27	47-77 anni	40.7%	24 settimane	tradizionale mediterraneo cretese	Dieta abituale		Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)
Maiorino	2016	RCT	Italia	Diabete di tipo 2 di nuova diagnosi	215 (108 dieta Medi + 107 dieta di controllo)	52,4 ± 11,2	50	8,1 anni	Dieta mediterranea	Dieta povera di grassi		Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)
Meslier	2020	RCT	Italia	adulti in sovrappeso/obesi	82 (MedD =43, ConD =39)	43 ± 12	52.5	8 settimane	Indice Italo-Mediterraneo	Dieta abituale		Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)
Monserrat-Mesquida	2022	pre-post	Spagna	Steatosi epatica non alcolica (NAFLD)	67	40-60 anni	Non specificato	6 mesi	Punteggio della dieta mediterranea (17 elementi)	Nessuno	Età, BMI, valori basali, assunzione di farmaci	Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)
Quetglas-Llabrés	2023	Coorte	Spagna	NAFLD	67	40-60	Non specificato	12 mesi	Dieta mediterranea	Dieta convenzionale	BMI, trigliceridi, HDL, pressione arteriosa	Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)
Ristic-Medic	2021	RCT	Serbia	Uomini in sovrappeso/obesi con NAFLD	24	34.42	0	3 mesi	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi		Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti al follow-up
Sulaj	2022	RCT	Germania	Diabete di tipo 2 con nefropatia diabetica	40 (M-Diet n = 19, FMD n = 21)	50-75 anni	29 %	6 mesi	Dieta mediterranea	Dieta che imita il digiuno		Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)
Properzi	2018	RCT	Australia	Soggetti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD)	51 (Dieta medica = 26, dieta a basso contenuto di grassi = 25)	52	50	12 settimane	Dieta medica	dieta a basso contenuto di grassi		Qualità di vita
Properzi	2018	RCT	Australia	Soggetti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD)	51	52	50	nessuno	non segnalato	dieta a basso contenuto di grassi	4.32	Qualità di vita

Abbreviazioni: ADA: Associazione Americana per il Diabete (American Diabetic Association); BJ: Succo di barbabietola (Beetroot Juice); BMI: Indice di massa corporea (Body Mass Index); CHD: Malattia coronarica (Coronary Heart Disease); DM: Diabete Mellito; FMD: Dieta che mima il digiuno (Fasting Mimicking Diet); HDL: Lipoproteine ad alta densità (High-Density Lipoproteins); IMD: Dieta Mediterranea Italiana (Italian Mediterranean Diet); KD: Dieta chetogenica (Ketogenic Diet); LCD: Dieta a basso contenuto di carboidrati (Low-Carbohydrate Diet); LCMD: Dieta mediterranea a basso contenuto di carboidrati (Low-Carbohydrate Mediterranean Diet); LGID: Dieta a basso indice glicemico (Low-Glycemic Index Diet); LGIMD: Dieta mediterranea a basso indice glicemico (Low-Glycemic Index Mediterranean Diet); LFD: Dieta a basso contenuto di grassi (Low-Fat Diet); LWL: Gruppo a bassa perdita di peso (Low Weight Loss group); MD: Dieta mediterranea (Mediterranean Diet); MCR-D: Dieta ipocalorica di tipo mediterraneo con restrizione mattutina di carboidrati (Morning Carbohydrate Restriction Mediterranean Diet); MedDiet: Dieta mediterranea (Mediterranean Diet); Med-DQI: Indicatore di qualità della dieta mediterranea (Mediterranean Diet Quality Index); Mets: Sindrome metabolica

(Metabolic Syndrome); MDP: Modello dietetico mediterraneo ipocalorico (Mediterranean Dietary Pattern); MUFA: Acidi grassi monoinsaturi (Monounsaturated Fatty Acids); NAFLD: Steatosi epatica non alcolica (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease); NCEP: Programma Nazionale di Educazione al Colesterolo (National Cholesterol Education Program); PCOS: Sindrome dell'ovaio policistico (Polycystic Ovary Syndrome); PPT: Dieta postprandiale mirata (Postprandial Targeted Diet); RCT: Studio clinico randomizzato (Randomized Controlled Trial); SFA: Acidi grassi saturi (Saturated Fatty Acids); T2D: Diabete di tipo 2 (Type 2 Diabetes); TM: Dieta mediterranea tradizionale (Traditional Mediterranean Diet); VLCKD-SDM: Dieta chetogenica a bassissimo contenuto calorico (Very Low-Calorie Ketogenic Diet - SDM)

Le misure di effetto esplorate sono stati i valori di indice di massa corporea, colesterolemia (totale e frazionata inclusi i trigliceridi), composizione corporea (massa magra e massa grassa), composizione del microbiota, markers di insulino-resistenza/sensibilità, mortalità (totale e specifica), obesità addominale, peso corporeo, profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva) e qualità di vita. Per ragioni di complessità, tratteremo nel testo solo i risultati più rilevanti, categoria per categoria di esiti, rimandando il Lettore alla **Tabella 5.4** per gli altri risultati di questo quesito.

Indice di massa corporea

Considerando l'indice di massa corporea come esito, sono risultate disponibili 23 comparazioni. In totale, 14 erano RCTs e 9 studi pre/post. Le popolazioni considerate erano diverse comprendendo soggetti con diabete mellito tipo 1 o tipo 2, sindrome metabolica, dislipidemia, steatosi epatica non-alcolica, nefropatia diabetica, sovrappeso, obesità, obesità addominale. Le diete usate per controllo negli studi RCT sono state diverse come la dieta ipolipidica, la dieta standard per diabetici, la dieta mima digiuno, la dieta chetogenica. Per quanto riguarda gli effetti della DM sull'indice di massa corporea, in tre comparazioni la DM ha ridotto questo esito confrontato con la dieta di controllo oppure dopo il follow-up (nei pazienti con steatosi epatica non alcolica, nei pazienti con steatosi epatica non alcolica versus la dieta standard per diabetici e la dieta ipolipidica e nei pazienti con obesità metabolicamente sana). Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come moderato secondo il NUTRIGRADE per 14 esiti e basso per i restanti 9.

Colesterolemia

Considerando la colesterolemia come esito, sono risultate disponibili 18 comparazioni sia per la totale che per le frazioni (HDL, LDL, trigliceridi). In totale, 10 erano RCTs e 8 studi pre/post. Le popolazioni considerate erano diverse comprendendo soggetti con diabete mellito tipo 1 e 2, dislipidemia, sindrome metabolica, steatosi epatica non-alcolica, nefropatia diabetica, sovrappeso, obesità, obesità addominale. Le diete usate per controllo negli studi RCT sono state diverse come la dieta ipolipidica, la standard per diabetici, la dieta mima digiuno, la dieta chetogenica. Per quanto riguarda gli effetti della DM sulla colesterolemia totale, in tre comparazioni la DM ha ridotto questo esito confrontato con la dieta di controllo oppure dopo il follow-up (pazienti con obesità metabolicamente sana, con obesità sia nello studio pre/post che versus una dieta standard) ed in

uno ha invece aumentato i valori di colesterolemia totale (studio RCT in pazienti con nefropatia diabetica versus dieta mima digiuno); per quanto riguarda le HDL, in due comparazioni la DM ha ridotto questo esito confrontato con la dieta di controllo oppure dopo il follow-up (studio RCT in pazienti con nefropatia diabetica versus dieta mima digiuno e nei pazienti con sovrappeso/obesità/diabete) ed in due hanno invece aumentato i valori di questa componente (pazienti con obesità metabolicamente sana ed in pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete quando confrontata con la dieta ipolipidica); per quanto riguarda le LDL, in due comparazioni la DM ha ridotto questo esito confrontato con la dieta di controllo oppure dopo il follow-up (studio RCT in pazienti con steatosi epatica non alcolica quando confrontata con dieta ipolipidica oppure dieta standard per diabetici e negli studi con pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete quando confrontata con dieta ipocalorica e standard per diabetici) ed in una ha invece aumentato i valori di questa componente (nefropatia diabetica versus la dieta mima digiuno). Infine, per quanto riguarda i valori di trigliceridi, in tre comparazioni la DM ha ridotto questo esito confrontato con la dieta di controllo (pazienti con diabete mellito tipo 1 versus dieta ipolipidica, bambini affetti da obesità versus dieta standard, pazienti con sovrappeso/obesità/diabete versus dieta standard per diabetici o ipolipidica).

Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come moderato secondo il NUTRIGRADE per 10 esiti e basso per i restanti 8.

Composizione corporea

Considerando la composizione corporea come esito, è stata suddivisa in massa grassa e massa magra, dividendo in variazioni in Kg e percentuale. Le popolazioni considerate erano diverse comprendendo soggetti con diabete mellito tipo 1 o tipo 2, sindrome metabolica, dislipidemia, steatosi epatica non-alcolica, nefropatia diabetica, sovrappeso, obesità, obesità addominale. Le diete usate per controllo negli studi RCT sono state diverse come la dieta ipolipidica, la standard per diabetici, la dieta mima digiuno, la dieta chetogenica. Per quanto riguarda la massa grassa, abbiamo trovato 20 comparazioni: 11 studi erano RCTs e 9 studi pre/post. La DM ha portato ad una riduzione della massa grassa in percentuale in una comparazione (pazienti con obesità addominale quando

comparata con dieta standard). Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come moderato secondo il NUTRIGRADE per 10 esiti e basso per i restanti dieci.

Per quanto riguarda la massa magra, abbiamo trovato 11 comparazioni: 6 studi erano RCTs e 5 studi pre/post. In una sola comparazione (studio pre/post in pazienti con obesità) si è assistito ad una riduzione di questo esito. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come moderato secondo il NUTRIGRADE per 6 esiti e basso per i restanti quattro.

Composizione del microbiota

Quattro comparazioni hanno riportato dati sulla composizione del microbiota. Sono stati coinvolti pazienti con sindrome metabolica e sovrappeso oppure obesità. Sono stati analizzati 3 esiti con RCTs ed uno con studi pre/post. I risultati sono stati riportati in maniera descrittiva e si rimanda il Lettore alla Tabella 5.4 per altri dettagli: tuttavia, si è notato che la DM potrebbe migliorare alcune componenti del microbiota, solitamente alterate nelle malattie metaboliche prese in esame. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come moderato secondo il NUTRIGRADE per quattro esiti e basso per uno.

Markers di insulino-resistenza/sensibilità

Considerando i più comuni markers di insulino-sensibilità e resistenza come esito, sono risultate disponibili 41 comparazioni (2h-OGTT, C-peptide, glicemia a digiuno, emgolobina glicata, HOMA-IR). In totale, 27 erano RCTs e 14 studi pre/post. Le popolazioni considerate erano diverse comprendendo soggetti con diabete mellito tipo 1 e 2, dislipidemia, sindrome metabolica, steatosi epatica non-alcolica, nefropatia diabetica, sovrappeso, obesità, obesità addominale. Le diete usate per controllo negli studi RCT sono state diverse come la dieta ipolipidica, la standard per diabetici, la dieta mima digiuno, la dieta chetogenica.

Per quanto riguarda gli effetti della DM per 2h-OGTT, due comparazioni sono state trovate. Una comparazione ha portato a valori più bassi in pazienti con obesità metabolicamente sana, mentre uno studio a valori più elevati di questo parametro in uno studio RCT in paziente con prediabete il cui gruppo di controllo ha assunto una dieta ad alto contenuto proteico. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come moderato secondo il NUTRIGRADE per la seconda comparazione e basso per la prima.

Per quanto riguarda gli effetti della DM sul C-peptide, abbiamo trovato tre comparazioni. Una comparazione ha portato a valori più elevati di questo parametro in uno studio RCT in paziente con nefropatia diabetica, rispetto alla dieta mima digiuno. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come moderato secondo il NUTRIGRADE per tutte tre le comparazioni.

Per quanto riguarda gli effetti della DM sulla glicemia a digiuno, abbiamo trovato 10 comparazioni. In due comparazioni, entrambe in pazienti con sovrappeso/obesità/diabete (uno studio pre/post ed uno studio RCT versus dieta standard per diabetici) i valori di glicemia a digiuno sono risultati più bassi nella DM rispetto alle diete di controllo. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come moderato secondo il NUTRIGRADE per 5 comparazioni e basso nelle altre 5.

Per quanto riguarda gli effetti della DM sui valori di emoglobina glicata, abbiamo trovato dodici comparazioni. Due comparazioni hanno rivelato valori più elevati di questo parametro in uno studio RCT in pazienti con sindrome metabolica rispetto alla dieta standard per diabetici ed in un altro studio rispetto alla dieta mima digiuno in pazienti con nefropatia diabetica, mentre in una comparazione (pazienti con diabete mellito tipo 2 versus dieta standard e standard per diabetici) i valori di emoglobina glicata sono risultati più bassi. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come moderato secondo il NUTRIGRADE otto comparazioni e basso per le altre quattro.

Infine, per quanto riguarda gli effetti della DM sui valori di HOMA-IR, abbiamo trovato 14 comparazioni. Una comparazione ha rivelato valori più elevati di questo parametro in uno studio RCT rispetto alla dieta mima digiuno in pazienti con nefropatia diabetica, mentre in tre comparazioni (pazienti con diabete mellito tipo 2 versus dieta standard e standard per diabetici, in pazienti con sovrappeso/obesità/diabete versus dieta ipolipidica ed in pazienti con diabete mellito tipo 1 rispetto a dieta ipolipidica o standard) i valori di HOMA-IR sono risultati più bassi. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come moderato secondo il NUTRIGRADE nove comparazioni e basso per le altre cinque.

Mortalità nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 e sindrome metabolica

Tre studi di coorte (Bonaccio et al., 2016, Fan et al., 2023, Hodge et al., 2011a) , che hanno coinvolto 369,220 partecipanti con diabete mellito tipo 2 oppure sindrome metabolica, hanno analizzato l'effetto dell'aderenza alla dieta Mediterranea sulla mortalità, durante un follow-up tra 4 e 12.3 anni.

In totale, sono stati registrati 5,465 eventi. Il rischio relativo stimato era di 0.93 (IC al 95%: 0.90-0.97, per un aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo una riduzione del rischio di MACE associata all'alta aderenza alla dieta Mediterranea. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come moderato secondo il NUTRIGRADE.

Peso corporeo ed obesità addominale

Considerando il peso corporeo come esito, sono risultate disponibili 20 comparazioni. In totale, 12 erano RCTs e 8 studi pre/post. Le popolazioni considerate erano diverse comprendendo soggetti con diabete mellito tipo 1 o tipo 2, sindrome metabolica, dislipidemia, steatosi epatica non-alcolica, nefropatia diabetica, sovrappeso, obesità, obesità addominale. Le diete usate per controllo negli studi RCT sono state diverse come la dieta ipolipidica, la standard per diabetici, la dieta mima digiuno, la dieta chetogenica, la dieta tipica dei paesi Occidentali. Di queste 20 comparazioni, una dimostrava un aumento del peso corporeo (pazienti con nefropatia diabetica versus dieta mima digiuno), mentre in un esito si osservava una riduzione del peso corporeo (pazienti con prediabete rispetto ad una dieta standard). Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come moderato secondo il NUTRIGRADE per 11 esiti e basso per i restanti 9.

Invece, per quanto riguarda l'obesità addominale misurata con la circonferenza vita, è stato incluso una comparazione unica con due studi RCTs in pazienti affetti da steatosi epatica non alcolica che ha dimostrato che la DM, rispetto alla dieta standard, riduce il peso corporeo (SMD=-1.7; 95% IC -1.27 a -0.88). Questo esito risultava come moderato secondo il NUTRIGRADE.

Profilo infiammatorio

Considerando i valori di proteina C reattiva come esito, sono risultate disponibili 8 comparazioni. In totale, 7 erano RCTs e 1 studio pre/post. Le popolazioni considerate erano diverse comprendendo soggetti con diabete mellito tipo 1 e 2, dislipidemia, steatosi epatica non-alcolica, nefropatia diabetica, obesità. Le diete usate per controllo negli studi RCT sono state diverse come la dieta ipolipidica, la standard per diabetici, la dieta mima digiuno, la dieta standard.

Per quanto riguarda gli effetti della DM sui valori di proteina C reattiva, due comparazioni hanno dimostrato che la DM abbassava questo parametro nei pazienti con diabete mellito tipo 2 rispetto alla dieta standard oppure ipolipidica e in pazienti con steatosi epatica non alcolica rispetto alla dieta

ipolipidica. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come moderato secondo il NUTRIGRADE per sei comparazioni e basso per due.

Qualità di vita

Uno studio RCT con 51 pazienti affetti da steatosi epatica non alcolica ha verificato l'efficacia della DM rispetto alla dieta ipolipidica sulla qualità di vita con un follow-up di 12 settimane. La DM ha portato ad un miglioramento della qualità di vita in questi pazienti (SMD=2.16; 95% IC 1.47-2.86), con una certezza di grado moderato secondo il NUTRIGRADE.

Tabella 5.4. Valutazione degli esiti di interesse con il NUTRIGRADE

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di fi-nziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Mortalità totale e specifica in pazienti con diabete di tipo 2 e in pazienti con sindrome metabolica (follow-up: da 4 a 12.3 anni) (aumento di un punto)																		
3	coorte	36920	5465	HR	0.93	0.9	0.97	3	1	0.2	1	0	1	0	0	7.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Indice di massa corporea in pazienti con diabete di tipo 1 e sindrome metabolica (DM vs ipolipidica) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	28	-	SMD	0.47	-0.28	1.22	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Indice di massa corporea in pazienti con diabete di tipo 2 (follow-up: 12 settimane)																		
1	pre-post	18	-	SMD	0.17	-0.76	1.09	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Indice di massa corporea in pazienti con diabete di tipo 2 (DM vs dieta ipolipidica, dieta standard per diabetici) (follow-up: da 24 settimane a 12 mesi)																		
4	RCT	587	-	SMD	-0.08	-0.28	0.12	2	0	0.5	1	0	1	0	0	6.5	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Indice di massa corporea in pazienti con dislipidemia (follow-up: 12 mesi)																		
1	pre-post	72	-	SMD	0.07	-0.39	0.54	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Indice di massa corporea in pazienti con dislipidemia (DM vs dieta standard per diabetici) (follow-up: 24 settimane)																		
1	RCT	81	-	SMD	-0.41	-0.85	0.03	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Indice di massa corporea in pazienti con obesità metabolicamente sana (follow-up: 12 mesi)																		
1	pre-post	108	-	SMD	-1.09	-1.66	-0.52	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Indice di massa corporea in pazienti con sindrome metabolica (DM vs dieta standard per diabetici) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	300	-	SMD	0.05	-0.2	0.29	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Indice di massa corporea in pazienti con steatosi epatica non alcolica (follow-up: 6 mesi)																		
1	pre-post	134	-	SMD	-3.76	-4.32	-3.19	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Indice di massa corporea in pazienti con steatosi epatica non alcolica (DM vs dieta standard per diabetici, dieta ipolipidica) (follow-up: 6 mesi)																		
4	RCT	424	-	SMD	-0.52	-1.006	-0.035	2	1	0.2	1	0	1	0	0	7.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Indice di massa corporea in pazienti con nefropatia diabetica (DM vs dieta mima digiuno) (follow-up: 4 mesi)																		
1	RCT	40	-	SMD	0.33	-0.29	0.96	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Indice di massa corporea in pazienti con obesità (follow-up: da 15 giorni a 4 mesi)																		
6	pre-post	486	-	SMD	0.75	0.27	1.23	0	1	0.2	1	0.5	1	0	0	5.7	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Indice di massa corporea in pazienti con obesità (DM vs dieta standard per diabetici, dieta con basso introito di carboidrati) (follow-up: da 4 a 16 settimane)																		
2	RCT	81	-	SMD	0.02	-0.42	0.46	2	0	0.5	1	0	1	0	0	6.5	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Indice di massa corporea in bambini/adolescenti con obesità addominale (DM vs dieta standard per diabetici) (follow-up: 24 mesi)																		
1	RCT	122	-	SMD	0.82	-0.41	1.24	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Indice di massa corporea in pazienti con obesità e sindrome metabolica (follow-up: 6 mesi)																		
1	pre-post	118	-	SMD	0.51	-0.14	0.88	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Indice di massa corporea in pazienti con obesità e sindrome metabolica (DM vs dieta ipolipidica, dieta standard per diabetici) (follow-up: 2 anni)																		
1	RCT	431	-	SMD	-0.14	-0.4	0.13	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Indice di massa corporea in bambini con prediabete (DM vs dieta standard per diabetici) (follow-up: 20 settimane)																		
1	RCT	29	-	SMD	-0.04	-0.77	0.69	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Indice di massa corporea in pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete (follow-up: 16 settimane)																		
1	pre-post	100	-	SMD	0.38	-0.02	0.77	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Indice di massa corporea in pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete (DM vs dieta ipolipidica, dieta standard per diabetici) (follow-up: 12 mesi)																		

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
3	RCT	519	-	SMD	-0.16	-0.5	0.19	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Indice di massa corporea in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (follow-up: 12 settimane)																		
3	pre-post	524	-	SMD	0.8	-0.15	1.46	0	0	0.2	1	1	1	0	0	5.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Indice di massa corporea in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (DM vs dieta chetogenica, dieta standard) (follow-up: da 45 giorni a 8 settimane)																		
3	RCT	258	-	SMD	-0.001	-0.4	0.4	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Indice di massa corporea in adolescenti con sindrome metabolica (DM vs raccomandazioni generiche dieta) (follow-up: 16 settimane)																		
1	RCT	70	-	SMD	-0.25	-0.72	0.22	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Indice di massa corporea in pazienti con steatosi epatica non alcolica (follow-up: 16 settimane)																		
1	pre-post	40	-	SMD	0.42	-0.21	1.04	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Indice di massa corporea in pazienti con steatosi epatica non alcolica (DM vs dieta ipolipidica) (follow-up: 12 settimane)																		
3	RCT	281	-	SMD	0.08	-0.26	0.42	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Colesterolemia totale in pazienti con diabete di tipo 1 (DM vs dieta ipolipidica) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	28	-	SMD	0.11	-0.64	0.85	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Colesterolemia totale in pazienti con diabete di tipo 2 (follow-up: 12 settimane)																		
1	pre-post	18	-	SMD	0.15	-0.77	1.08	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Colesterolemia totale in pazienti con diabete di tipo 2 (DM vs dieta ipolipidica, dieta standard per diabetici, dieta standard) (follow-up: da 24 settimane a 6 mesi)																		
4	RCT	587	-	SMD	0.06	-0.47	0.6	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Colesterolemia totale in pazienti con dislipidemia (follow-up: da 16 settimane a 12 mesi)																		
2	pre-post	252	-	SMD	0.51	0.04	0.98	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Colesterolemia totale in pazienti con dislipidemia (DM vs dieta standard) (follow-up: 4 mesi)																		
3	RCT	225	-	SMD	-0.27	-1.02	0.48	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Colesterolemia totale in pazienti con obesità metabolicamente sana (follow-up: 12 mesi)																		
1	pre-post	108	-	SMD	-1.4	-1.99	-0.8	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Colesterolemia totale in pazienti con sindrome metabolica (DM vs dieta standard) (follow-up: da 12 settimane a 6 mesi)																		
2	RCT	308	-	SMD	0.22	-0.001	0.45	2	0	0.5	1	0	1	0	0	6.5	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Colesterolemia totale in pazienti con steatosi epatica non alcolica (follow-up: 6 mesi)																		
2	pre-post	174	-	SMD	-0.78	-2.71	1.15	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Colesterolemia totale in pazienti con steatosi epatica non alcolica (DM vs dieta ipolipidica) (follow-up: da 12 settimane a 6 mesi)																		
6	RCT	491	-	SMD	-0.22	-0.45	0.02	2	0	0.2	1	0.5	1	0	0	6.7	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Colesterolemia totale in pazienti con nefropatia diabetica (DM vs dieta mima digiuno) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	40	-	SMD	0.86	0.21	1.51	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Colesterolemia totale in pazienti con obesità (follow-up: da 15 gjorni a 2 mesi)																		
5	pre-post	440	-	SMD	-0.95	-1.78	-0.12	0	1	0.2	1	0.5	1	0	0	5.7	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Colesterolemia totale in pazienti con obesità (DM vs dieta standard) (follow-up: 16 settimane)																		
1	RCT	49	-	SMD	-0.75	-1.33	-0.17	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Colesterolemia totale in pazienti con obesità addominale (DM vs dieta centrale Europea, dieta ricca di acidi grassi MUFA e SFA) (follow-up: da 8 a 16 settimane)																		
2	RCT	220	-	SMD	3.13	-1.43	7.69	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Colesterolemia totale in pazienti con obesità e sindrome metabolica (follow-up 6: mesi)																		

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
1	pre-post	118	-	SMD	0.71	0.34	1.08	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Colesterolemia totale in pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete (follow-up: 2 mesi)																		
1	pre-post	100	-	SMD	0.07	-0.33	0.46	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Colesterolemia totale in pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete (DM vs dieta ipolipidica, dieta standard per diabetici) (follow-up: da 12 mesi a 4 anni)																		
3	RCT	519	-	SMD	-0.07	-0.25	0.1	2	0	0.5	1	0	1	0	0	6.5	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Colesterolemia totale in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (follow-up: 13 settimane)																		
2	pre-post	116	-	SMD	0.32	-0.05	0.68	0	0	0.5	1	0	1	0	0	4.5	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Colesterolemia totale in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (DM vs dieta Atkins) (follow-up: 2 mesi)																		
2	RCT	102	-	SMD	0.53	-0.72	1.78	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
HDL in pazienti con diabete di tipo 1 (DM vs dieta ipolipidica) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	28	-	SMD	0.46	-0.29	1.21	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
HDL in pazienti con diabete di tipo 2 (follow-up: 12 settimane)																		
1	pre-post	18	-	SMD	-0.007	-0.93	0.92	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
HDL in pazienti con diabete di tipo 2 (DM vs dieta ipolipidica, dieta standard per diabetici, dieta standard) (follow-up: da 24 settimane a 6 anni)																		
4	RCT	587	-	SMD	0.48	-0.53	1.49	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
HDL in pazienti con dislipidemia. (follow-up: 12 mesi)																		
1	pre-post	72	-	SMD	-0.39	-0.86	0.08	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
HDL in pazienti con dislipidemia (DM vs dieta iperlipidica, dieta standard per diabetici, dieta standard) (follow-up: da 28 giorni a 6 anni)																		
3	RCT	225	-	SMD	0.25	-0.01	0.51	2	0	0.5	1	0	1	0	0	6.5	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di fi-nziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
HDL in pazienti con obesità metabolicamente sana (follow-up: 12 mesi)																		
1	pre-post	108	-	SMD	1.17	0.59	1.75	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
HDL in pazienti con sindrome metabolica (DM vs dieta standard) (follow-up: 6 mesi)																		
2	RCT	308	-	SMD	0.03	-0.47	0.53	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
HDL in pazienti con steatosi epatica non alcolica (follow-up: 16 settimane)																		
1	pre-post	40	-	SMD	-0.05	-0.67	0.57	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
HDL in pazienti con steatosi epatica non alcolica (DM vs dieta ipolipidica, dieta ad alto contenuto di carboidrati) (follow-up: da 6 settimane a 3 mesi)																		
7	RCT	359	-	SMD	0.26	-0.63	1.15	2	0	0.2	1	0.5	1	0	0	6.7	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
HDL in pazienti con nefropatia diabetica (DM vs dieta mima digiuno) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	40	-	SMD	-0.67	-1.31	-0.03	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
HDL in pazienti con obesità (follow-up: da 15 giorni a 2 mesi)																		
5	pre-post	440	-	SMD	-0.54	-2.59	1.51	0	0	0.2	1	0.5	1	0	0	4.7	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
HDL in pazienti con obesità (DM vs dieta standard) (follow-up: 16 settimane)																		
1	RCT	49	-	SMD	0	-0.56	0.56	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
HDL in pazienti con obesità addominale (DM vs dieta iperlipidica) (follow-up: 8 settimane)																		
2	RCT	220	-	SMD	0.74	-0.18	1.65	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
HDL in pazienti con obesità e sindrome metabolica (follow-up: 6 mesi)																		
1	pre-post	118	-	SMD	-0.17	-0.53	0.19	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
HDL in pazienti con prediabete (DM vs dieta ad alto contenuto proteico) (follow-up: 6 mesi)																		

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
1	RCT	225	-	SMD	-0.04	-0.3	0.23	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
HDL in pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete (follow-up: 6 mesi)																		
1	pre-post	100	-	SMD	-0.53	-0.93	-0.13	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
HDL in pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete (DM vs dieta ipolipidica, dieta standard per diabetici) (follow-up: da 12 mesi a 4 anni)																		
3	RCT	519	-	SMD	0.5	0.1	0.91	2	1	0.2	1	0	1	0	0	7.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
HDL in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (follow-up: da 13 settimane a 4 mesi)																		
2	pre-post	116	-	SMD	0.35	-0.16	0.87	0	0	0.5	1	0	1	0	0	4.5	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
HDL in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (DM vs dieta Atkins, dieta standard) (follow-up: 2 mesi)																		
2	RCT	102	-	SMD	0.53	-0.66	1.71	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
LDL in pazienti con diabete di tipo 1 (DM vs dieta ipolipidica) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	28	-	SMD	-0.23	-0.98	0.51	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
LDL in pazienti con diabete di tipo 2 (follow-up: 12 settimane)																		
1	pre-post	18	-	SMD	0.18	-0.75	1.1	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
LDL in pazienti con diabete di tipo 2 (DM vs dieta standard per diabetici, dieta standard) (follow-up: da 24 settimane a 6 mesi)																		
3	RCT	372	-	SMD	0.08	-0.44	0.6	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
LDL in pazienti con dislipidemia (follow-up: da 16 settimane a 6 mesi)																		
1	pre-post	252	-	SMD	0.41	-0.06	0.88	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
LDL in pazienti con dislipidemia (DM vs dieta iperlipidica, dieta standard per diabetici, dieta standard) (follow-up: da 28 giorni a 4 mesi)																		
3	RCT	225	-	SMD	-0.24	-0.86	0.38	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di fi-nziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
LDL in pazienti con obesità metabolicamente sana (follow-up: 12 mesi)																		
1	pre-post	108	-	SMD	-2.04	-2.71	-1.38	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
LDL in pazienti con sindrome metabolica (DM vs dieta standard) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	238	-	SMD	0.15	-0.1	0.41	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
LDL in pazienti con steatosi epatica non alcolica (DM vs dieta ipolipidica, dieta standard per diabetici) (follow-up: da 12 settimane a 6 mesi)																		
7	RCT	375	-	SMD	-0.3	-0.6	-0.001	2	0	0.2	1	0.5	1	0	0	6.7	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
LDL in pazienti con nefropatia diabetica (DM vs dieta mima digiuno) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	40	-	SMD	1.04	0.38	1.7	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
LDL in pazienti con obesità (follow-up: 4 mesi)																		
6	pre-post	489	-	SMD	0.77	0.08	1.46	0	1	0.2	1	0.5	1	0	0	5.7	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
LDL in pazienti con obesità addominale (DM vs dieta centrale Europea, dieta ricca di acidi grassi MUFA e SFA) (follow-up: da 8 settimane a 24 mesi)																		
3	RCT	343	-	SMD	1.58	-0.17	3.32	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
LDL in pazienti con obesità e sindrome metabolica (follow-up: 6 mesi)																		
1	pre-post	118	-	SMD	0.55	0.19	0.92	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
LDL in pazienti con prediabete (DM vs dieta ad alto contenuto proteico) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	225	-	SMD	-0.02	-0.28	0.24	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
LDL in pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete (follow-up: 16 settimane)																		
1	pre-post	100	-	SMD	0.67	-0.27	1.08	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
LDL in pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete (DM vs dieta ipocalorica, dieta standard per diabetici) (follow-up: da 2 a 12 mesi)																		

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
2	RCT	304	-	SMD	-0.22	-0.44	0.008	2	0	0.5	1	0	1	0	0	6.5	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
LDL in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (DM vs dieta Atkins, dieta standard) (follow-up: 2 mesi)																		
3	RCT	124	-	SMD	0.14	-0.26	0.53	2	0	0.5	1	0	1	0	0	6.5	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Trigliceridi in pazienti con diabete di tipo 1 (DM vs dieta ipolipidica) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	28	-	SMD	-0.23	-0.97	0.51	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Trigliceridi in pazienti con diabete di tipo 2 (follow-up: 12 settimane)																		
1	pre-post	18	-	SMD	0.09	-0.84	1.01	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Trigliceridi in pazienti con diabete di tipo 2 (DM vs dieta ipolipidica, dieta standard per diabetici, dieta standard) (follow-up: da 24 settimane a 6 anni)																		
4	RCT	587	-	SMD	1.8	-2.2	5.51	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Trigliceridi in pazienti con dislipidemia (DM vs dieta standard per diabetici, dieta iperlipidica, dieta standard) (follow-up: da 16 settimane a 12 mesi)																		
3	RCT	477	-	SMD	0.14	-0.22	0.5	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Trigliceridi in pazienti con obesità metabolicamente sana (follow-up: 12 mesi)																		
1	pre-post	108	-	SMD	0.14	-0.39	0.68	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Trigliceridi in pazienti con sindrome metabolica (DM vs dieta standard) (follow-up: 12 mesi)																		
2	RCT	308	-	SMD	0.09	-0.14	0.31	2	0	0.5	1	0	1	0	0	6.5	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Trigliceridi in pazienti con steatosi epatica non alcolica (follow-up: 16 settimane)																		
1	pre-post	40	-	SMD	0.47	-0.16	1.1	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Trigliceridi in pazienti con steatosi epatica non alcolica (DM vs dieta ipolipidica, dieta standard per diabetici) (follow-up: da 6 settimane a 3 mesi)																		

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
6	RCT	317	-	SMD	0.51	-0.55	1.55	2	0	0.2	1	0.5	1	0	0	6.7	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Trigliceridi in pazienti con nefropatia diabetica (DM vs dieta mima digiuno) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	40	-	SMD	0.15	-0.47	0.77	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Trigliceridi in pazienti con obesità (follow-up: da 2 mesi a 4 mesi)																		
5	pre-post	440	-	SMD	0.55	-0.27	0.83	0	1	0.2	1	0.5	1	0	0	5.7	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Trigliceridi in bambini affetti da obesità (DM vs dieta standard) (follow-up: 16 settimane)																		
1	RCT	49	-	SMD	-0.72	-1.29	-0.14	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Trigliceridi in pazienti con obesità addominale (DM vs dieta iperlipidica, dieta standard) (follow-up: da 8 settimane a 24 mesi)																		
3	RCT	344	-	SMD	0.83	-0.28	1.39	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Trigliceridi in pazienti con obesità e sindrome metabolica (follow-up: 6 mesi)																		
1	pre-post	118	-	SMD	0.53	-0.17	0.9	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Trigliceridi in pazienti con prediabete (DM vs dieta ad alto contenuto proteico) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	225	-	SMD	0.04	-0.22	0.30	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Trigliceridi in pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete (follow-up: 16 settimane)																		
1	pre-post	100	-	SMD	0.23	-0.17	0.62	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Trigliceridi in pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete (DM vs dieta standard per diabetici, dieta ipolipidica) (follow-up: da 12 mesi a 4 anni)																		
3	RCT	519	-	SMD	-0.53	-0.91	-0.15	2	1	0.2	1	0	1	0	0	7.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Trigliceridi in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (follow-up: da 13 settimane a 4 mesi)																		
2	pre-post	116	-	SMD	0.43	0.06	0.8	0	0	0.5	1	0	1	0	0	4.5	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di fi-nanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Trigliceridi in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (DM vs dieta standard) (follow-up: 8 settimane)																		
2	RCT	102	-	SMD	1.02	-1.13	3.16	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Massa grassa- percentuale in pazienti con diabete tipo 1 (DM vs dieta ipolipidica) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	28	-	SMD	0.98	0.2	1.77	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Massa grassa- percentuale in pazienti con dislipidemia (follow-up: 12 mesi)																		
1	pre-post	72	-	SMD	0.27	-0.19	0.74	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Massa grassa- percentuale in pazienti con steatosi epatica non alcolica (DM vs dieta ipolipidica) (follow-up 12: settimane)																		
1	RCT	44	-	SMD	-0.38	-0.98	0.21	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Massa grassa- percentuale in pazienti con nefropatia diabetica (DM vs dieta mima digiuno) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	40	-	SMD	0.29	-0.33	0.92	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Massa grassa- percentuale in pazienti con obesità (follow-up: 2 mesi)																		
3	pre-post	312	-	SMD	0.65	-0.05	1.25	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Massa grassa- percentuale in pazienti con obesità (DM vs dieta a basso contenuto di carboidrati) (follow-up: 4 settimane)																		
1	RCT	32	-	SMD	-0.52	1.23	0.19	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Massa grassa- percentuale in pazienti con obesità addominale (DM vs dieta standard) (follow-up: 24 mesi)																		
1	RCT	122	-	SMD	-0.51	-0.92	-0.1	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Massa grassa- percentuale in pazienti con obesità e sindrome metabolica (follow-up: 6 mesi)																		
1	pre-post	118	-	SMD	0.34	-0.03	0.7	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Massa grassa- percentuale in pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete (follow-up: 16 settimane)																		

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
1	pre-post	100	-	SMD	-2.47	-4.28	4.31	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Massa grassa- percentuale in pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete (DM vs dieta ipocalorica (follow-up: 2 mesi)																		
1	RCT	70	-	SMD	0.31	-0.16	0.78	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Massa grassa- percentuale in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (follow-up: da 13 settimane a 4 mesi)																		
3	pre-post	583	-	SMD	0.42	-0.12	0.72	0	1	0.5	1	0	1	0	0	5.5	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Massa grassa- percentuale in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (DM vs dieta Atkins, dieta standard) (follow-up: 2 mesi)																		
2	RCT	102	-	SMD	-0.02	-0.41	0.37	2	0	0.5	1	0	1	0	0	6.5	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Massa grassa-kg in pazienti con diabete di tipo 2 (follow-up: 12 settimane)																		
1	pre-post	18	-	SMD	-0.17	-1.09	0.76	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Massa grassa-kg in pazienti con steatosi epatica non alcolica (DM vs dieta ipolipidica) (follow-up: 12 settimane)																		
1	RCT	84	-	SMD	0	-0.43	0.43	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Massa grassa-kg in pazienti con obesità (follow-up: 16 settimane)																		
2	pre-post	128	-	SMD	0.42	-0.07	0.77	0	0	0.5	1	0	1	0	0	4.5	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Massa grassa-kg in pazienti con obesità (DM vs dieta standard) (follow-up: 16 settimane)																		
1	RCT	49	-	SMD	-0.12	-0.68	0.45	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Massa grassa-kg in pazienti con obesità addominale (DM vs dieta centrale Europea) (follow-up: 16 settimane)																		
1	RCT	144	-	SMD	0.01	-0.32	0.34	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Massa grassa-kg in pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete (follow-up: 16 settimane)																		
1	pre-post	100	-	SMD	0.71	-0.03	1.11	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di fi-nziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Massa grassa-kg in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (follow-up: 13 settimane)																		
1	pre-post	22	-	SMD	0.95	-0.07	1.84	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Massa grassa-kg in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (DM vs dieta chetogenica, dieta standard) (follow-up: da 8 settimane a 6 mesi)																		
3	RCT	258	-	SMD	0.02	-0.44	0.47	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Massa magra-percentuale in pazienti con nefropatia diabetica (DM vs dieta mima digiuno) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	40	-	SMD	-0.38	-1	0.25	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Massa magra-percentuale in pazienti con obesità (follow-up: 4 settimane)																		
1	pre-post	102	-	SMD	-0.47	-0.86	-0.07	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Massa magra-percentuale in pazienti con obesità e sindrome metabolica (follow-up: 6 mesi)																		
1	pre-post	118	-	SMD	-0.27	-0.63	0.09	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Massa magra-percentuale in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (DM vs dieta standard) (follow-up: 8 settimane)																		
1	RCT	82	-	SMD	0.07	-0.37	0.5	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Massa magra-kg in pazienti con diabete di tipo 2 (follow-up: 12 settimane)																		
1	pre-post	36	-	SMD	0.13	-0.53	0.78	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Massa magra-kg in pazienti con steatosi epatica non alcolica (DM vs dieta ipolipidica) (follow-up: 12 settimane)																		
1	RCT	44	-	SMD	-0.19	-0.78	0.4	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Massa magra-kg in pazienti con obesità (follow-up: da 2 mesi a 6 mesi)																		
4	pre-post	278	-	SMD	0.34	-0.27	0.94	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Massa magra-kg in pazienti con obesità (DM vs dieta standard) (follow-up: 16 settimane)																		

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
1	RCT	49	-	SMD	0.05	-0.51	0.61	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Massa magra-kg in pazienti con obesità addominale (DM vs dieta centrale Europea, dieta standard) (follow-up: da 16 settimane a 24 mesi)																		
2	RCT	266	-	SMD	-0.05	-0.31	0.2	2	0	0.5	1	0	1	0	0	6.5	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Massa magra-kg in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (follow-up: 3 mesi)																		
1	pre-post	188	-	SMD	0.29	-0.001	0.57	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Massa magra-kg in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (DM vs dieta standard) (follow-up: 3 mesi)																		
2	RCT	176	-	SMD	0.14	-0.16	0.43	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Composizione del microbiota in pazienti con sindrome metabolica (DM vs dieta ipolipidica) (follow-up: 5 anni)																		
1	RCT	81	-	-	La DM contenente alimenti ricchi di composti fenolici è più efficace nell'aumentare i livelli delle specie batteriche risultate inferiori nella sindrome metabolica pazienti come P. distasonis, B. thetaiotaomicron, F. prausnitzii B. adolescentis e B. longum	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Composizione del microbiota in pazienti con obesità (follow-up: 3 mesi)																		
1	pre-post	46	-	-	La DM si è dimostrata efficace nel contrastare la disbiosi intestinale. Al termine dell'intervento si è osservato, infatti, un aumento	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di fi-nanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
					dell'abbondanza di diversi taxa di Bacteroidetes e una diminuzione di molti taxa di Firmicutes													
Composizione del microbiota in pazienti con obesità (DM vs dieta ipolipidica) (follow-up: 5 anni)																		
2	RCT	252	-	-	Nei pazienti con obesità la DM e la dieta ipolipidica si sono dimostrate efficaci sia nel ripristinare parzialmente la disbiosi del microbioma intestinale sia nel proteggere dallo sviluppo del diabete di tipo 2			2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Composizione del microbiota in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (DM vs dieta standard occidentale) (follow-up: 8 settimane)																		
1	RCT	164	-	-	Il passaggio da una dieta di tipo occidentale alla DM si è dimostrata efficace nell'aumentare l'abbondanza di A. muciniphila nell'intestino in pazienti affetti da sovrappeso/obesità			2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (2-h OGTT) in pazienti con obesità metabolicamente sana (follow-up: 12 mesi)																		
1	pre-post	108	-	SMD	-1.68	-2.31	-1.06	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (2-h OGTT) in pazienti con prediabete (DM vs dieta ad alto contenuto proteico) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	225	-	SMD	0.33	0.07	0.59	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (C-peptide) in pazienti con nefropatia diabetica (DM vs dieta mima digiuno) (follow-up: 6 mesi)																		

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di fi-nziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
1	RCT	40	-	SMD	0.74	0.09	1.38	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (C-peptide) in pazienti con obesità addominale (DM vs dieta iperlipidica) (follow-up: 8 settimane)																		
1	RCT	78	-	SMD	0.16	-0.29	0.6	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (C-peptide) in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (DM vs dieta chetogenica) (follow-up: 45 giorni)																		
1	RCT	144	-	SMD	0.13	-0.2	0.46	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (glicemia a digiuno) in pazienti con diabete di tipo 2 (follow-up: 12 settimane)																		
1	pre-post	18	-	SMD	1.02	-0.03	2	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (glicemia a digiuno) in pazienti con diabete di tipo 2 (DM vs dieta standard) (follow-up: 24 settimane)																		
1	RCT	54	-	SMD	-0.26	-0.8	0.28	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (glicemia a digiuno) in adolescenti con sindrome metabolica (DM vs raccomandazioni generiche dieta) (follow-up: 12 settimane)																		
1	RCT	70	-	SMD	0.54	-0.06	1.02	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (glicemia a digiuno) in pazienti con steatosi epatica non alcolica (DM vs dieta ipolipidica) (follow-up: 3 mesi)																		
1	RCT	48	-	SMD	-0.06	-0.63	0.51	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (glicemia a digiuno) in pazienti con obesità (follow-up: da 15 gjorni a 4 mesi)																		
4	pre-post	358	-	SMD	0.68	-0.07	1.43	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (glicemia a digiuno) in pazienti con obesità (DM vs dieta a basso contenuto di carboidrati) (follow-up: 4 settimane)																		
1	RCT	32	-	SMD	-0.17	-0.86	0.53	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (glicemia a digiuno) in pazienti con obesità e sindrome metabolica (follow-up: 6 mesi)																		

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di fi-nziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
1	pre-post	118	-	SMD	0.67	-0.03	1.04	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (glicemia a digiuno) in pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete (DM vs dieta standard per diabetici) (follow-up: 12 mesi)																		
1	RCT	234	-	SMD	-0.55	-0.88	-0.23	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (glicemia a digiuno) in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (follow-up: 3 mesi)																		
1	pre-post	94	-	SMD	-1.77	-2.25	-1.29	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (glicemia a digiuno) in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (DM vs dieta Atkins) (follow-up: 2 mesi)																		
1	RCT	20	-	SMD	0.5	-0.39	1.39	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (emoglobina glicata) in pazienti con diabete di tipo 1 (DM vs dieta ipolipidica) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	28	-	SMD	0.11	-0.64	0.85	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (emoglobina glicata) in pazienti con diabete di tipo 2 (follow-up: 12 settimane)																		
1	pre-post	18	-	SMD	0.69	-0.26	1.65	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (emoglobina glicata) in pazienti con diabete di tipo 2 (DM vs dieta standard per diabetici, dieta standard) (follow-up: da 24 settimane a sei mesi)																		
2	RCT	510	-	SMD	-0.63	-0.91	-0.36	2	1	0.5	1	0	1	0	0	7.5	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (emoglobina glicata) in pazienti con obesità metabolicamente sana (follow-up: 12 mesi)																		
1	pre-post	108	-	SMD	-0.03	-0.57	0.5	0	0	0.5	1	0	1	0	0	4.5	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (emoglobina glicata) in pazienti con sindrome metabolica (DM vs dieta standard) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	238	-	SMD	0.38	0.09	0.67	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (emoglobina glicata) in pazienti con steatosi epatica non alcolica (DM vs dieta ipolipidica) (follow-up: 12 settimane)																		

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
2	RCT	95	-	SMD	0.05	-0.36	0.45	2	0	0.5	1	0	1	0	0	6.5	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (emoglobina glicata) in pazienti con nefropatia diabetica (DM vs dieta mima digiuno) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	40	-	SMD	1	0.34	1.66	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (emoglobina glicata) in pazienti con obesità (follow-up: 4 settimane)																		
1	pre-post	102	-	SMD	0.06	-0.33	0.44	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (emoglobina glicata) in pazienti con obesità addominale (DM vs dieta a basso contenuto di carboidrati) (follow-up: 12 settimane)																		
1	RCT	213	-	SMD	0.01	-0.26	0.28	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (emoglobina glicata) in pazienti con prediabete (DM vs dieta ad alto contenuto proteico) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	225	-	SMD	0.04	-0.23	0.3	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (emoglobina glicata) in pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete (follow-up 16: settimane)																		
1	pre-post	100	-	SMD	0.23	-0.16	0.62	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (emoglobina glicata) in pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete (DM vs dieta standard per diabetici, dieta ipolipidica) (follow-up: da 2 mesi a 4 anni)																		
3	RCT	519	-	SMD	-1.05	-2.81	0.71	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (HOMA-IR) in pazienti con diabete di tipo 2 (follow-up: 12 settimane)																		
1	pre-post	54	-	SMD	0.03	-1.4	1.47	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (HOMA-IR) in pazienti con diabete di tipo 2 (DM vs dieta standard, dieta ipolipidica). (follow-up: da 24 settimane a 12 mesi)																		
2	RCT	269	-	SMD	-0.67	-1.05	-0.29	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (HOMA-IR) in pazienti con dislipidemia (follow-up: 12 mesi)																		

