

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI  
"FEDERICO II"**

**SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA**



Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia

**DOTTORATO DI RICERCA IN TERAPIE AVANZATE  
BIOMEDICHE E CHIRURGICHE – 33° Ciclo**

Direttore: Prof. Giovanni Di Minno

**TESI DI DOTTORATO**

**“CARATTERISTICHE DELLA DIETA MEDITERRANEA IN GRADO  
DI INFLUENZARE I MECCANISMI PATOGENETICI DELLE  
PRINCIPALI MALATTIE CRONICHE NON TRASMISSIBILI”**

**RELATORE**

Ch.mo Prof.  
Giuseppe DELLA PEPA

**CANDIDATA**

Dott.ssa  
Ilaria CALABRESE

**ANNO ACCADEMICO 2020 – 2021**

## INDICE

<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	1
<b>2. DIETA MEDITERRANEA</b> .....	3
2.1. Definizione.....	3
2.2. Valutazione dell'adesione alla dieta mediterranea.....	4
2.3. Evoluzione del modello mediterraneo: come è cambiato negli anni?..	8
2.4. La Dieta Mediterranea un modello per la prevenzione delle principali malattie croniche non trasmissibili.....	12
2.4.1. Dieta Mediterranea e patologie cardiovascolari .....	16
2.4.2. Dieta Mediterranea e diabete .....	18
2.4.3. Dieta Mediterranea e cancro .....	20
<b>3. SCOPO E LINEE DI RICERCA</b> .....	23
<b>4. PROTOCOLLI SPERIMENTALI</b> .....	26
4.1. Fattori dietetici tipici della Dieta Mediterranea in grado di influenzare il rischio delle patologie cardiovascolari: revisione sistematica della letteratura.....	26
4.2. Impatto della Dieta Mediterranea e delle sue componenti sui fattori di rischio cardiovascolare in un'ampia popolazione con diabete mellito tipo 2: <i>Progetto TOSCA. IT - rMED</i> .....	58
4.3. Indice Infiammatorio della Dieta e profilo di rischio cardiovascolare in soggetti con diabete mellito tipo 2: <i>Progetto TOSCA.IT- DII</i> .....	77
4.4. Dieta Mediterranea e qualità della vita in donne trattate per carcinoma della mammella: <i>Progetto DEDiCa - QoL</i> .....	95
<b>5. CONCLUSIONI</b> .....	112
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b> .....	117
<b>7. APPENDICE</b> .....	130
<b>8. PUBBLICAZIONI</b> .....	176

## 1. INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni una vasta letteratura scientifica, caratterizzata da studi osservazionali e di intervento, ha evidenziato il ruolo chiave dei singoli componenti alimentari (cereali raffinati, carni processate, grassi saturi etc.) nello sviluppo delle malattie croniche non trasmissibili (diabete, patologie cardiovascolari, tumori) sia direttamente che attraverso la loro azione sui tradizionali fattori di rischio come i lipidi plasmatici, la pressione sanguigna, la glicemia, la sensibilità insulinica o l'infiammazione subclinica.

Tuttavia, più di recente la scienza della nutrizione umana è passata da un approccio riduzionistico, incentrato su nutrienti specifici, a una visione più olistica che ha enfatizzato i concetti di qualità alimentare nel suo complesso e *patterns* alimentari che promuovono la salute metabolica [van Horn et al., 2016].

I “*dietary patterns*”, una combinazione di componenti alimentari (singoli alimenti o gruppi di alimenti, micro- e macronutrienti) che caratterizzano globalmente le scelte alimentari di ogni individuo, rifletterebero più fedelmente la complessità e la varietà della dieta abituale. Questo cambiamento di paradigma è supportato da prove convincenti che l'esposizione al cibo è complessa e il suo impatto sulla salute è influenzato non solo dai singoli nutrienti, ma anche dalla loro interazione e dalle interazioni dei composti bioattivi presenti negli alimenti (cioè fibre, antiossidanti, minerali, etc.) che potrebbero confondere l'associazione tra dieta e salute.

Pertanto, in questo contesto, piuttosto che concentrarsi sul consumo di un singolo nutriente o alimento, si è ritenuto più importante e informativo valutare la qualità della dieta nel suo complesso e, in particolare, valutare le proprietà salutari della Dieta Mediterranea ed i potenziali meccanismi ad esse sottesi.

La Dieta Mediterranea tradizionale, così come è stata definita dal fisiologo Ancel Keys nella seconda metà del Novecento, ingloba le scelte alimentari delle persone che vivevano nel bacino del Mediterraneo in quel periodo ed è un'importante fonte di vitamine, minerali, antiossidanti, acidi grassi mono- e polinsaturi e fibre.

Esistono numerose prove non solo dei benefici della Dieta Mediterranea tradizionale nella prevenzione primaria e secondaria di patologie cardiovascolari e di altre principali malattie croniche non trasmissibili, quali il diabete tipo 2, il cancro e il deterioramento cognitivo [Estruch et al., 2018; Sofi et al., 2014; de Lorgeril et al., 1999] ma anche del suo grande potenziale di sostenibilità a lungo termine e della sua validità gastronomica [Dernini et al., 2016].

L'ottimale distribuzione in nutrienti e le scelte alimentari bilanciate di questo stile alimentare lo rendono un utile modello di implementazione di una dieta sana a livello della popolazione generale.

I suoi punti di forza non sono solo le evidenze a supporto dei suoi effetti benefici sulla salute ma anche le sue radici culturali molto profonde che sono all'origine del grande corpo di ricette culinarie che aiutano a “fare di una scelta salutare un'avventura gastronomica” [Catapano et al., 2016].

## **2. DIETA MEDITERRANEA**

### **2.1 Definizione**

Si definisce “Dieta Mediterranea” il modello alimentare ispirato agli stili alimentari tradizionali dei paesi europei del bacino mediterraneo, in particolare Italia, Grecia, Francia meridionale, Spagna e Portogallo.

Esso si contraddistingue per l’equilibrio nutrizionale ed è caratterizzato da un elevato apporto di alimenti di origine vegetale (cereali preferibilmente integrali, legumi, frutta, verdura, frutta secca, olio d'oliva) un consumo moderato di pesce, carne bianca e vino assunto ai pasti ed un consumo limitato di prodotti lattiero-caseari, carni rosse e processate e dolci [Willett et al., 2006].

*Origini.* La locuzione Dieta Mediterranea fu coniata negli anni '50 da Ancel Keys, biologo e fisiologo statunitense che operava presso l’Università del Minnesota.

Questi fu il promotore del progetto “*Seven Countries Study*”, uno studio comparativo dei regimi alimentari di 14 coorti (40-59 anni), per un totale di 12 000 casi, in sette paesi di tre continenti (Finlandia, Giappone, Grecia, Italia, Olanda, USA ed ex Jugoslavia). Dai risultati emerse che le popolazioni che abitavano il bacino del Mediterraneo e si cibavano in prevalenza di cereali, pesce, prodotti ortofrutticoli e utilizzavano quasi esclusivamente l’olio d’oliva come condimento avevano una mortalità per cardiopatia ischemica molto più bassa delle popolazioni del nord Europa (es. Finlandia) o degli Stati Uniti, dove il regime alimentare includeva un elevato consumo di grassi saturi (burro, strutto, carne rossa, latte e derivati). Quindi, questo studio dimostrò che nel confronto tra popolazioni esisteva

una chiara relazione tra l'elevata incidenza della cardiopatia coronarica e il consumo di grassi saturi (ma non solo) [Keys et al., 1966; Keys et al., 1970].

La Dieta Mediterranea, tuttavia, rappresenta anche un valore culturale e uno stile di vita: distribuzione dei pasti principali, consumati in tranquillità e in atmosfera serena e conviviale, in tre momenti della giornata (colazione, pranzo e cena), inframezzati da sani spuntini a base di frutta o di verdura, ed un'equilibrata attività fisica.

È per queste ragioni che la Dieta Mediterranea, icona del mangiare bene e sano, nel 2010 è stata riconosciuta patrimonio immateriale dell'UNESCO.