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di fi-nziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
1	pre-post	72	-	SMD	0.05	-0.42	0.51	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (HOMA-IR) in pazienti con obesità metabolicamente sana (follow-up: 12 mesi)																		
1	pre-post	108	-	SMD	-0.11	-0.64	0.42	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (HOMA-IR) in pazienti con sindrome metabolica (DM vs raccomandazioni generiche dieta, dieta standard) (follow-up: da 12 settimane a 6 mesi)																		
2	RCT	308	-	SMD	0.07	-0.15	0.3	2	0	0.5	1	0	1	0	0	6.5	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (HOMA-IR) in pazienti con steatosi epatica non alcolica (DM vs dieta ipolipidica, dieta ad alto contenuto di carboidrati) (follow-up: da 12 settimane a 6 mesi)																		
7	RCT	249	-	SMD	-0.02	-0.31	0.28	2	0	0.5	1	0.5	1	0	0	7	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (HOMA-IR) in pazienti con nefropatia diabetica (DM vs dieta mima digiuno) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	40	-	SMD	0.73	0.08	1.37	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (HOMA-IR) in pazienti con obesità (follow-up: 4 mesi)																		
2	pre-post	128	-	SMD	0.94	-0.09	1.98	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (HOMA-IR) in pazienti con obesità (DM vs dieta iperproteica, dieta a basso contenuto di carboidrati) (follow-up: da 21 giorni a 4 settimane)																		
2	RCT	72	-	SMD	0.63	-0.52	1.77	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (HOMA-IR) in pazienti con obesità addominale (DM vs dieta centrale Europea, dieta iperlipidica, dieta standard) (follow-up: da 16 settimane a 24 mesi)																		
4	RCT	557	-	SMD	-0.15	-0.47	0.18	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (HOMA-IR) in pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete (DM vs dieta ipolipidica, dieta standard per diabetici) (follow-up: da 2 mesi a 24 mesi)																		
3	RCT	519	-	SMD	-1.7	-1.94	-1.46	2	1	0.2	1	0	1	0	0	7.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di fi-nziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (HOMA-IR) in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (follow-up: da 13 settimane a 3 mesi)																		
2	pre-post	116	-	SMD	0.39	-0.51	1.29	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (HOMA-IR) in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (DM vs dieta Atkins, dieta standard, dieta chetogenica) (follow-up: da 45 giorni a 8 settimane)																		
3	RCT	246	-	SMD	0.48	-0.37	1.33	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Markers di insulino-resistenza/sensibilità (HOMA-IR) in pazienti con diabete mellito tipo 1 (DM vs. dieta ipolipidica e dieta basso contenuto di carboidrati) (follow-up: da 3 mesi a 6 mesi)																		
2	RCT	183	-	SMD	-0.43	-0.78	-0.09	2	0	0.5	1	0	1	0	0	6.5	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Obesità addominale in pazienti con steatosi epatica non alcolica (DM vs dieta standard) (follow-up: 18 mesi)																		
2	RCT	1432	-	SMD	-1.7	-1.27	-0.88	2	1	0.2	1	0	1	0	0	7.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Peso corporeo in pazienti con diabete di tipo 1 (DM vs dieta ipolipidica, dieta a basso contenuto di carboidrati) (follow-up: da 3 mesi a 6 mesi)																		
2	RCT	124	-	SMD	0.15	-0.34	0.63	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Peso corporeo in pazienti con diabete di tipo 2 (follow-up: 12 settimane)																		
1	pre-post	18	-	SMD	0.17	-0.76	1.09	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Peso corporeo in pazienti con diabete di tipo 2 (DM vs dieta ipolipidica) (follow-up: 12 mesi)																		
2	RCT	305	-	SMD	0.004	-0.41	0.42	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Peso corporeo in pazienti con dislipidemia (follow-up: 12 mesi)																		
1	pre-post	72	-	SMD	-0.29	-0.76	0.17	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Peso corporeo in pazienti con dislipidemia (DM vs dieta standard per diabetici) (follow-up: 24 settimane)																		
1	RCT	90	-	SMD	-0.4	-0.82	0.01	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Peso corporeo in pazienti con obesità metabolicamente sana (follow-up: 12 mesi)																		
1	pre-post	108	-	SMD	-0.53	-1.07	0.02	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Peso corporeo in pazienti con sindrome metabolica (DM vs raccomandazioni verbali sulla dieta) (follow-up: 12 settimane)																		
1	RCT	70	-	SMD	-0.16	-0.63	0.31	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Peso corporeo in pazienti con steatosi epatica non alcolica (follow-up: 16 settimane)																		
1	pre-post	40	-	SMD	0.45	-0.17	1.08	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Peso corporeo in pazienti con steatosi epatica non alcolica (DM vs dieta ipolipidica, dieta standard, dieta a basso contenuto di carboidrati) (follow-up: da 12 settimane a 18 mesi)																		
6	RCT	1427	-	SMD	-0.76	-1.85	0.33	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Peso corporeo in pazienti con nefropatia diabetica (DM vs dieta mima digiuno) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	40	-	SMD	1.83	1.08	2.57	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Peso corporeo in pazienti con obesità (follow-up: da 2 mesi a 6 mesi)																		
6	pre-post	426	-	SMD	0.53	-0.19	0.87	0	1	0.2	1	0.5	1	0	0	5.7	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Peso corporeo in pazienti con obesità (DM vs dieta iperproteica, dieta a basso contenuto di carboidrati, dieta standard) (follow-up: da 21 giorni a 16 settimane)																		
4	RCT	277	-	SMD	-0.16	-1	0.68	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Peso corporeo in pazienti con obesità (DM vs dieta centrale Europea, dieta alto contenuto di grassi monoinsaturi) (follow-up: da 8 settimane a 16 settimane)																		
2	RCT	222	-	SMD	0.09	-0.17	0.36	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Peso corporeo in pazienti con obesità e sindrome metabolica (follow-up: 6 mesi)																		
1	pre-post	118	-	SMD	0.50	-0.13	0.86	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Peso corporeo con obesità e sindrome metabolica (DM vs dieta ipolipidica, dieta a basso contenuto di carboidrati) (follow-up: 2 anni)																		

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
1	RCT	431	-	SMD	-0.12	-0.45	0.21	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Peso corporeo in pazienti con prediabete (DM vs dieta standard) (follow-up: 20 settimane)																		
1	RCT	29	-	SMD	-5.2	-6.76	-3.36	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Peso corporeo in pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete (follow-up: 16 settimane)																		
1	pre-post	100	-	SMD	0.04	-0.35	0.43	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Peso corporeo in pazienti affetti da sovrappeso/obesità/diabete (DM vs dieta standard per diabetici, dieta ipolipidica) (follow-up: da 12 mesi a 4 anni)																		
3	RCT	519	-	SMD	-0.58	-1.3	0.15	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Peso corporeo in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (follow-up: da 13 settimane a 3 mesi)																		
2	pre-post	524	-	SMD	0.47	-0.10	0.83	0	1	0.5	1	0	1	0	0	5.5	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Peso corporeo in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (DM vs dieta Atkins, dieta chetogenica, dieta standard (follow-up: da 45 giorni a 8 settimane)																		
4	RCT	278	-	SMD	0.13	-0.1	0.37	2	0	0.5	1	0	1	0	0	6.5	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Profilo infiammatorio (valori sierici proteina-C reattiva) in pazienti con diabete di tipo 1 (DM vs dieta ipolipidica) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	28	-	SMD	0.38	-0.37	1.13	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Profilo infiammatorio (valori sierici proteina-C reattiva) in pazienti con diabete di tipo 2 (DM vs dieta standard, dieta ipolipidica) (follow-up: da 24 settimane a 12 mesi)																		
2	RCT	269	-	SMD	-0.34	-0.58	-0.1	2	0	0.5	1	0	1	0	0	6.5	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Profilo infiammatorio (valori sierici proteina-C reattiva) in pazienti con dislipidemia (DM vs dieta standard) (follow-up: 4 mesi)																		
1	RCT	100	-	SMD	-0.09	-0.48	0.3	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Profilo infiammatorio (valori sierici proteina-C reattiva) in pazienti con steatosi epatica non alcolica (follow-up: 6 mesi)																		

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
1	pre-post	134	-	SMD	-0.08	-0.42	0.26	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Profilo infiammatorio (valori sierici proteina-C reattiva) in pazienti con steatosi epatica non alcolica DM vs dieta ipolipidica) (follow-up: da 12 settimane a 3 mesi)																		
2	RCT	216	-	SMD	-0.42	-0.76	-0.08	2	0	0.5	1	0	1	0	0	6.5	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Profilo infiammatorio (valori sierici proteina-C reattiva) in pazienti con nefropatia diabetica (DM vs dieta mima digiuno) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	40	-	SMD	-0.42	-1.04	0.21	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Profilo infiammatorio (valori sierici proteina-C reattiva) in pazienti con obesità (follow-up: da 15 giorni a 4 mesi)																		
4	RCT	302	-	SMD	-0.35	-1.25	0.55	0	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Profilo infiammatorio (valori sierici proteina-C reattiva) in pazienti affetti da sovrappeso/obesità (DM vs dieta standard) (follow-up: 8 settimane)																		
1	RCT	82	-	SMD	-0.13	-0.57	0.3	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Qualità di vita in pazienti con steatosi epatica non alcolica (DM vs dieta ipolipidica) (follow-up: 12 settimane)																		
1	RCT	51	-	SMD	2.16	1.47	2.86	2	0	0.2	1	0	1	0	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO

Rischio di bias. qualità dello studio e limitazioni dello studio (0-2 punti): 2 punti se il punteggio medio Newcastle–Ottawa per un confronto è ≥ 7 o se vengono soddisfatti altri criteri.
Precisione (0-1 punto): 1 punto se ≥ 500 eventi e il 95% CI esclude il valore nullo o se ≥ 500 eventi e il 95% CI si sovrappone al valore nullo ma esclude un beneficio o un danno importante (rischio relativo [RR] < 0.8 o > 1.2).
Eterogeneità(Mancanza di riproducibilità dei risultati) (0-1 punto): 1 punto se ≥ 10 studi. misure di eterogeneità adeguatamente riportate. nessuna eterogeneità importante riscontrata o altrimenti analisi di sottogruppo/sensibilità condotte.
Mancanza di generalizzabilità (0-1 punto): 1 punto se non ci sono differenze significative nella popolazione o nell'intervento; esito clinico rilevante.
Bias di pubblicazione (0-1 punto): 1 punto se non ci sono evidenze di bias di pubblicazione attraverso test o grafici (10 o più studi).
Bias di finanziamento (0-1 punto): 1 punto se finanziato da un'istituzione accademica o di ricerca; 0 punti se finanziato da sponsor privati come case farmaceutiche.
Dimensione dell'effetto (0-2 punti): 2 punti se RR < 0.5 o > 2.0 e il test corrispondente è statisticamente significativo (categoria più alta rispetto a quella più bassa). **Dose–risposta** (0-1 punto): 1 punto se esiste una relazione significativa lineare/non lineare dose–risposta negli studi di coorte prospettici.

Valutazione qualitativa delle prove

Nell'ambito del quesito relativo all'aderenza alla DM e il rischio di esiti negativi in persone affette da patologia metaboliche, la letteratura è stata analizzata con l'obiettivo di valutare l'efficacia di questa dieta nel prevenire o migliorare tali condizioni. Gli esiti analizzati sono numerosi ed hanno incluso l'indice di massa corporea, il peso corporeo, la composizione corporea in termini di massa magra e grassa, la colesterolemia totale e frazionata, i markers di insulino-sensibilità e resistenza, il profilo infiammatorio, rappresentato dai valori di proteina C reattiva, la qualità di vita e la composizione del microbiota.

Gli studi osservazionali hanno mostrato una buona qualità metodologica valutata attraverso la Newcastle Ottawa Scale, mentre gli studi di intervento hanno dimostrato una discreta qualità quando si trattava di RCTs ed una scarsa qualità quando si trattava di studi pre/post. Inoltre, la popolazione studiata è ben rappresentativa del contesto di interesse. Tuttavia, è emersa una limitazione clinica importante relativa al fatto che per ciascun esito gli studi inclusi erano solitamente pochi, sottolineando quindi l'urgente necessità di ulteriori approfondimenti per consolidare le evidenze disponibili e acquisirne di nuove.

Nonostante queste limitazioni, l'adozione della DM si conferma un approccio promettente nella riduzione del rischio e nella gestione delle patologie metaboliche come l'obesità ed il diabete mellito tipo 2.

Analisi delle prove

L'analisi degli studi disponibili in letteratura ha evidenziato l'associazione tra l'aderenza alla DM la riduzione di mortalità in persone affette da diabete mellito tipo 2 oppure sindrome metabolica. Inoltre, la DM ha dimostrato degli effetti sul peso corporeo e sull'insulino-resistenza in diverse patologie metaboliche. Tuttavia, le evidenze attuali sono limitate dal fatto che molti studi di intervento erano pre/post, mancando di gruppi di confronto. Inoltre, le diete usate per il gruppo di controllo erano molteplici. Ulteriori ricerche sono necessarie per consolidare queste evidenze, chiarire l'efficacia della DM nei diversi contesti di patologia metabolica e identificare sottogruppi di popolazione che potrebbero trarne maggior beneficio.

Evidence to decision framework

Evidence to Decision (EtD) Framework	
Problema *Il problema è una priorità?*	**Sì**
Effetti desiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?*	**Ampi**
Effetti indesiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?*	**Piccoli**
Certezza delle prove *Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia?*	**Bassa**
Valori *Esiste un'incertezza o variabilità importante sul valore attribuito all'esito?*	**Possibile**
Bilancio degli effetti *Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il controllo?*	**Probabilmente l'intervento**
Risorse richieste *Quanto sono ingenti le risorse richieste?*	**Variabile** da una prospettiva di società, una maggiore adesione alla DM implica costi maggiori e dunque l'onere finanziario per le famiglie va considerato
Costo efficacia *La costo efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?*	**L'intervento**
Equità *Quale sarebbe l'impatto sull'equità?*	**Probabilmente maggiore**
Risorse ambientali (sostenibilità) Quale sarebbe l'impatto sull'ambiente?	**Variabile** Un'elevata aderenza alla dieta mediterranea si conferma una scelta sostenibile per quanto riguarda l'utilizzo delle risorse ambientali, rispetto alla maggioranza delle alternative, salvo quelle che includono un quantitativo di derivati animali significativamente inferiore.
Accettabilità *L'intervento è accettabile da parte degli stakeholder?*	**Sì**
Fattibilità *È fattibile l'implementazione dell'intervento?*	**Sì**

Raccomandazioni

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R5b.1	Nelle persone affette da diabete mellito tipo 2 o sindrome metabolica, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre il rischio di mortalità	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.2	Nelle persone con steatosi epatica non alcolica, si suggerisce la Dieta Mediterranea ipocalorica, rispetto alla dieta ipolipidica ed alla dieta «standard», per ridurre l'indice di massa corporea	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.3	Nelle persone affette da obesità, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta «standard», per ridurre i valori sierici di colesterolo totale e di colesterolo LDL	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.4	Nelle persone affette da sovrappeso/obesità/diabete mellito tipo 2, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta ipolipidica e quella «standard» per diabete, per aumentare i valori sierici di colesterolo HDL e diminuire i valori sierici di trigliceridi	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.5	Nei bambini affetti da obesità, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta «standard», per ridurre i valori sierici di trigliceridi	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.6	Nelle persone affette da obesità addominale, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta «standard», per ridurre la percentuale di massa grassa	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.7	Nelle persone affette da sovrappeso/obesità/diabete mellito tipo 2, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla Dieta «standard» per diabete, per ridurre i valori sierici di glicemia a digiuno	**POSITIVA DEBOLE**

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R5b.8	Nelle persone affette da diabete mellito tipo 2, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla Dieta «standard» per diabete o «standard», per ridurre i valori di emoglobina glicosilata	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.9	Nelle persone affette da diabete mellito tipo 2, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla Dieta ipolipidica o «standard», per ridurre i valori di HOMA-IR	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.10	Nelle persone affette da steatosi epatica non alcolica, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla Dieta «standard», per ridurre la circonferenza addominale	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.11	Nelle persone affette da prediabete, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla Dieta «standard», per ridurre il peso corporeo	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.12	Nelle persone affette da diabete mellito tipo 2, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla Dieta ipolipidica o alla dieta «standard», per ridurre i valori sierici di proteina C reattiva	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.13	Nelle persone affette da steatosi epatica non alcolica, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla Dieta ipolipidica, per ridurre i valori sierici di proteina C reattiva	**POSITIVA DEBOLE**
R5b.14	Nelle persone affette da steatosi epatica non alcolica, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla Dieta ipolipidica, per migliorare la qualità di vita	**POSITIVA DEBOLE**

Raccomandazioni per la ricerca

Ulteriori studi di buona qualità ed effettuati su campioni numerosi sono necessari per approfondire le conoscenze sull'utilità della DM nel ridurre il rischio di malattie muscolo-scheletriche nella popolazione generale.

Per questo il gruppo di esperti ha formulato la seguente RACCOMANDAZIONI DI RICERCA che si auspica possa essere tenute in considerazione quali linee di indirizzo nei futuri bandi di ricerca co-finanziati da enti regolari pubblici (Ministero della Salute, Ministero della Università e Ricerca) e/o da Istituzione di ricerca private:

- Ric5b1: Qual è l'efficacia della Dieta Mediterranea, rispetto ad altre diete, nel preservare o aumentare la massa magra?

Bibliografia

ABIEMO, E. E., ALONSO, A., NETTLETON, J. A., STEFFEN, L. M., BERTONI, A. G., JAIN, A. & LUTSEY, P. L. 2013. Relationships of the Mediterranean dietary pattern with insulin resistance and diabetes incidence in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *British Journal of Nutrition,* 109**,** 1490-1497.

AGNOLI, C., SIERI, S., RICCERI, F., GIRAUDO, M. T., MASALA, G., ASSEDI, M., PANICO, S., MATTIELLO, A., TUMINO, R., GIURDANELLA, M. C. & KROGH, V. 2018. Adherence to a Mediterranean diet and long-term changes in weight and waist circumference in the EPIC-Italy cohort. *Nutrition and Diabetes,* 8.

AHMAD, S., DEMLER, O. V., SUN, Q., MOORTHY, M. V., LI, C., LEE, I. M., RIDKER, P. M., MANSON, J. E., HU, F. B., FALL, T., CHASMAN, D. I., CHENG, S., PRADHAN, A. & MORA, S. 2020. Association of the Mediterranean Diet with Onset of Diabetes in the Women's Health Study. *JAMA Network Open,* 3.

ALIOTO, A., ROSSI, C., CAPANO, S., AMATO, A., BALDASSANO, S., PAGLIARO, A., LAURIELLO, G., KULIŚ, S. & PROIA, P. 2023. Biochemical assessment of insulin and vitamin D levels in obese adolescents after diet and physical activity: A retrospective observational study. *Biomedical Human Kinetics,* 15**,** 211-217.

ALVAREZ LEÓN, E., HENRÍQUEZ, P. & SERRA-MAJEM, L. 2006. Mediterranean diet and metabolic syndrome: a cross-sectional study in the Canary Islands. *Public Health Nutr,* 9**,** 1089-98.

ANDRÉ, P., PROCTOR, G., DRIOLLET, B., GARCIA-ESQUINAS, E., LOPEZ-GARCIA, E., GOMEZ-CABRERO, D., NEYRAUD, E., RODRIGUEZ-ARTALEJO, F., MORZEL, M. &

FÉART, C. 2020. The role of overweight in the association between the Mediterranean diet and the risk of type 2 diabetes mellitus: A mediation analysis among 21 585 UK biobank participants. *International Journal of Epidemiology,* 49**,** 1582-1590.

ASOUDEH, F., FALLAH, M., AMINIANFAR, A., DJAFARIAN, K., SHIRZAD, N., CLARK, C. C. T., LARIJANI, B. & ESMAILLZADEH, A. 2023. The effect of Mediterranean diet on inflammatory biomarkers and components of metabolic syndrome in adolescent girls. *Journal of Endocrinological Investigation,* 46**,** 1995-2004.

ATHYROS, V. G., KAKAFIKA, A. I., PAPAGEORGIOU, A. A., TZIOMALOS, K., PELETIDOU, A., VOSIKIS, C., KARAGIANNIS, A. & MIKHAILIDIS, D. P. 2011. Effect of a plant stanol ester-containing spread, placebo spread, or Mediterranean diet on estimated cardiovascular risk and lipid, inflammatory and haemostatic factors. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases,* 21**,** 213-221.

BAHREINI ESFAHANI, N., GANJALI DASHTI, N., GANJALI DASHTI, M., NOORV, M. I., KOON, P. B., TALIB, R. A. & LUBIS, S. H. 2016. Dietary Predictors of Overweight and Obesity in Iranian Adolescents. *Iran Red Crescent Med J,* 18**,** e25569.

BAJERSKA, J., CHMURZYNSKA, A., MUZSIK, A., KRZYŻANOWSKA, P., MĄDRY, E., MALINOWSKA, A. M. & WALKOWIAK, J. 2018. Weight loss and metabolic health effects from energy-restricted Mediterranean and Central-European diets in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Scientific reports,* 8**,** 11170.

BANTLE, A. E., CHOW, L. S., STEFFEN, L. M., WANG, Q., HUGHES, J., DURANT, N. H., INGRAM, K. H., REIS, J. P. & SCHREINER, P. J. 2016. Association of mediterranean diet and cardiorespiratory fitness with the development of pre-diabetes and diabetes: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *BMJ Open Diabetes Research and Care,* 4.

BEN-YACOV, O., GODNEVA, A., REIN, M., SHILO, S., KOLOBKOV, D., KOREN, N., COHEN DOLEV, N., TRAVINSKY SHMUL, T., WOLF, B. C., KOSOWER, N., SAGIV, K., LOTAN-POMPAN, M., ZMORA, N., WEINBERGER, A., ELINAV, E. & SEGAL, E. 2021. Personalized Postprandial Glucose Response-Targeting Diet Versus Mediterranean Diet for Glycemic Control in Prediabetes. *Diabetes Care,* 44**,** 1980-1991.

BERGIA, R. E., GIACCO, R., HJORTH, T., BISKUP, I., ZHU, W., COSTABILE, G., VITALE, M., CAMPBELL, W. W., LANDBERG, R. & RICCARDI, G. 2022. Differential Glycemic Effects of Low-versus High-Glycemic Index Mediterranean-Style Eating Patterns in Adults at Risk for Type 2 Diabetes: The MEDGI-Carb Randomized Controlled Trial. *Nutrients,* 14.

BERTOLI, S., LEONE, A., VIGNATI, L., BEDOGNI, G., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M., BES-RASTROLLO, M., SPADAFRANCA, A., VANZULLI, A. & BATTEZZATI, A. 2015. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with visceral abdominal tissue in Caucasian subjects. *Clin Nutr,* 34**,** 1266-72.

BEST, N. & FLANNERY, O. 2023. Association between adherence to the Mediterranean Diet and the Eatwell Guide and changes in weight and waist circumference in post-menopausal women in the UK Women's Cohort Study. *Post Reproductive Health,* 29**,** 25-32.

BIBILONI, M. M., MARTÍNEZ, E., LLULL, R., MAFFIOTTE, E., RIESCO, M., LLOMPART, I., PONS, A. & TUR, J. A. 2011. Metabolic syndrome in adolescents in the Balearic Islands, a Mediterranean region. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases,* 21**,** 446-454.

BIOLATO, M., MANCA, F., MARRONE, G., CEFALO, C., RACCO, S., MIGGIANO, G. A., VALENZA, V., GASBARRINI, A., MIELE, L. & GRIECO, A. 2019. Intestinal permeability after Mediterranean diet and low-fat diet in non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology,* 25**,** 509-520.

BLANCAS-SÁNCHEZ, I. M., DEL ROSAL JURADO, M., APARICIO-MARTÍNEZ, P., QUINTANA NAVARRO, G., VAQUERO-ABELLAN, M., CASTRO JIMÉNEZ, R. A. & FONSECA POZO, F. J. 2022. A Mediterranean-Diet-Based Nutritional Intervention for Children with Prediabetes in a Rural Town: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Nutrients,* 14.

BONACCIO, M., DI CASTELNUOVO, A., COSTANZO, S., PERSICHILLO, M., DE CURTIS, A., DONATI, M. B., DE GAETANO, G. & IACOVIELLO, L. 2016. Adherence to the traditional Mediterranean diet and mortality in subjects with diabetes. Prospective results from the MOLI-SANI study. *European Journal of Preventive Cardiology,* 23**,** 400-407.

BOS, M. B., DE VRIES, J. H., FESKENS, E. J., VAN DIJK, S. J., HOELEN, D. W., SIEBELINK, E., HEIJLIGENBERG, R. & DE GROOT, L. C. 2010. Effect of a high monounsaturated fatty acids diet and a Mediterranean diet on serum lipids and insulin sensitivity in adults with mild abdominal obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis,* 20**,** 591-8.

BOSSEL, A., WAEBER, G., GARNIER, A., MARQUES-VIDAL, P. & KRAEGE, V. 2023. Association between Mediterranean Diet and Type 2 Diabetes: Multiple Cross-Sectional Analyses. *Nutrients,* 15.

BUSCEMI, S., VERGA, S., TRANCHINA, M. R., COTTONE, S. & CERASOLA, G. 2009. Effects of hypocaloric very-low-carbohydrate diet vs.Mediterranean diet on endothelial function in obese women. *European Journal of Clinical Investigation,* 39**,** 339-347.

CAMPANELLA, A., IACOVAZZI, P. A., MISCIAGNA, G., BONFIGLIO, C., MIRIZZI, A., FRANCO, I., BIANCO, A., SORINO, P., CARUSO, M. G., CISTERNINO, A. M., BUONGIORNO, C., LIUZZI, R. & OSELLA, A. R. 2020. The effect of three mediterranean diets on remnant cholesterol and non-alcoholic fatty liver disease: A secondary analysis. *Nutrients,* 12**,** 1-16.

CATALÁN-LAMBÁN, A., OJEDA-RODRÍGUEZ, A., MARTI DEL MORAL, A. & AZCONA-SANJULIAN, C. 2023. Changes in objectively measured sleep after a multidisciplinary lifestyle intervention in children with abdominal obesity: A randomized trial. *Sleep Medicine,* 109**,** 252-260.

CATTANEO, C., MAMBRINI, S. P., GILARDINI, L., SCACCHI, M., PAGLIARINI, E. & BERTOLI, S. 2023. Impact of 4-week of a restricted Mediterranean diet on taste perception, anthropometric, and blood parameters in subjects with severe obesity. *Front Nutr,* 10**,** 1196157.

CHEN, G. C., KOH, W. P., NEELAKANTAN, N., YUAN, J. M., QIN, L. Q. & VAN DAM, R. M. 2018. Diet quality indices and risk of type 2 diabetes mellitus the Singapore Chinese Health Study. *American Journal of Epidemiology,* 187**,** 2651-2661.

CHRYSOHOOU, C., SKOUMAS, J., PITSAVOS, C., MASOURA, C., SIASOS, G., GALIATSATOS, N., PSALTOPOULOU, T., MYLONAKIS, C., MARGAZAS, A., KYVELOU, S., MAMATAS, S., PANAGIOTAKOS, D. & STEFANADIS, C. 2011. Long-term adherence to the Mediterranean diet reduces the prevalence of hyperuricaemia in elderly individuals, without known cardiovascular disease: The Ikaria study. *Maturitas,* 70**,** 58-64.

CINCIONE, I. R., GRAZIADIO, C., MARINO, F., VETRANI, C., LOSAVIO, F., SAVASTANO, S., COLAO, A. & LAUDISIO, D. 2023. Short-time effects of ketogenic diet or modestly hypocaloric Mediterranean diet on overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation,* 46**,** 769-777.

CRAWFORD, B., STECK, S. E., SANDLER, D. P., MERCHANT, A. T., WOO, J. M. P. & PARK, Y. M. 2023. Dietary patterns, socioeconomic disparities, and risk of type 2 diabetes in the Sister Study. *Diabetes Res Clin Pract,* 204**,** 110906.

CUBAS-BASTERRECHEA, G., ELÍO, I., ALONSO, G., OTERO, L., GUTIÉRREZ-BARDECI, L., PUENTE, J. & MUÑOZ-CACHO, P. 2022. Adherence to the Mediterranean Diet Is Inversely Associated with the Prevalence of Metabolic Syndrome in Older People from the North of Spain. *Nutrients,* 14.

CURRENTI, W., LOSAVIO, F., QUIETE, S., ALANAZI, A. M., MESSINA, G., POLITO, R., CIOLLI, F., ZAPPALÀ, R. S., GALVANO, F. & CINCIONE, R. I. 2023. Comparative Evaluation of a Low-Carbohydrate Diet and a Mediterranean Diet in Overweight/Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A 16-Week Intervention Study. *Nutrients,* 16.

DE KONING, L., CHIUVE, S. E., FUNG, T. T., WILLETT, W. C., RIMM, E. B. & HU, F. B. 2011. Diet-quality scores and the risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care,* 34**,** 1150-1156.

DE LORENZO, A., PETRONI, M. L., DE LUCA, P. P., ANDREOLI, A., MORINI, P., IACOPINO, L., INNOCENTE, I. & PERRIELLO, G. 2001. Use of quality control indices in moderately hypocaloric Mediterranean diet for treatment of obesity. *Diabetes Nutr Metab,* 14**,** 181-8.

DELLIS, D., TSILINGIRIS, D., ELEFTHERIADOU, I., TENTOLOURIS, A., SFIKAKIS, P. P., DELLIS, G., KARANASIOU, M., MEIMARI, A., DIMOSTHENOPOULOS, C., LAZAROU, S. & TENTOLOURIS, N. 2020. Carbohydrate restriction in the morning increases weight loss effect of a hypocaloric Mediterranean type diet: a randomized, parallel group dietary intervention in overweight and obese subjects. *Nutrition,* 71.

DI DANIELE, N., PETRAMALA, L., DI RENZO, L., SARLO, F., DELLA ROCCA, D. G., RIZZO, M., FONDACARO, V., IACOPINO, L., PEPINE, C. J. & DE LORENZO, A. 2013. Body composition changes and cardiometabolic benefits of a balanced Italian Mediterranean Diet in obese patients with metabolic syndrome. *Acta Diabetologica,* 50**,** 409-416.

DUŚ-ŻUCHOWSKA, M., BAJERSKA, J., KRZYŻANOWSKA, P., CHMURZYŃSKA, A., MIŚKIEWICZ-CHOTNICKA, A., MUZSIK, A. & WALKOWIAK, J. 2018. The Central European diet as an alternative to the Mediterranean diet in atherosclerosis prevention in postmenopausal obese women with a high risk of metabolic syndrome - a randomized nutrition-al trial. *Acta scientiarum polonorum. Technologia alimentaria,* 17**,** 399-407.

EL KINANY, K., MINT SIDI DEOULA, M., HATIME, Z., BOUDOUAYA, H. A., ATASSI, M., EL ASRI, A., BENSLIMANE, A., NEJJARI, C., IBRAHIMI, S. A., LAGIOU, P. & EL RHAZI, K. 2021. Modified Mediterranean diet score adapted to a southern Mediterranean population and its relation to overweight and obesity risk. *Public health nutrition,* 24**,** 4064-4070.

ELHAYANY, A., LUSTMAN, A., ABEL, R., ATTAL-SINGER, J. & VINKER, S. 2010. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: A 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes, Obesity and Metabolism,* 12**,** 204-209.

ERDEM, N. Z., OZELGUN, D., TASKIN, H. E. & AVSAR, F. M. 2022. Comparison of a pre-bariatric surgery very low-calorie ketogenic diet and the Mediterranean diet effects on weight loss, metabolic parameters, and liver size reduction. *Scientific reports,* 12**,** 20686.

ESPOSITO, K., MAIORINO, M. I., CIOTOLA, M., DI PALO, C., SCOGNAMIGLIO, P., GICCHINO, M., PETRIZZO, M., SACCOMANNO, F., BENEDUCE, F., CERIELLO, A. & GIUGLIANO, D. 2009. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine,* 151**,** 306-314.

ESPOSITO, K., MAIORINO, M. I., PETRIZZO, M., BELLASTELLA, G. & GIUGLIANO, D. 2014. The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: Follow-up of a randomized trial. *Diabetes Care,* 37**,** 1824-1830.

FAN, H., WANG, Y., REN, Z., LIU, X., ZHAO, J., YUAN, Y., FEI, X., SONG, X., WANG, F. & LIANG, B. 2023. Mediterranean diet lowers all-cause and cardiovascular mortality for patients with metabolic syndrome. *Diabetology and Metabolic Syndrome,* 15.

FATEH, H. L., RASHID, S. A., MUHAMMAD, S. S., AL-JAF, S. H. & ALI, A. M. 2023. Comparing effects of beetroot juice and Mediterranean diet on liver enzymes and sonographic appearance in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized control trials. *Front Nutr,* 10**,** 1181706.

FIORE, V., CAPRARO, M., RAGUSA, R., GODOS, J., MISTRETTA, A. & MARRANZANO, M. 2019. Mediterranean diet and metabolic status in post-menopausal women living in a mediterranean area. *Nutrition and Healthy Aging,* 5**,** 53-60.

FORTIN, A., RABASA-LHORET, R., LEMIEUX, S., LABONTÉ, M. E. & GINGRAS, V. 2018. Comparison of a Mediterranean to a low-fat diet intervention in adults with type 1 diabetes and metabolic syndrome: A 6–month randomized trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases,* 28**,** 1275-1284.

FUENTES, F., LÓPEZ-MÍRANDA, J., SÁNCHEZ, E., SÁNCHEZ, F., PAEZ, J., PAZ-ROJAS, E., MARÍN, C., GÓMEZ, P., JIMENEZ-PEREPÉREZ, J., ORDOVÁS, J. M. & PÉREZ-JIMÉNEZ, F. 2001. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Annals of Internal Medicine,* 134**,** 1115-1119+I.

FUNTIKOVA, A. N., BENÍTEZ-ARCINIEGA, A. A., GOMEZ, S. F., FITÓ, M., ELOSUA, R. & SCHRÖDER, H. 2014. Mediterranean diet impact on changes in abdominal fat and 10-year incidence of abdominal obesity in a Spanish population. *British Journal of Nutrition,* 111**,** 1481-1487.

GALBETE, C., KRÖGER, J., JANNASCH, F., IQBAL, K., SCHWINGSHACKL, L., SCHWEDHELM, C., WEIKERT, C., BOEING, H. & SCHULZE, M. B. 2018. Nordic diet, Mediterranean diet, and the risk of chronic diseases: The EPIC-Potsdam study. *BMC Medicine,* 16.

GARDNER, C. D., LANDRY, M. J., PERELMAN, D., PETLURA, C., DURAND, L. R., ARONICA, L., CRIMARCO, A., CUNANAN, K. M., CHANG, A., DANT, C. C., ROBINSON, J. L. & KIM, S. H. 2022. Effect of a ketogenic diet versus Mediterranean diet on glycated hemoglobin in individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: The interventional Keto-Med randomized crossover trial. *American Journal of Clinical Nutrition,* 116**,** 640-652.

GEORGE, E. S., GAVRILI, S., ITSIOPOULOS, C., MANIOS, Y. & MOSCHONIS, G. 2021. Poor adherence to the Mediterranean diet is associated with increased likelihood of metabolic syndrome components in children: the Healthy Growth Study. *Public health nutrition,* 24**,** 2823-2833.

GIANNINI, C., DIESSE, L., D'ADAMO, E., CHIAVAROLI, V., DE GIORGIS, T., DI IORIO, C., CHIARELLI, F. & MOHN, A. 2014. Influence of the Mediterranean diet on carotid intima-media thickness in hypercholesterolaemic children: A 12-month intervention study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases,* 24**,** 75-82.

GIOVANNI, S., SILVIA, B., EUGENIO, R., STEFANIA, F., ROMINA, V. & ANNUNZIATA, L. 2013. Mediterranean diet and red yeast rice supplementation for the management of hyperlipidemia in statin-intolerant patients with or without type 2 diabetes. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine,* 2013.

GIOXARI, A., GRAMMATIKOPOULOU, M. G., KATSAROU, C., PANAGIOTAKOS, D. B., TOUTOUZA, M., KAVOURAS, S. A., SIDOSSIS, L. S. & MARAKI, M. I. 2022. A Modified

Mediterranean Diet Improves Fasting and Postprandial Glucoregulation in Adults with Overweight and Obesity: A Pilot Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health,* 19.

GLENN, A. J., LI, J., LO, K., JENKINS, D. J. A., BOUCHER, B. A., HANLEY, A. J., KENDALL, C. W. C., SHADYAB, A. H., TINKER, L. F., CHESSLER, S. D., HOWARD, B. V., LIU, S. & SIEVENPIPER, J. L. 2023. The Portfolio Diet and Incident Type 2 Diabetes: Findings From the Women's Health Initiative Prospective Cohort Study. *Diabetes Care,* 46**,** 28-37.

GOMEZ-MARIN, B., GOMEZ-DELGADO, F., LOPEZ-MORENO, J., ALCALA-DIAZ, J. F., JIMENEZ-LUCENA, R., TORRES-PEÑA, J. D., GARCIA-RIOS, A., ORTIZ-MORALES, A. M., YUBERO-SERRANO, E. M., DEL MAR MALAGON, M., LAI, C. Q., DELGADO-LISTA, J., ORDOVAS, J. M., LOPEZ-MIRANDA, J. & PEREZ-MARTINEZ, P. 2018. Long-term consumption of a Mediterranean diet improves postprandial lipemia in patients with type 2 diabetes: The Cordioprev randomized trial. *American Journal of Clinical Nutrition,* 108**,** 963-970.

GRECO, M., CHIEFARI, E., MONTALCINI, T., ACCATTATO, F., COSTANZO, F. S., PUJIA, A., FOTI, D., BRUNETTI, A. & GULLETTA, E. 2014. Early effects of a hypocaloric, mediterranean diet on laboratory parameters in obese individuals. *Mediators of Inflammation,* 2014.

GROSSO, G., PAJAK, A., MISTRETTA, A., MARVENTANO, S., RACITI, T., BUSCEMI, S., DRAGO, F., SCALFI, L. & GALVANO, F. 2014. Protective role of the Mediterranean diet on several cardiovascular risk factors: EVIDENCE from Sicily, southern Italy. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases,* 24**,** 370-377.

HARO, C., GARCIA-CARPINTERO, S., ALCALA-DIAZ, J. F., GOMEZ-DELGADO, F., DELGADO-LISTA, J., PEREZ-MARTINEZ, P., RANGEL ZUÑIGA, O. A., QUINTANA-NAVARRO, G. M., LANDA, B. B., CLEMENTE, J. C., LOPEZ-MIRANDA, J., CAMARGO, A. & PEREZ-JIMENEZ, F. 2016a. The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet. *Journal of Nutritional Biochemistry,* 27**,** 27-31.

HARO, C., GARCÍA-CARPINTERO, S., RANGEL-ZÚÑIGA, O. A., ALCALÁ-DÍAZ, J. F., LANDA, B. B., CLEMENTE, J. C., PÉREZ-MARTÍNEZ, P., LÓPEZ-MIRANDA, J., PÉREZ-JIMÉNEZ, F. & CAMARGO, A. 2017. Consumption of Two Healthy Dietary Patterns Restored Microbiota Dysbiosis in Obese Patients with Metabolic Dysfunction. *Molecular nutrition & food research,* 61.

HARO, C., MONTES-BORREGO, M., RANGEL-ZÚÑIGA, O. A., ALCALÃ-DIAZ, J. F., GAMEZ-DELGADO, F., PÉREZ-MARTINEZ, P., DELGADO-LISTA, J., QUINTANA-NAVARRO, G. M., TINAHONES, F. J., LANDA, B. B., LAPEZ-MIRANDA, J., CAMARGO, A. & PÉREZ-JIMÉNEZ, F. 2016b. Two healthy diets modulate gut microbial community improving insulin

sensitivity in a human obese population. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,* 101**,** 233-242.

HASSANI ZADEH, S., SALEHI-ABARGOUEI, A., MIRZAEI, M., NADJARZADEH, A. & HOSSEINZADEH, M. 2021. The association between dietary approaches to stop hypertension diet and mediterranean diet with metabolic syndrome in a large sample of Iranian adults: YaHS and TAMYZ Studies. *Food Sci Nutr,* 9**,** 3932-3941.

HERMSDORFF, H. H., ZULET, M., ABETE, I. & MARTÍNEZ, J. A. 2009. Discriminated benefits of a Mediterranean dietary pattern within a hypocaloric diet program on plasma RBP4 concentrations and other inflammatory markers in obese subjects. *Endocrine,* 36**,** 445-51.

HLAING-HLAING, H., DOLJA-GORE, X., TAVENER, M., JAMES, E. L., HODGE, A. M. & HURE, A. J. 2021. Diet quality and incident non-communicable disease in the 1946–1951 cohort of the australian longitudinal study on women's health. *International Journal of Environmental Research and Public Health,* 18.

HODGE, A. M., ENGLISH, D. R., ITSIOPOULOS, C., O'DEA, K. & GILES, G. G. 2011. Does a Mediterranean diet reduce the mortality risk associated with diabetes: Evidence from the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases,* 21**,** 733-739.

IGUDESMAN, D., CRANDELL, J., CORBIN, K. D., ZAHARIEVA, D. P., ADDALA, A., THOMAS, J. M., CASU, A., KIRKMAN, M. S., POKAPRAKARN, T., RIDDELL, M. C., BURGER, K., PRATLEY, R. E., KOSOROK, M. R., MAAHS, D. M. & MAYER-DAVIS, E. J. 2023. Weight management in young adults with type 1 diabetes: The advancing care for type 1 diabetes and obesity network sequential multiple assignment randomized trial pilot results. *Diabetes, Obesity and Metabolism,* 25**,** 688-699.

INNOCENTI, A., FUSI, J., CAMMISULI, D. M., FRANZONI, F., GALETTA, F. & PRUNETI, C. 2019. Effects of Mediterranean diet and weight loss on blood-lipid profile in overweight adults with hypercholesterolemia. *Progress in Nutrition,* 21**,** 889-899.

ISMAEL, S., SILVESTRE, M. P., VASQUES, M., ARAÚJO, J. R., MORAIS, J., DUARTE, M. I., PESTANA, D., FARIA, A., PEREIRA-LEAL, J. B., VAZ, J., RIBEIRO, P., TEIXEIRA, D., MARQUES, C. & CALHAU, C. 2021. A pilot study on the metabolic impact of mediterranean diet in type 2 diabetes: Is gut microbiota the key? *Nutrients,* 13.

ITSIOPOULOS, C., BRAZIONIS, L., KAIMAKAMIS, M., CAMERON, M., BEST, J. D., O'DEA, K. & ROWLEY, K. 2011. Can the Mediterranean diet lower HbA1c in type 2 diabetes? Results from a randomized cross-over study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases,* 21**,** 740-747.

JACOBS, S., HARMON, B. E., BOUSHEY, C. J., MORIMOTO, Y., WILKENS, L. R., LE MARCHAND, L., KRÖGER, J., SCHULZE, M. B., KOLONEL, L. N. & MASKARINEC, G.

2015. A priori-defined diet quality indexes and risk of type 2 diabetes: the Multiethnic Cohort. *Diabetologia,* 58**,** 98-112.

JIA, L., LU, H., WU, J., WANG, X., WANG, W., DU, M., WANG, P., DU, S., SU, Y. & ZHANG, N. 2020. Association between diet quality and obesity indicators among the working-age adults in Inner Mongolia, Northern China: a cross-sectional study. *BMC public health,* 20**,** 1165.

KATSAGONI, C. N., PAPATHEODORIDIS, G. V., IOANNIDOU, P., DEUTSCH, M., ALEXOPOULOU, A., PAPADOPOULOS, N., PAPAGEORGIOU, M. V., FRAGOPOULOU, E. & KONTOGIANNI, M. D. 2018. Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: A randomised controlled clinical trial. *British Journal of Nutrition,* 120**,** 164-175.

KESSE-GUYOT, E., AHLUWALIA, N., LASSALE, C., HERCBERG, S., FEZEU, L. & LAIRON, D. 2013. Adherence to Mediterranean diet reduces the risk of metabolic syndrome: A 6-year prospective study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases,* 23**,** 677-683.

KHALILI-MOGHADAM, S., MIRMIRAN, P., BAHADORAN, Z. & AZIZI, F. 2019. The Mediterranean diet and risk of type 2 diabetes in Iranian population. *European Journal of Clinical Nutrition,* 73**,** 72-78.

KIM, Y. & JE, Y. 2018. A modified Mediterranean diet score is inversely associated with metabolic syndrome in Korean adults. *European Journal of Clinical Nutrition,* 72**,** 1682-1689.

KOLOVEROU, E., PANAGIOTAKOS, D. B., PITSAVOS, C., CHRYSOHOOU, C., GEORGOUSOPOULOU, E. N., GREKAS, A., CHRISTOU, A., CHATZIGEORGIOU, M., SKOUMAS, I., TOUSOULIS, D. & STEFANADIS, C. 2016. 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,* 32**,** 73-81.

KONTOGIANNI, M. D., TILELI, N., MARGARITI, A., GEORGOULIS, M., DEUTSCH, M., TINIAKOS, D., FRAGOPOULOU, E., ZAFIROPOULOU, R., MANIOS, Y. & PAPATHEODORIDIS, G. 2014. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr,* 33**,** 678-83.

LIN, R., CHIEN, K. L., TSAI, M. C., WANG, Y. J. & HSU, L. Y. 2023. Association between a priori and a posteriori dietary patterns and the risk of type 2 diabetes: A representative cohort study in Taiwan. *Journal of Nutritional Science,* 12.

MAGRIPLIS, E., PANAGIOTAKOS, D., MITSOPOULOU, A. V., KARAGEORGOU, D., BAKOGIANNI, I., DIMAKOPOULOS, I., MICHA, R., MICHAS, G., CHOURDAKIS, M., CHROUSOS, G. P., ROMA, E. & ZAMPELAS, A. 2019. Prevalence of hyperlipidaemia in adults and its relation to the Mediterranean diet: the Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS). *European Journal of Preventive Cardiology,* 26**,** 1957-1967.

MAIORINO, M. I., BELLASTELLA, G., PETRIZZO, M., SCAPPATICCIO, L., GIUGLIANO, D. & ESPOSITO, K. 2016. Mediterranean diet cools down the inflammatory milieu in type 2 diabetes: the MÉDITA randomized controlled trial. *Endocrine,* 54**,** 634-641.

MAROTO-RODRIGUEZ, J., ORTOLÁ, R., CARBALLO-CASLA, A., IRIARTE-CAMPO, V., SALINERO-FORT, M., RODRÍGUEZ-ARTALEJO, F. & SOTOS-PRIETO, M. 2023. Association between a mediterranean lifestyle and Type 2 diabetes incidence: a prospective UK biobank study. *Cardiovasc Diabetol,* 22**,** 271.

MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. Á., DE LA FUENTE-ARRILLAGA, C., NUNEZ-CORDOBA, J. M., BASTERRA-GORTARI, F. J., BEUNZA, J. J., VAZQUEZ, Z., BENITO, S., TORTOSA, A. & BES-RASTROLLO, M. 2008. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: Prospective cohort study. *BMJ,* 336**,** 1348-1351.

MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A., MONTERO, P., RUIZ-CANELA, M., TOLEDO, E., ESTRUCH, R., GÓMEZ-GRACIA, E., LI, J., ROS, E., ARÓS, F., HERNÁEZ, A., CORELLA, D., FIOL, M., LAPETRA, J., SERRA-MAJEM, L., PINTÓ, X., COFÁN, M., SORLÍ, J. V., BABIO, N., MÁRQUEZ-SANDOVAL, Y. F., CASTAÑER, O. & SALAS-SALVADÓ, J. 2023. Yearly attained adherence to Mediterranean diet and incidence of diabetes in a large randomized trial. *Cardiovascular Diabetology,* 22.

MEIR, A. Y., RINOTT, E., TSABAN, G., ZELICHA, H., KAPLAN, A., ROSEN, P., SHELEF, I., YOUNGSTER, I., SHALEV, A., BLÜHER, M., CEGLAREK, U., STUMVOLL, M., TUOHY, K., DIOTALLEVI, C., VRHOVSEK, U., HU, F., STAMPFER, M. & SHAI, I. 2021. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: The DIRECT plus randomised controlled trial. *Gut,* 70**,** 2085-2095.

MENDEZ, M. A., POPKIN, B. M., JAKSZYN, P., BERENGUER, A., TORMO, M. J., SANCHÉZ, M. J., QUIRÓS, J. R., PERA, G., NAVARRO, C., MARTINEZ, C., LARRAÑAGA, N., DORRONSORO, M., CHIRLAQUE, M. D., BARRICARTE, A., ARDANAZ, E., AMIANO, P., AGUDO, A. & GONZÁLEZ, C. A. 2006. Adherence to a Mediterranean diet is associated with reduced 3-year incidence of obesity. *Journal of Nutrition,* 136**,** 2934-2938.

MESLIER, V., LAIOLA, M., ROAGER, H. M., DE FILIPPIS, F., ROUME, H., QUINQUIS, B., GIACCO, R., MENNELLA, I., FERRACANE, R., PONS, N., PASOLLI, E., RIVELLESE, A., DRAGSTED, L. O., VITAGLIONE, P., EHRLICH, S. D. & ERCOLINI, D. 2020. Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut,* 69**,** 1258-1268.

MOKHTARE, M., ABDI, A., SADEGHIAN, A. M., SOTOUDEHEIAN, M., NAMAZI, A. & KHALIGHI SIKAROUDI, M. 2023. Investigation about the correlation between the severity of metabolic-associated fatty liver disease and adherence to the Mediterranean diet. *Clinical Nutrition ESPEN,* 58**,** 221-227.

MONSERRAT-MESQUIDA, M., QUETGLAS-LLABRÉS, M., BOUZAS, C., MONTEMAYOR, S., MASCARÓ, C. M., CASARES, M., LLOMPART, I., UGARRIZA, L., MARTÍNEZ, J. A., TUR, J. A. & SUREDA, A. 2022. Increased Adherence to the Mediterranean Diet after Lifestyle Intervention Improves Oxidative and Inflammatory Status in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Antioxidants (Basel),* 11.

MONTEMAYOR, S., MASCARÓ, C. M., UGARRIZA, L., CASARES, M., LLOMPART, I., ABETE, I., ZULET, M., MARTÍNEZ, J. A., TUR, J. A. & BOUZAS, C. 2022. Adherence to Mediterranean Diet and NAFLD in Patients with Metabolic Syndrome: The FLIPAN Study. *Nutrients,* 14.

MOREIRA, P. L., CORRENTE, J. E., BOAS, P. J. F. V. & FERREIRA, A. L. A. 2014. Dietary patterns are associated with general and central obesity in elderly living in a Brazilian city. 60**,** 457-464.

MUMME, K. D., CONLON, C., VON HURST, P. R., JONES, B., DE SEYMOUR, J. V., STONEHOUSE, W., HEATH, A. L., COAD, J., HASKELL-RAMSAY, C. F., MUGRIDGE, O., SLADE, C. & BECK, K. L. 2022. Associations between dietary patterns and the metabolic syndrome in older adults in New Zealand: The REACH study. *British Journal of Nutrition,* 128**,** 1806-1816.

ORTEGA, E., FRANCH, J., CASTELL, C., GODAY, A., RIBAS-BARBA, L., SORIGUER, F., VENDRELL, J., CASAMITJANA, R., BOSCH-COMAS, A., BORDIÚ, E., CALLE-PASCUAL, A., CARMENA, R., CASTAÑO, L., CATALÁ, M., DELGADO, E., GAZTAMBIDE, S., GIRBÉS, J., LÓPEZ-ALBA, A., MARTÍNEZ-LARRAD, M. T., MENÉNDEZ, E., MORA-PECES, I., PASCUAL-MANICH, G., ROJO-MARTÍNEZ, G., SERRANO-RIOS, M., URRUTÍA, I., VALDÉS, S., VÁZQUEZ, J. A. & GOMIS, R. 2013. Mediterranean diet adherence in individuals with prediabetes and unknown diabetes: The Di@bet.es study. *Annals of Nutrition and Metabolism,* 62**,** 339-346.