## **2.2 Valutazione dell'adesione alla Dieta Mediterranea**

I modelli alimentari, quali la Dieta Mediterranea, possono essere definiti in due modi differenti: 1) "*a priori*", dove i *patterns* alimentari sono costruiti basandosi su una combinazione di alimenti e nutrienti che si ipotizza siano rappresentativi dei consumi di una popolazione; in pratica si tratta di indici di qualità della dieta predefiniti che usano le conoscenze nutrizionali correnti per identificare un *pattern* alimentare; 2) "*a posteriori*" dove, tramite l'ausilio di metodi statistici esplorativi (quali *factor* o *cluster analysis*), i *patterns* alimentari sono costruiti utilizzando i dati reali di consumo della popolazione in esame; ciò rende la definizione di tali modelli alimentari propria solo della popolazione studiata e non applicabile ad altre popolazioni di studio.

Negli anni, l'approccio "*a priori*" è stato largamente usato negli studi epidemiologici per valutare la relazione tra l'adesione alla Dieta Mediterranea e alcuni *outcomes*, quali l'incidenza e la mortalità delle principali malattie croniche

non trasmissibili (le patologie cardiovascolari, il diabete e il cancro) nonché la prevalenza dei loro fattori di rischio. Questo approccio, inoltre, ha consentito lo sviluppo di diversi questionari per il calcolo dello *score* di adesione a modelli alimentari costruiti sia sulla base di abitudini alimentari ritenute benefiche per lo stato di salute della popolazione che sulla base delle raccomandazioni nutrizionali [Mente et al., 2009; Waijers et al., 2007; Kant et al., 2004].

Attualmente sono stati descritti 22 indici che quantificano l'adesione alla Dieta Mediterranea (**Figura 2.2a**) [Hernández Ruiz et al., 2015]. Più nel dettaglio, una recente revisione sistematica, condotta da D'Alessandro e De Pergola, ha identificato cinque "*a priori dietary indexes*" utilizzati per valutare la relazione tra l'adesione alla Dieta Mediterranea e l'incidenza di patologie cardiovascolari (*Mediterranean Diet Score* [Trichopoulou et al., 1995], *Dietary Score* [Pitsavos et al., 2005], *Mediterranean Adequacy Index* [Alberti-Fidanza et al., 2004], *a priori Mediterranean Diet Score* [Schroder et al., 2011] e *PREvención con Dieta MEDiterrànea (PREDIMED) score* [Martínez – González et al., 2002]) e altri nove indici derivati dall'originale *Mediterranean Diet Score* elaborato da Trichopoulou e colleghi [D'Alessandro e De Pergola, 2015].

Tuttavia, sebbene siano state trovate associazioni significative tra i vari *scores* e *outcomes* in diverse popolazioni, l'applicazione di tali punteggi nella pratica clinica non è facile, considerando che spesso il loro tempo di somministrazione è elevato e non vi è un criterio comune per definire il numero esatto e le caratteristiche dei gruppi alimentari che costituiscono la dieta Mediterranea. Infatti, ogni *index* include le sole componenti che ha considerato più adatte secondo gli obiettivi dello studio

e sulla base della disponibilità dei dati sulle abitudini alimentari di quella popolazione.

A tal proposito, Sofi et al. dopo un'accurata analisi della letteratura, hanno proposto uno *score* di adesione alla Dieta Mediterranea *evidence-based* (MEDI-LITE *score*) che può essere usato non solo per gli studi epidemiologici ma anche a livello individuale [Sofi et al., 2017; Sofi et al., 2014].

Questo *score*, validato attraverso il confronto con lo storico MedDietScore (MDS) [Panagiotakos et al., 2007], è rapidamente somministrabile anche a livello ambulatoriale ed essendo *evidence-based* consente di valutare la qualità della dieta e l'adesione alla Dieta Mediterranea utilizzando la quantità "ideale" di consumo dei gruppi alimentari che compongono i più comuni *score* di adesione alla Dieta Mediterranea e utilizzati nei più rilevanti studi prospettici di coorte [Sofi et al., 2017].

Reference	Index	Components	Scoring	Range
Trichopoulou et al., 1995 <sup>14</sup>	Mediterranean Diet Scale 1995 (MDS 95)	8 components (7 foods groups/foods, 1 ratio)	0-1	0-8
Trichopoulou et al., 2003 <sup>4</sup>	Mediterranean Diet Scale 2003 (MDS 03)	9 components (7 foods groups/foods, 1 nutrient, 1 ratio)	0-1	0-9
Asghari et al., 2013 <sup>17</sup>	Mediterranean Diet Scale 2013 (MDS 13)	10 components (8 foods groups/foods, 2 ratios)	0-1	0-10
Trichopoulou et al., 2005 <sup>18</sup>	Modified Mediterranean Diet (MMD)	9 components (8 foods groups/foods, 1 nutrient)	0-1	0-9
Martinez-González et al., 2002 <sup>19</sup>	Mediterranean Dietary Pattern 2002 (MDP 02)	8 components (6 foods groups/foods, 2 nutrients)	0-5	5-40
Ciccarone et al., 2003 <sup>20</sup>	Mediterranean Dietary Pattern 2003 (MDP 03)	18 components (17 foods groups/foods, 1 nutrient)	0-1	0-14
Sánchez-Villegas et al., 2006 <sup>21</sup>	Mediterranean Dietary Pattern 2006 (MDP 06)	10 components (9 foods groups/foods, 1 nutrient)	1-3	10-30
Rumawas et al., 2009 <sup>22</sup>	Mediterranean-Style Dietary Pattern Score (MSDPS)	13 components (13 foods groups/foods)	0-10	0-100
Scali et al., 2000 <sup>23</sup>	Mediterranean Diet Quality Index (MDQI)	7 components (5 foods groups/foods, 2 nutrients)	2-0	14-0
Alberti et al., 2009 <sup>24</sup>	Mediterranean Adequacy Index (MAI)	16 components (16 foods groups/foods)	-	0-100
Fung et al., 2005 <sup>25</sup>	Alternate Mediterranean Diet Index (aMED)	9 components (8 foods groups/foods, 1 nutrient)	0-1	0-9
Agnoli et al., 2005 <sup>26</sup>	Italian Mediterranean Index (ITALIAN-MED)	11 components (11 foods groups/foods)	0-1	0-11
Buckland et al., 2009 <sup>27</sup>	Relative Mediterranean Diet Score (rMED)	9 components (8 foods groups/foods, 1 nutrient)	0-2	0-18
Woo et al., 2001 <sup>28</sup>	Mediterranean Diet Score 2001 (MD Score 01)	8 components (6 foods groups/foods, 1 nutrient, 1 ratio)	0-1	0-8
Schroder et al., 2004 <sup>29</sup>	Mediterranean Diet Score 2004 (MD Score 04)	9 components (9 foods groups/foods)	1-3	9-27
Pitsavos et al., 2005 <sup>30</sup>	Mediterranean Diet Score 2005 (MD Score 05)	11 components (11 foods groups/foods)	0-5	0-55
Panagiotakos et al., 2007 <sup>31</sup>	Mediterranean Diet Score 2007 (MD Score 07)	11 components (11 foods groups/foods)	0-5	0-55
Yang et al., 2014 <sup>32</sup>	Modified Mediterranean Diet Score (mMDS)	10 components (8 foods groups/foods, 2 lifestyle factors)	0-2 0-4 0-8	0-42
Martinez-González et al., 2004 <sup>33</sup>	Cardioprotective Mediterranean Diet Index (Cardio)	9 components (9 foods groups/foods)	0-1	0-9
Martínez-González et al., 2012 <sup>34</sup>	Mediterranean food pattern PREDIMED Study (MeDiet-PREDIMED/ MEDAS)	14 components (14 foods groups/foods)	0-1	0-14
Sofi et al., 2013 <sup>35</sup>	Literature-based adherence score to the Mediterranean diet (L-based to the MD)	9 components (8 foods groups/foods, 1 nutrient)	0-2	0-18
Sotos-Prieto et al., 2014 <sup>36</sup>	Mediterranean Lifestyle (MEDLIFE index)	28 components (21 foods groups/foods, 1 nutrient, 6 lifestyle factors)	0-1	0-28

**Figura 2.2a.** Descrizione delle caratteristiche dei principali indici di adesione alla Dieta Mediterranea (Fonte: Hernández Ruiz et al., 2015).