PALAU-RODRIGUEZ, M., GARCIA-ALOY, M., MIÑARRO, A., BERNAL-LOPEZ, M. R., BRUNIUS, C., GÓMEZ-HUELGAS, R., LANDBERG, R., TINAHONES, F. J. & ANDRES-LACUEVA, C. 2020. Effects of a long-term lifestyle intervention on metabolically healthy women with obesity: Metabolite profiles according to weight loss response. *Clinical Nutrition,* 39**,** 215-224.

PAVLIDOU, E., PAPADOPOULOU, S. K., ALEXATOU, O., VOULGARIDOU, G., MENTZELOU, M., BISKANAKI, F., PSARA, E., TSOUROUFLIS, G., LEFANTZIS, N., DIMOLIANI, S., APOSTOLOU, T., SAMPANI, A., CHATZIPRODROMIDOU, I. P., ANGELAKOU, E. P. & GIAGINIS, C. 2023a. Childhood Mediterranean Diet Adherence Is Associated with Lower Prevalence of Childhood Obesity, Specific Sociodemographic, and Lifestyle Factors: A Cross-Sectional Study in Pre-School Children. *Epidemiologia (Basel),* 5**,** 11-28.

PAVLIDOU, E., PAPADOPOULOU, S. K., MENTZELOU, M., DAKANALIS, A., VORVOLAKOS, T., ANTASOURAS, G., SPANOUDAKI, M., PANDI, A. L., SERDARI, A., CHRYSAFI, M., DIMOLIANI, S. & GIAGINIS, C. 2023b. Association of Mediterranean Diet Adherence with Sociodemographic, Anthropometric, and Lifestyle Factors during the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study in Greece. *Nutrients,* 15.

PISANU, S., PALMAS, V., MADAU, V., CASULA, E., DELEDDA, A., CUSANO, R., UVA, P., VASCELLARI, S., BOI, F., LOVISELLI, A., MANZIN, A. & VELLUZZI, F. 2020. Impact of a moderately hypocaloric mediterranean diet on the gut microbiota composition of italian obese patients. *Nutrients,* 12**,** 1-19.

PROPERZI, C., O'SULLIVAN, T. A., SHERRIFF, J. L., CHING, H. L., JEFFREY, G. P., BUCKLEY, R. F., TIBBALLS, J., MACQUILLAN, G. C., GARAS, G. & ADAMS, L. A. 2018. Ad Libitum Mediterranean and Low-Fat Diets Both Significantly Reduce Hepatic Steatosis: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology,* 68**,** 1741-1754.

RABIEE, M., DARYANOOSH, F., SALESI, M., TAHMASEBI, R. & JAHROMI, M. K. 2023. The Effect of Eight Weeks of Mediterranean Diet and High-Intensity Interval Training on Body Composition in Obese and Overweight Premenopausal Women. *International Journal of Nutrition Sciences,* 8**,** 117-124.

RAMEZAN, M., ASGHARI, G., MIRMIRAN, P., TAHMASEBINEJAD, Z. & AZIZI, F. 2019. Mediterranean dietary patterns and risk of type 2 diabetes in the Islamic Republic of Iran. *Eastern Mediterranean Health Journal,* 25**,** 896-904.

RAMÓN-ARBUÉS, E., MARTÍNEZ-ABADÍA, B., GRANADA-LÓPEZ, J. M., ECHÁNIZ-SERRANO, E., HUÉRCANOS-ESPARZA, I. & ANTÓN-SOLA NAS, I. 2020. Association between adherence to the mediterranean diet and the prevalence of cardiovascular risk factors. *Revista Latino-Americana de Enfermagem,* 28**,** 1-8.

RISTIC-MEDIC, D., KOVACIC, M., TAKIC, M., ARSIC, A., PETROVIC, S., PAUNOVIC, M., JOVICIC, M. & VUCIC, V. 2020. Calorie-Restricted Mediterranean and Low-Fat Diets Affect Fatty Acid Status in Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients,* 13.

RISTIC-MEDIC, D., KOVACIC, M., TAKIC, M., ARSIC, A., PETROVIC, S., PAUNOVIC, M., JOVICIC, M. & VUCIC, V. 2021. Calorie-restricted mediterranean and low-fat diets affect fatty acid status in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients,* 13**,** 1-14.

RODRÍGUEZ, J. M., BALICH, L. L., CONCHA, M. J., MIZÓN, C., BARNETT, D. B., ACEVEDO, G. B., BIRN, S. H., JAIME, T. J., HENRÍQUEZ, S., URIBARRI, J. & DE LA MAZA CAVE, M. P. 2015. Reduction of serum advanced glycation end-products with a low calorie mediterranean diet. *Nutricion Hospitalaria,* 31**,** 2511-2517.

ROMAGUERA, D., GUEVARA, M., NORAT, T., LANGENBERG, C., FOROUHI, N. G., SHARP, S., SLIMANI, N., SCHULZE, M. B., BUIJSSE, B., BUCKLAND, G., MOLINA-MONTES, E., SÁNCHEZ, M. J., MORENO-IRIBAS, M. C., BENDINELLI, B., GRIONI, S., VAN DER

SCHOUW, Y. T., ARRIOLA, L., BEULENS, J. W., BOEING, H., CLAVEL-CHAPELON, F., COTTET, V., CROWE, F. L., DE LAUZON-GUILLAN, B., FRANKS, P. W., GONZALEZ, C., HALLMANS, G., KAAKS, R., KEY, T. J., KHAW, K., NILSSON, P., OVERVAD, K., PALLA, L., PALLI, D., PANICO, S., QUIRÓS, J. R., ROLANDSSON, O., ROMIEU, I., SACERDOTE, C., SPIJKERMAN, A. M., TEUCHER, B., TJONNELAND, A., TORMO, M. J., TUMINO, R., VAN DER, A. D., FESKENS, E. J., RIBOLI, E. & WAREHAM, N. J. 2011. Mediterranean diet and type 2 diabetes risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study: the InterAct project. *Diabetes Care,* 34**,** 1913-8.

RUEDA-GALINDO, L., ZERÓN-RUGERIO, M. F., EGEA, A. J. S., SERRANCOLÍ, G. & IZQUIERDO-PULIDO, M. 2022. A Mediterranean-Style Diet Plan Is Associated with Greater Effectiveness and Sustainability in Weight Loss in Patients with Obesity after Endoscopic Bariatric Therapy. *Medicina (Kaunas, Lithuania),* 58.

RUMAWAS, M. E., MEIGS, J. B., DWYER, J. T., MCKEOWN, N. M. & JACQUES, P. F. 2009. Mediterranean-style dietary pattern, reduced risk of metabolic syndrome traits, and incidence in the Framingham Offspring Cohort. *American Journal of Clinical Nutrition,* 90**,** 1608-1614.

RYAN, M. C., ITSIOPOULOS, C., THODIS, T., WARD, G., TROST, N., HOFFERBERTH, S., O'DEA, K., DESMOND, P. V., JOHNSON, N. A. & WILSON, A. M. 2013. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology,* 59**,** 138-143.

SALAS-SALVADÓ, J., BULLÓ, M., ESTRUCH, R., ROS, E., COVAS, M. I., IBARROLA-JURADO, N., CORELLA, D., ARÓS, F., GÓMEZ-GRACIA, E., RUIZ-GUTIÉRREZ, V., ROMAGUERA, D., LAPETRA, J., LAMUELA-RAVENTÓS, R. M., SERRA-MAJEM, L., PINTÓ, X., BASORA, J., MUÑOZ, M. A., SORLÍ, J. V. & MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. 2014. Prevention of diabetes with mediterranean diets: A subgroup analysis of a randomized trial. *Annals of Internal Medicine,* 160**,** 1-10.

SAN MAURO MARTIN, I., SANZ ROJO, S., BECERRA, X. & GARICANO VILAR, E. 2019. Successful Implementation of a Mediterranean Weight Loss Program to Prevent Overweight and Obesity in the Workplace. *Journal of Occupational and Environmental Medicine,* 61**,** E329-E332.

SCHRÖDER, H., MARRUGAT, J., VILA, J., COVAS, M. I. & ELOSUA, R. 2004. Adherence to the traditional mediterranean diet is inversely associated with body mass index and obesity in a Spanish population. *Journal of Nutrition,* 134**,** 3355-3361.

SHAI, I., SCHWARZFUCHS, D., HENKIN, Y., SHAHAR, D. R., WITKOW, S., GREENBERG, I., GOLAN, R., FRASER, D., BOLOTIN, A., VARDI, H., TANGI-ROZENTAL, O., ZUK-RAMOT, R., SARUSI, B., BRICKNER, D., SCHWARTZ, Z., SHEINER, E., MARKO, R., KATORZA, E., THIERY, J., FIEDLER, G. M., BLÜHER, M., STUMVOLL, M. & STAMPFER, M. J. 2008.

Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *New England Journal of Medicine,* 359**,** 229-241.

SHIN, S. & LEE, S. 2019. Association between Total Diet Quality and Metabolic Syndrome Incidence Risk in a Prospective Cohort of Korean Adults. *Clin Nutr Res,* 8**,** 46-54.

SOBIECKI, J. G., IMAMURA, F., DAVIS, C. R., SHARP, S. J., KOULMAN, A., HODGSON, J. M., GUEVARA, M., SCHULZE, M. B., ZHENG, J. S., AGNOLI, C., BONET, C., COLORADO-YOHAR, S. M., FAGHERAZZI, G., FRANKS, P. W., GUNDERSEN, T. E., JANNASCH, F., KAAKS, R., KATZKE, V., MOLINA-MONTES, E., NILSSON, P. M., PALLI, D., PANICO, S., PAPIER, K., ROLANDSSON, O., SACERDOTE, C., TJØNNELAND, A., TONG, T. Y. N., VAN DER SCHOUW, Y. T., DANESH, J., BUTTERWORTH, A. S., RIBOLI, E., MURPHY, K. J., WAREHAM, N. J. & FOROUHI, N. G. 2023. A nutritional biomarker score of the Mediterranean diet and incident type 2 diabetes: Integrated analysis of data from the MedLey randomised controlled trial and the EPIC-InterAct case-cohort study. *PLoS Medicine,* 20.

SØRENSEN, L. M. N., AAMODT, G., BRANTSÆTER, A. L., MELTZER, H. M. & PAPADOPOULOU, E. 2022. Diet quality of Norwegian children at 3 and 7 years: changes, predictors and longitudinal association with weight. *International Journal of Obesity,* 46**,** 10-20.

STEFFEN, L. M., VAN HORN, L., DAVIGLUS, M. L., ZHOU, X., REIS, J. P., LORIA, C. M., JACOBS, D. R. & DUFFEY, K. J. 2014. A modified Mediterranean diet score is associated with a lower risk of incident metabolic syndrome over 25 years among young adults: The CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *British Journal of Nutrition,* 112**,** 1654-1661.

SULAJ, A., KOPF, S., VON RAUCHHAUPT, E., KLIEMANK, E., BRUNE, M., KENDER, Z., BARTL, H., CORTIZO, F. G., KLEPAC, K., HAN, Z., KUMAR, V., LONGO, V., TELEMAN, A., OKUN, J. G., MORGENSTERN, J., FLEMING, T., SZENDROEDI, J., HERZIG, S. & NAWROTH, P. P. 2022. Six-Month Periodic Fasting in Patients With Type 2 Diabetes and Diabetic Nephropathy: A Proof-of-Concept Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,* 107**,** 2167-2181.

TAGLIAMONTE, S., LAIOLA, M., FERRACANE, R., VITALE, M., GALLO, M. A., MESLIER, V., PONS, N., ERCOLINI, D. & VITAGLIONE, P. 2021. Mediterranean diet consumption affects the endocannabinoid system in overweight and obese subjects: possible links with gut microbiome, insulin resistance and inflammation. *European Journal of Nutrition,* 60**,** 3703-3716.

TETTAMANZI, F., BAGNARDI, V., LOUCA, P., NOGAL, A., MONTI, G. S., MAMBRINI, S. P., LUCCHETTI, E., MAESTRINI, S., MAZZA, S., RODRIGUEZ-MATEOS, A., SCACCHI, M., VALDES, A. M., INVITTI, C. & MENNI, C. 2021. A high protein diet is more effective in

improving insulin resistance and glycemic variability compared to a mediterranean diet—a cross-over controlled inpatient dietary study. *Nutrients,* 13.

TRICÒ, D., MORICONI, D., BERTA, R., BALDI, S., QUINONES-GALVAN, A., GUIDUCCI, L., TADDEI, S., MARI, A. & NANNIPIERI, M. 2021. Effects of low-carbohydrate versus mediterranean diets on weight loss, glucose metabolism, insulin kinetics and β-cell function in morbidly obese individuals. *Nutrients,* 13.

TYROVOLAS, S., BOUNTZIOUKA, V., PAPAIRAKLEOUS, N., ZEIMBEKIS, A., ANASTASSIOU, F., GOTSIS, E., METALLINOS, G., POLYCHRONOPOULOS, E., LIONIS, C. & PANAGIOTAKOS, D. 2009. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower prevalence of obesity among elderly people living in Mediterranean islands: The MEDIS study. *International Journal of Food Sciences and Nutrition,* 60**,** 137-150.

TZIMA, N., PITSAVOS, C., PANAGIOTAKOS, D. B., CHRYSOHOOU, C., POLYCHRONOPOULOS, E., SKOUMAS, J. & STEFANADIS, C. 2009. Adherence to the Mediterranean diet moderates the association of aminotransferases with the prevalence of the metabolic syndrome; the ATTICA study. *Nutrition and Metabolism,* 6.

VELÁZQUEZ-LÓPEZ, L., SANTIAGO-DÍAZ, G., NAVA-HERNÁNDEZ, J., MUÑOZ-TORRES, A. V., MEDINA-BRAVO, P. & TORRES-TAMAYO, M. 2014. Mediterranean-style diet reduces metabolic syndrome components in obese children and adolescents with obesity. *BMC Pediatrics,* 14.

WAWRO, N., PESTONI, G., RIEDL, A., BREUNINGER, T. A., PETERS, A., RATHMANN, W., KOENIG, W., HUTH, C., MEISINGER, C., ROHRMANN, S. & LINSEISEN, J. 2020. Association of dietary patterns and type-2 diabetes mellitus in metabolically homogeneous subgroups in the KORA FF4 study. *Nutrients,* 12**,** 1-14.

WEI, L., FAN, J., DONG, R., ZHANG, M., JIANG, Y., ZHAO, Q., ZHAO, G., CHEN, B., LI, J. & LIU, S. 2023. The Effect of Dietary Pattern on Metabolic Syndrome in a Suburban Population in Shanghai, China. *Nutrients,* 15.

YURTDAŞ, G., AKBULUT, G., BARAN, M. & YILMAZ, C. 2022. The effects of Mediterranean diet on hepatic steatosis, oxidative stress, and inflammation in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Pediatric Obesity,* 17.

ZAHEDI, M., AKHLAGH, S. A., ABOOMARDANI, M., ALIPOOR, R., HOSSEINI, S. A. & SHAHMIRZADI, A. R. 2021. Efficacy of mediterranean diet on blood biochemical factors in type II diabetic patients: A randomized controlled trial. *Gazi Medical Journal,* 31**,** 714-718.

ZAPPALÀ, G., BUSCEMI, S., MULÈ, S., LA VERDE, M., D'URSO, M., CORLEO, D. & MARRANZANO, M. 2018. High adherence to Mediterranean diet, but not individual foods or nutrients, is associated with lower likelihood of being obese in a Mediterranean cohort. *Eat Weight Disord,* 23**,** 605-614.

ZHENG, X., WANG, H. & WU, H. 2023. Association between diet quality scores and risk of overweight and obesity in children and adolescents. *BMC Pediatrics,* 23.

Quesito 6A: Qual è l'efficacia della DM nella prevenzione primaria delle patologie osteomuscolari?

Ricerca della letteratura

La revisione della letteratura è stata mirata a reperire tutti gli studi randomizzati controllati (RCT), studi pre-post intervento ed osservazionali (intesi come studi di coorte; retrospettivi; caso-controllo; e trasversale) che testavano l'efficacia della DM nel ridurre l'incidenza di patologie osteomuscolari, nella popolazione generale.

Dall'analisi della letteratura, sugli iniziali 624 studi considerati, sono stati individuati 15 studi osservazionali (Benetou et al., 2018, Benetou et al., 2013, Byberg et al., 2016, Cacciatore et al., 2023, Chan et al., 2016, Feart et al., 2013, Fung et al., 2018, Haring et al., 2016a, Hashemi et al., 2015, Karlsson et al., 2020, Li and Zhou, 2022, Mitchell et al., 2021, Mohseni et al., 2017, Noel et al., 2020, Zeng et al., 2014).

	Studi di intervento e/o osservazionali
Record reperiti	624
Studi inclusi	15

Sintesi degli studi inclusi

Tutti gli studi identificati erano eterogenei in termini di: 1) definizione della DM; 2) scale utilizzate per misurare l'aderenza alla DM; 3) durata di follow-up. Tutti gli studi hanno incluso soggetti afferenti alla popolazione generale.

Le caratteristiche descrittive degli studi sono riportati in **Tabella 6.1**.

Tabella 6.1. Caratteristiche descrittive degli studi inclusi.

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Chan	2016	trasversale da studio di coorte	Hong Kong	Anziani che vivono in comunità	3957	72.2	49.9%	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	13	Sarcopenia prevalenza
Chan	2016	coorte	Hong Kong	Anziani che vivono in comunità	2948	76.2	33%	4	MDS(0-9) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	13	Sarcopenia incidenza
Feart	2013	coorte	Francia	Anziani che vivono in comunità	1482	75.9	62.9%	8	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	10	Fratture incidenza
Fung	2018	coorte	USA	donne in post menopausa e uomini cinquantenni	111048	55	67%	30	aMed (0-9) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	17	Fratture incidenza
Haring	2016	coorte	USA	donne in post menopausa sane	90014	63.6	100%	21	aMed (0-9) proposto da Fung	Bassa vs alta aderenza	13	Fratture incidenza

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Hashemi	2015	trasversale	Iran	Anziani che vivono in comunità	300	66.8	50%	n.a.	Principal component analysis	Bassa vs alta aderenza	8	Sarcopenia prevalenza
Karlsson	2020	coorte	Svezia	Uomini anziani che vivono in comunità	254	71	n.a.	16	mMED (0-9) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	10	Sarcopenia prevalenza
Li	2022	trasversale	Cina	bambini	6.294	13.93	47.89%	n.a.	Medi-Lite proposto da Sofi (0-18)	Bassa vs alta aderenza	7	Osteoporosi trasversale
Mitchell	2021	coorte	Svezia	donne adulto-anziane	50.755	59.04	46.1%	17	mMED (0-8) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	9	Fratture incidenza
Mohseni	2017	trasversale	Iran	donne in menopausa	250	57.6	100%	n.a.	MDS basato sull'analisi del pattern dietetico	Bassa vs alta aderenza	9	Sarcopenia prevalenza
Noel	2020	trasversale	USA	Adulti sani	865	59.9	71%	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	8	Osteoporosi prevalenza

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Benetou	2018	coorte	Grecia, Svezia, USA	Anziani che vivono in comunità	140.775	60	82.5%	~4	mMED (0-9) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	8	Fratture incidenza
Benetou	2013	coorte	Germania, Grecia, Italy, Olanda, Norvegia, Spagnia, Svezia, Inghilterra	Adulti sani	188.795	48.6	74.1%	9	mMED (0-10) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	12	Fratture incidenza
Zeng	2014	caso-controllo	Cina	Anziani che vivono in comunità	1.452	71.0	75.6%	n.a.	aMed (0-9) proposto da Fung	Bassa vs alta aderenza	13	Fratture incidenza
Byberg	2016	coorte	Svezia	Anziani che vivono in comunità	71.333	60	47%	15	mMED (0-8) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	15	Fratture incidenza
Cacciatore	2023	trasversale	Italia	Anziani che vivono in comunità	2.963	72.8	54.4%	n.a.	Versione modificata di Medi-Lite proposto da Sofi	Bassa vs alta aderenza	n.a.	Sarcopenia prevalenza

n.a.= not available**; aMED=** Alternate Mediterranean Diet; **MDS**= Mediterranean diet score; **mMED=** Modified Mediterranean Diet Score;

USA= United States of America

Le misure di effetto esplorate sono state in totale cinque: prevalenza dell'osteoporosi (in bambini, giovani adulti e adulti), incidenza di fratture, sarcopenia (incidenza e prevalenza). Come riportato in **Tabella 6.1**, non sono stati identificati studi randomizzati controllati o studi pre-post, mentre tutti gli studi inclusi erano studi osservazionali. In **Tabella 6.2** vengono riportate le analisi fatte con il sistema NUTRIGRADE.

Prevalenza di osteoporosi in bambini e giovani adulti

Uno studio trasversale (Li and Zhou, 2022), che ha coinvolto 6,294 bambini e giovani adulti, ha analizzato la prevalenza di osteoporosi confrontando l'alta e la bassa aderenza alla DM. Non è stato possibile determinare il numero di eventi specifici. L'analisi ha evidenziato un odds ratio pari a 1.00 (IC al 95%: 0.89–1.12, confronto l'alta categoria di aderenza vs la bassa categoria di aderenza alla DM), indicando l'assenza di un'associazione significativa. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come basso secondo il NUTRIGRADE.

Prevalenza di osteoporosi in adulti

Uno studio trasversale (Noel et al., 2020), su 865 partecipanti adulti ha esaminato la prevalenza di osteoporosi in relazione all'aderenza alla DM. Non è stato specificato il numero di eventi. L'odds ratio stimato era di 0.77 (IC al 95%: 0.60–1.00, confronto tra più alta categoria di aderenza vs la bassa categoria di aderenza alla DM), suggerendo una possibile riduzione del rischio associata all'alta aderenza, ma con un grado di certezza basso secondo il NUTRIGRADE.

Incidenza di fratture

Otto studi di coorte e caso-controllo (Benetou et al., 2018, Benetou et al., 2013, Byberg et al., 2016, Feart et al., 2013, Fung et al., 2018, Haring et al., 2016a, Mitchell et al., 2021, Zeng et al., 2014), con un totale di 655.654 partecipanti, hanno analizzato l'incidenza di fratture durante un follow-up da 4 a 30 anni. Complessivamente, sono stati registrati 6,746 eventi. Il rischio relativo combinato era di 0.97 (IC al 95%: 0.94–0.99, per un aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo una leggera riduzione del rischio associata all'aderenza alla DM. Il grado di certezza è stato giudicato moderato secondo il NUTRIGRADE.

Incidenza di sarcopenia

Due studi di coorte (Chan et al., 2016, Karlsson et al., 2020), che hanno coinvolto 3.202 partecipanti, hanno esaminato l'incidenza di sarcopenia con un totale di 317 eventi durante un follow-up di 4-16 anni. L'odds ratio stimato era di 0.89 (IC al 95%: 0.76–1.05), senza evidenza di un effetto significativo. Il grado di certezza è basso secondo il NUTRIGRADE.

Prevalenza di sarcopenia

Quattro studi trasversali (Cacciatore et al., 2023, Chan et al., 2016, Hashemi et al., 2015, Mohseni et al., 2017), con 7,470 partecipanti, hanno valutato la prevalenza di sarcopenia. In totale, sono stati registrati 968 eventi. L'odds ratio era pari a 0.94 (IC al 95%: 0.85–1.05, per un aumento di un punto di aderenza alla DM), indicando un effetto non significativo. Il grado di certezza è basso secondo il NUTRIGRADE.

Tabella 6.2. Valutazione degli esiti di interesse con il NUTRIGRADE

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Prevalenza di osteoporosi in bambini e giovani adulti (alta versus bassa aderenza)																		
1	cross-sectional	6294	n.a.	OR	1	0.89	1.12	1	1	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Prevalenza di osteoporosi in adulti (alta versus bassa aderenza)																		
1	cross-sectional	865	n.a.	OR	0.77	0.6	1	1	1	0.2	1	0	1	1	0	5.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Incidenza di fratture (follow-up: da 4 anni a 30 anni))																		
8	coorte e caso-controllo	655654	6746	RR	0.97	0.94	0.99	2	1	0.2	1	0.5	1	0	1	6.7	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Incidenza di sarcopenia (follow-up: da 4 a 16 anni)																		
2	coorte	3202	317	OR	0.89	0.76	1.05	2	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Prevalenza di sarcopenia																		
4	cross-sectional	7470	968	OR	0.94	0.85	1.05	1	1	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO

Rischio di bias, qualità dello studio e limitazioni dello studio (0-2 punti): 2 punti se il punteggio medio Newcastle–Ottawa per un confronto è ≥ 7 o se vengono soddisfatti altri criteri.
Precisione (0-1 punto): 1 punto se ≥ 500 eventi e il 95% CI esclude il valore nullo o se ≥ 500 eventi e il 95% CI si sovrappone al valore nullo ma esclude un beneficio o un danno importante (rischio relativo [RR] < 0,8 o > 1,2).
Eterogeneità(Mancanza di riproducibilità dei risultati) (0-1 punto): 1 punto se ≥ 10 studi, misure di eterogeneità adeguatamente riportate, nessuna eterogeneità importante riscontrata o altrimenti analisi di sottogruppo/sensibilità condotte.
Mancanza di generalizzabilità (0-1 punto): 1 punto se non ci sono differenze significative nella popolazione o nell'intervento; esito clinico rilevante.
Bias di pubblicazione (0-1 punto): 1 punto se non ci sono evidenze di bias di pubblicazione attraverso test o grafici (10 o più studi).
Bias di finanziamento (0-1 punto): 1 punto se finanziato da un'istituzione accademica o di ricerca; 0 punti se finanziato da sponsor privati come case farmaceutiche.
Dimensione dell'effetto (0-2 punti): 2 punti se RR < 0,5 o > 2,0 e il test corrispondente è statisticamente significativo (categoria più alta rispetto a quella più bassa).
Dose–risposta (0-1 punto): 1 punto se esiste una relazione significativa lineare/non lineare dose–risposta negli studi di coorte prospettici.

Valutazione qualitativa delle prove

Nell'ambito del quesito relativo all'aderenza alla DM in associazione con incidenza e prevalenza di patologie osteomuscolari, nella popolazione generale, la letteratura è stata analizzata con l'obiettivo di valutare l'efficacia di questa dieta nel prevenire o ridurre tali condizioni. Le evidenze scientifiche attualmente disponibili hanno analizzato l'associazione tra l'aderenza alla DM e il rischio di osteoporosi tra gli adulti (prevalenza) e incidenza di fratture tra gli adulti.

Il rischio di distorsione è risultato non significativo, con studi di buona qualità valutati e un rischio di distorsione non significativo, come valutato attraverso la Newcastle Ottawa Scale per gli studi osservazionali. Inoltre, la popolazione studiata è ben rappresentativa del contesto di interesse. Tuttavia, è stata osservata un'importante eterogeneità clinica, in particolare per quanto riguarda la definizione della DM e la durata dei follow-up, che ha portato a eterogeneità statistica ($I^2 \geq 50\%$) in tre delle cinque analisi effettuate.

Analisi delle prove

L'analisi degli studi disponibili in letteratura ha evidenziato l'associazione tra l'aderenza alla DM e una riduzione del rischio di alcune patologie osteomuscolari, come osteoporosi e fratture tra gli adulti. Questo dato è di grande rilevanza clinica e socio-economica, suggerendo che la DM possa rappresentare una strategia efficace nella prevenzione primaria. Tuttavia, le evidenze attuali sono limitate dall'eterogeneità delle definizioni di DM, dalla variabilità nei follow-up e dalla assenza di studi randomizzati controllati (RCT). Ulteriori ricerche sono necessarie per consolidare queste evidenze, chiarire l'efficacia della DM nei diversi contesti delle patologie osteomuscolari e identificare sottogruppi di popolazione che potrebbero trarne maggior beneficio.

Evidence to decision framework

Evidence to Decision (EtD) Framework	
Problema *Il problema è una priorità?*	**Sì**
Effetti desiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?*	**Ampi**
Effetti indesiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?*	**Piccoli**
Certezza delle prove *Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia?*	**Bassa**
Valori *Esiste un'incertezza o variabilità importante sul valore attribuito all'esito?*	**Possibile**
Bilancio degli effetti *Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il controllo?*	**Probabilmente l'intervento**
Risorse richieste *Quanto sono ingenti le risorse richieste?*	**Variabile** da una prospettiva di società, una maggiore adesione alla DM implica costi maggiori e dunque l'onere finanziario per le famiglie va considerato
Costo efficacia *La costo efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?*	**L'intervento**
Equità *Quale sarebbe l'impatto sull'equità?*	**Probabilmente maggiore**
Risorse ambientali (sostenibilità) Quale sarebbe l'impatto sull'ambiente?	**Variabile** Un'elevata aderenza alla dieta mediterranea si conferma una scelta sostenibile per quanto riguarda l'utilizzo delle risorse ambientali, rispetto alla maggioranza delle alternative, salvo quelle che includono un quantitativo di derivati animali significativamente inferiore.
Accettabilità *L'intervento è accettabile da parte degli stakeholder?*	**Sì**
Fattibilità *È fattibile l'implementazione dell'intervento?*	**Sì**

Raccomandazioni

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R6a.1	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di fratture	**POSITIVA DEBOLE**

Raccomandazioni per la ricerca

Ulteriori studi di buona qualità ed effettuati su campioni numerosi sono necessari per approfondire le conoscenze sull'utilità della DM nel ridurre il rischio di malattie muscolo-scheletriche nella popolazione generale.

Per questo il gruppo di esperti ha formulato la seguente RACCOMANDAZIONI DI RICERCA che si auspica possa essere tenute in considerazione quali linee di indirizzo nei futuri bandi di ricerca co-finanziati da enti regolari pubblici (Ministero della Salute, Ministero della Università e Ricerca) e/o da Istituzione di ricerca private:

- Ric6a1: Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea rispetto ad altre diete nel ridurre l'incidenza di patologie osteomuscolari?

Quesito 6B: Qual è l'efficacia della DM nelle persone affette da patologie osteomuscolari?

Ricerca della letteratura

La revisione della letteratura è stata mirata a reperire tutti gli studi randomizzati controllati (RCT), studi pre-post intervento, ed osservazionali (intesi come studi di coorte; retrospettivi; caso-controllo; e trasversale) che testavano l'efficacia della Dieta Mediterranea (DM) nel ridurre il rischio di esiti negativi in persone affette da patologie osteomuscolari.

Dall'analisi della letteratura, sugli iniziali 624 studi considerati, è stato individuato un solo studio osservazionale (Veronese et al., 2019).

	Studi
Record reperiti	624
Studi inclusi	1

Sintesi degli studi inclusi

Le caratteristiche descrittive dello studio incluso sono riportate in **Tabella 6.3**.

Tabella 6.3. Caratteristiche descrittive degli studi inclusi.

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (mesi)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di controllo	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Veronese	2019	coorte	USA	Pazienti con artrosi del ginocchio	4.227	61.1	58%	4	Score proposto da Panagiotakos	Bassa vs alta aderenza	12	dolore

Le misure di effetto esplorate sono state in totale uno: dolore. Come riportato in **Tabella 6.3**, è stato identificato solo uno studio osservazionale di coorte. In **Tabella 6.4** vengono riportate le analisi fatte con il sistema NUTRIGRADE.

Dolore in pazienti con artrosi (follow-up: 4 anni)

Uno studio di coorte (Veronese et al., 2019), che ha coinvolto 4,227 partecipanti con artrosi del ginocchio, ha analizzato l'effetto dell'aderenza alla dieta Mediterranea sul dolore in pazienti con artrosi durante un follow-up di 4 anni. In totale, sono stati registrati 982 eventi. L'hazard ratio stimato era di 0.98 (IC al 95%: 0.97–0.998, per un aumento di un punto di aderenza alla DM), suggerendo una lieve riduzione del rischio di dolore associata all'alta aderenza alla dieta Mediterranea. Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato come moderato secondo il NUTRIGRADE.

Tabella 6.4. Valutazione degli esiti di interesse con il NUTRIGRADE

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Dolore in pazienti con artrosi (follow-up: 4 anni)																		
1	coorte	4227	982	HR	0.98	0.97	0.998	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO

Rischio di bias. qualità dello studio e limitazioni dello studio (0-2 punti): 2 punti se il punteggio medio Newcastle–Ottawa per un confronto è ≥ 7 o se vengono soddisfatti altri criteri.
Precisione (0-1 punto): 1 punto se ≥ 500 eventi e il 95% CI esclude il valore nullo o se ≥ 500 eventi e il 95% CI si sovrappone al valore nullo ma esclude un beneficio o un danno importante (rischio relativo [RR] < 0.8 o > 1.2).
Eterogeneità(Mancanza di riproducibilità dei risultati) (0-1 punto): 1 punto se ≥ 10 studi. misure di eterogeneità adeguatamente riportate. nessuna eterogeneità importante riscontrata o altrimenti analisi di sottogruppo/sensibilità condotte.
Mancanza di generalizzabilità (0-1 punto): 1 punto se non ci sono differenze significative nella popolazione o nell'intervento; esito clinico rilevante.
Bias di pubblicazione (0-1 punto): 1 punto se non ci sono evidenze di bias di pubblicazione attraverso test o grafici (10 o più studi).
Bias di finanziamento (0-1 punto): 1 punto se finanziato da un'istituzione accademica o di ricerca; 0 punti se finanziato da sponsor privati come case farmaceutiche.
Dimensione dell'effetto (0-2 punti): 2 punti se RR < 0.5 o > 2.0 e il test corrispondente è statisticamente significativo (categoria più alta rispetto a quella più bassa).
Dose–risposta (0-1 punto): 1 punto se esiste una relazione significativa lineare/non lineare dose–risposta negli studi di coorte prospettici.

Valutazione qualitativa delle prove

Nell'ambito del quesito relativo all'aderenza alla DM e il rischio di esiti negativi in persone affette da patologia osteomuscolari, la letteratura è stata analizzata con l'obiettivo di valutare l'efficacia di questa dieta nel prevenire o migliorare tali condizioni. L'unico esito analizzato in letteratura e relativo alla prevenzione secondaria e terziaria è stato esclusivamente il dolore.

Lo studio ha mostrato una buona qualità metodologica valutata attraverso la Newcastle Ottawa Scale. Inoltre, la popolazione studiata è ben rappresentativa del contesto di interesse. Tuttavia, è emersa una limitazione clinica importante relativa al fatto che un solo esito di interesse è stato reperito, sottolineando quindi l'urgente necessità di ulteriori approfondimenti per consolidare le evidenze disponibili e acquisirne di nuove.

Nonostante queste limitazioni, l'adozione della DM si conferma un approccio promettente nella riduzione del rischio e nella gestione delle patologie osteomuscolari.

Analisi delle prove

L'analisi degli studi disponibili in letteratura ha evidenziato l'associazione tra l'aderenza alla DM e un miglioramento del doloro nei pazienti con artrosi del ginocchio. Tuttavia, le evidenze attuali sono limitate dal basso numero di studi e dall'assenza di RCT. Ulteriori ricerche sono necessarie per consolidare queste evidenze, chiarire l'efficacia della DM nei diversi contesti di patologia osteomuscolare e identificare sottogruppi di popolazione che potrebbero trarne maggior beneficio.

Evidence to decision framework

Evidence to Decision (EtD) Framework	
Problema *Il problema è una priorità?*	**Sì**
Effetti desiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?*	**Ampi**
Effetti indesiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?*	**Piccoli**
Certezza delle prove *Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia?*	**Moderata**
Valori *Esiste un'incertezza o variabilità importante sul valore attribuito all'esito?*	**Probabile**
Bilancio degli effetti *Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il controllo?*	**Probabilmente l'intervento**
Risorse richieste *Quanto sono ingenti le risorse richieste?*	**Variabile** da una prospettiva di società, una maggiore adesione alla DM implica costi maggiori e dunque l'onere finanziario per le famiglie va considerato
Costo efficacia *La costo efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?*	Non so
Equità *Quale sarebbe l'impatto sull'equità?*	**Probabilmente maggiore**
Risorse ambientali (sostenibilità) Quale sarebbe l'impatto sull'ambiente?	**Variabile** Un'elevata aderenza alla dieta mediterranea si conferma una scelta sostenibile per quanto riguarda l'utilizzo delle risorse ambientali, rispetto alla maggioranza delle alternative, salvo quelle che includono un quantitativo di derivati animali significativamente inferiore.
Accettabilità *L'intervento è accettabile da parte degli stakeholder?*	**Sì**
Fattibilità *È fattibile l'implementazione dell'intervento?*	**Sì**

Raccomandazioni

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R6b.1	Nelle persone affette da artrosi, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre il dolore	**POSITIVA DEBOLE**

Raccomandazioni per la ricerca

Ulteriori studi di buona qualità ed effettuati su campioni numerosi sono necessari per approfondire le conoscenze sull'utilità della DM nel ridurre il rischio di esiti negativi in pazienti affetti da patologie osteomuscolari.

Per questo il gruppo di esperti ha formulato la seguente RACCOMANDAZIONI DI RICERCA che si auspica possa essere tenute in considerazione quali linee di indirizzo nei futuri bandi di ricerca co-finanziati da enti regolari pubblici (Ministero della Salute, Ministero della Università e Ricerca) e/o da Istituzione di ricerca private:

- Ric6b: Qual è l'efficacia e l'impatto della dieta Mediterranea nelle persone affette da patologie osteomuscolari nel ridurre il rischio di esiti negativi?

Bibliografia

BENETOU, V., ORFANOS, P., FESKANICH, D., MICHAËLSSON, K., PETTERSSON-KYMMER, U., BYBERG, L., ERIKSSON, S., GRODSTEIN, F., WOLK, A., JANKOVIC, N., DE GROOT, L. C. P. G. M., BOFFETTA, P. & TRICHOPOULOU, A. 2018. Mediterranean diet and hip fracture incidence among older adults: the CHANCES project. *Osteoporosis International,* 29**,** 1591-1599.

BENETOU, V., ORFANOS, P., PETTERSSON-KYMMER, U., BERGSTRÖM, U., SVENSSON, O., JOHANSSON, I., BERRINO, F., TUMINO, R., BORCH, K. B., LUND, E., PEETERS, P. H. M., GROTE, V., LI, K., ALTZIBAR, J. M., KEY, T., BOEING, H., VON RUESTEN, A., NORAT, T., WARK, P. A., RIBOLI, E. & TRICHOPOULOU, A. 2013. Mediterranean diet and incidence of hip fractures in a European cohort. *Osteoporosis International,* 24**,** 1587-1598.

BYBERG, L., BELLAVIA, A., LARSSON, S. C., ORSINI, N., WOLK, A. & MICHAËLSSON, K. 2016. Mediterranean Diet and Hip Fracture in Swedish Men and Women. *Journal of Bone and Mineral Research,* 31**,** 2098-2105.

CACCIATORE, S., CALVANI, R., MARZETTI, E., PICCA, A., COELHO-JÚNIOR, H. J., MARTONE, A. M., MASSARO, C., TOSATO, M. & LANDI, F. 2023. Low Adherence to Mediterranean Diet Is Associated with Probable Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: Results from the Longevity Check-Up (Lookup) 7+ Project. *Nutrients,* 15.

CHAN, R., LEUNG, J. & WOO, J. 2016. A Prospective Cohort Study to Examine the Association Between Dietary Patterns and Sarcopenia in Chinese Community-Dwelling Older People in Hong Kong. *Journal of the American Medical Directors Association,* 17**,** 336-342.

FEART, C., LORRAIN, S., GINDER COUPEZ, V., SAMIERI, C., LETENNEUR, L., PAINEAU, D. & BARBERGER-GATEAU, P. 2013. Adherence to a Mediterranean diet and risk of fractures in French older persons. *Osteoporosis International,* 24**,** 3031-3041.

FUNG, T. T., MEYER, H. E., WILLETT, W. C. & FESKANICH, D. 2018. Association between Diet Quality Scores and Risk of Hip Fracture in Postmenopausal Women and Men Aged 50 Years and Older. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics,* 118**,** 2269-2279.

HARING, B., CRANDALL, C. J., WU, C., LEBLANC, E. S., SHIKANY, J. M., CARBONE, L., ORCHARD, T., THOMAS, F., JEAN, W. W., LI, W., CAULEY, J. A. & SYLVIA, W. S. 2016. Dietary patterns and fractures in postmenopausalwomen results from thewomen's health initiative. *JAMA Internal Medicine,* 176**,** 645-652.

HASHEMI, R., MOTLAGH, A. D., HESHMAT, R., ESMAILLZADEH, A., PAYAB, M., YOUSEFINIA, M., SIASSI, F., PASALAR, P. & BAYGI, F. 2015. Diet and its relationship to sarcopenia in community dwelling iranian elderly: A cross sectional study. *Nutrition,* 31**,** 97-104.

KARLSSON, M., BECKER, W., MICHAËLSSON, K., CEDERHOLM, T. & SJÖGREN, P. 2020. Associations between dietary patterns at age 71 and the prevalence of sarcopenia 16 years later. *Clinical Nutrition,* 39**,** 1077-1084.

LI, Q. & ZHOU, J. 2022. Influence of dietary patterns and physical activity on bone mineral content and density, osteoporosis among children with stimulant use. *Frontiers in Pediatrics,* 10.

MITCHELL, A., FALL, T., MELHUS, H., WOLK, A., MICHAËLSSON, K. & BYBERG, L. 2021. Is the effect of Mediterranean diet on hip fracture mediated through type 2 diabetes mellitus and body mass index? *International Journal of Epidemiology,* 50**,** 234-244.

MOHSENI, R., ALIAKBAR, S., ABDOLLAHI, A., YEKANINEJAD, M. S., MAGHBOOLI, Z. & MIRZAEI, K. 2017. Relationship between major dietary patterns and sarcopenia among menopausal women. *Aging Clinical and Experimental Research,* 29**,** 1241-1248.

NOEL, S. E., MANGANO, K. M., MATTEI, J., GRIFFITH, J. L., DAWSON-HUGHES, B., BIGORNIA, S. & TUCKER, K. L. 2020. Dietary Approaches to Stop Hypertension, Mediterranean, and Alternative Healthy Eating indices are associated with bone health among Puerto Rican adults from the Boston Puerto Rican Osteoporosis Study. *American Journal of Clinical Nutrition,* 111**,** 1267-1277.

VERONESE, N., KOYANAGI, A., STUBBS, B., COOPER, C., GUGLIELMI, G., RIZZOLI, R., PUNZI, L., ROGOLI, D., CARUSO, M. G., ROTOLO, O., NOTARNICOLA, M., AL-DAGHRI, N., SMITH, L., REGINSTER, J. Y. & MAGGI, S. 2019. Mediterranean diet and knee osteoarthritis outcomes: A longitudinal cohort study. *Clinical Nutrition,* 38**,** 2735-2739.

ZENG, F. F., XUE, W. Q., CAO, W. T., WU, B. H., XIE, H. L., FAN, F., ZHU, H. L. & CHEN, Y. M. 2014. Diet-quality scores and risk of hip fractures in elderly urban Chinese in Guangdong, China: A case-control study. *Osteoporosis International,* 25**,** 2131-2141.

Quesito 7A: Qual è l'efficacia della DM nella prevenzione primaria di disabilità e fragilità nella popolazione anziana?

Ricerca della letteratura

La revisione della letteratura è stata mirata a reperire tutti gli studi randomizzati controllati (RCT), studi pre-post intervento, ed osservazionali (intesi come studi di coorte; retrospettivi; caso-controllo; e trasversale) che testavano l'efficacia della DM nel ridurre l'incidenza di fragilità e disabilità nella popolazione anziana (età ≥ 65 anni) nell'ambito nelle persone anziane senza fragilità oppure disabilità alla valutazione iniziale.

Dall'analisi della letteratura, sugli iniziali 726 studi considerati, sono stati individuati 19 studi osservazionali (Bollwein et al., 2013, Chan et al., 2015, Daou et al., 2022, Féart et al., 2011, Gängler et al., 2022, Guo et al., 2022, Kwan et al., 2019, Lopez-Garcia et al., 2018, Maroto-Rodriguez et al., 2022, Ntanasi et al., 2022, Ntanasi et al., 2018, Perälä et al., 2019, Rahi et al., 2018, Struijk et al., 2020, Talegawkar et al., 2012, Tryfonos et al., 2023, Veronese et al., 2018, Wang et al., 2021, Ward et al., 2020).

	Studi di intervento e/o osservazionali
Record reperiti	726
Studi inclusi	19

Sintesi degli studi inclusi

Tutti gli studi identificati erano eterogenei in termini di: 1) definizione della DM; 2) sulle scale utilizzate per misurare l'aderenza alla DM; 3) durata di follow-up. Tutti gli studi hanno incluso persone anziane senza fragilità oppure disabilità alla valutazione iniziale.

Le caratteristiche descrittive degli studi sono riportati in **Tabella 7.1**.

Tabella 7.1. Caratteristiche descrittive degli studi.

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Chan	2015	coorte	Hong Kong	Anziani che vivono in comunità	2724	≥65	50.3%	4	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	12	Fragilità incidenza
Daou	2022	trasversale	Libano	Anziani che vivono in comunità	150	73.4	56.5%	n.a.	Lebanese Mediterranean Diet (9-27) proposto da Naja	Bassa vs alta aderenza	6	Fragilità prevalenza
Feart	2011	trasversale in studio di coorte	Francia	Anziani che vivono in comunità	1352	75.9	n.a.	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	10	Disabilità prevalenza
Feart	2011	coorte	Francia	Anziani che vivono in comunità	1179	75.9	62.6%	5	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	10	Disabilità incidenza
Gängler	2022	coorte	Svizzera, Austria, Germania, Francia, Portogallo	Anziani che vivono in comunità	1811	74.7	59.4%	3	MDS (0-55) proposto da Panagiotakos	Bassa vs alta aderenza	8	Fragilità incidenza

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Gängler	2022	trasversale in studio di coorte	Svizzera, Austria, Germania, Francia, Portogallo	Anziani che vivono in comunità	1811	74.7	59.4%	3	MDS (0-55) proposto da Panagiotakos	Bassa vs alta aderenza	8	Fragilità prevalenza
Guo	2022	coorte	USA	Anziani che vivono in comunità	1696	75.04	67.51%	5.39	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	11	Disabilità incidenza
Kwan	2019	trasversale	Hong Kong	Anziani che vivono in comunità	263	77.1	83.7%	n.a.	MDS (0-55) proposto da Panagiotakos	Bassa vs alta aderenza	6	Fragilità prevalenza
Lopez-Garcia	2018	coorte	USA	Donne anziani con diabete di tipo 2	8970	65.2-66.9	100%	22	aMED (0-9) proposto da Fung	Bassa vs alta aderenza	6	Fragilità incidenza

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Maroto-Rodriguez	2022	coorte	Spagnia	Anziani che vivono in comunità	1880	68.7	51.65%	3.3	MEDLIFE index (0-27) modificato, proposto da Sotos-Prieto	Bassa vs alta aderenza	12	Fragilità incidenza
Ntanasi	2022	coorte	Grecia	Anziani che vivono in comunità	1075	73.2	56.4%	3	MDS (0-55) proposto da Panagiotakos	Bassa vs alta aderenza	7	Fragilità incidenza
Ntanasi	2018	trasversale	Grecia	Anziani che vivono in comunità	1740	73.4	59%	n.a.	MDS (0-55) proposto da Panagiotakos	Bassa vs alta aderenza	7	Fragilità prevalenza
Perälä	2019	coorte	Finlandia	Anziani che vivono in comunità	962	61.6	54,40%	10	mMED (0-9) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	10	Disabilità incidenza
Rahi	2018	coorte	Francia	Anziani che vivono in comunità	560	81.7	61.1%	2	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	10	Fragilità incidenza
Struijk	2020	coorte	USA	Donne anziane	71941	≥60	100%	22	aMED (0-9) proposto da Fung	Bassa vs alta aderenza	8	Fragilità incidenza
Talegawkar	2012	coorte	Italia	Anziani che vivono in comunità	690	73.0	51.7%	6	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	9	Fragilità incidenza

Tryfonos	2024	trasversale	Grecia	Anziani che vivono in comunità	279	72.6	83.5%	n.a.	MDS (0-55) proposto da Panagiotakos	Bassa vs alta aderenza	7	Disabilità prevalenza
Veronese	2018	coorte	USA	Soggetti ad alto rischio di osteoartrite	4421	61.2	58%	8	MDS modificato (0-55) proposto da Panagiotakos	Bassa vs alta aderenza	10	Fragilità incidenza

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Wang	2021	trasversale	Cina	Anziani che vivono in comunità	780	66.85	57.05%	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	10	Fragilità prevalenza
Ward	2020	trasversale in studio di coorte	USA	Uomini anziani	9861	70.7	0%	n.a.	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	2	Fragilità prevalenza
Bollwein	2013	trasversale	Germania	Anziani che vivono in comunità	192	83.0	64.6%	n.a.	aMED (0-9) proposto da Fung	Bassa vs alta aderenza	5	Fragilità prevalenza

n.a.= not available**; aMED=** Alternate Mediterranean Diet; **MDS**= Mediterranean diet score; **mMED=** Modified Mediterranean Diet Score;

USA= United States of America

Le misure di effetto esplorate sono state in totale quattro: disabilità (incidenza e prevalenza) e fragilità (incidenza e prevalenza). Come riportato in **Tabella 7.1**, non sono stati identificati studi randomizzati controllati o studi pre-post, mentre tutti gli studi inclusi erano studi osservazionali. In **Tabella 7.2** vengono riportate le analisi fatte con il sistema NUTRIGRADE.

Incidenza di disabilità

Tre studi di coorte (Féart et al., 2011, Guo et al., 2022, Perälä et al., 2019), che hanno coinvolto 3837 soggetti anziani senza disabilità alla valutazione iniziale, hanno analizzato l'incidenza di disabilità, in un follow-up compreso tra 5 e 10 anni, in cui 1152 soggetti hanno sviluppato disabilità. L'analisi combinata di questi studi non ha evidenziato differenze nel rischio di sviluppare disabilità nel confronto tra alta e bassa aderenza alla DM (OR=0.96, IC al 95% da 0.89 a 1.03 per un aumento di un punto di aderenza alla DM) con un basso grado di evidenza secondo il NUTRIGRADE.