### **2.3 Evoluzione del modello mediterraneo: come è cambiato negli anni?**

Dagli anni Cinquanta del secolo scorso ad oggi, si è assistito in tutta l'area del Mediterraneo, Italia inclusa, a un graduale abbandono dell'approccio mediterraneo al cibo, a favore di modelli alimentari globalizzati di origine nordamericana.

Più in dettaglio, il “boom economico” e il passaggio da una società prevalentemente agro-famigliare ad una prevalentemente industriale-collettiva, che si ebbero a partire dal secondo dopo guerra, hanno portato non solo ad un miglioramento della qualità di vita e all'aumento dell'urbanizzazione ma anche alla maggiore disponibilità di alimenti. Basti pensare che dagli anni Sessanta del Novecento i consumi alimentari, sia in generale che nello specifico di alcuni prodotti, sono aumentati vertiginosamente raggiungendo incrementi, come nel caso dei formaggi e dello zucchero, anche fin quasi di 16 volte, con una media superiore al 20% annuo ed un tasso di crescita più di dieci volte maggiore rispetto alla prima metà del Novecento [De Bernardi A., 2015].

Si parla a tal proposito di “transizione nutrizionale”, un cambiamento rapido non solo della dieta in termini di qualità e quantità (maggiore consumo di carni e prodotti lattiero-caseari, quindi più in generale di grassi e proteine di origine animale a discapito di carboidrati complessi e fibre alimentari), ma anche dei modelli di attività lavorativa e del tempo libero. Quindi, in sintesi, un allontanamento da quello che era lo stile di vita tipico mediterraneo.

In questo contesto, i risultati degli studi di Flaminio Fidanza hanno mostrato come, già negli anni Novanta, il *Mediterranean Adequacy Index (MAI)* fosse drasticamente calato in due città simbolo della Dieta Mediterranea: Nicotera da 7.2

(1960) a 2.2 (1991) e Montegiorgio da 5.6 (1965) a 3.9 (1991) [A. Alberti-Fidanza e F. Fidanza, 1999]<sup>1</sup>.

Questo cambiamento alimentare su scala globale ha destato grosse preoccupazioni in materia di sanità pubblica poiché, come è emerso da numerosi studi epidemiologici, i *patterns* alimentari rappresentano il fattore di rischio principale nell'insorgenza delle malattie croniche non trasmissibili.

Pertanto, attualmente rappresenta una priorità di ordine pubblico la promozione di modelli alimentari più salutari ispirati alla Dieta Mediterranea tradizionale e per facilitarne l'attuazione, un utile strumento di comunicazione è rappresentato dalla piramide alimentare, un grafico concepito per invitare la popolazione a seguire i consigli dietetici proposti da un organismo istituzionale o una società qualificata in materia di salute (**Figura 2.3a**).

Per interpretarla, si parte dal presupposto che gli alimenti situati al vertice della piramide sono quelli che dovrebbero essere consumati in piccole quantità e, di conseguenza, gli alimenti posti nella parte bassa sono quelli che bisogna consumare con più frequenza e in quantità maggiori.

---

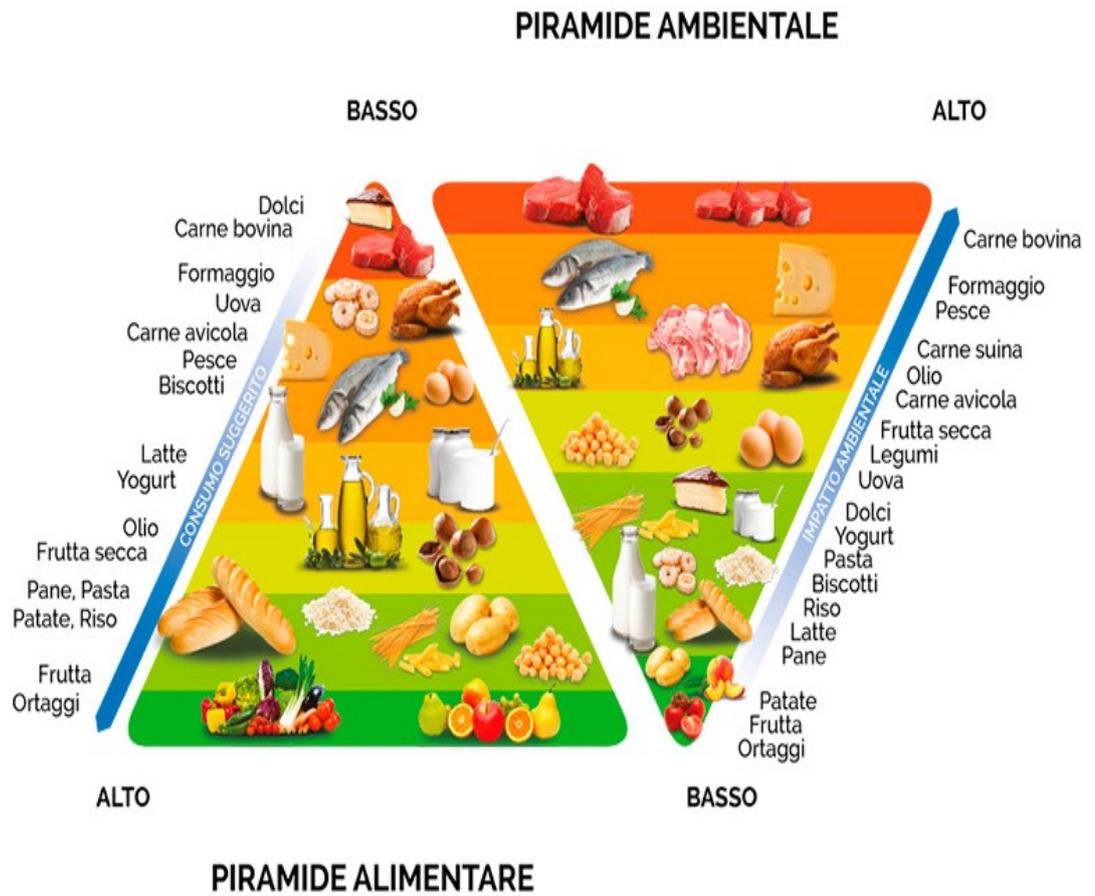
<sup>1</sup>Il MAI, elaborato a seguito dei risultati del *Seven Countries Study* indica il grado di adeguatezza di una dieta alla Dieta Mediterranea tradizionale. Il valore dell'indice è ottenuto rapportando i contributi energetici provenienti dagli alimenti appartenenti alla Dieta Mediterranea (cereali, patate, legumi, ortaggi, frutta, prodotti della pesca, olio d'oliva, vino) con i contributi energetici forniti dagli alimenti non tipici (carne, latte, formaggi, grassi di origine animale, dolci e bevande zuccherate). L'indice è tanto più elevato quanto più la dieta è mediterranea; ad esempio, l'aumento di 2.7 unità dell'indice MAI si associava ad una diminuzione di mortalità per cardiopatia coronarica del 26% in 20 anni e del 21% in 40 anni.

Nessuna categoria di cibo è esclusa dalla piramide, perché la varietà è uno dei cardini di una nutrizione appropriata ed è uno dei fondamenti della Dieta Mediterranea tradizionale.

Guardando la piramide alimentare, è facile identificare gli alimenti associati a benefici per la salute come frutta, verdura, legumi, noci, cereali integrali e olio extravergine di oliva: questi dovrebbero essere consumati quotidianamente e sono quindi alla base della piramide. Andando verso l'alto, ci sono cibi che possono essere consumati fino a quattro volte a settimana come pesce, latticini e pollame ma utilizzando porzioni moderate. Infine, in cima alla piramide ci sono gli alimenti da scegliere solo due o tre volte a settimana e in piccole porzioni, come carni rosse, salumi o dolci.

Nel corso degli anni, varie organizzazioni e istituti di ricerca - tra cui OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), CIISCAM (Centro Interuniversitario per gli Studi Internazionali sulle Culture Alimentari Mediterranee) e la *Harvard School of Public Health* - hanno sviluppato sistemi di comunicazione basati sull'immagine della piramide alimentare. Ogni paese ha poi personalizzato la piramide secondo le proprie abitudini alimentari, in relazione con il clima e i fabbisogni energetici.