Prevalenza di disabilità

Due studi osservazionali trasversali (Féart et al., 2011, Tryfonos et al., 2023), che hanno coinvolto 1631 soggetti anziani, hanno valutato la prevalenza di disabilità. L'analisi combinata di questi studi ha evidenziato differenze nell'incidenza di fragilità nel confronto tra alta e bassa aderenza alla DM (OR=0.98, IC al 95% da 0.97 a 0.98 per un aumento di un punto di aderenza alla DM), con una certezza delle prove moderata secondo il NUTRIGRADE.

Incidenza di fragilità

Nove studi di coorte (Chan et al., 2015, Gängler et al., 2022, Lopez-Garcia et al., 2018, Maroto-Rodriguez et al., 2022, Ntanasi et al., 2018, Rahi et al., 2018, Struijk et al., 2020, Talegawkar et al., 2012, Veronese et al., 2018), che hanno coinvolto 94072 soggetti anziani senza fragilità alla valutazione iniziale, hanno valutato l'incidenza di fragilità, in un follow-up compreso tra 2 e 22 anni, in cui 94072 soggetti hanno sviluppato fragilità. L'analisi combinata di questi studi ha evidenziato differenze nell'incidenza di fragilità nel confronto tra alta e bassa aderenza alla DM (OR=0.95, IC al 95% da 0.93 a 0.97 per un aumento di un punto di aderenza alla DM), con una certezza delle prove moderata secondo il NUTRIGRADE.

Prevalenza di fragilità

Sei studi osservazionali trasversali (Bollwein et al., 2013, Daou et al., 2022, Gängler et al., 2022, Kwan et al., 2019, Ntanasi et al., 2022, Wang et al., 2021, Ward et al., 2020), che hanno coinvolto 12277 soggetti anziani, hanno valutato la prevalenza di fragilità. L'analisi combinata di questi studi ha evidenziato differenze nella prevalenza di fragilità nel confronto tra alta e bassa aderenza alla DM (OR=0.94, IC al 95% da 0.90 a 0.98), con una certezza delle prove bassa secondo il NUTRIGRADE.

Tabella 7.2. Valutazione degli esiti di interesse con il NUTRIGRADE

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Incidenza disabilità (follow up: intervallo 5 anni a 10 anni)																		
3	Coorte	3837	1152	OR	0.96	0.89	1.03	2	1	0.2	1	0	1	0	0	5.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Prevalenza disabilità																		
2	Trasversali	1631	245	OR	0.98	0.97	0.98	2	1	0.5	1	0	1	0	1	6.5	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Incidenza di fragilità (follow up: intervallo 2 anni a 22 anni)																		
9	Coorte	94072	12965	OR	0.95	0.93	0.97	2	1	0.2	1	0.5	1	0	1	6.7	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Prevalenza fragilità																		
6	Trasversali	12277	1034	OR	0.94	0.90	0.98	2	1	0.2	1	0.5	1	0	0	5.7	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO

Rischio di bias, qualità dello studio e limitazioni dello studio (0-2 punti): 2 punti se il punteggio medio Newcastle–Ottawa per un confronto è ≥ 7 o se vengono soddisfatti altri criteri.
Precisione (0-1 punto): 1 punto se ≥ 500 eventi e il 95% CI esclude il valore nullo o se ≥ 500 eventi e il 95% CI si sovrappone al valore nullo ma esclude un beneficio o un danno importante (rischio relativo [RR] < 0,8 o > 1,2).
Eterogeneità(Mancanza di riproducibilità dei risultati) (0-1 punto): 1 punto se ≥ 10 studi, misure di eterogeneità adeguatamente riportate, nessuna eterogeneità importante riscontrata o altrimenti analisi di sottogruppo/sensibilità condotte.
Mancanza di generalizzabilità (0-1 punto): 1 punto se non ci sono differenze significative nella popolazione o nell'intervento; esito clinico rilevante.
Bias di pubblicazione (0-1 punto): 1 punto se non ci sono evidenze di bias di pubblicazione attraverso test o grafici (10 o più studi).
Bias di finanziamento (0-1 punto): 1 punto se finanziato da un'istituzione accademica o di ricerca; 0 punti se finanziato da sponsor privati come case farmaceutiche.
Dimensione dell'effetto (0-2 punti): 2 punti se RR < 0,5 o > 2,0 e il test corrispondente è statisticamente significativo (categoria più alta rispetto a quella più bassa).
Dose–risposta (0-1 punto): 1 punto se esiste una relazione significativa lineare/non lineare dose–risposta negli studi di coorte prospettici.

Valutazione qualitativa delle prove

Nell'ambito del quesito relativo all'aderenza alla DM in associazione con incidenza e prevalenza di fragilità e disabilità, nella popolazione anziana, la letteratura è stata analizzata con l'obiettivo di valutare l'efficacia di questa dieta nel prevenire o ridurre tali condizioni.

In questo contesto, la "misura di effetto" è stata definita attraverso l'utilizzo di scale molteplici che definissero il rischio di fragilità e disabilità.

Il rischio di distorsione è risultato non significativo, con studi di buona qualità valutati in base alla Newcastle Ottawa Scale. Tuttavia, è stata osservata un'importante eterogeneità clinica, in particolare per quanto riguarda la definizione della DM e la durata dei follow-up, che ha portato a eterogeneità statistica ($I^2 \geq 50\%$) in due delle quattro analisi effettuate.

Analisi delle prove

L'analisi degli studi disponibili in letteratura ha dimostrato l'efficacia della DM nel ridurre il rischio di fragilità (sia incidenza che prevalenza) e disabilità (limitatamente alla prevalenza) nella popolazione anziana. Tale dato è di notevole importanza clinica e socio-economica in quanto suggerisce che l'aderenza alla DM potrebbe contribuire a contenere il rischio di sviluppare fragilità e disabilità nella popolazione anziana, con un impatto positivo sulla prognosi e sulla qualità di vita dei soggetti. Tuttavia, dato il basso numero totale di studi reperiti, e l'assenza di RCT, ulteriori studi sono necessari per chiarire in maniera più dettagliata l'efficacia della DM nel migliorare tali esiti di rilevanza clinica, e per identificare sottogruppi di popolazione che potrebbero trarne maggior beneficio.

Evidence to decision framework

Evidence to Decision (EtD) Framework	
Problema *Il problema è una priorità?*	**Sì**
Effetti desiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?*	**Ampi**
Effetti indesiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?*	**Piccoli**
Certezza delle prove *Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia?*	**Bassa**
Valori *Esiste un'incertezza o variabilità importante sul valore attribuito all'esito?*	**Possibile**
Bilancio degli effetti *Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il controllo?*	**Probabilmente l'intervento**
Risorse richieste *Quanto sono ingenti le risorse richieste?*	**Variabile** da una prospettiva di società, una maggiore adesione alla DM implica costi maggiori e dunque l'onere finanziario per le famiglie va considerato
Costo efficacia *La costo efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?*	**Non so**
Equità *Quale sarebbe l'impatto sull'equità?*	**Probabilmente maggiore**
Risorse ambientali (sostenibilità) Quale sarebbe l'impatto sull'ambiente?	Alto impatto ambientale rispetto ad altre diete/Moderato impatto ambientale rispetto ad altre diete/ Scarso impatto ambientale rispetto ad altre deite/Nessun impatto ambientale/ **Variabile**/Non so Un'elevata aderenza alla dieta mediterranea si conferma una scelta sostenibile per quanto riguarda l'utilizzo delle risorse ambientali, rispetto alla maggioranza delle alternative, salvo quelle che includono un quantitativo di derivati animali significativamente inferiore.
Accettabilità *L'intervento è accettabile da parte degli stakeholder?*	**Sì**
Fattibilità *È fattibile l'implementazione dell'intervento?*	**Sì**

Raccomandazioni

#	Raccomandazione	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R7a.1	Nelle persone anziane, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di fragilità	**POSITIVA DEBOLE**
R7a.2	Nelle persone anziane, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la prevalenza di fragilità	**POSITIVA DEBOLE**
R7a.3	Nelle persone anziane, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la prevalenza di disabilità	**POSITIVA DEBOLE**

Raccomandazioni di ricerca

Ulteriori studi di buona qualità ed effettuati su campioni numerosi sono necessari per approfondire le conoscenze sull'utilità della DM nel ridurre il rischio di fragilità e disabilità in persone anziane.

Per questo il gruppo di esperti ha formulato la seguente RACCOMANDAZIONI DI RICERCA che si auspica possa essere tenute in considerazione quali linee di indirizzo nei futuri bandi di ricerca co-finanziati da enti regolari pubblici (Ministero della Salute, Ministero della Università e Ricerca) e/o da Istituzione di ricerca private:

- Ric7a1: Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea rispetto ad altre diete nel ridurre l'incidenza di fragilità o disabilità nella popolazione anziana?
- Ric7a2: Qual è l'impatto di una più alta aderenza alla dieta Mediterranea nelle persone anziane per ridurre l'incidenza di disabilità?

Quesito 7B: Qual è l'efficacia della DM nelle persone anziane affette da disabilità e fragilità?

Ricerca della letteratura

La revisione della letteratura è stata mirata a reperire tutti gli studi randomizzati controllati (RCT), studi pre-post intervento, ed osservazionali (intesi come studi di coorte; retrospettivi; caso-controllo; e trasversale) che testavano l'efficacia della Dieta Mediterranea (DM) nel ridurre il rischio di esiti negativi in persone anziane (età ≥ 65 anni) affette da fragilità o disabilità.

Dei 726 studi inizialmente reperiti, la ricerca non ha identificato alcuno studio che rispondesse a questi quesiti di ricerca.

	Studi
Record reperiti	726
Studi inclusi	0

Raccomandazioni per la ricerca

In considerazione dell'assenza di studi, di buona qualità ed effettuati su campioni numerosi, si rende necessaria la conduzione di studi finalizzati ad approfondire le conoscenze sull'utilità della DM nel ridurre il rischio di esiti negati relativi alla fragilità e disabilità in persone anziane.

Per questo il gruppo di esperti ha formulato la seguente RACCOMANDAZIONI DI RICERCA che si auspica possa essere tenute in considerazione quali linee di indirizzo nei futuri bandi di ricerca co-finanziati da enti regolari pubblici (Ministero della Salute, Ministero della Università e Ricerca) e/o da Istituzione di ricerca private:

Ric7b: Qual è l'impatto di una più alta aderenza alla dieta Mediterranea nelle persone anziane affette da fragilità o disabilità nel ridurre il rischio di esiti negativi?

Bibliografia

BOLLWEIN, J., DIEKMANN, R., KAISER, M. J., BAUER, J. M., UTER, W., SIEBER, C. C. & VOLKERT, D. 2013. Dietary quality is related to frailty in community-dwelling older adults. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences,* 68**,** 483-489.

CHAN, R., LEUNG, J. & WOO, J. 2015. Dietary patterns and risk of frailty in Chinese community-dwelling older people in Hong Kong: A prospective cohort study. *Nutrients,* 7**,** 7070-7084.

DAOU, T., ABI KHARMA, J., DACCACHE, A., BASSIL, M., NAJA, F. & RAHI, B. 2022. Association between Lebanese Mediterranean Diet and Frailty in Community-Dwelling Lebanese Older Adults—A Preliminary Study. *Nutrients,* 14.

FÉART, C., PÉRÈS, K., SAMIERI, C., LETENNEUR, L., DARTIGUES, J. F. & BARBERGER-GATEAU, P. 2011. Adherence to a Mediterranean diet and onset of disability in older persons. *European Journal of Epidemiology,* 26**,** 747-756.

GÄNGLER, S., STEINER, H., GAGESCH, M., GUYONNET, S., ORAV, E. J., VON ECKARDSTEIN, A., WILLETT, W. C. & BISCHOFF-FERRARI, H. A. 2022. Adherence to the Mediterranean Diet and Incidence of Pre-Frailty and Frailty in Community-Dwelling Adults 70+: The 3-Year DO-HEALTH Study. *Nutrients,* 14.

GUO, J., SCHUPF, N., CRUZ, E., STERN, Y., MAYEUX, R. P. & GU, Y. 2022. Association Between Mediterranean Diet and Functional Status in Older Adults: A Longitudinal Study Based on the Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences,* 77**,** 1873-1881.

KWAN, R. Y. C., CHEUNG, D. S. K., LO, S. K. L., HO, L. Y. W., KATIGBAK, C., CHAO, Y. Y. & LIU, J. Y. W. 2019. Frailty and its association with the Mediterranean diet, life-space, and social participation in community-dwelling older people. *Geriatric nursing (New York, N.Y.),* 40**,** 320-326.

LOPEZ-GARCIA, E., HAGAN, K. A., FUNG, T. T., HU, F. B. & RODRÍGUEZ-ARTALEJO, F. 2018. Mediterranean diet and risk of frailty syndrome among women with type 2 diabetes. *American Journal of Clinical Nutrition,* 107**,** 763-771.

MAROTO-RODRIGUEZ, J., DELGADO-VELANDIA, M., ORTOLÁ, R., GARCÍA-ESQUINAS, E., MARTINEZ-GOMEZ, D., STRUIJK, E. A., LOPEZ-GARCIA, E., RODRÍGUEZ-ARTALEJO, F. & SOTOS-PRIETO, M. 2022. A Mediterranean Lifestyle and Frailty Incidence in Older Adults: The Seniors-ENRICA-1 Cohort. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences,* 77**,** 1845-1852.

NTANASI, E., CHARISIS, S., YANNAKOULIA, M., GEORGIADI, K., BALOMENOS, V., KOSMIDIS, M. H., DARDIOTIS, E., HADJIGEORGIOU, G., SAKKA, P., MARAKI, M. & SCARMEAS, N. 2022. Adherence to the Mediterranean diet and incident frailty: Results from a longitudinal study. *Maturitas,* 162**,** 44-51.

NTANASI, E., YANNAKOULIA, M., KOSMIDIS, M. H., ANASTASIOU, C. A., DARDIOTIS, E., HADJIGEORGIOU, G., SAKKA, P. & SCARMEAS, N. 2018. Adherence to Mediterranean Diet and Frailty. *Journal of the American Medical Directors Association,* 19**,** 315-322.e2.

PERÄLÄ, M. M., VON BONSDORFF, M. B., MÄNNISTÖ, S., SALONEN, M. K., SIMONEN, M., POHJOLAINEN, P., KAJANTIE, E., RANTANEN, T. & ERIKSSON, J. G. 2019. The Healthy Nordic Diet and Mediterranean Diet and Incidence of Disability 10 Years Later in Home-Dwelling Old Adults. *Journal of the American Medical Directors Association,* 20**,** 511-516.e1.

RAHI, B., AJANA, S., TABUE-TEGUO, M., DARTIGUES, J. F., PERES, K. & FEART, C. 2018. High adherence to a Mediterranean diet and lower risk of frailty among French older adults community-dwellers: Results from the Three-City-Bordeaux Study. *Clinical Nutrition,* 37**,** 1293-1298.

STRUIJK, E. A., HAGAN, K. A., FUNG, T. T., HU, F. B., RODRÍGUEZ-ARTALEJO, F. & LOPEZ-GARCIA, E. 2020. Diet quality and risk of frailty among older women in the Nurses' Health Study. *American Journal of Clinical Nutrition,* 111**,** 877-883.

TALEGAWKAR, S. A., BANDINELLI, S., BANDEEN-ROCHE, K., CHEN, P., MILANESCHI, Y., TANAKA, T., SEMBA, R. D., GURALNIK, J. M. & FERRUCCI, L. 2012. A higher adherence to a mediterranean-style diet is inversely associated with the development of frailty in community-dwelling elderly men and women. *Journal of Nutrition,* 142**,** 2161-2166.

TRYFONOS, C., PAVLIDOU, E., VORVOLAKOS, T., ALEXATOU, O., VADIKOLIAS, K., MENTZELOU, M., TSOUROUFLIS, G., SERDARI, A., ANTASOURAS, G., PAPADOPOULOU, S. K., AGGELAKOU, E. P. & GIAGINIS, C. 2023. Association of Higher Mediterranean Diet Adherence With Lower Prevalence of Disability and Symptom Severity, Depression, Anxiety, Stress, Sleep Quality, Cognitive Impairment, and Physical Inactivity in Older Adults With Multiple Sclerosis. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*.

VERONESE, N., STUBBS, B., NOALE, M., SOLMI, M., RIZZOLI, R., VAONA, A., DEMURTAS, J., CREPALDI, G. & MAGGI, S. 2018. Adherence to a Mediterranean diet is associated with lower incidence of frailty: A longitudinal cohort study. *Clin Nutr,* 37**,** 1492-1497.

WANG, Y., HUANG, Y., WU, H., HE, G., LI, S. & CHEN, B. 2021. Association between dietary patterns and frailty prevalence in shanghai suburban elders: A cross-sectional study. *International Journal of Environmental Research and Public Health,* 18.

WARD, R. E., ORKABY, A. R., CHEN, J., HSHIEH, T. T., DRIVER, J. A., GAZIANO, J. M. & DJOUSSE, L. 2020. Association between Diet Quality and Frailty Prevalence in the Physicians' Health Study. *Journal of the American Geriatrics Society,* 68**,** 770-776.

Quesito 8A: Qual è l'efficacia della DM nella prevenzione primaria delle patologie autoimmuni?

Ricerca della letteratura

La revisione della letteratura è stata mirata a reperire tutti gli studi randomizzati controllati (RCT), studi pre-post intervento ed osservazionali (intesi come studi di coorte; retrospettivi; caso-controllo; e trasversale) che testavano l'efficacia della Dieta Mediterranea (DM) nel ridurre l'incidenza di patologie autoimmuni, nella popolazione generale.

Dall'analisi della letteratura, sugli iniziali 2291 studi considerati, sono stati individuati 9 studi osservazionali (Alfredsson et al., 2023, Barbhaiya et al., 2021, Hu et al., 2015, Johansson et al., 2018, Khalili et al., 2023, Machowicz et al., 2020, Nguyen et al., 2021, Peters et al., 2022, Rotstein et al., 2019).

	Studi di intervento e/o osservazionali
Record reperiti	2291
Studi inclusi	9

Sintesi degli studi inclusi

Tutti gli studi identificati erano eterogenei in termini di: 1) definizione della DM; 2) scale utilizzate per misurare l'aderenza alla DM; 3) durata di follow-up. Tutti gli studi hanno incluso soggetti afferenti alla popolazione generale.

Le caratteristiche descrittive degli studi sono riportati in **Tabella 8.1**.

Tabella 8.1. Caratteristiche descrittive degli studi inclusi.

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Hu	2015	coorte	USA	Donne sane	174.638	47.4–50.1	100%	28	aMED (0-9) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	13	Incidenza Artrite reumatoide
Johansson	2018	caso-controllo	Svezia	Popolazione sana	5.388	53	72.7%	NA	MDS (0-9) proposto da Trichopoulou	Bassa vs alta aderenza	6	Incidenza Artrite reumatoide
Nguyen	2020	coorte	Francia	Donne sane	62.629	52.5	100%	17	mMED proposto da Trichopoulou (0-9)	Bassa vs alta aderenza	8	Incidenza Artrite reumatoide
Barbhaiya	2020	coorte	USA	Donne sane	173122	30-55	100%	~30	aMED (0-9) proposto da Fung	Bassa vs alta aderenza	11	Incidenza Lupus eritematoso sistemico
Khalili	2023	coorte	Svezia	Popolazione sana	83.147	67.7	n.a.	20	mMED proposto da Trichopoulou (0-8)	Bassa vs alta aderenza	6	Incidenza Malattia di Crohn

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Peters	2022	coorte	Olanda	Popolazione sana	125.445	44.8	58.5%	14	aMED (0-8) proposto da Fung	Bassa vs alta aderenza	4	Incidenza Malattia di Crohn
Khalili	2023	coorte	Svezia	Popolazione sana	83.147	67.7	n.a.	20	mMED proposto da Trichopoulou (0-8)	Bassa vs alta aderenza	6	Incidenza Rettocolite ulcerosa
Peters	2022	coorte	Olanda	Popolazione sana	125.445	44.8 ± 13.1	58.5%	14	aMED (0-8) proposto da Fung	Bassa vs alta aderenza	4	Incidenza Rettocolite ulcerosa
Alfredsson	2023	caso-controllo	Svezia	Popolazione sana	5.510	35	70.3%	5	MDS Sviluppato ad hoc	Bassa vs alta aderenza	10	Incidenza Sclerosi multipla
Rotstein	2018	coorte	USA	Donne sane	185.000	49.4	100%	25	aMED (0-9) proposto da Fung	Bassa vs alta aderenza	6	Incidenza Sclerosi multipla
Machowicz	2020	caso-controllo	Inghilterra	Donne sane	133	56	93.9%	NA	Medi-Lite (0-18) proposto da Sofi	Bassa vs alta aderenza	6	Prevalenza Sindrome di Sjögren

n.a.= not available**; aMED=** Alternate Mediterranean Diet; **MDS**= Mediterranean diet score; **mMED=** Modified Mediterranean Diet Score; **USA=** United States of America

Le misure di effetto esplorate sono state in totale sei: incidenza di artrite reumatoide, incidenza di lupus eritematoso sistemico, incidenza di malattia di Crohn, incidenza di rettocolite ulcerosa, incidenza di sclerosi multipla, e prevalenza della sindrome di Sjögren, mentre tutti gli studi inclusi erano studi osservazionali. In **Tabella 8.2** vengono riportate le analisi fatte con il sistema NUTRIGRADE.

Incidenza di artrite reumatoide

Tre studi di coorte e caso-controllo (Hu et al., 2015, Johansson et al., 2018, Nguyen et al., 2021), che hanno coinvolto un totale di 242,655 partecipanti seguiti per un periodo compreso tra 23.3 e 28 anni, hanno analizzato l'incidenza di artrite reumatoide. Durante il follow-up, si sono verificati 3,114 eventi. Il confronto tra alta e bassa aderenza alla dieta mediterranea non ha evidenziato differenze significative nel rischio di sviluppare artrite reumatoide (RR=0.99, IC 95% 0.97-1.01), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Incidenza di lupus eritematoso sistemico

Un singolo studio di coorte (Barbhaiya et al., 2021), che ha seguito 173,122 partecipanti per 30 anni, ha rilevato 194 eventi di lupus eritematoso sistemico. L'analisi ha mostrato un effetto non significativo tra alta e bassa aderenza alla dieta mediterranea (HR=0.97, IC 95% 0.91-1.03), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Incidenza di malattia di Crohn

Due studi di coorte (Khalili et al., 2023, Peters et al., 2022), che hanno coinvolto complessivamente 208,592 partecipanti seguiti per periodi tra 14 e 20 anni, hanno documentato 261 casi di malattia di Crohn. Il rischio relativo combinato tra alta e bassa aderenza alla dieta mediterranea non ha mostrato differenze significative (RR=0.95, IC 95% 0.84-1.07), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Incidenza di rettocolite ulcerosa

Due studi di coorte (Khalili et al., 2023, Peters et al., 2022), con un campione totale di 208,592 partecipanti seguiti per un periodo compreso tra 14 e 20 anni, hanno registrato 619 eventi di rettocolite ulcerosa. L'analisi combinata non ha evidenziato un effetto significativo nel confronto tra

alta e bassa aderenza alla dieta mediterranea (RR=1.02, IC 95% 0.97-1.08), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Incidenza di sclerosi multipla

Due studi di coorte e caso-controllo (Alfredsson et al., 2023, Rotstein et al., 2019), che hanno analizzato 190,510 partecipanti seguiti per periodi tra 5 e 25 anni, hanno documentato 2,433 casi di sclerosi multipla. È emersa una riduzione significativa del rischio nel confronto tra alta e bassa aderenza alla dieta mediterranea (RR=0.91, IC 95% 0.85-0.98), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Prevalenza della sindrome di Sjögren

Un singolo studio caso-controllo (Machowicz et al., 2020), che ha coinvolto 133 partecipanti, di cui 82 con sindrome di Sjögren, ha rilevato un'associazione significativa tra alta e bassa aderenza alla dieta mediterranea (OR=0.81, IC 95% 0.66-0.99), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Tabella 8.2. Valutazione degli esiti di interesse con il NUTRIGRADE

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Incidenza di artrite reumatoide (follow up: intervallo 23.3 anni a 28 anni)																		
3	coorte e caso-controllo	242655	3114	RR	0.99	0.97	1.01	2	1	0.2	1	0	1	1	0	5.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Incidenza di lupus eritematoso sistemico (follow-up: 30 anni)																		
1	coorte	173122	194	HR	0.97	0.91	1.03	2	1	0.2	1	0	1	1	0	5.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Incidenza malattia di Chron (follow up: intervallo 14 anni a 20 anni)																		
2	coorte	208592	261	RR	0.95	0.84	1.07	2	1	0.2	1	0	1	1	0	5.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Incidenza di rettocolite ulcerosa (follow-up: 14 anni 20 anni)																		
2	coorte	208592	619	RR	1.02	0.97	1.08	2	1	0.5	1	0	1	1	0	5.5	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Incidenza di sclerosi multipla (follow-up: 5 anni a 25 anni)																		
2	coorte e caso-controllo	190510	2433	RR	0.91	0.85	0.98	2	1	0.5	1	0	1	1	0	5.5	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Prevalenza di Sindrome di Sjogren																		
1	caso-controllo	133	82	OR	0.81	0.66	0.99	2	0	0.2	1	0	1	1	0	5.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO

Rischio di bias, qualità dello studio e limitazioni dello studio (0-2 punti): 2 punti se il punteggio medio Newcastle–Ottawa per un confronto è ≥ 7 o se vengono soddisfatti altri criteri.
Precisione (0-1 punto): 1 punto se ≥ 500 eventi e il 95% CI esclude il valore nullo o se ≥ 500 eventi e il 95% CI si sovrappone al valore nullo ma esclude un beneficio o un danno importante (rischio relativo [RR] < 0,8 o > 1,2).
Eterogeneità(Mancanza di riproducibilità dei risultati) (0-1 punto): 1 punto se ≥ 10 studi, misure di eterogeneità adeguatamente riportate, nessuna eterogeneità importante riscontrata o altrimenti analisi di sottogruppo/sensibilità condotte.
Mancanza di generalizzabilità (0-1 punto): 1 punto se non ci sono differenze significative nella popolazione o nell'intervento; esito clinico rilevante.
Bias di pubblicazione (0-1 punto): 1 punto se non ci sono evidenze di bias di pubblicazione attraverso test o grafici (10 o più studi).

Bias di finanziamento (0-1 punto): 1 punto se finanziato da un'istituzione accademica o di ricerca; 0 punti se finanziato da sponsor privati come case farmaceutiche.
Dimensione dell'effetto (0-2 punti): 2 punti se RR < 0,5 o > 2,0 e il test corrispondente è statisticamente significativo (categoria più alta rispetto a quella più bassa).
Dose–risposta (0-1 punto): 1 punto se esiste una relazione significativa lineare/non lineare dose–risposta negli studi di coorte prospettici.

Valutazione qualitativa delle prove

Nell'ambito del quesito relativo all'aderenza alla DM in associazione con incidenza e prevalenza di patologie autoimmuni, nella popolazione generale, la letteratura è stata analizzata con l'obiettivo di valutare l'efficacia di questa dieta nel prevenire o ridurre tali condizioni. Le evidenze scientifiche attualmente disponibili hanno analizzato l'associazione tra l'aderenza alla DM e il rischio di sclerosi multipla e sindrome di Sjogren.

Il rischio di distorsione è risultato non significativo, con studi di buona qualità valutati e un rischio di distorsione non significativo, come valutato attraverso la Newcastle Ottawa Scale per gli studi osservazionali od attraverso il RoB per gli studi di intervento. Inoltre, la popolazione studiata è ben rappresentativa del contesto di interesse. Tuttavia, è stata osservata un'importante eterogeneità clinica, in particolare per quanto riguarda la definizione della DM e la durata dei follow-up, che ha portato a eterogeneità statistica ($I^2 \geq 50\%$) in una delle sei analisi effettuate.

Analisi delle prove

L'analisi degli studi disponibili in letteratura ha evidenziato l'associazione tra l'aderenza alla DM e una riduzione del rischio di alcune patologie autoimmuni, come rischio di sclerosi multipla e sindrome di Sjogren. Questo dato è di grande rilevanza clinica e socio-economica, suggerendo che la DM possa rappresentare una strategia efficace nella prevenzione primaria. Tuttavia, le evidenze attuali sono limitate dall'eterogeneità delle definizioni di DM, dalla variabilità nei follow-up e dalla quasi assenza di studi randomizzati controllati (RCT). Ulteriori ricerche sono necessarie per consolidare queste evidenze, chiarire l'efficacia della DM nei diversi contesti oncologici e identificare sottogruppi di popolazione che potrebbero trarne maggior beneficio.

Evidence to decision framework

Evidence to Decision (EtD) Framework	
Problema *Il problema è una priorità?*	**Sì**
Effetti desiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?*	**Ampi**
Effetti indesiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?*	**Piccoli**
Certezza delle prove *Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia?*	**Bassa**
Valori *Esiste un'incertezza o variabilità importante sul valore attribuito all'esito?*	**Possibile**
Bilancio degli effetti *Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il controllo?*	**Probabilmente l'intervento**
Risorse richieste *Quanto sono ingenti le risorse richieste?*	**Variabile** da una prospettiva di società, una maggiore adesione alla DM implica costi maggiori e dunque l'onere finanziario per le famiglie va considerato
Costo efficacia *La costo efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?*	**Non so**
Equità *Quale sarebbe l'impatto sull'equità?*	**Probabilmente maggiore**
Risorse ambientali (sostenibilità) Quale sarebbe l'impatto sull'ambiente?	**Variabile** Un'elevata aderenza alla dieta mediterranea si conferma una scelta sostenibile per quanto riguarda l'utilizzo delle risorse ambientali, rispetto alla maggioranza delle alternative, salvo quelle che includono un quantitativo di derivati animali significativamente inferiore.
Accettabilità *L'intervento è accettabile da parte degli stakeholder?*	**Sì**
Fattibilità *È fattibile l'implementazione dell'intervento?*	**Sì**

Raccomandazioni

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R8a.1	Nella popolazione generale, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre l'incidenza di sclerosi multipla	**POSITIVA DEBOLE**

Raccomandazioni di ricerca

Ulteriori studi di buona qualità ed effettuati su campioni numerosi sono necessari per approfondire le conoscenze sull'utilità della DM nel ridurre il rischio di malattie autoimmuni nella popolazione generale.

Per questo il gruppo di esperti ha formulato la seguente RACCOMANDAZIONI DI RICERCA che si auspica possa essere tenute in considerazione quali linee di indirizzo nei futuri bandi di ricerca co-finanziati da enti regolari pubblici (Ministero della Salute, Ministero della Università e Ricerca) e/o da Istituzione di ricerca private:

- Ric8a1: Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea, nella popolazione generale, per ridurre l'incidenza di patologie autoimmuni?
- Ric8a2: Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea rispetto ad altre diete nel ridurre l'incidenza di patologie autoimmuni nella popolazione generale?

Quesito 8B: Qual è l'efficacia della DM nelle persone affette da patologie autoimmuni?

Ricerca della letteratura

La revisione della letteratura è stata mirata a reperire tutti gli studi randomizzati controllati (RCT), studi pre-post intervento, ed osservazionali (intesi come studi di coorte; retrospettivi; caso-controllo; e trasversale) che testavano l'efficacia della DM nel ridurre il rischio di esiti negativi in persone affette da patologie osteomuscolari.

Dall'analisi della letteratura, sugli iniziali 2291 studi considerati, è stato individuato 15 studi osservazionali e di intervento (Abendroth et al., 2010, Cadenhead et al., 2023, Çelik et al., 2023, Dakanalis et al., 2024, El Amrousy et al., 2022, Lewis et al., 2021, Lo et al., 2021, Marlow et al., 2013, Michalsen et al., 2005, Moravejolahkami et al., 2020, Mostafaei et al., 2024, Raad et al., 2023, Sigall Boneh et al., 2023, Sköldstam et al., 2003, Uygun Özel et al., 2023).

	Studi
Record reperiti	2291
Studi inclusi	15

Sintesi degli studi inclusi

Le caratteristiche descrittive dello studio incluso sono riportate in **Tabella 8.3**.

Tabella 8.3. Caratteristiche descrittive degli studi inclusi.

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
El Amrousy	2022	RCT	Egitto	pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale	100	13.8	46%	3 mesi	KIDMED (0-12) proposto Serra-Majem	Dieta usuale	n.a.	Composizione corporea (massa magra e massa grassa)
Lo et al.	2021	coorte	USA	pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale	828	Median 55 years	n.a.	28	aMED (0-9) proposto Fung	alta vs bassa aderenza	5	Tasso di mortalità
Lo et al.	2021	coorte	USA	pazienti con malattia di Chron	363	Median 55 years	n.a.	28	aMED (0-9) proposto Fung	alta vs bassa aderenza	5	Tasso di mortalità
Lo et al.	2021	coorte	USA	pazienti con rettocolite ulcerosa	465	Median 55 years	n.a.	28	aMED (0-9) proposto Fung	alta vs bassa aderenza	5	Tasso di mortalità
Abendroth	2010	pre/post trial clinico	Germania	pazienti con artrite reumatoide	50	55.7 (Fasting), 60.0 (Mediterranea)	95.5%	8 giorni	MDS da Leitzmann	Fasting	n.a.	Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Mostafaei	2024	trasversale	Iran	pazienti con artrite reumatoide	184	49.1	100%	n.a.	mMED proposto da Trichopoulou (0-9)	alta vs bassa aderenza	6	Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)
Sköldstam	2003	RCT	Svezia	pazienti con artrite reumatoide	56	Intervento: 58 Controllo: 59	84%	12 settimane	Cretan Mediterranean diet	dieta occidentale	n.a.	Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)
Lewis	2021	RCT	USA	pazienti con malattia di Chron	194	Median 36 (SCD), 37 (MD)	63%	3 mesi	aMED	Specific Carbohydrate Diet		Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)
Sigall Boneh	2024	trasversale	Israele	bambini con malattia di Chron	99	14.3 ± 2.6	38.4%	n.a.	KIDMED (0-12) proposto Serra-Majem	alta vs bassa aderenza	n.a.	Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)
El Amrousy	2022	RCT	Egitto	bambini con malattia infiammatoria cronica intestinale	100	13.8	44%	3 mesi	KIDMED (0-12) proposto Serra-Majem	dieta usuale	n.a.	Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva)
Abendroth	2010	pre/post trial clinico	Germania	pazienti con artrite reumatoide	50	55	95.5% (Fasting), 92.9% (Mediterranean)	8 giorni	MDS proposto da Leitzmann	Fasting	n.a.	Qualità della vita

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Raad	2023	RCT	Irlanda	pazienti con artrite reumatoide	40	47.5	87.5	12 settimane	MEDAS (0-14)	Linee guida sana alimentazione Irlanda	0	Qualità della vita
Dakanalis	2024	trasversale	Grecia	pazienti con sclerosi multipla	558	38.6	75.3%	n.a.	MDS proposto da Panagiotakos (0-55)	alta vs bassa aderenza	9	Qualità della vita
Moravejolahkami	2020	RCT	Iran	pazienti con sclerosi multipla	180	38.6	83%	6 mesi	mMED proposto da Trichopoulou (0-9)	dieta tradizionale iraniana	n.a.	Qualità della vita
Özel	2023	trasversale	Turchia	pazienti con sclerosi multipla	95	42.7	80%	n.a.	MEDAS (0-14)	alta vs bassa aderenza	n.a.	Qualità della vita
Cadenhead	2023	trasversale	USA	pazienti con malattia celiaca	50	50.7	84%	n.a.	aMED (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	n.a.	Qualità della vita
Cadenhead	2023	trasversale	USA	adolescenti con malattia celiaca	30	15.7	80%	n.a.	aMED (0-9) proposto da Fung	alta vs bassa aderenza	n.a.	Qualità della vita

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (anni)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Çelik	2023	trasversale	Turchia	pazienti con malattia di Chron	45	37.4	60.2%	n.a.	MEDAS (0-14)	alta vs bassa aderenza	n.a.	Qualità della vita
Çelik	2023	trasversale	Turchia	pazienti con rettocolite ulcerosa	38	37.4	60.2%	n.a.	MEDAS (0-14)	alta vs bassa aderenza	n.a.	Qualità della vita
Marlow	2013	pre/post trial clinico	Nuova Zelanda	pazienti con malattia di Chron	8	31-60	75%	6 settimane	n.a.	Pre/post	n.a.	Composizione del microbiota
Michalsen	2005	pre/post trial clinico	Germania	pazienti con artrite reumatoide	16	53	100%	2 mesi	normocaloric Mediterranean diet proposto da Lyon (0-35)	Pre/post	n.a.	Composizione del microbiota

n.a.: not available; **aMED=** Alternate Mediterranean Diet; **MDS**= Mediterranean diet score; **MEDAS**: Mediterranean Diet Adherence Screener; **mMED=** Modified Mediterranean Diet Score; **RCT:** randomized clinical trial; **USA**: Stati Uniti d'America;

Le misure di effetto esplorate sono state in totale quindi: Body mass index in pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale, mortalità totale (in pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale, in pazienti con malattia di Crohn, e in pazienti con rettocolite ulcerosa), Profilo infiammatorio (in pazienti con artrite reumatoide, con malattia di Crohn, e con malattia infiammatoria cronica intestinale), qualità della vita (in pazienti con artrite reumatoide, con sclerosi multipla, con celiachia, con malattia di Crohn, con rettocolite ulcerosa) e composizione del microbiota (in pazienti con malattia di Chron e con artrite reumatoide). Come riportato in **Tabella 8.3**, è stato identificato solo uno studio osservazionale di coorte. In **Tabella 8.4** vengono riportate le analisi fatte con il sistema NUTRIGRADE.

Indice di massa corporea in pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale

Un singolo studio randomizzato controllato (RCT) (El Amrousy et al., 2022) su 100 pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale ha valutato l'effetto della DM rispetto alla dieta tradizionale sul indice di massa corporea (Body mass index BMI) dopo un follow-up di 3 mesi. Non sono emerse differenze significative nel BMI tra i gruppi (MD=-0.2, IC 95% -1.48 a 1.08), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Mortalità totale in pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale

Un singolo studio di coorte (El Amrousy et al., 2022), che ha coinvolto 828 pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale seguiti per 28 anni, ha registrato 163 eventi di mortalità totale. La DM ha mostrato un'associazione significativa con una riduzione del rischio di mortalità (HR=0.69, IC 95% 0.49-0.98), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Mortalità totale in pazienti con malattia di Crohn

Uno studio di coorte su 363 pazienti con malattia di Crohn seguiti per 29 anni ha rilevato 83 eventi di mortalità totale (El Amrousy et al., 2022). L'aderenza alla DM è risultata associata a una significativa riduzione del rischio di mortalità (HR=0.5, IC 95% 0.29-0.87), con un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Mortalità totale in pazienti con rettocolite ulcerosa

Uno studio di coorte su 465 pazienti con rettocolite ulcerosa seguiti per 30 anni ha documentato 80

eventi di mortalità totale (El Amrousy et al., 2022). Non è stata osservata un'associazionesignificativa tra DM e rischio di mortalità (HR=1.25, IC 95% 0.68-2.28), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva) in pazienti con artrite reumatoide

La ricerca di letteratura ha indentificato tre studi totali (Abendroth et al., 2010, Mostafaei et al., 2024, Sköldstam et al., 2003), di cui due studi di intervento (un pre-post e un RCT) e uno studio trasversale, osservazionale. In particolare, lo studio pre-post è stato condotto su 50 pazienti con artrite reumatoide, seguiti per 8 giorni, in cui la DM è stata confrontata con la dieta fasting (digiuno intermittente). In questa analisi non si sono riscontrate differenze significative nei valori di proteina C reattiva (MD=-0.1, IC 95% -1 a 0.7), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE. Similmente, lo studio interventistico RCT, condotto su 51 pazienti, ha confrontato la DM con Western Diet (dieta Occidentale). L'intervento ha avuto durata di 12 settimane e non ha mostrato differenze significative nei valori di proteina C reattiva (MD=-3, IC 95% -10.44 a 4.44). Alla valutazione del NUTRIGRADE, lo studio ha mostrato un basso grado di certezza. Infine, lo studio trasversale su 184 pazienti non ha trovato un'associazione significativa tra l'aderenza alla DM e i valori di proteina C reattiva (OR=2.6, IC 95% 0.37-17.94, andando a confrontare l'alta verso la bassa categoria di aderenza alla DM), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva) in pazienti con malattia di Crohn

In questo caso, la ricerca di letteratura ha identificato due studi, di cui uno interventistico, rivolto alla popolazione adulta (Lewis et al., 2021), e uno osservazionale, che ha coinvolto pazienti in età pediatrica (Sigall Boneh et al., 2023). In particolare, lo studio interventistico era un RCT, condotto su 191 pazienti suddivisi nel gruppo di intervento con DM e il gruppo di controllo che seguiva una dieta usuale. L'intervento ha avuto durata di 3 mesi e non ha rilevato differenze significative tra i due gruppi rispetto ai valori di proteina C reattiva (RR=0.27, IC 95% 0.03-2.43), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE. Allo stesso modo, lo studio osservazionale trasversale, condotto su 99 pazienti, non ha mostrato differenze significative nei valori di proteina C reattiva (MD=0, IC 95% -0.22 a 0.22), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva) in pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale

In questo caso la ricerca ha identificato un solo RCT su 100 pazienti pediatrici (El Amrousy et al., 2022). L'intervento costituiva nel seguire la DM per 3 mesi, confrontandola con la dieta usuale. I risultati riportano una riduzione significativa nei valori di proteina C reattiva (MD=-2.7, IC 95% -3.7 a -1.7), nei bambini che hanno seguito la DM, rispetto al gruppo di controllo, con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Qualità di vita in pazienti con artrite reumatoide

La ricerca ha reperito due studi di intervento (Abendroth et al., 2010, Raad et al., 2023), in particolare, uno studio clinico pre-post, e un RCT. Nello specifico, lo studio pre-post è stato condotto su 50 pazienti seguiti per 8 giorni. Lo studio ha mostrato un miglioramento significativo della qualità di vita (MD=0.4, IC 95% 0 a 0.9), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Un singolo studio randomizzato controllato (RCT) su 40 pazienti seguito per 12 settimane non ha rilevato differenze significative nella qualità di vita (MD=-2.7, IC 95% -6.42 a 1.02), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Qualità di vita in pazienti con sclerosi multipla

In questo caso, la ricerca ha recuperato tre studi totali (Dakanalis et al., 2024, Moravejolahkami et al., 2020, Uygun Özel et al., 2023), di cui un RCT e due studi trasversali. Nello specifico, uno studio trasversale su 558 pazienti ha trovato un miglioramento significativo della qualità di vita associato a una maggiore aderenza alla dieta mediterranea (RR=1.95, IC 95% 1.71-2.19), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE. Similmente, anche l'altro studio trasversale, condotto su 95 pazienti, ha rilevato un miglioramento significativo della qualità di vita (MD=1.4, IC 95% 0.67-2.13), con un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Infine, anche lo studio RCT, su 180 pazienti, suddivisi nel gruppo di intervento che ha seguito per 6 mesi la DM e il gruppo di controllo, che invece seguiva la dieta tradizionale iraniana, ha mostrato un miglioramento significativo della qualità di vita (MD=5.8 ±8.5), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Qualità di vita in pazienti con celiachia

La ricerca ha portato a includere uno studio osservazionali di tipo trasversale (Cadenhead et al., 2023). Lo studio ha stratificato i risultati in funzione dell'età, riportando i risultati per la popolazione adulta, e quella adolescenziale. In particolare, i dati relativi ai 50 pazienti adulti ha rilevato un miglioramento significativo della qualità di vita (MD=-4.2, IC 95% -7.86 a -0.54), tra coloro che avevano una più alta aderenza alla DM, con un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Risultati simili sono stati identificati nel sottogruppo dei 30 soggetti adolescenti. I dati hanno evidenziato un miglioramento significativo della qualità di vita (MD=10.4, IC 95% 5.94-14.86), con un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Qualità di vita in pazienti con malattia di Crohn

Uno studio trasversale (Çelik et al., 2023), condotto su 48 pazienti affetti da malattia di Crohn, non ha rilevato un effetto significativo sulla qualità di vita (MD=-15, IC 95% -33.56 a 3.56), con un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Qualità di vita in pazienti con rettocolite ulcerosa

Uno studio trasversale (Çelik et al., 2023), condotto su 38 pazienti affetti da rettocolite ulcerosa ha rilevato un miglioramento significativo della qualità di vita (MD=29, IC 95% 12.51-45.49), con un grado di certezza moderato secondo il NUTRIGRADE.

Composizione del microbiota in pazienti con malattia di Crohn

Uno studio pre-post (Marlow et al., 2013) su 8 pazienti ha documentato un aumento di Bacteroidetes e dei cluster IV e XIVa di Clostridium, con una diminuzione di Proteobacteria e Bacillaceae. Il grado di certezza è basso secondo il NUTRIGRADE.

Composizione del microbiota in pazienti con artrite reumatoide

Uno studio pre-post (Michalsen et al., 2005) su 16 pazienti non ha rilevato cambiamenti statisticamente significativi nella composizione del microbiota. Il grado di certezza è basso secondo il NUTRIGRADE.

Tabella 8.4. Valutazione degli esiti di interesse con il NUTRIGRADE

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Body mass index in pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale (Dieta Mediterranea versus Dieta Tradizionale) (follow-up: 3 mesi)																		
1	RCT	100	-	MD	-0.2	-1.48	1.08	0	0	0.2	1	0	1	1	0	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Mortalità totale in pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale (follow-up: 28 anni)																		
1	coorte	828	163	HR	0.69	0.49	0.98	2	0	0.2	1	0	1	1	0	5.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Mortalità totale in pazienti con Chron (follow-up: 29 anni)																		
1	coorte	363	83	HR	0.5	0.29	0.87	2	0	0.2	1	0	1	1	0	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Mortalità totale in pazienti con rettocolite ulcerosa (follow-up: 30 anni)																		
1	coorte	465	80	HR	1.25	0.68	2.28	2	0	0.2	1	0	1	1	0	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva) in pazienti con artrite reumatoide (Dieta Mediterranea versus fasting) (follow-up: 8 giorni)																		
1	pre-post	50	-	MD	-0.1	-1	0.7	0	0	0.2	1	0	1	1		4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva) in pazienti con artrite reumatoide (Dieta Mediterranea versus Western Diet) (follow-up: 12 settimane)																		
1	RCT	51	-	MD	-3	-10.44	4.44	0	0	0.2	1	0	1	1		4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva) in pazienti con artrite reumatoide (alta vs bassa aderenza)																		
1	trasversale	184	-	OR	2.6	0.37	17.94	2	0	0.2	1	0	1	1	0	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva) in pazienti con malattia di Chron (Dieta Mediterranea versus specific carbohydrate diet) (follow-up: 3 mesi)																		
1	RCT	191	-	RR	0.27	0.03	2.43	0	0	0.2	1	0	1	1		4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva) in pazienti con malattia di Chron (alta vs bassa aderenza)																		
1	trasversale	99	-	MD	0	-0.22	0.22	2	0	0.2	1	0	1	1	0	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva) in pazienti malattia infiammatoria cronica intestinale (dieta Mediterranea versus regular diet) (follow-up: 3 mesi)																		
1	RCT	100	-	MD	-2.7	-3.7	-1.7	0	0	0.2	1	0	1	1	-	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Qualità di vita in pazienti con artrite reumatoide (Dieta Mediterranea versus fasting) (follow-up: 8 giorni)																		
1	pre-post	50	-	MD	0.4	0	0.9	0	0	0.2	1	0	1	1	-	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Qualità di vita in pazienti con artrite reumatoide (Dieta Mediterranea versus Irish Healthy Eating guideline) (follow-up: 12 settimane)																		
1	RCT	40	-	MD	-2.7	-6.42	1.02	0	0	0.2	1	0	1	1	-	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Qualità di vita in pazienti con sclerosi multipla (alta versus bassa aderenza)																		
1	trasversale	558	-	RR	1.95	1.71	2.19	2	0	0.2	1	0	1	1	0	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Qualità di vita in pazienti con sclerosi multipla (alta versus bassa aderenza)																		
1	trasversale	95	-	MD	1.4	0.67	2.13	2	0	0.2	1	0	1	1	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Qualità di vita in pazienti con sclerosi multipla (Dieta Mediterranea versus Iranian Traditional Diet) (follow-up: 6 mesi)																		
1	RCT	180	-	MD	5.8	±8.5	<0.001	0	0	0.2	1	0	1	1	-	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO
Qualità di vita in pazienti con celiachia (alta versus bassa aderenza)																		
1	trasversale	50	-	MD	-4.2	-7.86	-0.54	2	0	0.2	1	0	1	1	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Qualità di vita in adolescenti con celiachia (alta versus bassa aderenza)																		
1	trasversale	30	-	MD	10.4	5.94	14.86	2	0	0.2	1	0	1	1	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Qualità di vita in pazienti con malattia di Chron (alta versus bassa aderenza)																		
1	trasversale	48	-	MD	-15	-33.56	3.56	2	0	0.2	1	0	1	1	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Qualità di vita in pazienti con rettocolite ulcerosa (alta versus bassa aderenza)																		
1	trasversale	38	-	MD	29	12.51	45.49	2	0	0.2	1	0	1	1	0	6.2	⨁⨁⨁◯ MODERATO	CRITICO
Composizione del microbiota in pazienti con malattia di Chron (follow-up: 8 giorni)																		
1	pre-post	8	-	dati descrittivi	Aumento nell'espressione di Bacteroidetes, del cluster IV di Clostridium e del cluster XIVa di Clostridium;			0	0	0.2	1	0	1	1	1	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
					diminuzione nell'abbondanza di Proteobacteria e di Bacillaceae.													
Composizione del microbiota in pazienti con artrite reumatoide (follow-up: 2 mesi)																		
1	pre-post	16	-	dati descrittivi	Nessun cambiamento nella composizione del microbiota statisticamente significativa			0	0	0.2	1	0	1	1	1	4.2	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO

Rischio di bias, qualità dello studio e limitazioni dello studio (0-2 punti): 2 punti se il punteggio medio Newcastle–Ottawa per un confronto è ≥ 7 o se vengono soddisfatti altri criteri.
Precisione (0-1 punto): 1 punto se ≥ 500 eventi e il 95% CI esclude il valore nullo o se ≥ 500 eventi e il 95% CI si sovrappone al valore nullo ma esclude un beneficio o un danno importante (rischio relativo [RR] < 0,8 o > 1,2).
Eterogeneità(Mancanza di riproducibilità dei risultati) (0-1 punto): 1 punto se ≥ 10 studi, misure di eterogeneità adeguatamente riportate, nessuna eterogeneità importante riscontrata o altrimenti analisi di sottogruppo/sensibilità condotte.
Mancanza di generalizzabilità (0-1 punto): 1 punto se non ci sono differenze significative nella popolazione o nell'intervento; esito clinico rilevante.
Bias di pubblicazione (0-1 punto): 1 punto se non ci sono evidenze di bias di pubblicazione attraverso test o grafici (10 o più studi).
Bias di finanziamento (0-1 punto): 1 punto se finanziato da un'istituzione accademica o di ricerca; 0 punti se finanziato da sponsor privati come case farmaceutiche.
Dimensione dell'effetto (0-2 punti): 2 punti se RR < 0,5 o > 2,0 e il test corrispondente è statisticamente significativo (categoria più alta rispetto a quella più bassa).
Dose–risposta (0-1 punto): 1 punto se esiste una relazione significativa lineare/non lineare dose–risposta negli studi di coorte prospettici.

Valutazione qualitativa delle prove

Nell'ambito del quesito relativo all'aderenza alla DM e il rischio di esiti negativi in persone affette da patologia autoimmuni, la letteratura è stata analizzata con l'obiettivo di valutare prevenire le complicanze o migliorare la sintomatologia di tali condizioni. Gli esiti analizzati in letteratura e relativo alla prevenzione terziaria sono relativi alla composizione della massa magra e grassa, alla mortalità, al profilo infiammatorio, alla qualità di vita, e la composizione del microbiota.

Lo studio ha mostrato una buona qualità metodologica valutata attraverso la Newcastle Ottawa Scale. Inoltre, la popolazione studiata è ben rappresentativa del contesto di interesse. Tuttavia, è emersa una limitazione clinica importante relativa al fatto che solo pochi esiti di interesse sono stati reperiti, sottolineando quindi l'urgente necessità di ulteriori approfondimenti per consolidare le evidenze disponibili e acquisirne di nuove.

Nonostante queste limitazioni, l'adozione della DM si conferma un approccio promettente nella riduzione del rischio e nella gestione delle patologie autoimmuni.

Analisi delle prove

L'analisi degli studi disponibili in letteratura ha evidenziato l'associazione tra l'aderenza alla DM e una riduzione del tasso di mortalità in pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale, e del tasso di mortalità totale in pazienti con malattia di Crohn. Inoltre, è emersa una associazione significativa anche tra DM e il profilo infiammatorio (valori sierici proteina C reattiva) in pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale, oltre che di un miglioramento della qualità di vita in pazienti con artrite reumatoide, con sclerosi multipla, con celiachia, e con rettocolite ulcerosa. Tuttavia, le evidenze attuali sono limitate dal basso numero di studi e all'esiguo numero di RCT. Ulteriori ricerche sono necessarie per consolidare queste evidenze, chiarire l'efficacia della DM nei diversi contesti di patologia autoimmuni e identificare sottogruppi di popolazione che potrebbero trarne maggior beneficio.

Evidence to decision framework

Evidence to Decision (EtD) Framework	
Problema *Il problema è una priorità?*	**Sì**
Effetti desiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?*	**Ampi**
Effetti indesiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?*	**Piccoli**
Certezza delle prove *Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia?*	**Bassa**
Valori *Esiste un'incertezza o variabilità importante sul valore attribuito all'esito?*	**Possibile**
Bilancio degli effetti *Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il controllo?*	**Probabilmente l'intervento**
Risorse richieste *Quanto sono ingenti le risorse richieste?*	**Variabile** Da una prospettiva di società, una maggiore adesione alla DM implica costi maggiori e dunque l'onere finanziario per le famiglie va considerato
Costo efficacia *La costo efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?*	**Non so**
Equità *Quale sarebbe l'impatto sull'equità?*	**Probabilmente maggiore**
Risorse ambientali (sostenibilità) Quale sarebbe l'impatto sull'ambiente?	**Variabile** Un'elevata aderenza alla dieta mediterranea si conferma una scelta sostenibile per quanto riguarda l'utilizzo delle risorse ambientali, rispetto alla maggioranza delle alternative, salvo quelle che includono un quantitativo di derivati animali significativamente inferiore.
Accettabilità *L'intervento è accettabile da parte degli stakeholder?*	**Sì**
Fattibilità *È fattibile l'implementazione dell'intervento?*	**Sì**

Raccomandazioni

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R8b.1	Negli adulti affetti da malattia di Chron, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre la mortalità totale	**POSITIVA DEBOLE**
R8b.2	Negli adulti affetti da sclerosi multipla, si suggerisce la Dieta Mediterranea per migliorare la qualità di vita	**POSITIVA DEBOLE**
R8b.3	Negli adolescenti affetti da celiachia, si suggerisce la Dieta Mediterranea per migliorare la qualità di vita	**POSITIVA DEBOLE**
R8b.4	Negli adulti affetti da rettocolite ulcerosa, si suggerisce la Dieta Mediterranea per migliorare la qualità di vita	**POSITIVA DEBOLE**

Raccomandazioni di ricerca

Ulteriori studi di buona qualità ed effettuati su campioni numerosi sono necessari per approfondire le conoscenze sull'utilità della DM nel ridurre il rischio di esiti negativi in pazienti affetti da patologie autoimmuni.

Per questo il gruppo di esperti ha formulato la seguente RACCOMANDAZIONI DI RICERCA che si auspica possa essere tenute in considerazione quali linee di indirizzo nei futuri bandi di ricerca co-finanziati da enti regolari pubblici (Ministero della Salute, Ministero della Università e Ricerca) e/o da Istituzione di ricerca private:

- Ric8b1: Qual è l'impatto della dieta Mediterranea, nei soggetti affetti da patologie autoimmuni, nel migliorare il decorso clinico e ridurre gli esiti negativi?
- Ric8b2: Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea rispetto ad altre diete nel migliorare esiti negativi, nei soggetti affetti da patologie autoimmuni?

- Ric8b3: Qual è l’efficacia della dieta Mediterranea rispetto ad altre diete nel modificare la composizione del microbiota, in soggetti affetti da patologie autoimmuni?

Bibliografia

ABENDROTH, A., MICHALSEN, A., LÜDTKE, R., RÜFFER, A., MUSIAL, F., DOBOS, G. J. & LANGHORST, J. 2010. Changes of Intestinal Microflora in Patients with Rheumatoid Arthritis during Fasting or a Mediterranean Diet. *Forsch Komplementmed,* 17**,** 307-13.

ALFREDSSON, L., OLSSON, T. & HEDSTRÖM, A. K. 2023. Inverse association between mediterranean diet and risk of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal,* 29**,** 496.

BARBHAIYA, M., TEDESCHI, S., SPARKS, J. A., LEATHERWOOD, C., KARLSON, E. W., WILLETT, W. C., LU, B. & COSTENBADER, K. H. 2021. Association of Dietary Quality With Risk of Incident Systemic Lupus Erythematosus in the Nurses' Health Study and Nurses' Health Study II. *Arthritis Care and Research,* 73**,** 1250-1258.

CADENHEAD, J. W., MARTÍNEZ-STEELE, E., CONTENTO, I., KUSHI, L. H., LEE, A. R., NGUYEN, T. T. T., LEBWOHL, B., GREEN, P. H. R. & WOLF, R. L. 2023. Diet quality, ultra-processed food consumption, and quality of life in a cross-sectional cohort of adults and teens with celiac disease. *J Hum Nutr Diet,* 36**,** 1144-1158.

ÇELIK, K., GÜVELI, H., ERZIN, Y., KENGE, E. B. & ÖZLÜ, T. 2023. The Effect of Adherence to Mediterranean Diet on Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Turk J Gastroenterol,* 34**,** 714-719.

DAKANALIS, A., TRYFONOS, C., PAVLIDOU, E., VADIKOLIAS, K., PAPADOPOULOU, S. K., ALEXATOU, O., VORVOLAKOS, T., CHRYSAFI, M., FOTIOU, D., MENTZELOU, M., SERDARI, A., CHATZIDIMITRIOU, M., DIMOLIANI, S., TSOUROUFLIS, G. & GIAGINIS, C. 2024. Associations between Mediterranean Diet Adherence, Quality of Life, and Mental Health in Patients with Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Study. *J Pers Med,* 14.

EL AMROUSY, D., ELASHRY, H., SALAMAH, A., MAHER, S., ABD-ELSALAM, S. M. & HASAN, S. 2022. Adherence to the Mediterranean Diet Improved Clinical Scores and Inflammatory Markers in Children with Active Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Trial. *Journal of Inflammation Research,* 15**,** 2075-2086.

HU, Y., COSTENBADER, K. H., GAO, X., HU, F. B., KARLSON, E. W. & LU, B. 2015. Mediterranean diet and incidence of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Care Res (Hoboken),* 67**,** 597-606.

JOHANSSON, K., ASKLING, J., ALFREDSSON, L. & DI GIUSEPPE, D. 2018. Mediterranean diet and risk of rheumatoid arthritis: A population-based case-control study. *Arthritis Research and Therapy,* 20.

KHALILI, H., HAKANSSON, N., CASEY, K., LOPES, E., LUDVIGSSON, J. F., CHAN, A. T., CHAN, S. S. M., OLEN, O. & WOLK, A. 2023. Diet Quality and Risk of Older-onset Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis,* 17**,** 746-753.

LEWIS, J. D., SANDLER, R. S., BROTHERTON, C., BRENSINGER, C., LI, H., KAPPELMAN, M. D., DANIEL, S. G., BITTINGER, K., ALBENBERG, L., VALENTINE, J. F., HANSON, J. S., SUSKIND, D. L., MEYER, A., COMPHER, C. W., BEWTRA, M., SAXENA, A., DOBES, A., COHEN, B. L., FLYNN, A. D., FISCHER, M., SAHA, S., SWAMINATH, A., YACYSHYN, B., SCHERL, E., HORST, S., CURTIS, J. R., BRALY, K., NESSEL, L., MCCAULEY, M., MCKEEVER, L. & HERFARTH, H. 2021. A Randomized Trial Comparing the Specific Carbohydrate Diet to a Mediterranean Diet in Adults With Crohn's Disease. *Gastroenterology,* 161**,** 837-852.e9.

LO, C. H., KHALILI, H., SONG, M., LOCHHEAD, P., BURKE, K. E., RICHTER, J. M., GIOVANNUCCI, E. L., CHAN, A. T. & ANANTHAKRISHNAN, A. N. 2021. Healthy Lifestyle Is Associated With Reduced Mortality in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology,* 19**,** 87-95.e4.

MACHOWICZ, A., HALL, I., DE PABLO, P., RAUZ, S., RICHARDS, A., HIGHAM, J., POVEDA-GALLEGO, A., IMAMURA, F., BOWMAN, S. J., BARONE, F. & FISHER, B. A. 2020. Mediterranean diet and risk of Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology,* 38**,** 216-221.

MARLOW, G., ELLETT, S., FERGUSON, I. R., ZHU, S., KARUNASINGHE, N., JESUTHASAN, A. C., HAN, D. Y., FRASER, A. G. & FERGUSON, L. R. 2013. Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean-inspired diet on inflammation in Crohn's disease patients. *Hum Genomics,* 7**,** 24.

MICHALSEN, A., RIEGERT, M., LÜDTKE, R., BÄCKER, M., LANGHORST, J., SCHWICKERT, M. & DOBOS, G. J. 2005. Mediterranean diet of extented fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatiod arthritis and fibromyalgia: An observational study. *BMC Complementary and Alternative Medicine,* 5.

MORAVEJOLAHKAMI, A. R., PAKNAHAD, Z., CHITSAZ, A., HOJJATI KERMANI, M. A. & BORZOO-ISFAHANI, M. 2020. Potential of modified Mediterranean diet to improve quality of life and fatigue severity in multiple sclerosis patients: a single-center randomized controlled trial. *International Journal of Food Properties,* 23**,** 1993-2004.

MOSTAFAEI, R., ELAHI, N., MOLUDI, J., MORADI, F., SOLOUKI, L., NACHVAK, S. M. & BEHROOZ, M. 2024. Association of Mediterranean diet pattern with disease activity in the patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study on Iranian patients. *Clinical Nutrition ESPEN,* 60**,** 95-101.

NGUYEN, Y., SALLIOT, C., GELOT, A., GAMBARETTI, J., MARIETTE, X., BOUTRON-RUAULT, M. C. & SEROR, R. 2021. Mediterranean Diet and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings From the French E3N-EPIC Cohort Study. *Arthritis and Rheumatology,* 73**,** 69-77.

PETERS, V., BOLTE, L., SCHUTTERT, E., ANDREU-SÁNCHEZ, S., DIJKSTRA, G., WEERSMA, R. & CAMPMANS-KUIJPERS, M. 2022. Western and Carnivorous Dietary Patterns are Associated with Greater Likelihood of IBD Development in a Large Prospective Population-based Cohort. *Journal of Crohn's and Colitis,* 16**,** 931-939.

RAAD, T., GEORGE, E., GRIFFIN, A., LARKIN, L., FRASER, A., KENNEDY, N. & TIERNEY, A. 2023. Effects of a Telehealth-Delivered Mediterranean Diet Intervention in Adults with Rheumatoid Arthritis (MEDRA): A Randomised Controlled Trial.

ROTSTEIN, D. L., CORTESE, M., FUNG, T. T., CHITNIS, T., ASCHERIO, A. & MUNGER, K. L. 2019. Diet quality and risk of multiple sclerosis in two cohorts of US women. *Multiple Sclerosis Journal,* 25**,** 1773-1780.

SIGALL BONEH, R., ASSA, A., LEV-TZION, R., MATAR, M., SHOUVAL, D., SHUBELI, C., TSADOK PERETS, T., CHODICK, G. & SHAMIR, R. 2023. Adherence to the Mediterranean diet is associated with decreased Fecal Calprotectin Levels in Children with Crohn's Disease in Clinical Remission under biological Therapy. *Dig Dis*.

SKÖLDSTAM, L., HAGFORS, L. & JOHANSSON, G. 2003. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases,* 62**,** 208-214.

UYGUN ÖZEL, S., BAYRAM, S. & KıLıNÇ, M. 2023. The relationship between dietary profile and adherence to the Mediterranean diet with EDSS and quality of life in multiple sclerosis patients: a retrospective cross-sectional study. *Nutritional Neuroscience*.

Quesito 9. Qual è l'efficacia della DM nelle donne in gravidanza?

Ricerca della letteratura

La revisione della letteratura è stata mirata a reperire tutti gli studi randomizzati controllati (RCT), studi pre-post intervento ed osservazionali (intesi come studi di coorte; retrospettivi; caso-controllo; e trasversali) che testavano l'efficacia della Dieta Mediterranea (DM) nel ridurre esiti negativi nelle donne in gravidanza.

Dall'analisi della letteratura, sugli iniziali 3949 studi considerati, sono stati individuati 33 studi (Assaf-Balut et al., 2017, Al Wattar et al., 2019, Bédard et al., 2020, Chatzi et al., 2012, Comas Rovira et al., 2022, Crovetto et al., 2021, Díaz-López et al., 2022, Díaz-López et al., 2024, Donazar-Ezcurra et al., 2017, Ebrahimi et al., 2024, Fernández-Barrés et al., 2016, Gaskins et al., 2014, Haugen et al., 2008, Izadi et al., 2016, Karamanos et al., 2014, Lange et al., 2010, Li et al., 2021, Makarem et al., 2022, Martínez-Galiano et al., 2018, Mikkelsen et al., 2008, Minhas et al., 2022, Mohtashaminia et al., 2023, Olmedo-Requena et al., 2019, Peraita-Costa et al., 2021, Peraita-Costa et al., 2018, Poon et al., 2013, Rhee et al., 2021, Saunders et al., 2014, Schoenaker et al., 2015, Tobias et al., 2012, Tranidou et al., 2023, Yisahak et al., 2021, Zhao et al., 2022).

	Studi di intervento e/o osservazionali
Record reperiti	3949
Studi inclusi	33

Sintesi degli studi inclusi

Tutti gli studi identificati erano eterogenei in termini di: 1) definizione della DM; 2) scale utilizzate per misurare l'aderenza alla DM. Abbiamo considerato come tempo di follow-up, se non riportato, il tempo della gravidanza. Tutti gli studi hanno incluso donne in gravidanza.

Le caratteristiche descrittive degli studi sono riportati in **Tabella 9.1**.

Tabella 9.1. Caratteristiche descrittive degli studi inclusi.

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (mesi)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Assaf-Balut	2017	Studio clinico randomizzato	Spagna	Donne in gravidanza normoglicemiche	874	32.7 ± 5.3 (CG) / 33.2 ± 5.0 (IG)	100	Tempo della gravidanza	MedDiet integrato con olio extra vergine di oliva (EVO) oppure frutta secca	Dieta standard a basso contenuto di grassi	5	Diabete gestionale, Infezioni, Basso peso neonatale, Alto peso neonatale, Taglio cesareo, Pre-eclampsia, Distress respiratorio alla nascita
Al Wattar	2019	Studio clinico randomizzato	Regno Unito	Donne in gravidanza con fattori di rischio metabolici	1252	31.4 ± 5.2	100	Tempo della gravidanza	Dieta in stile mediterraneo modificata con noci e olio extra vergine di oliva	Cura abituale	7	Diabete gestionale, Pre-eclampsia, Basso peso neonatale
Bédard	2020	coorte	Regno Unito	Donne incinte	8907	29.4 ± 4.5	100	96	MDS	Aumento per unità	17	Asma
Chatzi	2012	coorte	Spagna, Grecia	Donne incinte	2461 (Spagna) e 889 (Grecia)	31 ± 4 anni	100	Tempo della gravidanza	MDS	Alto (>6) vs. basso (<3)	5	Alterazioni della crescita fetale

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (mesi)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Comas Rovira	2022	coorte	Spagna	Donne in gravidanza (obese e non obese)	510	32 ± 6 anni	100	Tempo della gravidanza	MEDAS	Aumento per unità	0	Diabete gestazionale
Crovetto	2021	Studio clinico randomizzato	Spagna	Donne incinte	793	37 ± 4 anni	100	Tempo della gravidanza	Programma di dieta mediterranea con fornitura gratuita di olio extravergine di oliva e frutta secca	Dieta standard	0	Basso peso neonatale, Parto pre-termine, Pre-eclampsia, Basso peso neonatale, Morte del feto
Díaz-López	2022	coorte	Spagna	Donne incinte sane	614	30.5 ± 5.1	100	Tempo della gravidanza	MedDiet relativo	Aumento per unità	8	Basso peso neonatale
Díaz-López	2024	coorte	Spagna	Donne incinte sane	272	30.5 ± 5.1	100	48	MedDiet relativo	Aumento per unità	11	Obesità infantile
Donazar-Ezcurra	2017	coorte	Spagna	Donne incinte	3455	27.0 ± 3.9	100	Tempo della gravidanza	Derivata dall'analisi delle componenti principali (PCA)	Q4 contro Q1	6	Diabete gestazionale
Ebrahimi	2024	trasversale	Australia	Donne incinte	215	31.5 ± 3.9	100	0	MDS	Aumento per unità	3	Diabete gestazionale
Fernández-Barrés	2016	coorte	Spagna	Donne incinte	1827	31.0 ± 4.1	100	48	rMED	Aumento per due unità	12	Obesità infantile, Obesità infantile centrale
Gaskins	2014	coorte	USA	Donne incinte	15950	31 ± 3	100	Tempo della gravidanza	aMED	Q4 vs. Q1	10	Morte del feto

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (mesi)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Haugen	2011	coorte	Norvegia	Donne incinte	40,817	31 ± 4	100	Tempo della gravidanza	Criteri mediterranei definiti	5 criteri contro zero	6	Parto pre-termine
Izadi	2016	Caso controllo	Iran	Donne in gravidanza con e senza GMD	463	29 ± 6	100	Tempo della gravidanza	aMED	Terzile 3 vs Terzile 1	4	Diabete gestazionale
Karamanos	2014	coorte	Multiplo	Donne incinte	1076	30.1±4	100	Tempo della gravidanza	MDI	Nessuno	6	Diabete gestazionale
Li	2021	coorte	USA	Donne incinte	1887	28.2±5.5	100	Tempo della gravidanza	aMED	Q4 contro Q1	10	Diabete gestionale, Pre-eclampsia, Parto pre-termine
Makarem	2022	coorte	USA	Donne incinte	7798	27.4 ± 5.5	100	Tempo della gravidanza	aMED	Alto (>6) vs basso (<3)	7	Diabete gestionale, Parto pre-termine, Basso peso neonatale
Martínez-Galiano	2018	controllo del caso	Spagna	Donne incinte	1036	30 ± 4 anni	100	Tempo della gravidanza	MEDAS	Predimed >6 vs. <=3	6	Basso peso neonatale
Mikkelsen	2011	coorte	Danimarca	Donne incinte sane	35530	Media: 29.7 anni (DS: 3.5)	100	Tempo della gravidanza	MD secondo i criteri di Khoury	5 criteri contro zero criteri	5	Parto pre-termine
Minhas	2022	coorte	USA	Donne incinte	8,507	Mediana 28 anni (intervallo: 23-33)	100	Tempo della gravidanza	MSDS	T3 contro T1	7	Pre-eclampsia

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (mesi)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Mohtashaminia	2023	coorte	Iran	Donne incinte sane	647	Media: 28.8 anni (DS: 5.1)	100	Tempo della gravidanza	Punteggio dieta mediterranea (0-8 punti)	T3 contro T1	10	Diabete gestazionale
Nakano	2023	coorte	Giappone	Donne incinte sane	46532	Non specificato	100	48	MDS	Alto vs basso	0	Asma, Patologie allergiche
Olmedo-Requena	2019	controllo del caso	Spagna	Donne in gravidanza con e senza GMD	1366	Media: 33.5 anni (DS: 5.5) per i casi. 29.8 anni (DS: 5.1) per i controlli	100	Tempo della gravidanza	MDS	>=7 contro 0-2	8	Diabete gestazionale
Peraita-Costa	2020	coorte	Spagna	Donne incinte sane	1118	Media: 32.2 (SD 5.3)	100	Tempo della gravidanza	Indice Kidmed	Scarso vs ottimale	12	Basso peso neonatale, Parto pre-termine
Peraita-Costa	2018	controllo del caso	Spagna	Gravidanza sana	492	Media 31.1 anni (LA). 33.3 anni (OA)	100	Tempo della gravidanza	Indice Kidmed	Alto vs basso	12	Basso peso neonatale
Poon	2013	coorte	USA	Donne incinte sane	893	Media: 32.2 (SD 5.3)	100	Tempo della gravidanza	aMED	T3 contro T1	8	Basso peso neonatale, Alto peso neonatale
Rhee	2021	coorte	USA	Donne in gravidanza sane	8507	Non specificato	100	Tempo della gravidanza	MSDS	Q5 contro Q1	0	Diabete gestionale, Pre-eclampsia, Parto pre-termine, Basso peso neonatale

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (mesi)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Saunders	2014	coorte	Caraibi francesi	Donne incinte	728	Media: 31 anni (DS: 7)	100	Tempo della gravidanza	MDS	Alto vs basso	7	Parto pre-termine, Alterazioni della crescita fetale
Schoenaker	2015	coorte	Australia	Donne incinte sane	3853	Media: 28 anni (DS±1.4)	100	Tempo della gravidanza	Modello alimentare in stile mediterraneo (identificato utilizzando l'analisi fattoriale)	Aumento in una SD	10	Diabete gestazionale
Tobias	2012	coorte	USA	Donne sane in gravidanza	15254	Media 31.5 anni	100	Tempo della gravidanza	aMED	Q4 contro Q1	8	Diabete gestazionale
Tranidou	2023	coorte	Grecia	Donne incinte	743	Media 32.1 anni (DS 4.85)	100	Tempo della gravidanza	MDS	Alto vs basso	6	Diabete gestazionale
Yisahak	2021	coorte	USA	Donne incinte	1948	25.4 ± 5.5 anni (media)	100	Tempo della gravidanza	aMED	Alto vs basso	13	Basso peso neonatale, Alto peso neonatale, Parto pre-termine

Autore	Anno	Tipo studio	Paese	Condizione	Numerosità del campione	Età media	% femmine	Follow-up (mesi)	Scala per la valutazione della DM	Dieta di confronto	Numero di variabili di aggiustamento	Esiti
Zhao	2022	Studio clinico randomizzato	Cina	Donne in gravidanza a rischio di GDM	500	Età media=28.7	100	Tempo della gravidanza	Dieta mediterranea con l'aggiunta di EVOO e pistacchi/(0-14 punti Screener di Aderenza alla Dieta Mediterranea, MEDAS)	Dieta a basso contenuto di grassi	5	Diabete gestionale, Pre-eclampsia, Taglio cesareo, Parto pre-termine, Basso peso neonatale, Parto pre-termine

aMED: Alternate Mediterranean Diet Score; **CG**: Gruppo di controllo; **DS**: Deviazione Standard; **EVOO**: Olio Extravergine di Oliva; **GDM**: Diabete Mellito Gestazionale; **IG**: Gruppo di intervento; **MD**: Mediterranean Diet; **MDS**: Mediterranean Diet Score; **MDI**: Mediterranean Diet Index; **MEDAS**: Mediterranean Diet Adherence Screener; **MSDS**: Modified Mediterranean Diet Score; **OA**: Older Age; **PCA**: Principal Component Analysis; **rMED**: Relative Mediterranean Diet Score; **USA**: United States of America

Le misure di effetto esplorate sono state in totale 15: alterazioni della crescita fetale, alto peso neonatale, asma, basso peso neonatale, diabete gestionale, distress respiratorio alla nascita, infezioni, morte del feto, obesità centrale infantile, obesità infantile, parto pre-termine, patologie allergiche, pre-eclampsia e taglio cesareo. Dei 33 studi inclusi, 4 erano studi randomizzati controllati, mentre i restanti studi osservazionali. In **Tabella 9.2** vengono riportate le analisi fatte con il sistema NUTRIGRADE.

Esiti materni Diabete gestazionale

Uno studio trasversale con un totale di 215 partecipanti (Ebrahimi et al., 2024) ha analizzato come esito la prevalenza di diabete gestazionale. Il confronto tra alta e bassa aderenza alla DM non ha evidenziato differenze significative nella prevalenza di questa condizione (OR=0.91, IC 95% 0.63-1.32), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE. Al contrario, 11 studi di coorte caso-controllo (Comas Rovira et al., 2022, Donazar-Ezcurra et al., 2017, Izadi et al., 2016, Karamanos et al., 2014, Li et al., 2021, Makarem et al., 2022, Mohtashaminia et al., 2023, Olmedo-Requena et al., 2019, Rhee et al., 2021, Schoenaker et al., 2015, Tobias et al., 2012, Tranidou et al., 2023) che hanno coinvolto 37,052 donne in gravidanza seguite durante il periodo della gravidanza, hanno analizzato l'incidenza di diabete gestazionale. Durante il follow-up, sono stati osservati 1,722 eventi. Il confronto tra alta e bassa aderenza alla dieta mediterranea ha evidenziato differenze significative nel rischio di sviluppare diabete gestazionale (OR=0.93, IC 95% 0.91-0.96), con un moderato grado di certezza secondo il NUTRIGRADE. Infine, per quanto riguarda il diabete gestazionale, abbiamo trovato tre studi randomizzati controllati (Assaf-Balut et al., 2017, Al Wattar et al., 2019, Zhao et al., 2022) che hanno usato come dieta di controllo una dieta ipolipidica oppure una dieta standard. Questo esito ha coinvolto 2,626 donne in gravidanza seguite durante il periodo della gravidanza. Durante il follow-up, sono stati osservati 606 eventi. Il confronto tra dieta mediterranea ed altre diete ha evidenziato differenze significative nel rischio di sviluppare diabete gestazionale (OR=0.74, IC 95% 0.63-0.88), con un alto grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Pre-eclampsia

Per quanto riguarda la pre-eclampsia, due studi di coorte (Li et al., 2021, Minhas et al., 2022) hanno coinvolto 10,394 donne in gravidanza seguite durante il periodo della gravidanza. Durante il follow-up, sono stati osservati 910 eventi. Il confronto tra alta e bassa aderenza alla dieta mediterranea ha evidenziato differenze significative nel rischio di sviluppare pre-eclampsia (OR=0.96, IC 95% 0.94-0.99), con un moderato grado di certezza secondo il NUTRIGRADE. Per lo stesso esito, quattro studi randomizzati controllati (Assaf-Balut et al., 2017, Al Wattar et al., 2019, Crovetto et al., 2021, Zhao et al., 2022) hanno coinvolto 3,419 donne in gravidanza. Durante il follow-up, sono stati osservati 147 eventi. Il confronto tra Dieta Mediterranea e dieta ipolipidica non ha evidenziato differenze significative nel rischio di sviluppare pre-eclampsia (RR=0.85, IC 95% 0.55-1.32), con un moderato grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Parto pre-termine

Per quanto riguarda il parto pre-termine, otto studi di coorte (Haugen et al., 2008, Li et al., 2021, Makarem et al., 2022, Mikkelsen et al., 2008, Peraita-Costa et al., 2021, Rhee et al., 2021, Saunders et al., 2014, Yisahak et al., 2021) hanno incluso 89,856 partecipanti con un totale di 38,247 parti pre-termine. Il confronto alta e bassa aderenza alla dieta mediterranea ha evidenziato differenze significative nel rischio di sviluppare parto pre-termine (OR=0.96, IC 95% 0.92-0.99), con un moderato grado di certezza secondo il NUTRIGRADE. Per lo stesso esito, abbiamo identificato due studi randomizzati controllati (Crovetto et al., 2021, Zhao et al., 2022) che hanno incluso 1,293 donne in gravidanza. Durante il follow-up, 79 eventi sono stati registrati. Il confronto tra Dieta Mediterranea e dieta ipolipidica ha evidenziato differenze significative nel rischio di avere un parto pre-termine durante la gravidanza (RR=0.45, IC 95% 0.05-0.84), con un moderato grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Taglio cesareo

Infine, abbiamo identificato 2 RCT (Assaf-Balut et al., 2017, Zhao et al., 2022) che hanno incluso 1,374 donne in gravidanza ed hanno investigato come esito l'incidenza di taglio cesareo. Durante il follow-up, 181 eventi sono stati registrati. Il confronto tra Dieta Mediterranea e dieta ipolipidica non

ha evidenziato differenze significative nel rischio di avere un taglio cesareo durante la gravidanza (RR=1.02, IC 95% 0.81-1.29), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Esiti del feto e del bambino Alterazioni della crescita fetale

Due studi di coorte (Chatzi et al., 2012, Saunders et al., 2014) che hanno incluso 4,078 donne in gravidanza ed hanno investigato come esito le alterazioni della crescita fetale. Durante il follow-up, 728 eventi sono stati registrati. Il confronto alta e bassa aderenza alla dieta mediterranea ha evidenziato differenze significative nel rischio di sviluppare alterazioni della crescita fetale (RR=0.93, IC 95% 0.87-0.995), con un moderato grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Alto peso neonatale

Per quanto riguarda l'alto peso neonatale, abbiamo trovato due studi di coorte (Poon et al., 2013, Yisahak et al., 2021) che hanno incluso 2,841 donne in gravidanza. Durante il follow-up, 82 eventi sono stati registrati. Il confronto alta e bassa aderenza alla dieta mediterranea non ha evidenziato differenze significative nel rischio di sviluppare alto peso neonatale (OR=1.01, IC 95% 0.88-1.16), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE. Similmente, uno studio randomizzato controllato (Assaf-Balut et al., 2017), che ha incluso 874 donne in gravidanza, con 22 eventi sono durante il follow-up, ha dimostrato che la dieta mediterranea, rispetto alla dieta ipolipidica, riduce il rischio di sviluppare alto peso neonatale (RR=0.19, IC 95% 0.07-0.57), con un alto grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Basso peso neonatale

Per quanto riguarda l'incidenza di basso peso neonatale, abbiamo trovato otto studi di coorte o caso-controllo (Díaz-López et al., 2022, Makarem et al., 2022, Martínez-Galiano et al., 2018, Peraita-Costa et al., 2021, Peraita-Costa et al., 2018, Poon et al., 2013, Rhee et al., 2021, Yisahak et al., 2021) che hanno incluso 22,406 donne in gravidanza. Durante il follow-up, 3,295 eventi sono stati registrati. Il confronto alta e bassa aderenza alla dieta mediterranea ha evidenziato differenze significative nel rischio di sviluppare basso peso neonatale (RR=0.96, IC 95% 0.91-1), con un moderato grado di certezza secondo il NUTRIGRADE. Similmente, per lo stesso esito, abbiamo

trovato quattro studi randomizzati controllati (Assaf-Balut et al., 2017, Al Wattar et al., 2019, Crovetto et al., 2021, Zhao et al., 2022). Questi studi hanno incluso 4,212 donne in gravidanza. Durante il follow-up, 369 eventi sono stati registrati. La dieta mediterranea, rispetto alla dieta standard ed a quella ipolipidica, ha portato ad una significativa riduzione nel rischio di sviluppare basso peso neonatale (RR=0.61, IC 95% 0.42-0.88), con un alto grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Asma neonatale

Per quanto riguarda l'incidenza di asma nei neonati, abbiamo trovato uno studio di coorte (Bédard et al., 2020) che ha incluso 8,907 donne in gravidanza. Il confronto alta e bassa aderenza alla dieta mediterranea non ha evidenziato differenze significative nel rischio di sviluppare alto peso neonatale (OR=1, IC 95% 0.95-1.05), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Morte del feto

Per quanto riguarda l'incidenza di morte del feto, abbiamo trovato uno studio di coorte (Crovetto et al., 2021) che ha incluso 15,950 donne in gravidanza. Durante il follow-up, 1,300 eventi sono stati registrati. Il confronto alta e bassa aderenza alla dieta mediterranea non ha evidenziato differenze significative nel rischio di sviluppare morte del feto (RR=1.01, IC 95% 0.99-1.02), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE. Similmente, per lo stesso esito, abbiamo trovato uno studio randomizzato controllato (Gaskins et al., 2014). Questo studio ha incluso 793 donne in gravidanza. Durante il follow-up, 6 eventi sono stati registrati. La dieta mediterranea, rispetto alla dieta standard non ha portato ad una significativa riduzione nel rischio di morte del feto (RR=0.08, IC 95% 0.005-1.41), con un moderato grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Obesità infantile

Per quanto riguarda l'incidenza di obesità infantile, abbiamo trovato due studi di coorte (Díaz-López et al., 2022, Fernández-Barrés et al., 2016) che hanno incluso 2,099 donne in gravidanza. Durante il follow-up di 4 anni, 1,893 eventi sono stati registrati. Il confronto alta e bassa aderenza alla dieta mediterranea non ha evidenziato differenze significative nel rischio di sviluppare obesità infantile (OR=0.91, IC 95% 0.75-1.11), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE. Similmente abbiamo trovato uno studio di coorte (Fernández-Barrés et al., 2016) che ha incluso 1,827 donne in gravidanza e che ha considerato l'obesità centrale infantile come esito. Il confronto alta e bassa

aderenza alla dieta mediterranea non ha evidenziato differenze significative nel rischio di sviluppare obesità centrale infantile (OR=0.99, IC 95% 0.87-1.02), con un basso grado di certezza secondo il NUTRIGRADE.

Infezioni neonatali e distress respiratorio alla nascita

Infine, lo stesso studio randomizzato controllato (Assaf-Balut et al., 2017) ha contribuito per due esiti, infezioni neonatali e distress respiratorio alla nascita. Lo studio ha incluso 874 donne in gravidanza. Durante il follow-up, si sono registrate 7 casi di distress respiratorio alla nascita e 84 infezioni. Comparata alla dieta ipolipidica, la Dieta Mediterranea non riduceva il rischio di distress respiratorio alla nascita (RR=0.76, IC 95% 0.17-3.39, moderato grado di certezza), ma riduceva il rischio di infezioni (RR=0.44; IC 95% 0.28-0.69, moderato grado di certezza).

Tabella 9.2. Valutazione degli esiti di interesse con il NUTRIGRADE

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Alterazioni della crescita fetale (follow-up: tempo della gravidanza)																		
2	coorte	4078	728	RR	0.93	0.87	0.995	2	1	0.5	1	0	1	0	1	6.5	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Alto peso neonatale (follow-up: tempo della gravidanza)																		
2	coorte	2841	82	OR	1.01	0.88	1.16	2	1	0.2	1	0	1	0	0	5.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Incidenza di asma (follow-up: tempo della gravidanza)																		
1	coorte	8907	n.a.	OR	1	0.95	1.05	2	1	0.2	1	0	1	0	0	5.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Basso peso neonatale (follow-up: tempo della gravidanza)																		
8	coorte e caso-controllo	22406	3295	OR	0.96	0.91	1	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Prevalenza diabete gestazionale																		
1	trasversale	215	20	OR	0.91	0.63	1.32	2	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Incidenza diabete gestazionale (follow-up: tempo della gravidanza)																		
11	coorte e caso-controllo	37052	1722	OR	0.93	0.91	0.96	2	1	0.2	1	0	1	0	1	6.2	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Morte del feto (follow-up: tempo della gravidanza)																		
1	coorte	15950	1300	RR	1.01	0.99	1.02	2	1	0.2	1	0	1	0	0	5.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Obesità centrale infantile (follow-up: 48 mesi)																		
1	coorte	1827	n.a.	OR	0.99	0.87	1.02	2	1	0.2	1	0	1	0	0	5.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO
Obesità infantile (follow-up: 48 mesi)																		
2	coorte	2099	1893	OR	0.91	0.75	1.11	2	0	0.2	1	0	1	0	0	4.2	⊕⊕◯◯ BASSO	CRITICO

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
Parto pretermine (follow-up: tempo della gravidanza)																		
8	coorte	89856	3824 7	OR	0.96	0.92	0.99	2	1	0.5	1	0	1	0	1	6.5	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Pre eclampsia (follow-up: tempo della gravidanza)																		
2	coorte	10394	910	OR	0.96	0.94	0.99	2	1	0.5	1	0	1	0	1	6.5	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Alto peso neonatale (Dieta Mediterranea vs ipolipidica) (follow-up: tempo della gravidanza)																		
1	RCT	874	22	RR	0.19	0.07	0.57	2.5	1	0.5	1	0	1	0	0	8	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITICO
Basso peso neonatale (Dieta Mediterranea vs standard ed ipolipidica) (follow-up: tempo della gravidanza)																		
4	RCT	4212	369	RR	0.61	0.42	0.88	2.5	1	0.2	1	0.5	1	0	0	8.2	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITICO
Diabete gestazionale (Dieta Mediterranea vs standard ed ipolipidica) (follow-up: tempo della gravidanza)																		
3	RCT	2626	606	RR	0.74	0.63	0.88	2.5	1	0.5	1	0	1	0	0	9	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITICO
Distress respiratorio alla nascita (Dieta Mediterranea vs ipolipidica) (follow-up: tempo della gravidanza)																		
1	RCT	874	7	RR	0.76	0.17	3.39	2.5	0	0.2	1	0	1	0	0	6.7	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Infezioni (Dieta Mediterranea vs ipolipidica) (follow-up: tempo della gravidanza)																		
1	RCT	874	84	RR	0.44	0.28	0.69	2.5	1	0.2	1	0	1	0	0	7.7	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Morte del feto (Dieta Mediterranea vs dieta standard) (follow-up: tempo della gravidanza)																		
1	RCT	793	6	RR	0.08	0.005	1.41	2.5	0	0.2	1	0	1	0	0	6.7	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Parto pretermine (Dieta Mediterranea vs ipolipidica) (follow-up: tempo della gravidanza)																		
2	RCT	1293	79	RR	0.45	0.05	0.84	2.5	1	0.2	1	0	1	0	0	7.7	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Pre eclampsia (Dieta Mediterranea vs ipolipidica) (follow-up: tempo della gravidanza)																		
4	RCT	3419	147	RR	0.85	0.55	1.32	2.5	0	0.5	1	0	1	0	0	7	⊕⊕⊕◯ MODERATO	CRITICO
Taglio cesareo (Dieta Mediterranea vs ipolipidica) (follow-up: tempo della gravidanza)																		

Numero degli studi	Disegno dello studio	Numerosità campione totale	Numero eventi	Stima	Effetto	95% inferiore	95% superiore	Rischio di distorsione	Precisione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Bias di pubblicazione	Bias di finanziamento	Effect size	Gradiente dose/risposta	Score Nutrigrade	Certezza	Importanza
2	RCT	1374	181	RR	1.02	0.81	1.29	0	0	0.5	1	0	1	0	0	4.5	⨁⨁◯◯ BASSO	CRITICO

Rischio di bias, qualità dello studio e limitazioni dello studio (0-2 punti): 2 punti se il punteggio medio Newcastle–Ottawa per un confronto è ≥ 7 o se vengono soddisfatti altri criteri.
Precisione (0-1 punto): 1 punto se ≥ 500 eventi e il 95% CI esclude il valore nullo o se ≥ 500 eventi e il 95% CI si sovrappone al valore nullo ma esclude un beneficio o un danno importante (rischio relativo [RR] < 0,8 o > 1,2).
Eterogeneità(Mancanza di riproducibilità dei risultati) (0-1 punto): 1 punto se ≥ 10 studi, misure di eterogeneità adeguatamente riportate, nessuna eterogeneità importante riscontrata o altrimenti analisi di sottogruppo/sensibilità condotte.
Mancanza di generalizzabilità (0-1 punto): 1 punto se non ci sono differenze significative nella popolazione o nell'intervento; esito clinico rilevante.
Bias di pubblicazione (0-1 punto): 1 punto se non ci sono evidenze di bias di pubblicazione attraverso test o grafici (10 o più studi).
Bias di finanziamento (0-1 punto): 1 punto se finanziato da un'istituzione accademica o di ricerca; 0 punti se finanziato da sponsor privati come case farmaceutiche.
Dimensione dell'effetto (0-2 punti): 2 punti se RR < 0,5 o > 2,0 e il test corrispondente è statisticamente significativo (categoria più alta rispetto a quella più bassa). **Dose–risposta** (0-1 punto): 1 punto se esiste una relazione significativa lineare/non lineare dose–risposta negli studi di coorte prospettici.

Valutazione qualitativa delle prove

Nell'ambito del quesito relativo all'aderenza alla DM in associazione con esiti negativi, nelle donne in gravidanza, la letteratura è stata analizzata con l'obiettivo di valutare l'efficacia di questa dieta nel prevenire o ridurre esiti negativi in corso di gravidanza, relativi sia alla donna che al nascituro. Le evidenze scientifiche attualmente disponibili hanno analizzato l'associazione tra l'aderenza alla DM e numerosi esiti sia per la donna che per il neonato/bambino.

Il rischio di distorsione è risultato non significativo, con studi di buona qualità valutati e un rischio di distorsione non significativo, come valutato attraverso la Newcastle Ottawa Scale per gli studi osservazionali od attraverso il RoB per gli studi di intervento. Inoltre, la popolazione studiata è ben rappresentativa del contesto di interesse. Tuttavia, è stata osservata un'importante eterogeneità clinica, in particolare per quanto riguarda la definizione della DM e la durata dei follow-up, che ha portato a eterogeneità statistica in alcuni esiti analizzati.

Analisi delle prove

Le evidenze scientifiche attualmente disponibili hanno analizzato l'associazione tra l'aderenza alla DM e il rischio di basso ed alto peso neonatale e di diabete gestazionale, dimostrando che la DM, rispetto alla dieta ipolipidica o standard, riduce il rischio di questi importanti esiti. Questo dato è di grande rilevanza clinica e socio-economica, suggerendo che la DM possa rappresentare una strategia efficace nelle donne in gravidanza. Tuttavia, le evidenze attuali sono limitate dall'eterogeneità delle definizioni di DM, dalla variabilità nei follow-up, mentre per quanto riguarda gli studi randomizzati controllati, futuri studi con popolazioni più ampie sono necessari per alcuni esiti. Ulteriori ricerche sono necessarie per consolidare queste evidenze, chiarire l'efficacia della DM nei diversi contesti e identificare sottogruppi di donne gravide che potrebbero trarne maggior beneficio.

Evidence to decision framework

Evidence to Decision (EtD) Framework	
Problema *Il problema è una priorità?*	**Sì**
Effetti desiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?*	**Ampi**
Effetti indesiderabili *Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?*	**Piccoli**
Certezza delle prove *Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia?*	**Bassa**
Valori *Esiste un'incertezza o variabilità importante sul valore attribuito all'esito?*	**Possibile**
Bilancio degli effetti *Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce l'intervento o il controllo?*	**Probabilmente l'intervento**
Risorse richieste *Quanto sono ingenti le risorse richieste?*	**Variabile** Da una prospettiva di società, una maggiore adesione alla DM implica costi maggiori e dunque l'onere finanziario per le famiglie va considerato
Costo efficacia *La costo efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?*	**Non so**
Equità *Quale sarebbe l'impatto sull'equità?*	**Probabilmente maggiore**
Risorse ambientali (sostenibilità) Quale sarebbe l'impatto sull'ambiente?	**Variabile** Un'elevata aderenza alla dieta mediterranea si conferma una scelta sostenibile per quanto riguarda l'utilizzo delle risorse ambientali, rispetto alla maggioranza delle alternative, salvo quelle che includono un quantitativo di derivati animali significativamente inferiore.
Accettabilità *L'intervento è accettabile da parte degli stakeholder?*	**Sì**
Fattibilità *È fattibile l'implementazione dell'intervento?*	**Sì**

Raccomandazioni

#	Raccomandazione	DIREZIONE E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
R9.1	Nelle donne in gravidanza, si raccomanda la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta ipolipidica, per ridurre il rischio di alto peso neonatale	**POSITIVA FORTE**
R9.2	Nelle donne in gravidanza, si raccomanda la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta standard ed alla dieta ipolipidica, per ridurre il rischio di basso peso neonatale	**POSITIVA FORTE**
R9.3	Nelle donne in gravidanza, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre il rischio di basso peso neonatale	**POSITIVA DEBOLE**
R9.4	Nelle donne in gravidanza, si raccomanda la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta standard e dieta ipolipidica, per ridurre il rischio di diabete gestazionale	**POSITIVA FORTE**
R9.5	Nelle donne in gravidanza, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre il rischio di diabete gestazionale	**POSITIVA DEBOLE**
R9.6	Nelle donne in gravidanza, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre il rischio di distress respiratorio alla nascita, rispetto alla dieta standard e dieta ipolipidica	**POSITIVA DEBOLE**
R9.7	Nelle donne in gravidanza, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta standard ed alla dieta ipolipidica, per ridurre il rischio di infezioni materne	**POSITIVA DEBOLE**
R9.8	Nelle donne in gravidanza, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta standard ed alla dieta ipolipidica, per ridurre il rischio di morte del feto	**POSITIVA DEBOLE**
R9.9	Nelle donne in gravidanza, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta standard ed alla dieta ipolipidica, per ridurre il rischio di parto pretermine	**POSITIVA DEBOLE**
R9.10	Nelle donne in gravidanza, si suggerisce la Dieta Mediterranea, rispetto alla dieta standard ed alla dieta ipolipidica, per ridurre il rischio di pre-eclampsia	**POSITIVA DEBOLE**
R9.11	Nelle donne in gravidanza, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre il rischio di pre-eclampsia	**POSITIVA DEBOLE**
R9.12	Nelle donne in gravidanza, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre il rischio di parto pretermine	**POSITIVA DEBOLE**
R9.13	Nelle donne in gravidanza, si suggerisce la Dieta Mediterranea per ridurre il rischio di alterazioni della crescita fetale	**POSITIVA DEBOLE**

Raccomandazioni per la ricerca

Ulteriori studi di buona qualità ed effettuati su campioni numerosi sono necessari per approfondire le conoscenze sull'utilità della DM nel ridurre il rischio di esiti negativi per il feto e per le donne in gravidanza.

Per questo il gruppo di esperti ha formulato la seguente RACCOMANDAZIONI DI RICERCA che si auspica possa essere tenute in considerazione quali linee di indirizzo nei futuri bandi di ricerca co-finanziati da enti regolari pubblici (Ministero della Salute, Ministero della Università e Ricerca) e/o da Istituzione di ricerca private:

- Ric9.1 Verificare l'efficacia della Dieta Mediterranea rispetto agli esiti per i quali non esistono ancora studi (Ingresso in terapia intensiva neonatale, travaglio ostacolato, morte della madre, complicanze del liquido amniotico, gravidanza ectopica, complicanze placentari, eclampsia, sanguinamento maggiore, patologie allergiche)

Bibliografia

AL WATTAR, B. H., DODDS, J., PLACZEK, A., BERESFORD, L., SPYRELI, E., MOORE, A., GONZALEZ CARRERAS, F. J., AUSTIN, F., MURUGESU, N., ROSEBOOM, T. J., BES-RASTROLLO, M., HITMAN, G. A., HOOPER, R., KHAN, K. S. & THANGARATINAM, S. 2019. Mediterranean-style diet in pregnant women with metabolic risk factors (ESTEEM): A pragmatic multicentre randomised trial. *PLoS Med,* 16**,** e1002857.

ASSAF-BALUT, C., GARCÍA DE LA TORRE, N., DURÁN, A., FUENTES, M., BORDIÚ, E., DEL VALLE, L., FAMILIAR, C., ORTOLÁ, A., JIMÉNEZ, I., HERRAIZ, M. A., IZQUIERDO, N., PEREZ, N., TORREJON, M. J., ORTEGA, M. I., ILLANA, F. J., RUNKLE, I., DE MIGUEL, M. P., MONTAÑEZ, C., BARABASH, A., CUESTA, M., RUBIO, M. A. & CALLE-PASCUAL, A. L. 2017. A Mediterranean diet with additional extra virgin olive oil and pistachios reduces the incidence of gestational diabetes mellitus (GDM): A randomized controlled trial: The St. Carlos GDM prevention study. *PLoS ONE,* 12.