Inoltre, lo studio degli impatti ambientali associati ad ogni singolo alimento ha portato anche alla costruzione della prima piramide nutrizionale e ambientale (doppia piramide), creata da *Barilla Center Food Nutrition Foundation* nel 2009 (**Figura 2.3a**).



**Figura 2.3a.** Modello di Doppia Piramide alimentare e ambientale (*Fonte: BCFN Foundation, 2015*)

#### **2.4 La Dieta Mediterranea: un modello per la prevenzione delle principali malattie croniche non trasmissibili**

Come menzionato in precedenza, particolarmente rilevante è la problematica legata alla possibilità di prevenire, modificando le proprie abitudini alimentari e, più in generale, il proprio stile di vita, quelle patologie che nel corso degli ultimi decenni si sono diffuse a livello epidemico nelle popolazioni dei paesi in cui il benessere economico è sufficientemente diffuso. La riduzione dell'attività fisica e l'aumento dell'introito energetico hanno contribuito ad un significativo incremento di alcune patologie croniche non trasmissibili, quali l'obesità, il diabete, le malattie cardiovascolari e i tumori, con gravi ripercussioni sull'aspettativa di vita, e con un enorme peso socioeconomico per l'intera collettività.

Ad oggi, le malattie croniche non trasmissibili sono responsabili della maggior parte dei decessi e provocano ogni anno circa 41 milioni di morti, che corrisponde al 71% dei decessi a livello globale, 15% dei quali si verificano tra i 30 e i 70 anni (**Figura 2.4a**) [World Health Organization, 2018]. Più nel dettaglio, le patologie cardiovascolari rappresentano la maggior parte dei decessi per malattie croniche non trasmissibili (17,9 milioni di persone all'anno), seguite dai tumori (9,0 milioni), dalle malattie respiratorie (3,9 milioni) e dal diabete (1,6 milioni).

I principali fattori responsabili dell'aumentato rischio di queste malattie sono: l'ipertensione, il sovrappeso/obesità, l'iperglicemia e l'iperlipidemia. In termini di decessi attribuibili, il principale fattore di rischio a livello globale è l'ipertensione arteriosa (a cui è attribuito il 19% dei decessi globali), seguita da sovrappeso/obesità e iperglicemia [GBD 2015 Risk Factors Collaborators, 2016].

Dai più importanti studi disponibili nella letteratura scientifica si evince che la gran parte dei casi legati a queste malattie potrebbero essere prevenuti eliminando alcuni fattori di rischio come il consumo di tabacco, le diete poco salutari, l'inattività fisica e il consumo eccessivo di alcol. Al contrario, senza un'adeguata prevenzione, il loro peso sulla salute globale potrebbe aumentare nei prossimi anni.

La dimensione dell'impatto epidemiologico e socioeconomico riconducibile alle patologie croniche non trasmissibili è tale da imporre un'analisi approfondita sul ruolo delle differenti scelte alimentari e comportamentali nella prevenzione di queste malattie.

In questo contesto, in primo piano vanno posti la limitazione dell'apporto calorico e l'incremento del dispendio energetico; ovviamente, però, anche indipendentemente dall'apporto energetico, le scelte alimentari hanno un rilevante impatto sul rischio di malattia.