BÉDARD, A., NORTHSTONE, K., HENDERSON, A. J. & SHAHEEN, S. O. 2020. Mediterranean diet during pregnancy and childhood respiratory and atopic outcomes: birth cohort study. *Eur Respir J,* 55.

CHATZI, L., MENDEZ, M., GARCIA, R., ROUMELIOTAKI, T., IBARLUZEA, J., TARDÓN, A., AMIANO, P., LERTXUNDI, A., IÑIGUEZ, C., VIOQUE, J., KOGEVINAS, M. & SUNYER, J. 2012. Mediterranean diet adherence during pregnancy and fetal growth: INMA (Spain) and RHEA (Greece) mother-child cohort studies. *British Journal of Nutrition,* 107**,** 135-145.

COMAS ROVIRA, M., MORENO BARÓ, A., BURGAYA GUIU, N., TOLEDO MESA, L., LESMES HEREDIA, C., PINA PÉREZ, S., GRIMAU GALLEGO, M., MARTÍ MALGOSA, L., COCHS COSME, B. & COSTA PUEYO, J. 2022. The influence of obesity and diet quality on fetal growth and perinatal outcome. *Nutr Hosp,* 39**,** 1205-1211.

CROVETTO, F., CRISPI, F., CASAS, R., MARTÍN-ASUERO, A., BORRÀS, R., VIETA, E., ESTRUCH, R. & GRATACÓS, E. 2021. Effects of Mediterranean Diet or Mindfulness-Based Stress Reduction on Prevention of Small-for-Gestational Age Birth Weights in Newborns Born to At-Risk Pregnant Individuals: The IMPACT BCN Randomized Clinical Trial. *JAMA,* 326**,** 2150-2160.

DÍAZ-LÓPEZ, A., DÍAZ-TORRES, S., MARTÍN-LUJÁN, F., BASORA, J. & ARIJA, V. 2022. Prenatal adherence to the Mediterranean diet decreases the risk of having a small-for-gestational-age baby, ECLIPSES study. *Scientific reports,* 12**,** 13794.

DÍAZ-LÓPEZ, A., RODRÍGUEZ ESPELT, L., ABAJO, S. & ARIJA, V. 2024. Close Adherence to a Mediterranean Diet during Pregnancy Decreases Childhood Overweight/Obesity: A Prospective Study. *Nutrients,* 16.

DONAZAR-EZCURRA, M., LOPEZ-DEL BURGO, C., MARTINEZ-GONZALEZ, M. A., BASTERRA-GORTARI, F. J., DE IRALA, J. & BES-RASTROLLO, M. 2017. Pre-pregnancy adherences to empirically derived dietary patterns and gestational diabetes risk in a Mediterranean cohort: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) project. *Br J Nutr,* 118**,** 715-721.

EBRAHIMI, S., ELLERY, S. J., LEECH, R. M. & VAN DER PLIGT, P. F. 2024. Associations between diet quality and dietary patterns and gestational diabetes mellitus in a low-risk cohort of pregnant women in Australia: a cross-sectional study. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*.

FERNÁNDEZ-BARRÉS, S., ROMAGUERA, D., VALVI, D., MARTÍNEZ, D., VIOQUE, J., NAVARRETE-MUÑOZ, E. M., AMIANO, P., GONZALEZ-PALACIOS, S., GUXENS, M., PEREDA, E., RIAÑO, I., TARDÓN, A., IÑIGUEZ, C., ARIJA, V., SUNYER, J. & VRIJHEID, M. 2016. Mediterranean dietary pattern in pregnant women and offspring risk of overweight and abdominal obesity in early childhood: The INMA birth cohort study. *Pediatric Obesity,* 11**,** 491-499.

GASKINS, A. J., RICH-EDWARDS, J. W., HAUSER, R., WILLIAMS, P. L., GILLMAN, M. W., PENZIAS, A., MISSMER, S. A. & CHAVARRO, J. E. 2014. Prepregnancy dietary patterns and risk of pregnancy loss. *American Journal of Clinical Nutrition,* 100**,** 1166-1172.

HAUGEN, M., MELTZER, H. M., BRANTSAETER, A. L., MIKKELSEN, T., ØSTERDAL, M. L., ALEXANDER, J., OLSEN, S. F. & BAKKETEIG, L. 2008. Mediterranean-type diet and risk of preterm birth among women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa): A prospective cohort study. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica,* 87**,** 319-324.

IZADI, V., TEHRANI, H., HAGHIGHATDOOST, F., DEHGHAN, A., SURKAN, P. J. & AZADBAKHT, L. 2016. Adherence to the DASH and Mediterranean diets is associated with decreased risk for gestational diabetes mellitus. *Nutrition,* 32**,** 1092-1096.

KARAMANOS, B., THANOPOULOU, A., ANASTASIOU, E., ASSAAD-KHALIL, S., ALBACHE, N., BACHAOUI, M., SLAMA, C. B., EL GHOMARI, H., JOTIC, A., LALIC, N., LAPOLLA, A., SAAB, C., MARRE, M., VASSALLO, J. & SAVONA-VENTURA, C. 2014. Relation of the Mediterranean diet with the incidence of gestational diabetes. *European Journal of Clinical Nutrition,* 68**,** 8-13.

LANGE, N. E., RIFAS-SHIMAN, S. L., CAMARGO, C. A., GOLD, D. R., GILLMAN, M. W. & LITONJUA, A. A. 2010. Maternal dietary pattern during pregnancy is not associated with recurrent wheeze in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology,* 126**,** 250-255.e4.

LI, M., GREWAL, J., HINKLE, S. N., YISAHAK, S. F., GROBMAN, W. A., NEWMAN, R. B., SKUPSKI, D. W., CHIEN, E. K., WING, D. A., GRANTZ, K. L. & ZHANG, C. 2021. Healthy dietary patterns and common pregnancy complications: a prospective and longitudinal study. *American Journal of Clinical Nutrition,* 114**,** 1229-1237.

MAKAREM, N., CHAU, K., MILLER, E. C., GYAMFI-BANNERMAN, C., TOUS, I., BOOKER, W., CATOV, J. M., HAAS, D. M., GROBMAN, W. A., LEVINE, L. D., MCNEIL, R., BAIREY MERZ, C. N., REDDY, U., WAPNER, R. J., WONG, M. S. & BELLO, N. A. 2022. Association of a Mediterranean Diet Pattern with Adverse Pregnancy Outcomes among US Women. *JAMA Network Open,* 5**,** E2248165.

MARTÍNEZ-GALIANO, J. M., OLMEDO-REQUENA, R., BARRIOS-RODRÍGUEZ, R., AMEZCUA-PRIETO, C., BUENO-CAVANILLAS, A., SALCEDO-BELLIDO, I., JIMENEZ-MOLEON, J. J. & DELGADO-RODRÍGUEZ, M. 2018. Effect of adherence to a mediterranean diet and olive oil intake during pregnancy on risk of small for gestational age infants. *Nutrients,* 10.

MIKKELSEN, T. B., ØSTERDAL, M. L., KNUDSEN, V. K., HAUGEN, M., MELTZER, H. M., BAKKETEIG, L. & OLSEN, S. F. 2008. Association between a Mediterranean-type diet and risk of preterm birth among Danish women: A prospective cohort study. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica,* 87**,** 325-330.

MINHAS, A. S., HONG, X., WANG, G., RHEE, D. K., LIU, T., ZHANG, M., MICHOS, E. D., WANG, X. & MUELLER, N. T. 2022. Mediterranean-Style Diet and Risk of Preeclampsia by Race in the Boston Birth Cohort. *Journal of the American Heart Association,* 11.

MOHTASHAMINIA, F., HOSSEINI, F., JAYEDI, A., MIRMOHAMMADKHANI, M., EMADI, A., TAKFALLAH, L. & SHAB-BIDAR, S. 2023. Adherence to the Mediterranean diet and risk of gestational diabetes: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth,* 23.

OLMEDO-REQUENA, R., GÓMEZ-FERNÁNDEZ, J., AMEZCUA-PRIETO, C., MOZAS-MORENO, J., KHAN, K. S. & JIMÉNEZ-MOLEÓN, J. J. 2019. Pre-pregnancy adherence to the mediterranean diet and gestational diabetes mellitus: A case-control study. *Nutrients,* 11.

PERAITA-COSTA, I., LLOPIS-GONZÁLEZ, A., PERALES-MARÍN, A., DIAGO, V., SORIANO, J. M., LLOPIS-MORALES, A. & MORALES-SUÁREZ-VARELA, M. 2021. Maternal profile according to Mediterranean diet adherence and small for gestational age and preterm newborn outcomes. *Public health nutrition,* 24**,** 1372-1384.

PERAITA-COSTA, I., LLOPIS-GONZÁLEZ, A., PERALES-MARÍN, A., SANZ, F., LLOPIS-MORALES, A. & MORALES-SUÁREZ-VARELA, M. 2018. A retrospective cross-sectional population-based study on prenatal levels of adherence to the mediterranean diet: Maternal profile and effects on the newborn. *International Journal of Environmental Research and Public Health,* 15.

POON, A. K., YEUNG, E., BOGHOSSIAN, N., ALBERT, P. S. & ZHANG, C. 2013. Maternal Dietary Patterns during Third Trimester in Association with Birthweight Characteristics and Early Infant Growth. *Scientifica (Cairo),* 2013**,** 786409.

RHEE, D. K., JI, Y., HONG, X., PEARSON, C., WANG, X. & CAULFIELD, L. E. 2021. Mediterranean-style diet and birth outcomes in an urban, multiethnic, and low-income us population. *Nutrients,* 13.

SAUNDERS, L., GULDNER, L., COSTET, N., KADHEL, P., ROUGET, F., MONFORT, C., THOMÉ, J. P., MULTIGNER, L. & CORDIER, S. 2014. Effect of a mediterranean diet during pregnancy on fetal growth and preterm delivery: Results from a French caribbean mother-child cohort study (TIMOUN). *Paediatric and Perinatal Epidemiology,* 28**,** 235-244.

SCHOENAKER, D. A., SOEDAMAH-MUTHU, S. S., CALLAWAY, L. K. & MISHRA, G. D. 2015. Pre-pregnancy dietary patterns and risk of gestational diabetes mellitus: results from an Australian population-based prospective cohort study. *Diabetologia,* 58**,** 2726-35.

TOBIAS, D. K., ZHANG, C., CHAVARRO, J., BOWERS, K., RICH-EDWARDS, J., ROSNER, B., MOZAFFARIAN, D. & HU, F. B. 2012. Prepregnancy adherence to dietary patterns and lower risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr,* 96**,** 289-95.

TRANIDOU, A., DAGKLIS, T., MAGRIPLIS, E., APOSTOLOPOULOU, A., TSAKIRIDIS, I., CHRONI, V., TSEKITSIDI, E., KALAITZOPOULOU, I., PAZARAS, N. & CHOURDAKIS, M. 2023. Pre-Pregnancy Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study in Greece. *Nutrients,* 15.

YISAHAK, S. F., MUMFORD, S. L., GREWAL, J., LI, M., ZHANG, C., GRANTZ, K. L. & HINKLE, S. N. 2021. Maternal diet patterns during early pregnancy in relation to neonatal outcomes. *American Journal of Clinical Nutrition,* 114**,** 358-367.

ZHAO, L., ZHANG, P., ZHENG, Q., DEKA, A., CHOUDHURY, R. & RASTOGI, S. 2022. Does a MediDiet With Additional Extra Virgin Olive Oil and Pistachios Reduce the Incidence of Gestational Diabetes? *Endocrine Practice,* 28**,** 135-141

Quesito 10A. Quale è l'impatto economico della DM?

Quesito 10B. La DM è Sostenibile?

Introduzione

La valutazione dell'impatto economico e ambientale della Dieta Mediterranea (DM) rappresenta un elemento cruciale per garantire che le linee guida basate su questo stile di vita non solo migliorino la salute della popolazione, ma siano anche sostenibili sia dal punto di vista economico che ambientale. L'analisi dell'ambito economico consente di comprendere se l'implementazione della DM possa gravare ulteriormente sul sistema sanitario e assistenziale, mentre la valutazione dell'impatto ambientale mira a verificare che l'adozione di tale stile di vita non eserciti pressioni eccessive sulle risorse naturali. Questi aspetti si inseriscono nel quadro concettuale dell'Evidence to Decision (EtD) Framework, con particolare riferimento alla sezione 'Risorse richieste'.

Attraverso l'integrazione con le PICO cliniche, tali analisi rispondono ai principi dell'approccio One Health, che riconosce l'interdipendenza tra la salute umana, animale ed ambientale, e si allineano a documenti strategici come le Linee guida NICE 2024, il PNRR 2024 ed il Piano Nazionale Prevenzione. Questo approccio integrato è fondamentale per promuovere scelte alimentari sostenibili che garantiscano la resilienza dei sistemi sanitari e la capacità degli ecosistemi di rigenerarsi.

Revisione della letteratura

La revisione della letteratura ha avuto come obiettivo quello di reperire studi con evidenze di costo-efficacia, utilizzo delle risorse economiche ed utilizzo delle risorse ambientali relativi all'aderenza alla DM.

Strategia di ricerca

È stata creata una stringa di ricerca basata su una rielaborazione degli elementi del modello PICO, come segue:

- Popolazione/paziente (P): popolazione generale, popolazione sana, pazienti
- Intervento/indicatore (I): "aderenza alla Dieta Mediterranea (DM)"
- Comparatore/controllo (C): qualsiasi altra dieta, intervento farmacologico, altro trattamento o

nessun comparatore/controllo;

- Outcome (O): elenco dei principali risultati economici e ambientali.

L'elenco delle parole chiave così strutturato è risultata come segue: Mediterranean diet; MedDiet; economic evaluation; economic; economic aspect; economic competition; economic factors; economy; healthcare costs; health expenditure; expenditure; capital expenditures; direct service costs; employer health costs; healthcare economics; healthcare sector; health care sector; health care expenditure; Markov; Monte Carlo; Monte Carlo method; Monte Carlo model; Monte Carlo simulation; Monte Carlo technique; cost-benefit (CBA); cost-effectiveness (CEA); cost-utility (CUA); quality adjusted life years (QALY); disability adjusted life years (DALY); years of life lost (YLL); quality of life (QoL); HRQoL; incremental cost-effectiveness ratio (ICER); monetary; environmental impact; environmental cost; planetary diet; sustainability; climate change; acidification; eutrophication; ozone depletion; food waste; greenhouse gas (GHG) emissions.

La stringa è stata utilizzata sulle seguenti banche dati elettroniche simultaneamente alle ricerche condotte per i quesiti clinici: Pubmed/Medline, Embase, Scopus e Cochrane Library, identificando tutte le pubblicazioni in lingua inglese ed italiana.

Selezione degli studi

La ricerca ha restituito un totale di 6,733 studi, i quali sono stati sottoposti a screening in doppio per titolo, abstract e full-text.

La selezione degli studi è stata condotta al fine di identificare quelli che includessero valutazioni economiche relative all'aderenza alla DM, o ad un incremento della sua aderenza (in particolare: analisi di minimizzazione dei costi; analisi di costo-efficacia; di costo-utilità; di costo-conseguenze; di costo-beneficio); ii) studi che valutassero l'impatto sull'ambiente relativamente al consumo di risorse derivante dalla somministrazione della DM, o da un incremento della sua aderenza.

I criteri di esclusione applicati sono stati i seguenti:

i) Per lingua: studi non in lingua inglese o italiana

ii) Per disegno di studio: revisioni, commentaries, lettere editoriali, proceedings

iii) Per outcome: studi che valutassero la relazione tra variabili socio-demografiche ed

aderenza alla DM; studi senza dati

iv) Per intervento: studi che non valutassero la DM

Come dettagliato nella flow chart che segue, è stato incluso un totale di 61 studi nel pool finale.

	Studi di intervento e/o osservazionali
Record reperiti	6773
Studi inclusi	61

Sintesi degli studi inclusi

Dei 61 studi inclusi, è stata fatta una prima grande distinzione tra:

1. Studi sull'impatto della DM sulle risorse economiche (n=23) (Abdullah, 2015; Albuquerque, 2017; Alves, 2022; Bouzas, 2023; Bracci, 2023; Dalziel, 2006; Dalziel, 2007; Fresan, 2019; Jones, 2019; Lampropoulos, 2020; Lopez, 2009; Nerat, 2016; Panagiotakos, 2007; Pedroni, 2021; Rubini, 2022; Schepers, 2018; Schröder, 2006; Schröder, 2016; Scrafford, 2018; Seconda, 2017; Segal, 2020; Tong, 2018; Tzorovili, 2018)
2. Studi sull'impatto della DM sulle risorse ambientali (n=38) (Batlle-Bayer, 2019; Baudry, 2023; Belgacem, 2021; Blackstone, 2018; Blas, 2019; Bordoni, 2023; Cambeses-Franco,2022; Castaldi, 2022; Castañé, 2017; Chapa, 2020; Dixon, 2023; Farchi, 2017; Filippin, 2023; Fresán, 2018; Fresán, 2019; García, 2023; Germani, 2014; González-García, 2020; Grasso, 2020; Grosso, 2020; Gualtieri, 2023; Jennings, 2023; Kemaloglu, 2023; Kürklü, 2024; Maritano, 2024; Naja, 2018; Naja, 2022; Paris, 2022; Rosi, 2020; Sáez-Almendros, 2013; Seconda, 2017; Tepper, 2022; Tucci, 2022; Ulaszewska, 2017; Vanham, 2014; Vanham, 2016; Vanham, 2021; Vinci, 2022)

Da questo punto in avanti, il presente documento sarà suddiviso in due sezioni principali. Nella prima parte verranno presentati i risultati dell'analisi economica mentre, nella seconda parte, verrà esaminata l'analisi ambientale.

Studi sull'impatto della DM sulle risorse economiche

Sono stati individuati 23 studi (Abdullah, 2015; Albuquerque, 2017; Alves, 2022; Bouzas, 2023; Bracci, 2023; Dalziel, 2006; Dalziel, 2007; Fresan, 2019; Jones, 2019; Lampropoulos, 2020; Lopez,

2009; Nerat, 2016; Panagiotakos, 2007; Pedroni, 2021; Rubini, 2022; Schepers, 2018; Schröder, 2006; Schröder, 2016; Scrafford, 2018; Seconda, 2017; Segal, 2020; Tong, 2018; Tzorovili, 2018) concernenti l'impatto della DM sulle risorse economiche. All'interno di questo gruppo, sono state distinte due categorie principali:

GRUPPO A] valutazioni di costo-efficacia, beneficio, utilità e calcolo dell'ICER, con una prospettiva perlopiù di sistema sanitario nazionale: 12 studi (52%) (Abdullah, 2015; Dalziel, 2006; Dalziel, 2007; Jones, 2019; Lampropoulos, 2020; Nerat, 2016; Panagiotakos, 2007; Schepers, 2018; Scrafford, 2018; Seconda, 2017; Segal, 2020; Tzorovili, 2018)

GRUPPO B] valutazione dei costi di aderenza alla DM, con una prospettiva perlopiù societaria: 11 studi (48%) (Albuquerque, 2017; Alves, 2022; Bouzas, 2023; Bracci, 2023; Fresan, 2019; Lopez, 2009; Pedroni, 2021; Rubini, 2022; Schröder, 2016; Schröder, 2006; Tong, 2018).

GRUPPO A

Questo gruppo di 12 studi (Abdullah, 2015; Dalziel, 2006; Dalziel, 2007; Jones, 2019; Lampropoulos, 2020; Nerat, 2016; Panagiotakos, 2007; Schepers, 2018; Scrafford, 2018; Seconda, 2017; Segal, 2020; Tzorovili, 2018) è stato analizzato utilizzando una metodologia di sintesi basata sul NICE Evidence Profile per studi di costo-efficacia (NICE, 2024). Questi studi hanno impiegato una varietà di approcci di valutazione economica, inclusi modelli di costo-efficacia, analisi costo-utilità, analisi dei costi della malattia (cost-of-illness) con scenari multipli. I disegni di studio sono eterogenei, spaziando tra studi clinici randomizzati controllati (RCTs), studi caso-controllo e studi di coorte. Per affrontare l'incertezza nelle stime, tali studi hanno applicato sia approcci deterministici sia analisi di sensibilità probabilistiche (SAs). I comparatori includono l'assenza di intervento, altre diete, interventi di tipo sociale, pratiche cliniche standard ("usual care") e scenari caratterizzati da una bassa aderenza alla dieta mediterranea. Gli studi adottano prospettive economiche differenti, con una prevalenza di quelle relative alle strutture sanitarie e ai sistemi sanitari nazionali, mentre le analisi che considerano la prospettiva sociale risultano più rare.

Sintesi narrativa e qualitativa delle evidenze

Dalla sintesi narrativa e qualitativa delle evidenze raccolte nei 12 studi analizzati emerge che la DM offre benefici significativi sia in termini di salute che di sostenibilità economica. In particolare, la DM migliora la qualità della vita, misurata in QALY (Quality-Adjusted Life Years) (Dalziel, 2007; Schepers, 2018; Segal, 2020), e riduce i costi sanitari diretti (Abdullah, 2015; Dalziel, 2006; Dalziel, 2007; Jones, 2019; Lampropoulos, 2020; Nerat, 2016; Panagiotakos, 2007; Schepers, 2018; Scrafford, 2018; Seconda, 2017; Segal, 2020; Tzorovili, 2018), con un impatto positivo sui bilanci dei sistemi sanitari grazie alla diminuzione dei costi per le cure. La costo-efficacia della DM si enfatizza particolarmente negli scenari a lungo termine, in cui i risparmi economici si concretizzano maggiormente (Dalziel, 2006; Jones, 2019).

L'entità dei benefici derivanti dalla DM è strettamente legata ai livelli di aderenza e dunque la variabilità nei tassi di adesione tra le popolazioni limita la generalizzabilità dei risultati, rendendo complesso trarre conclusioni univoche. A ciò si aggiungono limitazioni metodologiche significative, come l'adozione di orizzonti temporali troppo brevi per patologie spesso croniche differenze nei modelli di analisi economica impiegati, riducendo la comparabilità diretta tra gli studi.

Infine, i risultati si rivelano parzialmente applicabili ai diversi contesti internazionali, poiché sono fortemente influenzati da fattori specifici, come valute e potere d’acquisto locali, le caratteristiche dei sistemi sanitari locali e le abitudini alimentari delle popolazioni analizzate. Questi elementi sottolineano l'importanza di considerare le peculiarità socio-economiche e culturali nella valutazione degli effetti della dieta mediterranea.

Le tabelle sottostanti riportano le caratteristiche descrittive degli studi inclusi (Tabella 10.1) e l’Evidence Profile Table (NICE, 2024), che ne sintetizza i risultati in maniera da facilitarne la comparabilità (Tabella 10.2).

Tabella 10.1. Caratteristiche descrittive degli studi inclusi

Autore	Anno	Disegno di studio e tipi di valutazione economica	Paese	Orizzonte temporale max (mesi)	Popolazione	Numerosità del campione	Stato di salute	Prospettiva
Abdullah	2015	Analisi retrospettiva trifase di cost-of-illness, tramite dati dati secondari e SA	Canada e USA	12	Popolazione generale canadese e americana	NA	Apparentemente sani	Di sistema sanitario nazionale e societaria
Dalziel	2006	CUA con modello di Markov	Australia	120	Coorte dello studio Lyon Diet Heart (pazienti ospedalizzati)	303 casi, 302 controlli	Pazienti con precedente AMI entro 6 mesi dall'arruolamento	Societaria e di sistema sanitario
Dalziel	2007	CUA con modello di Markov e CEA	Australia	48	Popolazione generale	NA	Varia a seconda dell'intervento	Di sistema sanitario
Jones	2019	Modello per cost-of-illness	Canada e USA	120	Popolazione generale canadese e americana	NA	Apparentemente sani	Di sistema sanitario nazionale
Lampropoulos	2020	CEA tramite studio osservazionale	Grecia	24	Pazienti ospedalizzati	183	Pazienti ammessi d'urgenza per qualsiasi causa al Dipartimento di Medicina Interna	Societario e dei servizi ospedalieri
Nerat	2016	Revisione della letteratura e modellizzazione per CEA	Slovenia	120	Coorte slovena (a cui è applicato il modello UKPDS Outcomes 2.0)	93	Pazienti con diabete di tipo 2	Pagante (Assicurazioni)
Panagiotakos	2007	Studio epidemiologico cross-sectional, analisi statistica, analisi di costo-	Grecia	120	Popolazione generale	3.042	Apparentemente sani	Sistema sanitario nazionale greco

Autore	Anno	Disegno di studio e tipi di valutazione economica	Paese	Orizzonte temporale max (mesi)	Popolazione	Numerosità del campione	Stato di salute	Prospettiva
		efficacia con calcolo dell'ICER						
Schepers	2018	Modello di Markov	Belgio e Regno Unito	20 anni	Coorte virtuale	2.000 (coorte virtuale)	Sani	Societaria
Scrafford	2018	CEA tramite modello	USA	Non specificato	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2014	5.356	Sani	Societaria e di sistema sanitario
Seconda	2017	Analisi dei costi cross-sectional	Francia	NA	Coorte NutriNet-Santé	22.866	Sani	Societaria
Segal	2020	CUA e CEA con dati presi da pazienti di precedenti RCT	Australia	60	RCT HELFIMED	75 MedDiet, 77 comparatori	L'80% con sintomi di depressione maggiore	Societaria
Tzorovili	2018	Studio di trade-off tramite modello di regressione	Grecia	12	Pazienti della Clinica Cardiologica della Scuola di Medicina dell'Università di Atene	263	Pazienti ospedalizzati con sindrome coronarica acuta di prima diagnosi e disfunzione sistolica ventricolare sinistra o insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata	Societaria (paziente)

Acronimi:

CUA: cost-utility analysis (analisi di costo-utilità); CEA: cost-effectiveness analysis (analisi di costo-efficacia); CBA: cost-benefit analysis (analisi di cost-beneficio); RCT: randomized control trial; AMI: acute myocardial infarction (infarto acuto del miocardio)

Tabella 10.2. Evidence Profile Table

Studio	Altri commenti	Valori incrementali			Incertezza	Conclusioni	Applicabilità	Limiti
		Costi	Efficacia	Costo-efficacia				
Segal, 2020	CUE e CEA basate su dati di pazienti di precedenti RCT. Il comparatore consisteva in un intervento psicosociale.	Costo differenziale medio per persona: 307 AUD (2017).	CUA: Incremento medio differenziale (QALY) del gruppo MedDiet vs comparatore, modellizzato fino a 2 anni: 0,1106 QALY/persona. CEA: Gruppo MedDiet: aumento di 29.4 punti percentuali di trattamenti efficaci Gruppo comparatore: aumento di 15.6 punti percentuali di trattamenti efficaci.	CUA: costo incrementale per ogni QALY aggiuntivo (MD vs comparator): = 2776 $ (1682,76 EUR) (307 $ ÷ 0,1106) CEA: costo incrementale per ogni caso aggiuntivo di depressione trattato con successo = 2.225 AUD {307 ÷ (29,4–15,6)} (1348,75 EUR).	SA: MedDiet è costo-efficace in quasi tutti gli scenari plausibili, anche con WTP a pagare per un QALY fosse inferiore a 15.000 AUD.	L'accesso a un programma di gruppo basato sulla MD per persone con disturbo depressivo maggiore offre un buon ritorno sull'investimento.	Parzialmente applicabile: 1. Il modello di implementazione necessita di adattamenti per l'Italia. 2. Il sistema sanitario e le strutture di costo sono differenti.	Limitazioni minori: 1. Orizzonti temporali più lunghi e costi sociali potrebbero migliorare l'analisi. 2. L'uso di risorse specifico del trial limita l'applicabilità generale.
Dalziel, 2006	CUA fino a 4 anni con modello di Markov fino a 10 anni). La MD è stata confrontata con la dieta occidentale e la "usual care".	Costo incrementale (MD vs WD) per persona: Costi di programma: 394 AUD Costi per dieta: 683 AUD Costi per eventi cardiaci: -901 AUD	4 anni: 1. Decessi: 6 in gruppo DM, 19 in gruppo di controllo [RR 0.35, 95% CI 0.15–0.83, P= 0.01] 2. AMI non fatale: 14 in MD, 44 in controllo [RR 0.28, 95% CI 0.15–0.53, P=0.0001]. 3. Decessi per qualsiasi causa: 14 per DM, 24 per controllo [RR 0.44, 95% CI 0.21–0.94, P=0.03]. 4. Eventi minori: 68 in DM, 90 in controllo 5. Eventi maggiori: 13 in DM, 42 in controllo 6. Ictus: 0 in MD, 4 in controllo	ICERs: 4anni: Costo/decesso per cause cardiache death o AMI evitato: da AUD 10.879 (US$7552, €6217) se inclusi solo costi DM a AUD 1.778 (US$1234, €1,016) se inclusi anche costi eventi cardiaci. 10 anni: da modello DM: AUD 1.013 (US$703, €579) costo per QALY per persona.	One-way SA: la DM rimane altamente costo-efficace con tutti gli scenari. Il modello si è rivelato maggiormente sensibile alle seguenti variabili: tassi di eventi cardiaci, costi di intervento, orizzonte temporale.	Suggerire ai pazienti di AMI di adottare la DM è costo-efficace. La DM era lo scenario dominante (più economica e più efficace) quando i costi per la dieta erano esclusi dall'analisi.	Parzialmente applicabile L'applicabilità è limitata in quanto i risultati sono dipendenti dal contesto economico e di sistema sanitario in questione.	Limitazioni minori 1. I dati di trial di alta qualità supportano modello ed assunzioni. 2. la valutazione dei costi e dei risultati è comprensiva, sebbene non siano stati considerati gli impatti sociali.
Nerat, 2016	Revisione della letteratura per sviluppare un modello di costo-efficacia. La DM è stata confrontata con l'assenza di intervento, tuttavia le conclusioni sono state tratte rispetto a un intervento farmacologico.	- 1 anno: € 233 - 2 anno: € 430 - 5 anno: € 954 - 10 anno: € 1.556	- 1 anno: 0.011 QALY aggiuntivi - 2 anno: 0.014 QALY aggiuntivi - 5 anno: 0.031 QALY aggiuntivi - 10 anno: 0.057 QALY aggiuntivi	ICERs: '- 1 anno: 21,653 EUR/QALY aggiuntivi - 2 anno: 30,926 EUR/QALY aggiuntivi - 5 anno: 31,080 EUR/QALY aggiuntivi - 10 anno: 27,246 EUR/QALY aggiuntivi	Analisi di sensibilità univariata: le ipotesi finanziarie (tasso di sconto) svolgono il ruolo più critico nel determinare l'ICER.	Dal punto di vista del pagante, l'intervento per migliorare l'aderenza ai farmaci è costo-efficace ed è superiore agli interventi basati su dieta ed esercizio fisico. Tuttavia, questi ultimi possono essere adottati dai pazienti senza costi aggiuntivi per il sistema sanitario, mentre l'intervento sull'aderenza ai farmaci richiede personale qualificato a causa della sua struttura complessa. Una durata dell'intervento inferiore a 2 anni comporta un ICER più basso.	Non Applicabile 1. Lo studio si confronta con intervento farmacologico 2. La popolazione e il sistema sanitario differiscono leggermente da quelli italiani. 2. Le ipotesi sui costi necessitano di una contestualizzazione per il contesto italiano.	NA
Panagiotakos, 2007	Lo studio conduce una CEA. Il confronto è effettuato tra una bassa aderenza alla DM e un'elevata aderenza alla stessa.	Costo differenziale dell'ospedalizzazione in 10 anni (bassa aderenza - alta aderenza): 300.840 €	YLL a causa della disabilità: 5,9 - 6,8 con bassa aderenza - 0,9 con alta adesione	ICER: € 50.989 (Spesa aggiuntiva per il campione studiato dovuto ad una bassa aderenza alla DM, per ogni anno di vita perso)	L'analisi deterministica di sensibilità, considerando i gruppi ad alto rischio (fumo, inattività fisica, ipertensione, ipercolesterolemia), mostra che l'adesione alla DM rimane costo-efficace, ad eccezione del sottogruppo con diabete.	L'aderenza alla DM ha ridotto i costi sanitari in diversi scenari, ad eccezione delle popolazioni con diabete, dove la costo-efficacia è risultata meno evidente.	Parzialmente applicabile Dati di ospedalizzazione provenienti dal Sistema Sanitario Nazionale Greco.	Limitazioni Minori 1. I costi indiretti e le metriche sulla qualità della vita non sono completamente inclusi. 2. L'analisi di sensibilità non copre in modo esaustivo le incertezze dei parametri.

Studio	Altri commenti	Valori incrementali			Incertezza	Conclusioni	Applicabilità	Limiti
		Costi	Efficacia	Costo-efficacia				
Tzorovili, 2018	Lo studio non esegue una CBA come indicato nel titolo, poiché non fornisce benefici monetari netti. Si tratta di una regressione logistica che identifica un'associazione inversa tra l'aumento del delta tra i costi della DM e la terapia standard (anticoagulanti, farmaci antipertensivi, statine, beta-bloccanti, ACE-antagonisti, diuretici e farmaci per il trattamento del diabete mellito) e la riduzione degli eventi CVD nei pazienti ospedalizzati con insufficienza cardiaca cronica.	Average cost of diet - average cost of medication = 101,53 €	1. Eventi CVD a 6 mesi (Alta-bassa aderenza): -6% 2. Eventi CVD a 12 mesi (Alta-bassa aderenza): -7% 3. Morte entro 12 mesi: -7,4%	Per ogni aumento di 1 euro nel DELTA, si è osservato un rischio inferiore del 2% di un evento CVD entro 6 mesi (OR=0,98, IC 95% 0,96-1,01) e un rischio inferiore del 2% di un evento cardiovascolare entro 12 mesi (OR=0,98, IC 95% 0,96-1,00).	SA non eseguita	Lo studio identifica un'associazione inversa tra un aumento della Δspesa e il numero di eventi CVD.	Parzialmente applicabile: Parzialmente rilevante per l'Italia; differenze nei costi e nel contesto	Limitazioni forti 1. La struttura del modello limitata semplifica eccessivamente la valutazione. 2. L'utilizzo delle risorse e le stime dei costi si basano su dati ristretti e di provenienza locale. 3. L'assenza di un'analisi di SA o di un'analisi incrementale robusta compromette l'affidabilità. 4. La struttura inadeguata del modello e i dati troppo ristretti e specifici al contesto limitano la validità. 5. Nessuna analisi incrementale di costo-efficacia. 6. Orizzonte temporale breve e inclusione incompleta di costi e risultati.
Abdullah, 2015	Lo studio esegue un'analisi del costo della malattia basata su 4 scenari di maggiore aderenza.	Ottimistico: 1. Risparmio economico totale annuo in Canada CAD $627,8 milioni Risparmio economico totale annuo negli Stati Uniti US $15,7 miliardi. Pessimistico: 1. Risparmio economico totale annuo in Canada CAD $251,1 Risparmio economico totale annuo negli Stati Uniti US $6,3 miliardi. Molto pessimistico: 1. Risparmio economico totale annuo in Canada CAD $41,9 milioni Risparmio economico totale annuo negli Stati Uniti US $1,0 miliardi. Ideale: 1. Risparmio economico totale annuo in Canada CAD $2.511,3 milioni 2. Risparmio economico totale annuo negli Stati Uniti US $62,8 miliardi.	2. Aderenza ottimistica alla DM (25%) = riduzione del 30% dei CVD. 3. Aderenza pessimistica alla DM (10%) = riduzione del 20% dei CVD. 4. Aderenza molto pessimistica alla DM (5%) = riduzione del 10% dei CVD. 5. Aderenza ideale alla DM (50%) = riduzione del 60% dei CVD.	La relazione è tra l'aderenza e i costi sanitari/sociali, non tra costi e risultati, quindi non è possibile valutare un rapporto di costo-efficacia o di beneficio.	Lo studio incorpora l'incertezza attraverso i quattro scenari che variano nell'aderenza alla DM e nei tassi di riduzione dei CVD (analisi di sensibilità multi-way).	Una maggiore aderenza a comportamenti alimentari coerenti con i principi della DM dovrebbe contribuire a una riduzione dell'onere economico dei CVD in Canada, negli Stati Uniti e, possibilmente, in altre parti del mondo.	Parzialmente applicabile 1. Differente aderenza di base alla dieta. 2. Contesto di costi e sistema nordamericano.	Limitazioni minori 1. L'attenzione a breve termine e la mancanza di un'analisi incrementale limitano la valutazione complessiva. 2. Analisi di sensibilità robuste e fonti di dati affidabili rafforzano la qualità metodologica.
Jones, 2019	Lo studio esegue un'analisi del costo della malattia sia a breve che a lungo termine, considerando aumenti dell'aderenza alla DM del 20% e dell'80%. Successivamente, valuta l'incertezza attraverso una simulazione Monte Carlo.	Scenario: Breve termine con aumento del 20%: Risparmio economico totale annuo (costi diretti + costi indiretti): Stati Uniti: 8,2 miliardi di US$ (IC 95%, 7,5–8,8 miliardi di US$). Canada: 0,32 miliardi di CAD (IC 95%, 0,29–0,34 miliardi di CAD). Scenario: Breve termine con aumento dell'80%: Risparmio economico totale annuo (costi diretti + costi indiretti): 1. Stati Uniti: 31,0 miliardi di US$ (IC 95%, 28,6–33,3 miliardi di US$). 2. Canada: 1,20 miliardi di CAD (IC 95%, 1,11–1,30 miliardi di CAD). Scenario: Lungo termine con aumento del 20%: Risparmio economico totale annuo (costi diretti + costi indiretti): 1. Stati Uniti: 157,1 miliardi di US$ (IC 95%, 144,9–169,1 miliardi di US$). 2. Canada: 5,5 miliardi di CAD (IC 95%, 5,1–5,9 miliardi di CAD). Scenario: Lungo termine con aumento dell'80%: Risparmio economico totale annuo (costi diretti + costi indiretti): 1. Stati Uniti: 596 miliardi di US$ (IC 95%, 550,0–641,7 miliardi di US$). 2. Canada: 20,9 miliardi di CAD (IC 95%, 19,3–22,5 miliardi di CAD).	Riduzione media dell'incidenza dei CVD del 25%.	NA	Lo studio incorpora l'incertezza attraverso la simulazione Monte Carlo per i tassi di aderenza alla DM e le riduzioni delle CVD	Una maggiore aderenza alla DM dovrebbe contribuire a una riduzione del peso economico dei CVD in Canada, negli Stati Uniti e, possibilmente, in altre parti del mondo.	Parzialmente applicabile I dati sui costi e i tassi di sconto si basano su contesti nordamericani, non adattati all'Italia. I QALY non sono utilizzati, limitando l'allineamento con gli standard italiani di valutazione economica sanitaria. .	Limitazioni minori 1. L'uso di metodi robusti (Monte Carlo) garantisce affidabilità nonostante alcuni esiti sociali mancanti. 2. Fonti di dati di alta qualità e analisi di sensibilità complete mitigano la maggior parte delle preoccupazioni metodologiche.
Dalziel, 2007	Lo studio esegue una CEA e una CUA basate sui dati di un precedente studio caso-controllo, con la	1. CUA: 787 AUD (US $589, £316) 2. CEA: 287 AUD (US $215, £115)	1. CUA: 0,77 QALY guadagnati per persona 2. CEA: Infarti non fatali evitati: 8,6/100; decessi "evitati": 5,4/100 (OR: 0,28)	CUA: 1020 AUD/QALY (US $760, £410)	La SA one-way che considera dimensione dell'effetto, costi, utilità, orizzonte temporale e tasso di sconto mostra una performance altamente certa, con intervalli di valori ristretti che	L'intervento è altamente costo-efficace	Parzialmente applicabile 1. La popolazione dello studio e il sistema sanitario differiscono dal contesto	Limitazioni minori 1. I costi downstream di alcuni interventi sono esclusi, limitando un'analisi dei costi completa.

Studio	Altri commenti	Valori incrementali			Incertezza	Conclusioni	Applicabilità	Limiti
		Costi	Efficacia	Costo-efficacia				
	DM come intervento e la WD come comparatore.			CEA: 3300 AUD (US $2500, £1300) per infarto non fatale evitato; 5300 AUD (US $4000, £2100) per decesso evitato	riflettono l'elevata qualità delle evidenze derivate dagli studi clinici. Intervallo dall'analisi di sensibilità (CUA): l'intervento domina fino a 3400 (US $2500, £1400) --> Questo intervallo relativamente ristretto nell'analisi di sensibilità indica che la costo-efficacia dell'intervento della DM è robusta e altamente certa. L'elevata qualità dei dati degli studi clinici sottostanti ha contribuito a questo livello di certezza.		italiano, potenzialmente influenzando l'implementazione e le strutture dei costi. 2. I costi si basano su dati australiani.	2. Gli orizzonti temporali di alcuni modelli sono più brevi rispetto all'ideale per catturare gli effetti a lungo termine.
Schepers, 2018	Lo studio esegue una CBA (misurata in QALY e £) nel Regno Unito e in Belgio. Considera la WD come "caso base".	1. Belgio: Donne: £ 1 618 000 Uomini: £ 1 595 000 2. UK: Donne: £1 155 000 Uomini: £1 046 000	1. Belgio: Donne: 184 QALY/1000 Uomini: 148 QALY/1000 2. UK: Donne: 122 QALYs/1000 Uomini: 110 QALYs/1000	1. Belgio: Donne: 8 793 £/QALY Uomini: 10 777 £/QALY 2. UK: Donne: 9 467 £/QALY Uomini: 9509 £/QALY	SA one-way --> Risultati robusti Riduzioni del rischio relativo: Variazioni del RR per condizioni come diabete e ictus all'interno dei rispettivi intervalli di confidenza al 95% hanno avuto l'impatto più significativo sulle stime di risparmio economico. Parametri di costo: I costi relativi a malattie coronariche (CHD), cancro gastrico e cancro ai polmoni hanno mostrato un effetto limitato sulle stime di risparmio sociale. I risultati complessivi si sono dimostrati robusti rispetto alle variazioni, indicando stabilità nelle conclusioni nonostante le incertezze dei parametri.	La DM è dominante sia negli uomini che nelle donne rispetto a una dieta convenzionale	Parzialmente applicabile Le differenze nella popolazione e nel sistema sanitario limitano l'applicabilità diretta al contesto italiano.	Limitazioni minori 1. L'affidamento su dati aggiustati e non nazionali introduce una modesta incertezza. 2. Esclusione dei costi dell'intervento e rilevazione di un potenziale bias di finanziamento.
Scrafford, 2018	Lo studio valuta l'effetto degli aumenti dell'aderenza alla DM sui costi per il sistema sanitario degli Stati Uniti, considerando un aumento del 20% e un aumento dell'80%.	Risparmio annuale dei costi con aderenza + 20%: 16,7 miliardi di $ (Intervallo: 6,7 miliardi–25,4 miliardi di $) In dettaglio: - Malattia coronarica: 5,4 miliardi di $ (Intervallo: 2,9 miliardi–7,8 miliardi di $) - Diabete di tipo 2 (aggiustato per fattori di rischio sovrapposti con la malattia coronarica): 4,6 miliardi di $ (Intervallo: 1,3 miliardi–7,2 miliardi di $) - Malattia di Alzheimer: 2,6 miliardi di $ (Intervallo: 0,3 miliardi–4,5 miliardi di $) - Ictus: 1,0 miliardo di $ (Intervallo: 0,4 miliardi–1,5 miliardi di $) - Cancro (Combinazione di tumore al seno, colon-retto e prostata, aggiustato per costi indiretti): 14,5 miliardi di $ (Intervallo: 5,2 miliardi–22,4 miliardi di $) Risparmio annuale dei costi con aderenza + 80%: 88,2 miliardi di $ (Intervallo: 35,7 miliardi–133 miliardi di $)	NA	NA	Lo studio incorpora l'incertezza attraverso i due scenari.	Un modesto e realistico cambiamento nella conformità a uno schema alimentare in stile mediterraneo a livello di popolazione può portare a benefici economici significativi. La seconda analisi modella il pieno potenziale di risparmio economico nel caso in cui tutti gli adulti negli Stati Uniti fossero altamente conformi a questi schemi alimentari salutari raccomandati.	Partial Applicability Differences in healthcare systems and cost perspectives limit direct applicability to the Italian context	Limitazioni minori: 1. Meta-analisi robuste e stime dei costi migliorano la qualità metodologica. 2. Lievi lacune nell'inclusione degli esiti e nella trasparenza dell'analisi dei costi limitano la completezza.
Seconda, 2017	Lo studio è un'analisi dei costi che descrive quattro diete: la DM convenzionale, la DM biologica, la non-DM convenzionale e la non-DM biologica.	Costo giornaliero della dieta: Conv–Med vs. Conv–NoMed: €0,52/giorno Org–Med vs. Org–NoMed: €0,53/giorno Costo per 100 calorie: Calorie convenzionali: Conv–Med vs. Conv–NoMed: €0,02 Org–Med vs. Org–NoMed: €0,09 Calorie biologiche: Conv–Med vs. Conv–NoMed: -€0,02 Org–Med vs. Org–NoMed: €0,00 Quota di budget destinata al cibo: Conv–Med vs. Conv–NoMed: 2,7% Org–Med vs. Org–NoMed: 3,0%	NA	NA	SA non eseguita	Lo studio presenta lacune metodologiche nella valutazione degli impatti economici e sanitari a lungo termine.	Applicabilità parziale Limitata per i sistemi economici e sanitari.	Limitazioni molto gravi Orizzonte temporale limitato e assenza di analisi incrementale. Mancanza di SA per incertezze critiche. Inclusione incompleta dei costi rilevanti, in particolare quelli legati alla sanità. Affidamento su proxy per gli effetti dell'intervento senza una validazione completa.
Lampropoulos, 2020	Lo studio è una CEA integrata in uno studio di coorte osservazionale, che valuta l'impatto dell'aderenza alla DM sui costi di ospedalizzazione e sugli esiti dei pazienti (LOS, mortalità).	Una maggiore aderenza alla dieta mediterranea è stata associata a un risparmio di €36 per giorno di ospedalizzazione per ogni unità di aumento nel punteggio della DM.	Una maggiore aderenza ha ridotto la durata della degenza ospedaliera di 0,3 giorni e diminuito il rischio di mortalità del 13% per ogni unità di aumento nel punteggio della DM.	NA	SA non eseguita	La dieta mediterranea sembra essere un'opzione costo-efficace, data la sua associazione con la riduzione dei costi di ospedalizzazione e il miglioramento degli esiti di mortalità. Tuttavia, la mancanza di SA e l'affidamento su dati provenienti da un singolo centro limitano la solidità di questa conclusione. Ulteriori ricerche	Parzialmente applicabile I dati sui costi provengono da un unico ospedale greco, il che potrebbe non essere pienamente applicabile ai sistemi sanitari italiani. .	Potenzialmente gravi Lo studio utilizza un design osservazionale, che limita l'inferenza causale e introduce potenziali fattori di confondimento. La mancanza di SA riduce la solidità delle conclusioni sulla costo-efficacia. .

Studio	Altri commenti	Valori incrementali			Incertezza	Conclusioni	Applicabilità	Limiti
		Costi	Efficacia	Costo-efficacia				
						sono necessarie per garantire generalizzabilità e conferma.		

Acronimi:

CEA: Cost-effectiveness analysis, CBA: Cost-benefit Analysis, ICER: Incremental Cost-effectiveness Ratio, DM: Dieta Mediterranea, CVD: malattie cardiovascolari (Cardiovascular Diseases), SA: Sensitivity Analysis, WD: Western Diet, LOS: Length of Stay.

Posizionamento delle evidenze nelle raccomandazioni cliniche

Al fine di utilizzare tali elementi a supporto dell'Evidence to Decision (EtD) Framework (Tabella 10.3) e, nello specifico, in riferimento alla sezione *'Risorse richieste – quesito: l'analisi di costo-efficacia o di costo-utilità favorisce l'intervento proposto o il confronto?'*, gli studi considerati sono stati associati al quesito clinico di pertinenza, ed è stato assegnato uno score di forza dell'evidenza, sulla base del grado di applicabilità e dell'entità delle limitazioni di ogni studio: i) evidenza forte a favore; ii) evidenza moderata a favore; iii) evidenza moderata a sfavore; iv) evidenza forte a sfavore.

Tabella 10.3 – Posizionamento delle evidenze nelle raccomandazioni cliniche di ogni quesito

#	Quesito clinico	Studi	Forza dell'evidenza
Q I	Cos'è la Dieta Mediterranea?	NA	NA
Q1	Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea nel ridurre la mortalità?	Dalziel, 2006	1 x evidenza moderata a favore
Q2A	Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea per la prevenzione primaria delle patologie cardiovascolari?	Scrafford, 2018; Schepers, 2018; Panagiotakos, 2007; Jones, 2019; Dalziel, 2007; Abdullah, 2016	6 x evidenza moderata a favore
Q2B	Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea nelle persone affette da malattie cardiovascolari?	Jones, 2019; Dalziel, 2007; Dalziel, 2006; Abdullah, 2016	4 x evidenza moderata a favore
Q3A	Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea nella prevenzione primaria delle patologie oncologiche?	Scrafford, 2018; Schepers, 2018;	2x evidenza moderata a favore
Q3B	Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea nelle persone affette da patologie oncologiche?	Evidenza non disponibile	NA
Q4	Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea nella prevenzione primaria delle patologie neurologiche?	Segal, 2020; Scrafford, 2018	2 x evidenza moderata a favore
Q4B	Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea nelle persone affette da patologie neurologiche?	Evidenza non disponibile	NA
Q5A	Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea nella prevenzione primaria delle patologie metaboliche?	Evidenza non disponibile	NA

#	Quesito clinico	Studi	Forza dell'evidenza
Q5B	Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea nelle persone affette da patologie metaboliche?	Scrafford, 2018; Schepers, 2018;	2 x evidenza moderata a favore rispetto ad altra dieta
		Evidenza non disponibile	1 x evidenza moderata a favore
Q6A	Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea nella prevenzione primaria delle patologie osteomuscolari?	Evidenza non disponibile	NA
Q6B	Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea nelle persone affette da patologie osteomuscolari?	Evidenza non disponibile	NA
Q7A	Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea nella prevenzione primaria di disabilità e fragilità nella popolazione anziana?	Evidenza non disponibile	NA
Q7B	Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea nelle persone anziane affette da disabilità e fragilità?	Lampropoulos, 2020	1 x evidenza moderata a favore
Q8	Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea nella prevenzione primaria delle patologie autoimmuni?	Evidenza non disponibile	NA
Q8B	Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea nelle persone affette da patologie autoimmuni?	Evidenza non disponibile	NA
Q9	Qual è l'efficacia della dieta Mediterranea nelle donne in gravidanza?	Evidenza non disponibile	NA

Due studi (Seconda, 2017 e Tzorovili, 2018) sono stati esclusi per limitazioni forti e Nerat 2016 per inapplicabilità.

GRUPPO B

Questo gruppo di studi di valutazione economica della DM, si differenziano dal GRUPPO A in quanto valutano i costi di tale dieta in funzione del livello di aderenza a questo stile di vita. Vengono utilizzati prevalentemente modelli statistici di regressione, con analisi basate principalmente su dati trasversali. Tuttavia, l'incertezza nei risultati è raramente affrontata, salvo alcuni casi in cui vengono attuate analisi deterministiche di sensibilità. Le popolazioni studiate comprendono sia adulti che bambini, i comparatori includono scenari di alta e bassa aderenza alla DM, nonché confronti con la dieta occidentale ('Western Diet'). La prospettiva adottata è prevalentemente quella societaria.

Sintesi narrativa e qualitativa delle evidenze

Dalla sintesi narrativa e qualitativa delle evidenze emerse dagli 11 studi analizzati (Albuquerque, 2017; Alves, 2022; Bouzas, 2023; Bracci, 2023; Fresan, 2019; Lopez, 2009; Pedroni, 2021; Rubini, 2022; Schröder, 2016; Schröder, 2006; Tong, 2018), si evidenzia che, da una prospettiva societaria, una maggiore adesione alla DM è associata a costi più elevati. Questo implica un onere finanziario per le famiglie, che dovrebbe essere considerato nelle raccomandazioni cliniche in modo da non penalizzare le fasce di popolazione economicamente più vulnerabili. Fattori demografici come età, sesso, livello di istruzione e luogo di residenza possono infatti influenzare ulteriormente i livelli di adesione e i relativi costi. Gli studi si basano principalmente su modelli di regressione lineare, con controlli per variabili chiave, offrendo analisi robuste ma che restano limitate nella loro applicabilità generale. Le differenze socio-culturali rappresentano, infatti, un ostacolo significativo alla generalizzazione dei risultati, rendendo parziale l'applicabilità di queste evidenze al contesto italiano. Come per il GRUPPO A, si sottolinea l'importanza di considerare le peculiarità socio-economiche e culturali nella valutazione degli effetti della DM.

Le tabelle sottostanti riportano le caratteristiche descrittive degli studi inclusi (Tabella 10.4) e l'Evidence Profile Table (NICE, 2024), che ne sintetizza i risultati in maniera da facilitarne la comparabilità (Tabella 10.5).

Tabella 10.4. Caratteristiche descrittive degli studi inclusi

Autore	Anno	Disegno di studio e tipi di valutazione economica	Paese	Orizzonte temporale max (mesi)	Popolazione	Numerosità del campione	Stato di salute	Prospettiva
Albuquerque	2017	Studio trasversale (survey) con modelli di regressione logistica binaria	Portogallo	0	Bambini (6-12 anni)	464	23,3% in sovrappeso; 7.3% obesa	Societaria
Alves	2022	Analisi dei costi trasversale	Portogallo	12	Popolazione generale randomizzata da registro nazionale portoghese	3.591	Apparentemente sana	Societaria
Bouzas	2023	Studio trasversale con modello di regressione	Spagna	24	Coorte PREDIMED	6.838	BMI tra 27 e 40 kg/m2	Societaria
Bracci	2023	Studio di intervento con analisi comparativa dei costi	Australia	NA	Popolazione generale	NA	Apparentemente sana	Societaria
Fresan	2019	Analisi comparativa dei costi trasversale	Spagna	48	Coorte SUN	18.429	Non specificato	Societaria
Lopez	2009	Studio trasversale e prospettico con modello di regressione	Spagna	72	Coorte spagnola	17.197 (baseline) e 11.195 per follow-up prospettico	Non specificato	Societaria

Autore	Anno	Disegno di studio e tipi di valutazione economica	Paese	Orizzonte temporale max (mesi)	Popolazione	Numerosità del campione	Stato di salute	Prospettiva
Pedroni	2021	Studio trasversale con modello di regressione	Belgio	0	Selezione randomizzata da Belgian National Food Consumption Survey 2014 (solo adulti)	1.158	Non specificato	Societaria
Rubini	2022	Studio prospettico osservazionale	Spagna	0	Popolazione di regione spagnola di basso reddito	2.833	Apparentemente sana	Societaria
Schröder	2016	Studio trasversale con modello di regressione	Spagna	2000	Bambini e giovani adulti	3.534	Apparentemente sana	Societaria
Schröder	2006	Studio trasversale	Spagna	12	Popolazione generale	3.162	Apparentemente sana	Societaria
Tong	2018	Studio trasversale con modello di regressione e analisi di mediazione	Regno Unito	0	Adulti	12.417	Apparentemente sana	Societaria

Tabella 10.5a. Evidence Profile Table

PICO: Popolazione = Adulti, Intervento = Alta aderenza alla DM, Controllo = Bassa aderenza alla DM, Outcome = Costi societari

Caratteristiche dello studio		Esiti		Risultati		Applicabilità	Limiti (Risultati NOS score)
Studio	**Popolazione**	**Esiti primari**	**Covariate considerate per l'aggiustamento**	**Risultati chiave**	**Dimensione degli effetti/intervalli di confidenza**		
Pedroni, 2021	Adulti di età compresa tra 18 e 64 anni (n = 1.158) secondo l'indagine nazionale belga sul consumo alimentare 2014-2015	Costo giornaliero della dieta (in USD e EUR)	Consumo energetico, età, sesso, livello di istruzione, regione di residenza	1. Una maggiore qualità della dieta è stata associata a costi di alimentazione più elevati. 3. Il costo medio giornaliero è aumentato di USD 0 ,10 (€ 0,09) per ogni incremento MDS 4. Il costo e la qualità della dieta erano più elevati tra gli adulti più anziani (35-64 anni), i lavoratori e coloro che avevano un livello di istruzione più elevato.	MDS: La differenza di costo tra i terziari più bassi e quelli più alti è stata di 0,49 dollari (0,43 euro), p < 0,001.	Parzialmente applicabile 1. Le differenze nei modelli alimentari e l' accessibilità dei prodotti alimentari influiscono sulla comparabilità dei costi 2. Lo studio si concentra sui costi senza considerare i risultati sanitari come QALYs.	Soddisfacente
Tong, 2018	12.417 adulti di età compresa tra i 30 e i 65 anni, reclutati nel Cambridgeshire, UK (coorte Fenland).	Associazione tra costo della dieta e aderenza alla DM	Età, sesso, IMC, attività fisica, fumo, sede del test, livello di istruzione, occupazione, reddito familiare, stato civile.	Un'elevata aderenza alla DM è associata a un costomarginalmente più elevato (0,20 sterline/giorno o 5,4%) rispetto ad una bassa aderenza. Fattori socioeconomici hanno	Differenza di costo di £ 0,20/giorno (95% CI £ 0,16, £ 0,24) tra i gruppi ad alta e bassa aderenza; Le variabili socioeconomiche	Parzialmente applicabile Dati specifici per il Regno Unito. Risultati come QALY non sono stati inclusi.	Soddisfacente

Caratteristiche dello studio		Esiti		Risultati		Applicabilità	Limiti (Risultati NOS score)
Studio	**Popolazione**	**Esiti primari**	**Covariate considerate per l'aggiustamento**	**Risultati chiave**	**Dimensione degli effetti/intervalli di confidenza**		
				spiegato circa il 20,7% della differenza di costo.	spiegate fino al 15,8% individualmente.		
Schröder, 2006	Uomini e donne spagnoli di età compresa tra i 25 e i 74 anni, esaminati nel 1999-2000 a Girona	Costo monetario dei modelli alimentari	Età, sesso, consumo di energia, attività fisica, fumo, consumo di alcol e livello di istruzione	Una maggiore aderenza alla DM e all'indice di alimentazione sana ha ridotto l'IMC e il rischio di obesità ma ha aumentato i costi	1. L' elevata aderenza al MDS ha portato ad un aumento di €1,2/giorno nei costi alimentari rispetto alla bassa aderenza (P < 0,001) 2. 2. Un aumento di 1 euro nei costi giornalieri delle diete è stato associato a 0,46 unità di variazione in MDS.	Parzialmente applicabile 1. Il contesto socioeconomico in Spagna differisce da quello di alcune parti del l'Italia, in particolare le regioni a basso reddito. 2. L'analisi dei costi non è corredata di QALY e di attualizzazione, limitando la piena comparabilità sanitario-economica.	Buono
Bouzas, 2023	6.838 anziani spagnoli (55-75 anni; 60-75 per le donne) con IMC 27-40 kg/m2 e che soddisfano almeno tre criteri della sindrome metabolica.	Associazione tra costo monetario della dieta e qualità della dieta (ad esempio, aderenza alla dieta mediterranea, indice infiammatorio alimentare).	Età, sesso, livello di istruzione.	Forte correlazione positiva tra costo della dieta e aderenza alla dieta mediterranea (p < 0,001): una maggiore qualità della dieta è stata associata a un costo alimentare più elevato per 1.000 kcal/giorno. Una maggiore aderenza alla DM) è correlata con costi dietetici più elevati.	Corretto OR per l' aderenza alla DM: T2 = 2,05 (1,75-2,40)T3 = 3,59 (3,07-4,18).	Parzialmente applicabile 1. Dati sui costi alimentari e ipotesi economiche basate sui prezzi spagnoli. 3. I risultati sono pertinenti ma non includono	Insoddisfacente (Escluso)

Caratteristiche dello studio		Esiti		Risultati		Applicabilità	Limiti (Risultati NOS score)
Studio	**Popolazione**	**Esiti primari**	**Covariate considerate per l'aggiustamento**	**Risultati chiave**	**Dimensione degli effetti/intervalli di confidenza**		
						gli obiettivi di qualità o l'analisi costi-benefici a lungo termine.	
Rubini, 2022	2.833 adulti di età compresa tra 25-79 anni provenienti da tre comuni in Estremadura, Spagna (Vegas Altas, La Siberia e La Serena)	Costo mensile della DM	Età, sesso, luogo di residenza, livello di istruzione	Una maggiore aderenza alla dieta mediterranea è stata associata a costi più elevati. Costo mensile medio: 203,63 euro (RDI: 154-265 euro). Elevata aderenza richiesta fino al 17% del reddito disponibile per i gruppi a basso reddito.	Correlazione positiva tra l'aderenza alla dieta mediterranea e i costi mensili ($p<0,05$): Costo mensile mediano per alta aderenza: € 203,63 (IQR: € 154-265) Costo della dieta per bassa aderenza = 153,56 € (costo mensile degli alimenti) Costo della dieta per media aderenza = 170,54€	Parzialmente applicabile 1. Le disparità di reddito e le differenze tra i sistemi sanitari limitano la trasferibilità totale. 2. Non vengono presi in considerazione i QALY o i risultati standardizzati, aspetto critico per le valutazioni italiane di efficacia dei costi.	Insoddisfacente (Escluso)
Alves, 2022	Campione rappresentativo di 3.591 partecipanti tra i 18 e i 79 anni in Portogallo.	Associazione tra l'aderenza alla DM e i costi della dieta.	Età, sesso, istruzione, reddito, apporto energetico (kcal/giorno) e regione geografica.	Maggiore aderenza alla DM associata a un costo giornaliero di alimentazione superiore del 21,2% (€ 0,59). Le famiglie a basso reddito hanno dovuto affrontare maggiori disparità di costo.	Elevata aderenza: € 3,37/giorno (CI: 3,30-3,43); Bassa aderenza: € 2,78/giorno (CI: 2,74-2,84).	Parzialmente applicabile 1. Popolazione e contesto comparabili parzialmente applicabili	Insoddisfacente (Escluso)

Tabella 10.5b – Evidence profile table

Popolazione = Bambini, Intervento = Alta aderenza alla DM; Comparatore = Bassa aderenza alla DM, Outcome = Costi societari

Caratteristiche dello studio		**Esiti**		**Risultati**		**Applicabilità**	**Limiti (Risultati NOS score)**
Studio	**Popolazione**	**Esiti primari**	**Covariate considerate per l'aggiustamento**	**Risultati chiave**	**Dimensione degli effetti/intervalli di confidenza**		
Albuquerque, 2017	464 bambini di età compresa tra 6 e 12 anni che frequentano scuole elementari pubbliche in Portogallo	Associazione tra costo della dieta e rispetto della DM	Sesso, età, livello di istruzione dei genitori e aderenza alla DM	Una maggiore aderenza alla DM è associata ad un costo più elevato della dieta	OR per alta aderenza alla DM vs. bassa aderenza: 5,70 (IC 95%: 1,53-21,33, p = 0,001) per TDC; 2,83 (IC 95%: 0,89-8,96, p = 0,018) per il TDEC	Parzialmente applicabile 1. I dati sui costi riflettono i prezzi portoghesi	soddisfacente

Schröder, 2016	Campione nazionale rappresentativo di 3534 bambini e giovani tra i 2 e i 24 anni.	Rapporto tra costo giornaliero monetario della dieta (€/giorno e €/1000kcal/giorno), qualità della dieta e stato socioeconomico parentale.	Sesso, età, regione, dimensione della comunità, istruzione materna, energia sopra- e sotto-segnalazione.	1. Una maggiore aderenza alla DM è stata associata a costi giornalieri più elevati (€/giorno e €/1000kcal/giorno). 2. Le famiglie con uno status socioeconomico più elevato avevano una migliore qualità della dieta, ma anche costi più elevati. 3. Il costo giornaliero della dieta si è stabilizzato oltre un punteggio KIDMED di 8.	1. La qualità della dieta era di €0,71/giorno e €0,28/1000kcal/giorno più costosa per l'aderenza alla DM (punteggio KIDMED > 7) rispetto a quella bassa (punteggio KIDMED 0-3).	Parzialmente applicabile 1. I dati sui prezzi dei prodotti alimentari e le condizioni economiche sono obsoleti e non specifici per l'Italia. 2. I risultati (indice KIDMED) sono rilevanti per la qualità della dieta ma non si allineano con le misure sanitarie ed economiche come QALY.	buono

Tabella 10.5c - Evidence profile table

Popolazione = Adulti, Intervento = DM, Comparatore = Dieta occidentale, Outcome = Costi societari

Caratteristiche dello studio		**Esiti**		**Risultati**		**Applicabilità**	**Limiti (Risultati NOS score)**
Studio	**Popolazione**	**Covariate considerate per l'aggiustamento**	**Risultati chiave**	**Dimensione degli effetti/intervalli di confidenza**	**Covariate considerate per l'aggiustamento**		
Fresan, 2019	18.429 laureati in università spagnole.	Costo monetario dei modelli alimentari.	Età, sesso e apporto energetico totale.	1. La dieta occidentale è stata la più conveniente (€ 5,87/giorno per il quartile di aderenza più alto). 2. La DM è stata la più costosa (7,52 euro/giorno per il quartile di aderenza più alto).	1. Dieta occidentale: 5,87 euro/giorno (IC al 95% 5,82-5,93). 2. DM: 7,52 euro/giorno (IC al 95% 7,47-7,56). Delta: differenza giornaliera di 1,65 €	Parzialmente applicabile 1. Costi e risultati non hanno un contesto specifico per l'Italia. 2. La popolazione studiata non è pienamente rappresentativa della popolazione italiana.	soddisfacente
Bracci, 2023	Famiglie australiane simulate	Adeguatezza nutrizionale di tre modelli di paniere alimentare (AGHE, DM, dieta occidentale).	Età, sesso, composizione della famiglia e reddito	Il paniere di alimenti della DM era adeguato dal punto di vista nutrizionale e competitivo in termini di costi	Costo settimanale: DM : da AUD $78 a $285 per le famiglie. AGHE: da 75 a 315 dollari australiani	Parzialmente applicabile: 1. La DM si allinea concettualmente ma manca di prospettive specifiche di costo e demografiche italiane.	Insoddisfacente (Escluso)

				rispetto al modello AGHE.	per le famiglie. Dieta occidentale: AUD $ 80 a $ 313 per famiglie. La DM era generalmente più economica della dieta AGHE e occidentale per la maggior parte delle famiglie. Spesa iniziale: DM: AUD $220 a $467. AGHE: da 204 dollari australiani a 481 dollari. Dieta occidentale: AUD $217 a $504. La DM ha richiesto il minimo di spesa iniziale per la maggior parte delle famiglie, ad eccezione degli adulti non sposati.	2. La mancanza di considerazione dei risultati correlati alla salute, come i QALY, limita la sua rilevanza per le valutazioni economiche della salute in Italia.	
Lopez, 2009	17.197 laureati spagnoli (età media 38,6	Associazione tra il costo dei prodotti alimentari e	Età, sesso, apporto energetico totale, attività	La DM è più costosa di quella occidentale; Costi	Differenza di costo della DM: +€	Parzialmente applicabile	Insoddisfacente (Escluso)

	anni, 60% donne) per la valutazione di base e 11.195 partecipanti per le analisi longitudinali.	l'aderenza ai modelli alimentari mediterranei e occidentali.	fisica, stato di fumatore, spuntino, assunzione di alcol, tempo sedentario, stato civile, anni di istruzione, occupazione, BMI di base e punteggi per modelli mediterranei e occidentali.	alimentari più elevati sono stati associati con maggiori probabilità di aumento di peso nel follow-up.	0,71/1000 kcal (IC 95%: €0,67-€0,74)	1. La prospettiva di costo non è allineata al contesto italiano; 2. popolazione e sistema hanno una comparabilità limitata.	

Posizionamento delle evidenze nelle raccomandazioni cliniche

Al fine di utilizzare tali elementi a supporto dell'Evidence to Decision (EtD) Framework (Tabella 10.6) e, nello specifico, in riferimento alla sezione *'Risorse richieste – quesito Quanto sono ingenti le risorse richieste?'*, sono stati considerati solo gli studi 'applicabili' o 'parzialmente applicabili', e con score di qualità 'soddisfacente' o 'buona'.

In generale, si evince che l'adesione alla DM può comportare un costo aggiuntivo per le famiglie e dunque l'onere finanziario per le famiglie deve essere considerato.

Tabella 10.6a – Posizionamento delle evidenze nelle raccomandazioni cliniche

Popolazione = Adulti, Intervento = Alta aderenza alla DM, Comparatore = Bassa aderenza alla DM, Outcome = Costi societari

Studio	**UTILIZZO DI RISORSE:** **Può supportare altre PICO con stessa popolazione?**
Alves, 2022	Escluso
Bouzas, 2023	Escluso
Pedroni, 2021	L'onere finanziario per le famiglie deve essere considerato
Rubini 2022	Escluso
Schröder, 2006	L'onere finanziario per le famiglie deve essere considerato
Tong, 2018	L’onere finanziario per le famiglie deve essere considerato

Tabella 10.6b – Posizionamento delle evidenze nelle raccomandazioni cliniche

Popolazione = Bambini, Intervento = Alta aderenza alla DM; Comparatore = Bassa aderenza alla DM, Outcome = Costi societari

Studio	**UTILIZZO DI RISORSE:** **Può supportare altre PICO con stessa popolazione?**
Albuquerque, 2017	L'onere finanziario per le famiglie deve essere considerato
Schröder, 2016	L'onere finanziario per le famiglie deve essere considerato

Tabella 10.6c – Posizionamento delle evidenze nelle raccomandazioni cliniche

Popolazione = Adulti, Intervento = DM, Comparatore = Dieta occidentale, Outcome = Costi societari

Studio	**UTILIZZO DI RISORSE:** **Può supportare altre PICO con stessa popolazione?**
Fresan, 2019	L’onere finanziario per le famiglie deve essere considerato
Bracci, 2023	Escluso
Lopez, 2009	Escluso

Studi sull’impatto della DM sulle risorse ambientali

Sono stati individuati 38 studi (Batlle-Bayer, 2019; Baudry, 2023; Belgacem, 2021; Blackstone, 2018; Blas, 2019; Bordoni, 2023; Cambeses-Franco, 2022; Castaldi, 2022; Castañé, 2017; Chapa, 2020; Dixon, 2023; Farchi, 2017; Filippin, 2023; Fresán, 2018; Fresán, 2019; García, 2023; Germani, 2014; González-García, 2020; Grasso, 2020; Grosso, 2020; Gualtieri, 2023; Jennings, 2023; Kemaloglu, 2023; Kürklü, 2024; Maritano, 2024; Naja, 2018; Naja, 2022; Paris, 2022; Rosi, 2020; Sáez-Almendros, 2013; Seconda, 2017; Tepper, 2022; Tucci, 2022; Ulaszewska, 2017; Vanham, 2014; Vanham, 2016; Vanham, 2021; Vinci, 2022) concernenti l’impatto della DM sulle risorse ambientali, che utilizza una combinazione di approcci metodologici che includono studi trasversali (cross-sectional), studi di coorte, modelli di simulazione e Randomized Controlled Trials (RCTs). A questi viene applicata l'Analisi del Ciclo di Vita (Life Cycle Assessments, LCA), un metodo integrato per stimare l'impatto ambientale lungo l'intera filiera alimentare.

Gli esiti principali riguardano una vasta gamma di aspetti ambientali, tra cui le emissioni di CO2, il potenziale di riscaldamento globale (Global Warming Potential, GWP), le emissioni di gas a effetto serra (Green House Gasses, GHG), il particolato (PM), l'uso del suolo (Land Use, LU), il consumo idrico (Water Use, WU), l'impatto sulla biodiversità, il fenomeno dell'eutrofizzazione e il consumo di energia. Questi parametri consentono di valutare in dettaglio il peso della DM su risorse essenziali e sui processi ecologici.

L'analisi considera l'incertezza nei risultati attraverso due approcci distinti: l'analisi deterministica, che valuta l'effetto di variazioni nei parametri sui risultati finali, e l'analisi probabilistica, che utilizza distribuzioni di probabilità.

Sintesi narrativa e qualitativa delle evidenze

Gli studi che analizzano la DM confermano il suo potenziale di riduzione dell’impatto ambientale, associandola ad una significativa diminuzione delle emissioni di gas serra (GHG e CO_2), dell’uso del suolo e del consumo di acqua (Baudry, 2023; Batlle-Bayer, 2019; Belgacem, 2021; Blackstone, 2018; Blas, 2019; Bordoni, 2023; Cambeses-Franco, 2022; Castaldi, 2022; Dixon, 2023; Farchi,2017; Filippin, 2023; Fresán, 2018; Fresán, 2019; García, 2023; Germani, 2014; González-

García, 2020; Grosso, 2020; Gualtieri, 2023; Jennings, 2023; Kemaloglu, 2023; Kürklü, 2024; Maritano, 2024; Naja, 2022; Sáez-Almendros, 2013; Tepper, 2022; Ulaszewska, 2017; Vanham, 2014.. Questa relazione emerge chiaramente in diversi contesti, evidenziando come la DM si posizioni come un modello alimentare sostenibile rispetto ad alternative caratterizzate da un maggiore consumo di risorse naturali e impatti ecologici più severi.

Molti di questi studi si rivolgono alla metodologia LCA o affini con confini di sistema definiti, tracciando l'impatto ambientale lungo le fasi di produzione agricola, distribuzione e consumo.

Un ulteriore aspetto rilevante è rappresentato dai punteggi di sostenibilità, come il MEDAS (Mediterranean Diet Adherence Screener), lo SHED Index (Sustainable HEalthy Diets Index) e lo SHEBS (Sustainable Healthy Eating Behavioral Scale), che dimostrano una correlazione positiva tra l'adesione alla dieta mediterranea e la sostenibilità ambientale (Frèsan, 2018; Gualtieri, 2023; Grosso, 2020; Kürklü, 2024; Naja, 2018; Tepper, 2022; Ulaszewska, 2017). Tali punteggi riflettono il miglioramento delle abitudini alimentari sia in termini di qualità nutrizionale che di riduzione dell'impatto ecologico.

Le tabelle sottostanti riportano le caratteristiche descrittive degli studi inclusi (Tabella 10.7) e l'Evidence Profile Table riadattato per la dimensione di sostenibilità ambientale (NICE, 2024), che ne sintetizza i risultati in maniera da facilitarne la comparabilità (Tabella 10.8). Come mostrato in Tabella 10.7, i risultati presentano alcuni limiti in termini di applicabilità globale. Gran parte degli studi si basa su abitudini alimentari regionali, con dati auto-riferiti che introducono potenziali bias e disegni trasversali che limitano l'inferenza causale. Nonostante ciò, il corpo di evidenze rimane solido, soprattutto in contesti europei come Francia, Italia e Spagna, dove la DM si distingue per una combinazione di elevata qualità nutrizionale, riduzione dell'impatto ambientale e buon rapporto costo-efficacia.

Tabella 10.7. Caratteristiche descrittive degli studi inclusi

Autore	Anno	Disegno di studio e tipi di valutazione di sostenibilità	Paese	Popolazione	Numerosità del campione
Batlle-Bayer	2019	LCA	Spagna	Popolazione generale	NA
Baudry	2023	Studio osservazionale di coorte con LCA	Francia	Popolazione generale	29210
Belgacem	2021	Analisi composizionale dei modelli alimentari e delle impronte ambientali dei gruppi alimentari corrispondenti attraverso dati secondari	NA	NA	NA
Blackstone	2018	Studio di modellizzazione con LCA	USA	NA	NA
Blas	2019	LCA di WF	Spagna	Famiglie	8000 famiglie
Bordoni	2023	LCA di WF	Italia	Non riportato	Non riportato
Cambeses-Franco	2022	LCA di CF, WF	Spagna	NA	NA
Castaldi	2022	LCA di GHG	EU28	Popolazione generale	NA
Castañé	2017	LCA	Spagna	Popolazione generale	NA
Chapa	2020	LCA	USA	NA	NA
Dixon	2023	LCA	USA e Canada	NA	NA
Farchi	2017	LCA	Italia	Popolazione generale	32.689.645
Filippin	2023	Studio di modellizzazione LCA (modello: ReCiPe 2016)	Italia	NA	NA
Fresán	2018	Analisi trasversale per LCA e analisi statistiche	Spagna	Coorte SUN	20.363
Fresán	2019	LCAs precedenti per gruppi alimentari con creazione di un indice composito (LU+WU+Consumo energetico+GHG classificati da 4 a 16 con 4 come minore impatto ambientale + indice composito calcolando anche il costo monetario)	Spagna	Coorte SUN	18.429
García	2023	Analisi trasversale per LCA e analisi statistiche	Spagna	Derivante da RCT	6.646
Germani	2014	LCA (WF e CF) con analisi comparativa dell'impatto ambientale	Italia	Popolazione generale	NA

Autore	Anno	Disegno di studio e tipi di valutazione di sostenibilità	Paese	Popolazione	Numerosità del campione
González-García	2020	LCA	Spagna	NA	NA
Grasso	2020	RCT con LCA	Olanda, Regno Unito, Germania, Spagna	Adulti obesi con sintomi depressivi	744
Grosso	2020	LCA da analisi trasversale	Italia	Selezione randomizzata dai registri dei medici di base	2.044
Gualtieri	2023	Studio trasversale (survey)	Italia	Popolazione generale	3353
Jennings	2023	Studio osservazionale (trasversale) con LCA	USA	Popolazione generale	NA
Kemaloglu	2023	Studio trasversale	Turchia	Popolazione generale	NA
Kürklü	2024	Studio trasversale	Turchia	Accademici dell'università turca	153
Maritano	2024	Studio osservazionale di coorte	Italia	Bambini	1909
Naja	2018	Studio osservazionale (trasversale) con LCA	Libano	Popolazione generale	337
Naja	2022	Studio osservazionale (trasversale) con LCA	Emirati Arabi Uniti	Donne adulte	482
Paris	2022	LCA avanzata	Germany	NA	NA
Rosi	2020	Studio osservazionale (trasversale) con WF e EF	Italia	Bambini 8-10 anni	172
Sáez-Almendros	2013	LCA	Spagna	Popolazione generale	NA
Seconda	2017	Studio trasversale	Francia	Coorte NutriNet-Santé	22.866
Tepper	2022	Studio osservazionale (trasversale) con LCA	Israele	Popolazione generale 20-66 anni	525
Tucci	2022	Analisi comparativa di impatto ambientale	Italia	NA	NA
Ulaszewska	2017	LCA con approccio della clessidra ambientale	NA	NA	NA
Vanham	2016	LCA di WF	Italia	Popolazione generale	27.827.127
Vanham	2021	LCA di WF	Italia	Popolazione generale	Non riportato

Autore	Anno	Disegno di studio e tipi di valutazione di sostenibilità	Paese	Popolazione	Numerosità del campione
Vanham	2014	LCA di WF	Italia	Popolazione generale	1.370.000
Vinci	2022	LCA considerando l'approccio LCT (Life Cycle Thinking - che incorpora aspetti socioeconomici)	Italia	NA	NA

Tabella 10.8. Evidence profile table (*tradotta e riadattata da NICE Guidelines for Economic evaluations).*

Comparatore: bassa aderenza alla DM (n=9)

Studio	Tipo di valutazione ambientale	Fasi del ciclo di vita (system boundaries)	Risultati dell'intervento vs comparatore			Applicabilità	Limitazioni	Dichiarazione finale: La DM è più sostenibile del comparatore?
			Risultati ambientali incrementali	Punteggi/rapportidi sostenibilità	Incertezza			
Baudry, 2023	LCA	Estrazione di materie prime; lavorazione dei materiali; produzione.	LU: - 35%; GHG: - 40%; Domanda di energia: -17%	Qualità nutrizionale: +22% (DQI); Costo monetario: +15%; Esposizione ai pesticidi: più elevata nei quintili ad alta aderenza	Analisi di sensibilità eseguita; robustezza testata con il punteggio della DM alternativa	**Parzialmente applicabile** (1) Necessario adattamento ai sistemi di produzione alimentare italiani e alle differenze regionali di alimentazione	**Limitazioni minori** (1) Campione limitato alla popolazione francese; (2) studio basato su autodichiarazioni	**SI**
Fresán, 2018	LU, WU, GHG, associati alla produzione e alla trasformazione degli alimenti.	Estrazione di materie prime; lavorazione dei materiali; produzione	LU: 0,71 m 2/giorno; WU: 58,88 l/giorno; energia: 0,86 MJ/giorno; GHG: 0,73 kg CO2e/giorno	Il punteggio di sostenibilità è aumentato con l'adesione alla DM (la categoria più alta ha ottenuto 0,24 punti in più rispetto al comparatore).	Analisi di sensibilità eseguita, che mostra associazioni significative ma con limitazioni riconosciute nelle fonti di	**Parzialmente applicabile** (1) Necessario adattamento al contesto italiano	**Limitazioni potenzialmente gravi** (1) Dati obsoleti e di paesi differenti (2) System boundaries limitati	**SI**

Studio	Tipo di valutazione ambientale	Fasi del ciclo di vita (system boundaries)	Risultati dell'intervento vs comparatore			Applicabilità	Limitazioni	Dichiarazione finale: La DM è più sostenibile del comparatore?
			Risultati ambientali incrementali	Punteggi/rapportidi sostenibilità	Incertezza			
					dati e variabilità.			
García, 2023	LCA di CO2, basata su banca dati europea.	Produzione agricola; lavorazione dei materiali; Cottura, stoccaggio e imballaggio (escluso il trasporto).	CO2: (kg/giorno): Q1 = 2,01, Q2 = 2,02-2,34 Q3 = 2,35-2,79, Q4 = 2,80.	Odds Ratio per le emissioni di CO2: Q2 (OR = 0,87), Q3 (OR = 0,69), Q4 (OR = 0,48) rispetto a Q1.	Nessuna analisi di sensibilità eseguita.	**Parzialmente applicabile** Necessario adattamento al contesto italiano	**Limitazioni potenzialmente gravi** (1) studio trasversale non permette analisi temporale (2) risultati non generalizzabili alle popolazioni più giovani.	**SI**
Gualtieri, 2023	LCA di CO2 e WF, e analisi dei costi alimentari.	Non specificato, incentrato sugli impatti del consumo di prodotti alimentari.	Riduzione di CO2 di 21,0 [10,0-32,0] eq/settimana; di WU: 27,296.7 [13,640.6-46,965.8] l/settimana.	Il punteggio MEDAS è più alto per i consumatori di prodotti biologici (mediana 8,0) e collegato ad una riduzione delle emissioni di CO2.	Nessuna analisi di sensibilità eseguita.	**Applicabile**	**Limitazioni potenzialmente gravi** (1) Dati auto-dichiarati; (2) periodo di indagine breve; (3) sovra-rappresentazione del sesso femminile intervistate (76%); (4) Boundaries non specificati;	**SI**
Kürklü, 2024	LCA	Distribuzione e trasporto; fase di utilizzo; fine vita	Ogni aumento di 1 punto nel punteggio MEDAS è associato con: 1. 1 punto di	1. Punteggio SHEBS: 4,6 0,65 per alta aderenza vs. 3,9 0,62 per bassa aderenza	Nessuna analisi di sensibilità eseguita	**Parzialmente applicabile** (1) Necessario adattamento al contesto italiano	**Limitazioni potenzialmente gravi** (1) Periodo limitato	**SI**

Studio	Tipo di valutazione ambientale	Fasi del ciclo di vita (system boundaries)	Risultati dell'intervento vs comparatore			Applicabilità	Limitazioni	Dichiarazione finale: La DM è più sostenibile del comparatore?
			Risultati ambientali incrementali	Punteggi/rapportidi sostenibilità	Incertezza			
			aumento nel punteggio SHEBS 2. 0,15 kg eq diminuzione CO per kg di cibo 3. 0,001 m 3/anno riduzione di WU	2. Impronta di CO2 : 2,7 1,71 kg CO eq per alta aderenza vs. 3,8 2,26 per bassa aderenza 3. WF: 707,38 316,56 m 3/anno per alta aderenza vs. 1028,1 521,4 per bassa aderenza		(2) Livelli di istruzione elevati del campione limitano la generalizzabilità.	(2) dimensioni ridotte del campione (3) dati provenienti da registri di consumo alimentare giornalieri (4) dati limitati a una provincia (Antalya, Turchia).	
Maritano, 2024	LCA di LU e CO2 nei prodotti alimentari nelle diete dei bambini.	Produzione, distribuzione e consumo.	GHGE quartile 4 vs. 2: OR per OW/OB = 1,30 (IC 95%: 0,96-1,77); Quartile LU 4 vs. 2: OR per OW/OB = 1,30 (IC 95%: 0,96-1,76).	DM: range 0-8, con elevata aderenza associata ad un aumento Z-score (0,11; Indice di gradimento al 95%: 0,01-0,21).	Analisi di sensibilità eseguita, corretta per le misure di risultato da 2 anni prima delle valutazioni della dieta per conto del nesso di causalità inversa.	**Applicabile**	**Limitazioni potenzialmente gravi** (1) errore nelle valutazioni alimentari (tramite QFP) (2) assenza di convalida dei i richiami 24 ore su 24 (3) natura retrospettiva con possibilità di causalità inversa	**SI**
Naja, 2022	LCA per WU, energia e GHG	Estrazione di materie prime; lavorazione dei materiali; produzione; distribuzione.	Diminuzione del consumo di acqua: 540,57 L/giorno; Riduzione delle emissioni di gas	Il punteggio della DM composita (c-MED) variava da 0 a 6, con i punteggi più bassi che rappresentavano aderenza inferiore.	Nessuna analisi di sensibilità eseguita .	**Non applicabile** Le condizioni ambientali e le abitudini alimentari specifiche degli EAU differiscono	NA	**Escluso per non-applicabilità**

Studio	Tipo di valutazione ambientale	Fasi del ciclo di vita (system boundaries)	Risultati dell'intervento vs comparatore			Applicabilità	Limitazioni	Dichiarazione finale: La DM è più sostenibile del comparatore?
			Risultati ambientali incrementali	Punteggi/rapportidi sostenibilità	Incertezza			
			a effetto serra: 0,94 kg CO2 eq/giorno .			significativamente dall'Italia.		
Rosi, 2020	CO2 eq/giorno e impronta ecologica (m 2/giorno)	Fase di utilizzo con dati ambientali adeguati ai metodi di preparazione degli alimenti	Impronta totale di CO2 - inverno: 2331 650 g CO2 eq/giorno; - Primavera: 2207 695 g di CO2 eq/giorno; Impronta ecologica: inverno: 14,9 3,8 m 2/giorno; Primavera: 13,8 4,4 m 2/giorno	Non sono stati forniti punteggi o rapporti espliciti. Tuttavia, l'aderenza alla dieta mediterranea è stata valutata (basso: 0-3, medio: 4-5, alto: 6-9).	Nessuna analisi di sensibilità eseguita .	**Applicabile**	**Limitazioni gravi** (1) Dimensione del campione limitata, localizzata in un'area geografica ristretta; (2) affidamento su diari alimentari auto-dichiarati (3) dati ambientali incompleti.	**Escluso per limitazioni gravi**
Tepper, 2022	LCA di modelli alimentari per WU e GHG.	Lavorazione dei materiali, distribuzione e trasporto, utilizzo.	Elevata aderenza al MED: LU = 4,07 - 2,63 m 2, emissioni di GHG = 2,32 0,9 kg di CO2,	Non presenti	Analisi di sensibilità effettuata, mostrando risultati robusti.	**Parzialmente applicabile** (1) Limitazioni relative alla rappresentatività della popolazione, prospettive economiche e misure dei risultati sanitari non Italiani	**Limitazioni minori** (1) mancanza di dati per alcuni prodotti alimentari (ad esempio, pesce) (2) limitata generalizzabilità dovuta a alto livello di istruzione del campione	**SI**

Studio	Tipo di valutazione ambientale	Fasi del ciclo di vita (system boundaries)	Risultati dell'intervento vs comparatore			Applicabilità	Limitazioni	Dichiarazione finale: La DM è più sostenibile del comparatore?
			Risultati ambientali incrementali	Punteggi/rapportidi sostenibilità	Incertezza			
			WU = 560 281 l; Bassa aderenza: LU= 6,6 - 4,3 m 2; emissioni di GHG = 3,21 1,32 kg di CO2; WU = 360 203 l.					

Comparatore: dieta vegana (n=3)

Studio	Tipo di valutazione ambientale	Fasi del ciclo di vita (confini del sistema)	Risultati ambientali del l'intervento e del comparatore			Applicabilità	Limitazioni	Dichiarazione finale
			Indicatori ambientali	Punteggi/rapporti di sostenibilità	Incertezza			
Castañé 2017,	LCA per GWP e impatti	Estrazione di materie prime; lavorazione dei	GWP: MD = 20 kg CO2eq/settimana, VD	1. GWP della DM è il doppio rispetto a VD.	Nessuna analisi di	**Parzialmente applicabile**	**Limitazioni potenzialmente gravi**	**NO**. La dieta vegana è più sostenibile grazie

	regionali sulla biodiversità	materiali; produzione; distribuzione e trasporto; utilizzo.	= 13 kg CO2eq/settimana. Impatto biodiversità dovuto al l'uso del suolo: MD = ~2,2 10 specie perse/settimana (LUO), ~1,5 10 specie perse/settimana (LUT); VD = ~6,1 10 specie perse/settimana (LUO), ~5,9 10 specie perse/settimana (LUT).	2. LU della DM è triplo rispetto a quello della VD. 3. L'RBI della DM è circa triplo rispetto a quello della VD.	sensibilità eseguita.	(1) Dati locali della Catalogna (2) I risultati si basano su ipotesi relative al trasporto internazionale di prodotti alimentari, che potrebbero non rappresentare pienamente la logistica italiana.	(1) La biodiversità dei pesci non è valutata in termini di impatti ambientali. (2) Risultati basati su raccomandazioni dietetiche piuttosto che sul consumo effettivo, limitando la generalizzabilità.	a un GWP e a un RBI inferiori e a un punteggio di qualità nutrizionale superiore.
Filippin, 2023	LCA tramite modello ReCiPe 2016	Estrazione di materie prime; trasformazione dei materiali; fabbricazione, distribuzione e trasporto; fase d'uso; fine vita.	-43.88% impatto ambientale della dieta vegana rispetto alla DM.	Non presenti	Nessuna analisi di sensibilità eseguita.	**Applicabile**	**Limitazioni minori** (1) Si è fatto affidamento su basi di dati globali standard per l'LCA, che potrebbero non cogliere la specificità regionale. (2) Escluse alcune fasi del ciclo di vita.	**NO.** La dieta mediterranea è meno sostenibile della dieta vegana.
Paris, 2022	LCA con pool di indicatori ambientali, di salute umana e benessere degli animali.	Produzione agricola; trasporto di materie prime, trasformazione, imballaggio, distribuzione, commercio al	CO2: -20% a -50% riduzione della DM e della VD; Consumo d'acqua: +28% in MD, +80% in VD	Non presente	Analisi di sensibilità eseguita con simulazioni Monte Carlo	**Parzialmente applicabile** (1) Da riadattare al contesto italiano	**Limitazioni potenzialmente gravi** (1) Esclusione degli impatti dei pesticidi dal l'LCA;	**SI**

		dettaglio, consumo.					(2) Dati regionali limitati al NRW, Germania	

Comparatore: dieta italiana (n=3)

Studio	**Tipo di valutazione ambientale**	**Fasi del ciclo di vita (confini del sistema)**	**Risultati ambientali del l'intervento e del comparatore**			**Applicabilità**	**Limitazioni**	**Dichiarazione finale**
			Risultati ambientali incrementali	**Punteggi/rapporti di sostenibilità**	**Incertezza**			
Germani, 2014	Impronta CO2, ecologica e WF	Estrazione di materie prime; lavorazione dei materiali; distribuzione e trasporto.	MD riduce gli indici di impatto ambientale rispetto alla dieta attuale: CO2 -50%; Impronta ecologica; -60%; WF -40%	Non presenti	Nessuna analisi di sensibilità eseguita.	**Applicabile**	**Limiti potenzialmente gravi** (1) Mancanza di considerazione per gli impatti ambientali legati alla cottura degli alimenti. (2) Dati obsoleti (2005-2006) (3) Incertezza non valutata)	**SI**
Tucci, 2022	Impronta CO2 e WF	Estrazione, produzione, distribuzione, trasporto e fine vita.	EAT-IT: Impronta CO2 = 2,82 1,07 kg di CO2/giorno; WF = 4189 533 l/giorno.	Non presenti	Nessuna analisi di sensibilità eseguita	**Applicabile**	**Limitazioni minori** (1) Base di dati incompleta per WF (2) Incertezza non valutata	**SI**

Vinci, 2022	LCA con LCT (Life cycle thinking approach che incorpora considerazioni socioeconomiche)	Estrazione di materie prime; lavorazione dei materiali; produzione; distribuzione e trasporto; fase di utilizzo.	Nel modello di dieta Italiana, gli impatti dell'utilizzo dell'energia sono stati +133% più elevati sull'ambiente, +100% sulla salute umana, +59% sui fattori economici rispetto al MD.	Impronta di carbonio dieta italiana: 6,54 10 1 kg di CO2 eq (+142% rispetto al MD a 2,7 10 1 kg di CO2 eq).	Nessuna analisi di sensibilità eseguita	**Applicabile**	**Limitazioni minori** (1) Mancanza di informazioni specifiche sul periodo raccolta dati (2) Incertezza non valutata	**SI**

Comparatore: dieta occidentale (n=5)

Studio	**Tipo di valutazione ambientale**	**Fasi del ciclo di vita (confini del sistema)**	**Risultati ambientali del l'intervento e del comparatore**			**Applicabilità**	**Limitazioni**	**Dichiarazione finale**
			Risultati ambientali incrementali	**Punteggi/rapporti di sostenibilità**	**Incertezza**			
Belgacem, 2021	Valutazione quantitativa del l'impronta ambientale mediante dati di meta-analisi.	Estrazione di materie prime; lavorazione dei materiali; produzione; distribuzione e trasporto; fine vita.	Transizione alla dieta mediterranea: risparmio LU: 10-18 m 2/persona/giorno; Risparmio WU: 100-240 L/persona/giorno; Riduzione dei GHG: 3-4 kg di CO/persona/giorno; Riduzione dell'eutrofizzazione: 16-20 g PO eq/persona/giorno.	Non riportati	Nessuna analisi di sensibilità eseguita.	**Parzialmente applicabile** (1) Abitudini alimentari mediterranee simili ma aderenza variabile; (2) I dati ambientali potrebbero non rappresentare pienamente le pratiche agricole specifiche dell'Italia.	**Limitazioni potenzialmente gravi** (1) Fonti dati non comprensive (2) Scenari alimentari generalizzati	**SI**

Dixon, 2023	Stima dell'impronta kg CO2-eq	Lavorazione dei materiali; distribuzione e trasporto.	La dieta vegana ha avuto il minor impatto a 1,63 kg CO2-eq/giorno, mentre quella standard americana è variata da 2,63-8,14 kg CO2-eq/giorno.	Non riportati	Nessuna analisi di sensibilità eseguita.	**Parzialmente applicabile.** (2) L'esclusione dei dati locali specifici per il ciclo di vita degli alimenti in Italia riduce la loro applicabilità diretta.	**Limitazioni minori** (2) Analisi effettuata su piani alimentari giornalieri	**SI**
Fresán, 2019	Analisi LU, WU, energia ed emissioni GHG.	Estrazione di materie prime; lavorazione dei materiali; produzione.	Environmental Footprint Index: MeD - 9.1, pVD - 8.82, WDP - 10.8	Indice generale di dieta sostenibile: MeD - 6,7, pVD - 6,4, WDP - 4,9	Analisi di sensibilità eseguita con risultati coerenti	**Parzialmente applicabile** (1) Somiglianza nei modelli alimentari mediterranei, sebbene l'accessibilità possa differire; (2) Differenze sociodemografiche tra la Spagna e l'Italia.	**Limitazioni minori** (1) Informazioni alimentari provenienti da autodichiarazioni (2) Coorte limitata ai laureati, riducendo la generalizzabilità.	**SI**
Naja, 2018	LCA	Estrazione di materie prime; lavorazione dei materiali; produzione; distribuzione e trasporto	Consumo di acqua: 540,57 L/giorno; Emissioni di gas a effetto serra: 0,94 kg CO2 eq/giorno	Non riportati	Nessuna analisi di sensibilità eseguita	**Parzialmente applicabile** (1) Da riadattare al contesto Italiano	**Limitazioni potenzialmente gravi** (1) progettazione trasversale che limita la causalità; 2) Dati vecchi (2009-2010)	**SI**
Sáez-Almendros, 2013	LCA incentrata sulle emissioni GHG, LU, consumo	Produzione; trasformazione e confezionamento agricoli; trasporto e vendita al dettaglio.	Emissioni GHG: riduzione del 72% delle emissioni di CDM; LU: PCM si riduce del 58%;	Non riportati	Analisi di sensibilità menzionata per l'incertezza dei dati	**Parzialmente applicabile** (1) Da riadattare al contesto italiano	**Limitazioni minori** (1) Dati non recenti; (2) Rappresentazione limitata di alcuni gruppi alimentari (ad esempio, oli vegetali	**SI**

	energetico e consumo idrico.		Consumo energetico: riduzione del 52% del MDP; Consumo di acqua: MDP ridotto del 33%.		provenienti da bilanci alimentari e fonti LCA		e grassi animali raggruppati).	

Comparatore: dieta Statunitense (n=3)

Studio	**Tipo di valutazione ambientale**	**Fasi del ciclo di vita (confini del sistema)**	**Risultati ambientali del l'intervento e del comparatore**			**Applicabilità**	**Limitazioni**	**Dichiarazione finale**
			Indicatori ambientali	**Punteggi/rapporti di sostenibilità**	**Incertezza**			
Chapa, 2020	GWP, acidificazione terrestre ed eutrofizzazione delle acque dolci	Estrazione di materie prime; lavorazione dei materiali; produzione; fine vita.	Dieta vegetariana GWP = 3,88 kg di CO2 eq. ; Dieta US GWP = 6,10 kg di CO2 eq. ; Dieta mediterranea GWP = 6,26 kg di CO2 eq.	PRG basato su NRF9.3 per DV = 0,239; DM = 0,385; Dieta USA = 0,555 kg di CO2 eq./NRF9.3	Analisi di sensibilità eseguita con variabilità riscontrata nei risultati in base alle scelte alimentari all'interno dei modelli dietetici.	**Parzialmente applicabile**: (1) variabilità nei sistemi di produzione alimentare e impatti ambientali tra gli USA e l'Italia; (2) Diverse norme alimentari e composizione alimentare nelle diete mediterranee in Italia.	**Limitazioni potenzialmente gravi** (1) mancanza di dati sul ciclo di vita espliciti a livello regionale per il contesto statunitense; (2) Elevata variabilità tra modelli alimentari	**SI**

Blackstone, 2018	LCA	estrazione di materie prime; lavorazione dei materiali; produzione limitata.	Emissioni: 24,7 vs. 12,7 kg di CO_2 equivalente – Eutrofizzazione dell'acqua dolce: 21,1 vs. 3,4 g di fosforo equivalente.	Non riportati	Nessuna analisi di sensibilità eseguita.	**Parzialmente applicabile**: (1) la rappresentatività geografica delle valutazioni del ciclo di vita si concentra principalmente sugli USA; (2) Variabilità delle abitudini alimentari e dei sistemi di produzione alimentare tra l'Italia e gli USA.	**Limitazioni minori** (1) metodi misti e ambiti temporali/geografici nel l'aggregazione dei dati del ciclo di vita; (2) Mancanza di prove statistiche per la determinazione della significatività tra i regimi alimentari a causa dell'assenza di stime dell'incertezza.	**SI**
Jennings, 2023	LCA compresi LU, WU, emissioni GHG.	Estrazione di materie prime; lavorazione dei materiali; produzione; Produzione in azienda (e aggiuntiva copertura parziale di altre fasi).	Emissioni GHG: DM eq CO_2/giorno; Vegano = 0,72 CO_2 eq/giorno	LU DM = 4,88 m 2/giorno; DV = 1.82 m^2/day.	Nessuna analisi di sensibilità eseguita.	**Parzialmente applicabile** (1) le diete italiane differiscono significativamente per quanto riguarda il consumo di carne e le pratiche culinarie; (2) I dati ambientali sono specifici degli Stati Uniti e potrebbero non riflettere pienamente le pratiche agricole italiane.	**Limitazioni potenzialmente gravi** (1) i dati relativi al l'uso del suolo e delle acque riguardano unicamente le fasi di produzione, escluse la trasformazione e la distribuzione; (2) Mancanza di analisi di sensibilità per i prodotti alimentari surrogati e le loro variazioni.	**SI** rispetto alla dieta statunitense **NO** rispetto alla dieta vegerariana

Comparatore: dieta nordica (n=2)

Studio	Tipo di valutazione ambientale	Fasi del ciclo di vita (confini del sistema)	Risultati ambientali del l'intervento e del comparatore			Applicabilità	Limitazioni	Dichiarazione finale
			Risultati ambientali incrementali	Punteggi/rapporti di sostenibilità	Incertezza			
Grosso, 2020	Emissioni GHG, WU, energia, LU	Estrazione di materie prime; produzione alimentare; trasformazione	Non sono forniti valori numerici, ma i risultati suggeriscono significative riduzioni dell'impatto ambientale con una maggiore aderenza alla DM	Il punteggio di sostenibilità varia da 0 (impatto più elevato) a 4 (impatto più basso), con l'aderenza alla DM associata a punteggi più elevati.	Nessuna analisi di sensibilità eseguita	**Applicabile**	**Limitazioni potenzialmente gravi** (1) dati derivati da autodichiarazioni, che possono sopravvalutare l'assunzione di cibo e soffrono di bias di richiamo. **(2)** Stime generali degli impatti ambientali senza tener conto delle differenze nella produzione alimentare locale.	**SI**
Ulaszewska, 2017	LCA	Estrazione di materie prime; lavorazione dei materiali; produzione	LU: -0,016 ha/ giorno WU: -6,408 m 3/giorno Energia: -0,042 MJ/giornoGG emissioni : -0,012 kg di CO eq/giorno	0-4 scala (punteggi più alti indicano un impatto ambientale più basso), con la DM che presenta punteggi di sostenibilità più elevati.	Nessuna analisi di sensibilità eseguita	**Applicabile**	**Limitazioni minori:** (1) Bias di richiamo a causa della dipendenza da QFP; (2) Le stime generali degli impatti ambientali possono non tener conto dei dati specifici locali.	**SI**

Comparatore: dieta spagnola (n=3)

Studio	Tipo di valutazione ambientale	Fasi del ciclo di vita (confini del sistema)	Risultati ambientali del l'intervento e del comparatore			Applicabilità	Limitazioni	Dichiarazione finale
			Risultati ambientali incrementali	Punteggi/rapporti di sostenibilità	Incertezza			
Blas, 2019	Valutazione di WU	Distribuzione e trasporto; estrazione di materie prime.	Riduzione di 753 litri pro capite al giorno nell'impronta idrica quando si adotta la DM	Non presenti	Analisi di sensibilità effettuata utilizzando serie di dati a livello nazionale per le importazioni e la produzione interna	**Parzialmente applicabile** (1) Differenze nelle pratiche agricole nazionali e negli indici di stress idrico.	**Limitazioni minori** (1) granularità geografica limitata dei dati sull'impronta idrica per le colture e il bestiame	**SI**
Batlle-Bayer, 2019	LCA per emissioni GHG	Estrazione di materie prime; lavorazione dei materiali; produzione; distribuzione e trasporto; fase di utilizzo.	La DM ha ridotto le emissioni di GHG dell'11% rispetto ai modelli di consumo attuali e del 35% se si tiene conto della qualità nutrizionale.	Le emissioni di GHG legate all'alimentazione degli attuali modelli alimentari si ridurrebbero del dell'11% passando a DM.	Analisi di sensibilità effettuata utilizzando intervalli quartili per la variabilità delle emissioni di GHG sulla base della meta-analisi.	**Parzialmente applicabile:** (1) La modellazione ambientale e nutrizionale basata su serie di dati LCA europee	**Limitazioni minori** (1) Disponibilità limitata di dati LCA dettagliati per prodotti alimentari spagnoli specifici (ad esempio uova, pasticceria, latticini). (2) Ipotesi necessarie per la modellizzazione del consumo fuori casa a livello di prodotto alimentare.	**SI**
González-García, 2020	LCA per impronta CO2	Estrazione di materie prime; produzione; distribuzione e trasporto; fine vita. Alcuni scenari	La Dieta Spagnola rivela impronta CO2 e WF più alte della DM (+30%, e +23%, rispettivamente).	Non presenti	Analisi di sensibilità condotta per alcuni scenari.	**Parzialmente applicabile**: (1) Da riadattare al contesto italiano	**Limitazioni minori**: (1) differenze nei confini del sistema tra gli scenari;	**SI**

		includono la fase del consumatore (ad esempio, trasporto e cottura).					**(**2) Inclusione limitata della fase di consumo in alcuni studi LCA.	

Comparatore: diete varie (n=10)

Studio	**Tipo di valutazione ambientale**	**Fasi del ciclo di vita (confini del sistema)**	**Risultati ambientali del l'intervento e del comparatore**			**Applicabilità**	**Limitazioni**	**Dichiarazione finale**
			Indicatori ambientali incrementali	**Punteggi/rapporti di sostenibilità**	**Incertezza**			
Vanham, 2016	Analisi WF	Estrazione di materie prime; Lavorazione dei materiali; Fine vita.	WF della DM spaziano dai 3277 l/cap/d a 5789 l/cap/d	Intervalli WF (l/persona/giorno): Bologna (4933), Pisa (4100), con riduzioni fino al 53% nello scenario SANO-VEG.	Nessuna analisi di sensibilità eseguita.	**Applicabile**	**Limitazioni minori** (1) Valori basati su database aggregati (2) Nessuna valutazione dell'incertezza	**SI**
Bordoni, 2023	Analisi WF	Estrazione di materie prime; lavorazione dei materiali.	WF giornaliero: 1500 kcal dieta = 2192 L/giorno; 2000 kcal dieta = 2828 L/giorno; 2500 kcal dieta = 3250 L/giorno.	Non presenti	Nessuna analisi di sensibilità eseguita.	**Applicabile**	**Limitazioni potenzialmente gravi** (1) I dati per il calcolo dell'impronta idrica sono del 1996-2005, probabilmente non aggiornati.	**SI**

Studio	Tipo di valutazione ambientale	Fasi del ciclo di vita (confini del sistema)	Risultati ambientali del l'intervento e del comparatore			Applicabilità	Limitazioni	Dichiarazione finale
			Indicatori ambientali incrementali	Punteggi/rapporti di sostenibilità	Incertezza			
							(2) Esclude il consumo di acqua per la trasformazione dei prodotti alimentari e la logistica.	
Vanham, 2021	Analisi WF	Estrazione di materie prime; lavorazione dei materiali; distribuzione e trasporto.	Riduzione di WF: dieta mediterranea (Italia: -35%), EAT-Lancet (Italia: -48%).	Non presenti	Nessuna analisi di sensibilità eseguita.	**Applicabile**	**Limitazioni minori** (1) Risultati basati su medie nazionali, che potrebbero non tenere conto delle variazioni subnazionali; (2) I dati FAO FBS tendono a sopravvalutare il consumo.	**NO.** la dieta mediterranea è meno sostenibile rispetto alla dieta EAT-Lancet in termini di consumo idrico.
Vanham, 2014	Analisi WF	Estrazione di materie prime; distribuzione e trasporto; utilizzo.	Riduzione WF: rispetto a dieta sana: 29% di riduzione (a 4.339 l/cap/giorno). Rispetto a dieta vegetariana: riduzione del 41% (a 3.631 l/cap/giorno).	Non presenti	Nessuna analisi di sensibilità eseguita.	**Applicabile**	**Limitazioni potenzialmente gravi** (1) L'analisi si basa su medie nazionali per impronte idriche industriali e agricole, che potrebbero non rappresentare pienamente i dati specifici di Milano. **(**2) Nessuna valutazione diretta dell'incertezza delle acque grigie.	**SI**

Studio	Tipo di valutazione ambientale	Fasi del ciclo di vita (confini del sistema)	Risultati ambientali del l'intervento e del comparatore			Applicabilità	Limitazioni	Dichiarazione finale
			Indicatori ambientali incrementali	Punteggi/rapporti di sostenibilità	Incertezza			
							(3) Nessuna valutazione di incertezza	

Kemaloglu, 2023	Analisi emissioni GHG e WF	Estrazione di materie prime.	DM: 3,07 kg di emissioni di CO2-eq/giorno; 3675 L/giorno di WF	Non presenti	Nessuna analisi di sensibilità eseguita.	**Parzialmente applicabile** (1) Da riadattare al contesto italiano	**Limitazioni potenzialmente gravi** (1) I modelli dietetici sono stati creati artificialmente utilizzando dati secondari, non diari alimentari reali dei partecipanti. (2) Dati obsoleti sull'impronta idrica (1996-2005). (3) Non valutata l'incertezza	**SI**
Cambeses-Franco, 2022	LCA per impronta CO2, WF	Estrazione di materie prime; lavorazione dei materiali; produzione.	Impronta CO2: 2.04 $kgCO2eq \cdot person^{-1} \cdot day^{-1}$ (IDG); WF: 1760 L persona 1 giorno 1 (IDG).	Non presenti	Nessuna analisi di sensibilità eseguita.	**Applicabile**	**Limitazioni potenzialmente gravi** (1) La variabilità dei dati negli studi LCA per gli alimenti potrebbe influenzare i risultati. (2) Non è stata fornita alcuna analisi di sensibilità sull'impronta di carbonio alimentare.	**SI**

Grasso, 2020	LCA per emissioni GHG, LU e energia.	Estrazione di materie prime; lavorazione dei materiali; produzione; distribuzione e trasporto; fine vita.	Consumo energetico aumentato di 1,6 MJ/giorno; Le variazioni di GHGE e LU sono state insignificanti.	Punteggio PReCiPe: non si osserva alcun cambiamento significativo.	Nessuna analisi di sensibilità eseguita.	**Parzialmente applicabile** (1) Da contestualizzare al contesto Italiano	**Limitazioni potenzialmente gravi** (1) Bias di richiamo e segnalazione errata selettiva dovuti a auto-dichiarazioni (2) Limitata generalizzabilità in quanto la popolazione era di adulti sovrappeso ad alto rischio di depressione. (3) Nessuna analisi di sensibilità eseguita	**NO**
Castaldi, 2022	LCA per CO2	Estrazione di materie prime; lavorazione dei materiali; produzione; distribuzione e trasporto.	CO2 giornalieri: 4,46 kg CO2eq pro capite 1 giorno 1; per il DM ideale: 2,31 kg CO2eq pro capite 1 giorno 1.	Non esplicitamente indicato come rapporto; Potenziale di riduzione dei gas a effetto serra di 1,8 kg CO2eq pro capite 1 giorno 1 per l'aderenza ideale alla MD.	Analisi di sensibilità effettuata sulla base degli intervalli di confidenza dei dati sull'impronta di carbonio.	**Applicabile**	**Limitazioni potenzialmente gravi** (1) L'inclusione limitata di alimenti e bevande altamente lavorati può sottovalutare i risultati ambientali. (2) Si basa su FAOSTAT e basi di dati aggregati, che possono ridurre la granularità e l'applicabilità locale.	**SI**

Seconda, 2017	Indicatori proxy: rapporti proteine vegetali/animali e fonti di proteine animali	Non esplicitato	Rapporto proteine vegetali/animali: 1,38 per Org-Med, 0,44 per Conv-NoMed	mPNNS-GS punteggio: 9,29 per Org-Med, 8,19 per Conv-NoMed	Nessuna analisi di sensibilità eseguita	**Parzialmente applicabile** (1) I costi più elevati degli alimenti biologici ne limitano la generalizzabilità	**Limitazioni potenzialmente gravi** (1) dati provenienti da auto-dichiarazioni (2) proxy utilizzati per la valutazione dell'impatto ambientale piuttosto che misure dirette (3) System boundaries non specificati.	**SI**

CDM: Carbon Dioxide Mitigation; CO2: Anidride Carbonica; DQI: Diet Quality Index; GHG: Greenhouse Gas; GWP: Global Warming Potential; LCA: Life Cycle Assessment; LU: Land Use; MDP: Material Depletion Potential; OR: Odds Ratio; PCM: Potential Cropland Mitigation; RBI: Relative Biodiversity Impact; WDP: Water Depletion Potential; WU: Water Use.

Posizionamento delle evidenze nelle raccomandazioni cliniche

L'impatto è considerato *variabile* in quanto un'elevata aderenza alla DM si conferma una scelta sostenibile per quanto riguarda l'utilizzo delle risorse ambientali, rispetto alla maggioranza delle alternative, salvo quelle che includono un quantitativo di derivati animali significativamente inferiore come la dieta vegana. Come si evince dalla tabella 12, infatti, una maggiore adesione alla DM si è dimostrata più sostenibile rispetto a una bassa adesione in 7 studi (Baudry, 2023; Fresán, 2018; García, 2023; Gualtieri, 2023; Kürklü, 2024; Maritano, 2024) su 9 estratti, di cui i due rimanenti esclusi per non-applicabilità e limitazioni gravi (Naja, 2022, Rosi, 2020, rispettivamente). La DM risulta meno sostenibile della dieta vegana in 2 studi su 3 (Castañé, 2017; Filippin, 2022) ma più sostenibile rispetto alla dieta attuale italiana in 3 studi su 3 (Germani, 2014; Tucci, 2022; Vinci, 2022), così come rispetto alla dieta occidentale (WD, 5 studi su 5) (Belgacem, 2021; Dixon, 2023; Fresán, 2019; Naja, 2018) e alla dieta nordica (2 studi su 2) (Grosso, 2020; Ulaszewska, 2017). Inoltre, è stata giudicata più sostenibile rispetto alla dieta attuale spagnola in tutti i casi analizzati (3 su 3) (Blas, 2019; Batlle-Bayer, 2019; González-García, 2020). Tuttavia, non supera in sostenibilità le diete vegetariana e della dieta EAT-Lancet (Jennings, 2023) Vanham, 2014).

Bibliografia

Abdullah, M.M., Jones, J.P. & Jones, P.J. (2015) 'Economic benefits of the Mediterranean-style diet consumption in Canada and the United States', Food & Nutrition Research, 59, p. 27541. doi: 10.3402/fnr.v59.27541.

Albuquerque, G., Moreira, P., Rosário, R., Araújo, A., Teixeira, V.H., Lopes, O., Moreira, A. & Padrão, P. (2017) 'Adherence to the Mediterranean diet in children: Is it associated with economic cost?', Porto Biomedical Journal, 2(4), pp. 115–119. doi: 10.1016/j.pbj.2017.01.009.

Alves, R.M., Lopes, C.M.M., Rodrigues, S.S.P. & Perelman, J. (2022) 'Adhering to a Mediterranean diet in a Mediterranean country: an excess cost for families?', British Journal of Nutrition, 128(7), pp. 1393–1400. doi: 10.1017/S0007114521002518.

Baudry, J., Neves, F., Lairon, D., Allès, B., Langevin, B., Brunin, J., Berthy, F., Danquah, I., Touvier, M., Hercberg, S., Amiot, M.J., Pointereau, P. & Kesse-Guyot, E. (2023) 'Sustainability analysis of the Mediterranean diet: results from the French NutriNet-Santé study', British Journal of Nutrition, 130(12), pp. 2182–2197. doi: 10.1017/S0007114523001411.

Belgacem, W., Mattas, K., Arampatzis, G. & Baourakis, G. (2021) 'Changing dietary behavior for better biodiversity preservation: A preliminary study', Nutrients, 13(6), p. 2076. doi: 10.3390/nu13062076.

Blackstone, N.T., El-Abbadi, N.H., McCabe, M.S., Griffin, T.S. & Nelson, M.E. (2018) 'Linking sustainability to the healthy eating patterns of the Dietary Guidelines for Americans: a modelling study', The Lancet Planetary Health, 2(8), pp. e344–e352. doi: 10.1016/S2542-5196(18)30167- 0.

Blas, A., Garrido, A., Unver, O. & Willaarts, B. (2019) 'A comparison of the Mediterranean diet and current food consumption patterns in Spain from a nutritional and water perspective', Science of the Total Environment, 664, pp. 1020–1029. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.02.111.

Bordoni, A. (2023) 'Insight into the sustainability of the Mediterranean diet: The water footprint of the recommended Italian diet', Nutrients, 15(9), p. 2204. doi: 10.3390/nu15092204.

Bouzas, C., Pastor, R., García, S., Monserrat-Mesquida, M., Martínez-González, M.Á., Salas-Salvadó, J., Corella, D., Schröder, H., Martínez, J.A., Alonso-Gómez, Á.M. et al. (2023) 'Association of monetary diet cost of foods and diet quality in Spanish older adults', Frontiers in Public Health, 11, p. 1166787. doi: 10.3389/fpubh.2023.1166787.

Bracci, E.L., Davis, C.R. & Murphy, K.J. (2023) 'Developing a Mediterranean Healthy Food Basket and an Updated Australian Healthy Food Basket Modelled on the Australian Guide to Healthy Eating', Nutrients, 15(7), p. 1692. doi: 10.3390/nu15071692.

Bracci, E.L., Milte, R., Keogh, J.B. & Murphy, K.J. (2022) 'Developing and piloting a novel ranking system to assess popular dietary patterns and healthy eating principles', Nutrients, 14(16), p. 3414. doi: 10.3390/nu14163414.

Cambeses-Franco, C., González-García, S., Feijoo, G. & Moreira, M.T. (2022) 'Driving commitment to sustainable food policies within the framework of American and European dietary guidelines', Science of the Total Environment, 807(Pt 2), p. 150894. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.150894.

Castaldi, S., Dembska, K., Antonelli, M., Petersson, T., Piccolo, M.G. & Valentini, R. (2022) 'The positive climate impact of the Mediterranean diet and current divergence of Mediterranean countries towards less climate sustainable food consumption patterns', Scientific Reports, 12(1),

p. 8847. doi: 10.1038/s41598-022-12916-9.

Chapa, J., Farkas, B., Bailey, R.L. & Huang, J.Y. (2020) 'Evaluation of environmental performance of dietary patterns in the United States considering food nutrition and satiety', Science of the Total Environment, 722, p. 137672. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.137672.

Dalziel, K., Segal, L. & de Lorgeril, M. (2006) 'A Mediterranean diet is cost-effective in patients with previous myocardial infarction', Journal of Nutrition, 136(7), pp. 1879–1885. doi: 10.1093/jn/136.7.1879.

Dalziel, K. & Segal, L. (2007) 'Time to give nutrition interventions a higher profile: cost- effectiveness of 10 nutrition interventions', Health Promotion International, 22(4), pp. 271–283. doi: 10.1093/heapro/dam027.

Dixon, K.A., Michelsen, M.K. & Carpenter, C.L. (2023) 'Modern diets and the health of our planet: An investigation into the environmental impacts of food choices', Nutrients, 15(3), p. 692. doi: 10.3390/nu15030692.

Farchi, S., De Sario, M., Lapucci, E., Davoli, M. & Michelozzi, P. (2017) 'Meat consumption reduction in Italian regions: Health co-benefits and decreases in GHG emissions', PLoS ONE, 12(8), p. e0182960. doi: 10.1371/journal.pone.0182960.

Filippin, D., Sarni, A.R., Rizzo, G. & Baroni, L. (2023) 'Environmental impact of two plant-based, isocaloric and isoproteic diets: The vegan diet vs. the Mediterranean diet', International Journal of Environmental Research and Public Health, 20(5), p. 3797. doi: 10.3390/ijerph20053797.

Fresán, U., Martínez-González, M.A., Sabaté, J. & Bes-Rastrollo, M. (2019) 'Global sustainability (health, environment and monetary costs) of three dietary patterns: results from a Spanish cohort (the SUN project)', BMJ Open, 9(2), p. e021541. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021541.

Fresán, U., Martínez-González, M.A., Sabaté, J. & Bes-Rastrollo, M. (2018) 'The Mediterranean diet, an environmentally friendly option: evidence from the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort', Public Health Nutrition, 21(8), pp. 1573–1582. doi: 10.1017/S1368980017003986.

García, S., Bouzas, C., Mateos, D., Pastor, R., Álvarez, L., Rubín, M., Martínez-González, M.Á.,

Salas-Salvadó, J., Corella, D., Goday, A. et al. (2023) 'Carbon dioxide (CO2) emissions and adherence to Mediterranean diet in an adult population: the Mediterranean diet index as a pollution level index', Environmental Health, 22(1), p. 1. doi: 10.1186/s12940-022-00956-7.

Germani, A., Vitiello, V., Giusti, A.M., Pinto, A., Donini, L.M. & del Balzo, V. (2014) 'Environmental and economic sustainability of the Mediterranean Diet', International Journal of Food Sciences and Nutrition, 65(8), pp. 1008–1012. doi: 10.3109/09637486.2014.945152.

González-García, S., Esteve-Llorens, X., Moreira, M.T. & Feijoo, G. (2018) 'Carbon footprint and nutritional quality of different human dietary choices', Science of the Total Environment, 644, pp. 77–94. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.06.339.

Grasso, A.C., Olthof, M.R., van Dooren, C., Roca, M., Gili, M., Visser, M., Cabout, M., Bot, M., Penninx, B.W.J.H., van Grootheest, G. et al. (2020) 'Effect of food-related behavioral activation therapy on food intake and the environmental impact of the diet: results from the MooDFOOD prevention trial', European Journal of Nutrition, 59(6), pp. 2579–2591. doi: 10.1007/s00394-019-02106-1.

Grosso, G., Fresán, U., Bes-Rastrollo, M., Marventano, S. & Galvano, F. (2020) 'Environmental impact of dietary choices: role of the Mediterranean and other dietary patterns in an Italian cohort', International Journal of Environmental Research and Public Health, 17(5), p. 1468. doi: 10.3390/ijerph17051468.

Gualtieri, P., Marchetti, M., Frank, G., Cianci, R., Bigioni, G., Colica, C., Soldati, L., Moia, A., De Lorenzo, A. & Di Renzo, L. (2022) 'Exploring the sustainable benefits of adherence to the

Mediterranean diet during the COVID-19 pandemic in Italy', Nutrients, 15(1), p. 110. doi: 10.3390/nu15010110.

Castañé, S. & Antón, A. (2017) 'Assessment of the nutritional quality and environmental impact of two food diets: A Mediterranean and a vegan diet', Journal of Cleaner Production, 167, pp. 929–937. doi: 10.1016/j.jclepro.2017.04.121.

Jennings, R., Henderson, A.D., Phelps, A., Janda, K.M. & van den Berg, A.E. (2023) 'Five U.S. dietary patterns and their relationship to land use, water use, and greenhouse gas emissions: implications for future food security', Nutrients, 15(1), p. 215. doi: 10.3390/nu15010215.

Jones, J.P.H., Abdullah, M.M.H., Wood, D. & Jones, P.J.H. (2019) 'Economic modeling for improved prediction of saving estimates in healthcare costs from consumption of healthy foods: the Mediterranean-style diet case study', Food & Nutrition Research, 63. doi: 10.29219/fnr.v63.3418.

Paris, J.M.G., Falkenberg, T., Nöthlings, U., Heinzel, C., Borgemeister, C. & Escobar, N. (2022) 'Changing dietary patterns is necessary to improve the sustainability of Western diets from a One Health perspective', Science of the Total Environment, 811, p. 151437. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.151437.

Kemaloglu, M., Öner, N. & Soylu, M. (2023) 'Environmental impacts and diet quality of popular diet models compared to Turkey's national nutrition guidelines', Nutrition & Dietetics, 80(2), pp. 183–191. doi: 10.1111/1747-0080.12785.

Kürklü, N.S., Karaçil Ermumcu, M.Ş., Suna, G., Özyıldırım, C., Tel Adigüzel, K., Aydın, M., Kavalcı, A., Bozdağ, F. & Turgut, N. (2024) 'Adherence to the Mediterranean diet is associated with sustainable nutrition and environmental footprints on higher educated individuals', International Journal of Environmental Health Research, 34(10), pp. 3478–3488. doi: 10.1080/09603123.2024.2308732.

Batlle-Bayer, L., Bala, A., García-Herrero, I., Lemaire, E., Song, G., Aldaco, R. & Fullana-i- Palmer, P. (2019) 'The Spanish Dietary Guidelines: A potential tool to reduce greenhouse gas emissions of current dietary patterns', Journal of Cleaner Production, 213, pp. 588–598. doi: 10.1016/j.jclepro.2018.12.215.

Lopez, C.N., Martinez-Gonzalez, M.A., Sanchez-Villegas, A., Alonso, A., Pimenta, A.M. & Bes-

Rastrollo, M. (2009) 'Costs of Mediterranean and western dietary patterns in a Spanish cohort and their relationship with prospective weight change', Journal of Epidemiology & Community Health, 63(11), pp. 920–927. doi: 10.1136/jech.2008.081208.

Maritano, S., Moirano, G., Isaevska, E., Pizzi, C., Ponzo, V., Moccia, C., Maule, M., Lastrucci, V., Alderotti, G., Ronfani, L. et al. (2024) 'Examining the relationship between the environmental impact of diet and child growth from a co-benefit perspective', Environmental Research, 250, p.

118496. doi: 10.1016/j.envres.2024.118496.

Nerat, T., Locatelli, I. & Kos, M. (2016) 'Type 2 diabetes: cost-effectiveness of medication adherence and lifestyle interventions', Patient Preference and Adherence, 10, pp. 2039–2049. doi: 10.2147/PPA.S114602.

Naja, F., Ismail, L.C., Abbas, N., Saleh, S. & Ali, H.I. (2022) 'Adherence to the Mediterranean diet and its association with environmental footprints among women of childbearing age in the United Arab Emirates', European Journal of Nutrition, 61(5), pp. 2585–2599. doi: 10.1007/s00394-022-02835-w.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2014) Developing NICE guidelines: the manual. NICE process and methods [PMG20]. Updated 29 May 2024. Available at: https://www.nice.org.uk/process/pmg20/resources/developing-nice-guidelines-the-manual-pdf-72286708700869

Panagiotakos, D., Sitara, M., Pitsavos, C. & Stefanadis, C. (2007) 'Estimating the 10-year risk of cardiovascular disease and its economic consequences, by the level of adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study', Journal of Medicinal Food, 10(2), pp. 239–243. doi: 10.1089/jmf.2006.251.

Pedroni, C., Castetbon, K., Desbouys, L., Rouche, M. & Vandevijvere, S. (2021) 'The cost of diets according to nutritional quality and sociodemographic characteristics: a population-based assessment in Belgium', Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 121(11), pp. 2187–2200.e4. doi: 10.1016/j.jand.2021.05.024.

Rosi, A., Biasini, B., Donati, M., Ricci, C. & Scazzina, F. (2020) 'Adherence to the Mediterranean diet and environmental impact of the diet on primary school children living in Parma (Italy)', International Journal of Environmental Research and Public Health, 17(17), p. 6105. doi: 10.3390/ijerph17176105.

Rubini, A., Vilaplana-Prieto, C., Flor-Alemany, M. et al. (2022) 'Assessment of the cost of the Mediterranean diet in a low-income region: adherence and relationship with available incomes', BMC Public Health, 22, p. 58. doi: 10.1186/s12889-021-12433-w.

Sáez-Almendros, S., Obrador, B., Bach-Faig, A. & Serra-Majem, L. (2013) 'Environmental footprints of Mediterranean versus Western dietary patterns: beyond the health benefits of the Mediterranean diet', Environmental Health, 12, p. 118. doi: 10.1186/1476-069X-12-118.

Schepers, J. & Annemans, L. (2018) 'The potential health and economic effects of plant-based food patterns in Belgium and the United Kingdom', Nutrition, 48, pp. 24–32. doi: 10.1016/j.nut.2017.11.028.

Schröder, H., Gomez, S.F., Ribas-Barba, L., Pérez-Rodrigo, C., Bawaked, R.A., Fíto, M. & Serra-Majem, L. (2016) 'Monetary diet cost, diet quality, and parental socioeconomic status in Spanish youth', PLoS ONE, 11(9), p. e0161422. doi: 10.1371/journal.pone.0161422.

Schröder, H., Marrugat, J. & Covas, M.I. (2006) 'High monetary costs of dietary patterns associated with lower body mass index: a population-based study', International Journal of Obesity, 30(10), pp. 1574–1579. doi: 10.1038/sj.ijo.0803308.

Scrafford, C.G., Bi, X., Multani, J.K., Murphy, M.M., Schmier, J.K. & Barraj, L.M. (2019) 'Health economic evaluation modeling shows potential healthcare cost savings with increased conformance with healthy dietary patterns among adults in the United States', Journal of the Academy of Nutrition

and Dietetics, 119(4), pp. 599–616. doi: 10.1016/j.jand.2018.10.002.

Seconda, L., Baudry, J., Allès, B., Hamza, O., Boizot-Szantai, C., Soler, L.G., Galan, P., Hercberg, S., Lairon, D. & Kesse-Guyot, E. (2017) 'Assessment of the sustainability of the Mediterranean diet combined with organic food consumption: an individual behaviour approach', Nutrients, 9(1), p. 61. doi: 10.3390/nu9010061.

Segal, L., Twizeyemariya, A., Zarnowiecki, D., Niyonsenga, T., Bogomolova, S., Wilson, A., O'Dea, K. & Parletta, N. (2020) 'Cost-effectiveness and cost-utility analysis of a group-based diet intervention for treating major depression: the HELFIMED trial', Nutritional Neuroscience, 23(10),

pp. 770–778. doi: 10.1080/1028415X.2018.1556896.

Tepper, S., Kissinger, M., Avital, K. & Shahar, D.R. (2022) 'The environmental footprint associated with the Mediterranean diet, EAT-Lancet diet, and the sustainable healthy diet index: a population-based study', Frontiers in Nutrition, 9, p. 870883. doi: 10.3389/fnut.2022.870883.

Tong, T.Y.N., Imamura, F., Monsivais, P., Brage, S., Griffin, S.J., Wareham, N.J. & Forouhi, N.G. (2018) 'Dietary cost associated with adherence to the Mediterranean diet, and its variation by socio-economic factors in the UK Fenland Study', British Journal of Nutrition, 119(6), pp. 685– 694. doi: 10.1017/S0007114517003993.

Tucci, M., Martini, D., Marino, M., Del Bo', C., Vinelli, V., Biscotti, P., Parisi, C., De Amicis, R., Battezzati, A., Bertoli, S. et al. (2022) 'The environmental impact of an Italian-Mediterranean dietary pattern based on the EAT-Lancet reference diet (EAT-IT)', Foods, 11(21), p. 3352. doi:10.3390/foods11213352.

Tzorovili, E., Chrysohoou, C., Bei, E., Konstantinou, K., Filippou, A., Iosifidis, S., Panagiotakos,

D.B. & Tousoulis, D. (2018) 'Cost-benefit analysis of Mediterranean diet and medication in chronic heart failure patients'.

Ulaszewska, M.M., Luzzani, G., Pignatelli, S. & Capri, E. (2017) 'Assessment of diet-related GHG emissions using the environmental hourglass approach for the Mediterranean and new Nordic diets', Science of the Total Environment, 574, pp. 829–836. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.09.039.

Vanham, D. & Bidoglio, G. (2014) 'The water footprint of Milan', Water Science and Technology, 69(4), pp. 789–795. doi: 10.2166/wst.2013.759.

Vanham, D., Del Pozo, S., Pekcan, A.G., Keinan-Boker, L., Trichopoulou, A. & Gawlik, B.M. (2016) 'Water consumption related to different diets in Mediterranean cities', Science of the Total Environment, 573, pp. 96–105. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.08.111.

Vanham, D., Guenther, S., Ros-Baró, M. & Bach-Faig, A. (2021) 'Which diet has the lower water footprint in Mediterranean countries?', Resources, Conservation and Recycling, 171, p. 105631. doi: 10.1016/j.resconrec.2021.105631.

Vinci, G., Maddaloni, L., Prencipe, S.A., Ruggeri, M. & Di Loreto, M.V. (2022) 'A comparison of the Mediterranean diet and current food patterns in Italy: A life cycle thinking approach for a sustainable consumption', International Journal of Environmental Research and Public Health, 19(19), p. 12274. doi: 10.3390/ijerph191912274.

5. Revisione esterna

Il documento definitivo condiviso dal panel è stato sottoposto a valutazione da parte di tre referee esterni indipendenti con il mandato esplicito di valutare sia i contenuti della Linea Guida sia il percorso metodologico seguito. Per i dettagli si rimanda all'**Allegato C.**

6. Applicabilità

Per quanto riguarda i fattori facilitanti e gli ostacoli all'applicazione della Linea Guida nella pratica clinica, organizzativa e di promozione della salute, la letteratura suggerisce che alcuni aspetti siano fondamentali. In primo luogo, la conoscenza approfondita della Dieta Mediterranea, delle sue caratteristiche e del suo ruolo nella prevenzione primaria, secondaria e terziaria, rappresenta un elemento cruciale. Questo lavoro intende fornire una base di conoscenze utili per i professionisti socio-sanitari e i decisori. In tal senso, tra i fattori che favoriscono la diffusione della Dieta Mediterranea, si riconosce l'importanza di migliorare le capacità comunicative dei professionisti, sia per promuovere l'adozione della dieta da parte dei pazienti sia per sensibilizzare la popolazione generale attraverso campagne educative e interventi formativi.

Tra i possibili ostacoli all'applicazione, si possono citare l'eterogeneità delle conoscenze e competenze sui benefici della Dieta Mediterranea e le difficoltà organizzative nell'implementazione di interventi personalizzati. Inoltre, il tempo richiesto per integrare le raccomandazioni dietetiche nella pratica clinica potrebbe rappresentare una barriera. Per superare questi ostacoli, la Linea Guida fornisce indicazioni sugli strumenti, disponibili in letteratura, finalizzati a misurare il livello di aderenza alla Dieta Mediterranea, che potranno pertanto essere utilizzati dai professionisti come strumento di screening nell'approccio di presa in carico e cura, e nelle attività di educazione e promozione, anche al fine di valutare l'efficacia dell'intervento stesso.

Al fine di promuovere la conoscenza sulla Dieta Mediterranea e i suoi benefici, facilitando

conseguentemente la diffusione pratica delle raccomandazioni e dei contenuti della Linea Guida, si proporranno eventi formativi, sia in presenza sia online. Inoltre, si promuoverà a livello locale l'integrazione all'interno di percorsi preventivi diagnostico-terapeutici assistenziali (PPDTA) e percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) specifici e adattati alle realtà territoriali, i principi della Dieta Mediterranea nelle strategie di prevenzione e gestione delle patologie croniche.

Indicatori per il monitoraggio

Gli indicatori per il monitoraggio sono stati divisi in indicatori di processo e di esito.

Nel contesto della Linea Guida sulla Dieta Mediterranea, gli **indicatori di processo** rappresentano strumenti utili per misurare le attività svolte in relazione all'applicazione delle raccomandazioni. Essi derivano direttamente dai contenuti principali della Linea Guida e permettono di valutare se le azioni previste siano effettivamente messe in atto. Tra questi, ad esempio, si possono considerare quelli riportati nella **tabella 11**. L'utilizzo di questi indicatori consente di monitorare l'efficienza delle iniziative promozionali e formative, verificando che gli interventi siano effettivamente implementati secondo quanto raccomandato.

Tabella 11. Indicatori di processo

Ambito	Indicatore di processo	Denominatore	Numeratore	Target atteso
Prescrizione/ Promozione	% di pazienti ad alto rischio cardiovascolare a cui è stata prescritta la Dieta Mediterranea	Totale pazienti ad alto rischio cardiovascolare	Pazienti con documentazione di prescrizione di Dieta Mediterranea	≥ 80% rispetto alla popolazione target
Prescrizione/ Promozione	% di donne in gravidanza a cui è stato raccomandato un modello alimentare basato sulla Dieta Mediterranea	Totale donne in gravidanza assistite	Donne con raccomandazione documentata di Dieta Mediterranea	≥ 80% rispetto alla popolazione target
Prescrizione/ Promozione	% di pazienti oncologici che ricevono supporto nutrizionale basato sulla Dieta Mediterranea	Totale pazienti oncologici assistiti	Pazienti con supporto nutrizionale basato sulla Dieta Mediterranea	≥ 80% rispetto alla popolazione target
Valutazione dell'aderenza	% di pazienti valutati con uno strumento validato di aderenza	Totale pazienti a cui si applica la valutazione	Pazienti valutati con strumento validato (es. MedDiet Score)	≥ 75% dei pazienti valutati

	alla Dieta Mediterranea	nutrizionale		
Valutazione dell'aderenza	% di strutture che utilizzano uno strumento standardizzato per monitorare l'aderenza alla Dieta Mediterranea	Totale strutture sanitarie partecipanti	Strutture che usano strumenti standardizzati	≥ 75% delle strutture
Formazione operatori	% di operatori sanitari formati sulla promozione e prescrizione della Dieta Mediterranea	Totale operatori coinvolti nella promozione della salute	Operatori formati su Dieta Mediterranea	≥ 80% dei pazienti target
Formazione operatori	% di strutture che includono la Dieta Mediterranea nei percorsi formativi	Totale strutture sanitarie	Strutture con percorsi formativi sulla Dieta Mediterranea	≥ 75% delle strutture
Promozione salute	Numero di programmi educativi o campagne attive sulla Dieta Mediterranea	N/A	Numero totale di programmi attivi	≥ 1 programma attivo per area sanitaria/anno
Promozione salute	% di scuole e strutture sanitarie che adottano linee guida alimentari basate sul modello mediterraneo	Totale scuole/strutture sanitarie coinvolte	Scuole/strutture con linee guida mediterranee	≥ 75% delle strutture
Integrazione nei percorsi	% di PDTA che includono esplicitamente la Dieta Mediterranea	Totale PDTA attivi	PDTA con riferimento alla Dieta Mediterranea	≥ 70% dei PDTA aggiornati
Integrazione nei percorsi	% di pazienti con condizioni croniche seguiti con approccio dietetico mediterraneo documentato	Totale pazienti con condizioni croniche	Pazienti con approccio dietetico mediterraneo documentato	≥ 80% rispetto alla popolazione target

Gli **indicatori di esito** misurano gli effetti concreti degli interventi basati sulle raccomandazioni della Linea Guida, valutando il loro impatto sulla salute della popolazione o su specifici gruppi target. Anch'essi devono essere costruiti coerentemente a partire dalle raccomandazioni stesse. Esempi di indicatori di esito sono riportati nella **tabella 12**.Tali indicatori sono essenziali per valutare l'efficacia reale degli interventi di prevenzione e promozione della salute, fornendo dati utili per eventuali revisioni delle strategie adottate.

Tabella 12. Indicatori di esito

Ambito	Indicatore di esito	Denominatore	Numeratore	Target atteso
Cardiovascolare	Incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE)	Totale popolazione/pazienti a rischio	Casi nuovi di incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (mace)	Riduzione ≥ 10% rispetto al baseline annuale
Cardiovascolare	Incidenza di fibrillazione atriale	Totale popolazione/pazienti a rischio	Casi nuovi di incidenza di fibrillazione atriale	Riduzione ≥ 10% rispetto al baseline annuale
Cardiovascolare	Incidenza di ictus ischemico e TIA	Totale popolazione/pazienti a rischio	Casi nuovi di incidenza di ictus ischemico e tia	Riduzione ≥ 10% rispetto al baseline annuale
Cardiovascolare	Incidenza di insufficienza cardiaca	Totale popolazione/pazienti a rischio	Casi nuovi di incidenza di insufficienza cardiaca	Riduzione ≥ 10% rispetto al baseline annuale
Cardiovascolare	Mortalità cardiovascolare	Totale popolazione/pazienti affetti	Decessi per mortalità cardiovascolare	Riduzione ≥ 15% rispetto al dato regionale/nazionale
Oncologico	Incidenza di tumori (tutte le sedi e specifici)	Totale popolazione/pazienti a rischio	Casi nuovi di incidenza di tumori (tutte le sedi e specifici)	Riduzione ≥ 10% rispetto al baseline annuale
Oncologico	Mortalità per tumore (generale e specifica)	Totale popolazione/pazienti affetti	Decessi per mortalità per tumore (generale e specifica)	Riduzione ≥ 15% rispetto al dato regionale/nazionale
Oncologico	Disease-free survival (es. tumore mammella)	Totale popolazione/pazienti target	Pazienti con miglioramento dell'indicatore: Disease-free survival (es. tumore mammella)	Aumento ≥ 10% della sopravvivenza a 5 anni
Oncologico	Sopravvivenza globale (es. tumore dello stomaco)	Totale pazienti affetti	Pazienti vivi al follow-up	Aumento ≥ 10% della sopravvivenza a 5 anni
Neurologico/ Psichiatrico	Incidenza e prevalenza di Alzheimer	Totale popolazione/pazienti a rischio	Casi nuovi di incidenza e prevalenza di alzheimer	Riduzione ≥ 10% rispetto al baseline annuale
Neurologico/ Psichiatrico	Incidenza e prevalenza di disturbi neurocognitivi	Totale popolazione/pazienti a rischio	Casi nuovi di incidenza e prevalenza di disturbi neurocognitivi	Riduzione ≥ 10% rispetto al baseline annuale
Neurologico/ Psichiatrico	Incidenza e prevalenza di depressione e ansia	Totale popolazione/pazienti a rischio	Casi nuovi di incidenza e prevalenza di depressione e ansia	Riduzione ≥ 10% rispetto al baseline annuale
Neurologico/ Psichiatrico	Incidenza della malattia di Parkinson	Totale popolazione/pazienti a rischio	Casi nuovi di incidenza della malattia di parkinson	Riduzione ≥ 10% rispetto al baseline annuale
Metabolico	Incidenza e prevalenza di diabete tipo 2	Totale popolazione/pazienti a rischio	Casi nuovi di incidenza e prevalenza di diabete tipo 2	Riduzione ≥ 10% rispetto al baseline annuale
Metabolico	Riduzione di glicemia a digiuno ed emoglobina glicata	Totale popolazione/pazienti target	Pazienti con miglioramento dell'indicatore: Riduzione di glicemia a digiuno ed	Glicemia < 100 mg/dL, HbA1c < 6.5%

			emoglobina glicata	
Metabolico	Riduzione della resistenza insulinica (HOMA-IR)	Totale popolazione/pazienti target	Pazienti con miglioramento dell'indicatore: Riduzione della resistenza insulinica (HOMA-IR)	HOMA-IR < 2.0
Metabolico	Riduzione di peso corporeo e circonferenza addominale	Totale popolazione/pazienti target	Pazienti con miglioramento dell'indicatore: Riduzione di peso corporeo e circonferenza addominale	Riduzione del 5-10% del peso iniziale
Metabolico	Miglioramento del profilo lipidico (LDL, HDL, trigliceridi)	Totale popolazione/pazienti target	Pazienti con miglioramento dell'indicatore: Miglioramento del profilo lipidico (LDL, HDL, trigliceridi)	LDL < 100 mg/dL, HDL > 50 mg/dL, trigliceridi < 150 mg/dL
Metabolico	Riduzione della proteina C reattiva	Totale popolazione/pazienti target	Pazienti con miglioramento dell'indicatore: Riduzione della proteina C reattiva	PCR < 3 mg/L
Muscoloscheletrico	Incidenza di fratture	Totale popolazione/pazienti a rischio	Casi nuovi di incidenza di fratture	Riduzione ≥ 10% rispetto al baseline annuale
Muscoloscheletrico	Riduzione del dolore in pazienti con artrosi	Totale pazienti con artrosi	Pazienti con riduzione del dolore	Riduzione ≥ 2 punti su scala NRS/VAS
Geriatrico	Incidenza e prevalenza di fragilità	Totale popolazione/pazienti a rischio	Casi nuovi di incidenza e prevalenza di fragilità	Riduzione ≥ 10% rispetto al baseline annuale
Geriatrico	Incidenza e prevalenza di disabilità	Totale popolazione/pazienti a rischio	Casi nuovi di incidenza e prevalenza di disabilità	Riduzione ≥ 10% rispetto al baseline annuale
Gravidanza	Incidenza di diabete gestazionale	Totale popolazione/pazienti a rischio	Casi nuovi di incidenza di diabete gestazionale	Riduzione ≥ 10% rispetto al baseline annuale
Gravidanza	Incidenza di pre-eclampsia	Totale popolazione/pazienti a rischio	Casi nuovi di incidenza di pre-eclampsia	Riduzione ≥ 10% rispetto al baseline annuale
Gravidanza	Incidenza di basso e alto peso neonatale	Totale popolazione/pazienti a rischio	Casi nuovi di incidenza di basso e alto peso neonatale	Riduzione ≥ 10% rispetto al baseline annuale
Gravidanza	Incidenza di parto pretermine	Totale popolazione/pazienti a rischio	Casi nuovi di incidenza di parto pretermine	Riduzione ≥ 10% rispetto al baseline annuale
Gravidanza	Mortalità fetale	Totale popolazione/pazienti affetti	Decessi per mortalità fetale	Riduzione ≥ 15% rispetto al dato regionale/nazionale
Gravidanza	Distress respiratorio neonatale e infezioni materne	Totale popolazione/pazienti target	Pazienti con miglioramento dell'indicatore: Distress respiratorio neonatale e infezioni materne	Miglioramento rispetto al valore di riferimento clinico
Autoimmune/Gastrointestinale	Mortalità in pazienti con Crohn, colite	Totale popolazione/pazienti	Decessi per mortalità in pazienti con crohn,	Riduzione ≥ 15% rispetto al dato

	ulcerosa, SM	affetti	colite ulcerosa, sm	regionale/nazionale
Autoimmune/Gastrointestinale	Miglioramento della qualità di vita	Totale pazienti valutati	Pazienti con miglioramento della qualità di vita	Miglioramento ≥ 1 punto su scala validata (es. SF-36)

Nell'ambito della promozione della salute nella popolazione, il livello di aderenza alla dieta mediterranea rientra in un processo, perché indica l'adozione di comportamenti salutari.

In ambito epidemiologico o clinico, l'aderenza alla dieta mediterranea è spesso associata a esiti di salute, come riduzione del rischio cardiovascolare, diabete, mortalità. In questo caso, viene trattata come un esito intermedio, cioè un comportamento che ha dimostrata associazione con esiti clinici maggiori (mortalità, morbilità). Tuttavia, non è un esito clinico finale (come infarto, ictus, decesso), ma un surrogato.

7. Aggiornamento e diffusione

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico scientifiche, l'aggiornamento del documento è previsto entro 3 anni (gennaio 2028).

Saranno adottate modalità multiple di diffusione del documento, che includeranno i seguenti approcci:

- diffusione dell'iniziativa sui media e sulla stampa;
- invii postali ai centri di riferimento;
- pubblicazioni sul sito SNLG-ISS e sui siti internet di società scientifiche, agenzie sanitarie, eccetera;
- pubblicazioni scientifiche, anche in lingua inglese;
- presentazione a congressi nazionali e internazionali.

8. Indipendenza editoriale e altre dichiarazioni

La gestione dei conflitti di interesse (COI) inerente a queste linee guida segue le direttive emanate dall'Istituto Superiore di Sanità descritte nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica scaricabile dal sito https://snlg.iss.it. La valutazione degli interessi dei membri dei gruppi di lavoro della LG è finalizzata alla determinazione dei casi di conflitti di interesse per ciascun PICO. Ogni singolo interesse è stato valutato in base alla sua natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG e di valore finanziario, periodo e durata. La valutazione ha tenuto conto delle seguenti informazioni: tipologia dell'interesse; rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG; periodo e durata; posizione dell'esperto nell'organizzazione e/o nell'attività in questione nel caso di interesse istituzionale.

Tutti i membri del panel hanno compilato il modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse sviluppato dal CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove), dichiarando tutti i loro COI rilevanti allo scopo delle LG (finanziari e non finanziari, personali o istituzionali).

Gli autori sono stati invitati ad aggiornare i form in caso di nuovi sopraggiunti COI. Tutti i conflitti di interesse rilevati sono stati discussi collegialmente al fine di valutare il livello di confitto. Per tutti i conflitti di interesse giudicati minimi o irrilevanti (livello 1 in accordo al manuale metodologico di riferimento del sistema SNLG) e per quelli giudicati potenzialmente rilevanti (livello 2 in accordo al manuale metodologico di riferimento del sistema SNLG) viene effettuata disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della LG ("Dichiarazione di Interesse").

Le dichiarazioni hanno riguardato:

- rapporti finanziari diretti o indiretti (es. consulenze, borse di studio, sponsorizzazioni);
- relazioni con enti o aziende con interessi in ambito nutrizionale, farmaceutico o agroalimentare;
- eventuali attività di ricerca finanziate da soggetti privati;

- pubblicazioni o prese di posizione pubbliche potenzialmente rilevanti ai fini del contenuto della Linea Guida.

Tutte le dichiarazioni sono state valutate dal CTS (Comitato Tecnico-Scientifico) al fine di verificare la presenza di conflitti di interesse rilevanti, e, laddove necessario, sono state adottate misure di gestione della partecipazione (es. esclusione temporanea da specifici momenti decisionali).

In base alle informazioni fornite:

- non sono emersi conflitti di interesse tali da compromettere la neutralità scientifica delle raccomandazioni formulate;
- le dichiarazioni complete sono archiviate presso la Segreteria Tecnica della Linea Guida e sono disponibili su richiesta all'indirizzo e-mail: *segreteria.dietamediterranea@gmail.com*.

Ogni COI dichiarato non è in relazione allo sviluppo, implementazione ed obiettivo delle presenti LG. La gestione del COI è stata applicata durante tutto il processo di sviluppo della LG. Nell'**Allegato D** sono riportate le dichiarazioni di tutti i componenti del gruppo di sviluppo della linea guida.

Finanziamento

Nessun finanziamento è stato usato per la stesura di questa linea guida.

Lista degli Allegati

Allegato A – PICO

Allegato B – Strategie di ricerca

Allegato C – Revisione esterna

Allegato D – Dichiarazioni degli interessi di tutti i componenti del gruppo di sviluppo