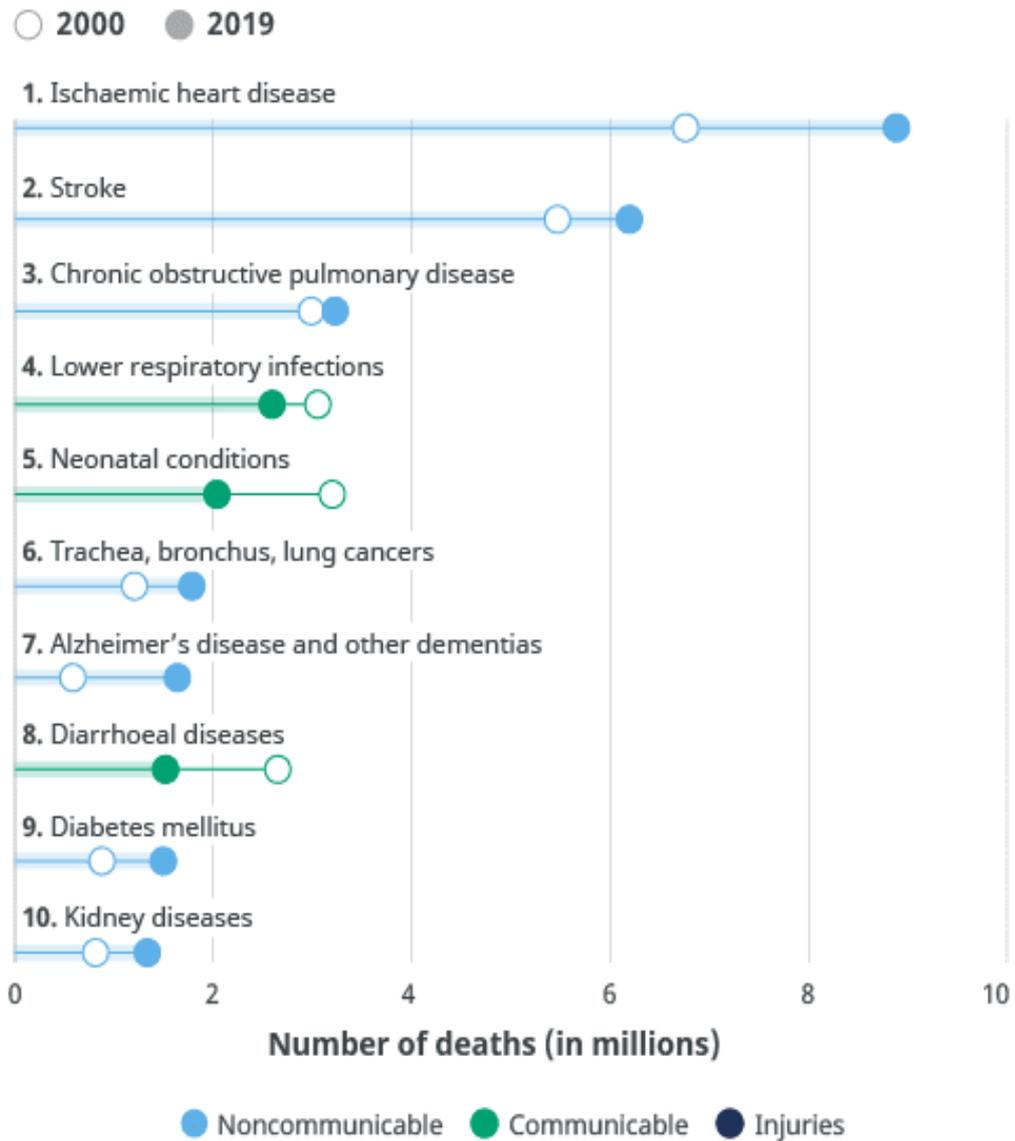
La particolare tipologia e la distribuzione dei nutrienti nella Dieta Mediterranea corrispondono a quell'equilibrio ideale delle scelte alimentari che è in grado di contribuire ad un'efficace prevenzione delle più importanti e diffuse malattie croniche, quali l'obesità, l'ipertensione arteriosa, il diabete, la cardiopatia ischemica ed alcuni tumori [Srinath Reddy and Katan MB., 2004].

I risultati delle numerose evidenze disponibili sulla Dieta Mediterranea sono stati riassunti in una recente *umbrella review* di 13 meta-analisi di studi osservazionali e 16 meta-analisi di RCTs che hanno investigato l'associazione tra l'adesione alla Dieta Mediterranea e differenti *outcomes*, in più di 12 800 000 soggetti. Una maggiore adesione alla Dieta Mediterranea si associava a un ridotto rischio di morte per tutte le cause, di patologie cardiovascolari, coronariche, neurodegenerative,

infarto del miocardio, diabete e alcune forme di tumori (tutti  $p \leq 0.001$ ) [Dinu et al., 2018].

Quindi, seguendo le scelte alimentari ispirate all'alimentazione mediterranea si possono trarre reali benefici e si stima che l'80% delle coronaropatie e il 90% dei casi di diabete mellito tipo 2 potrebbero essere evitati. Inoltre, i pazienti ad alto rischio per eventi cardiovascolari aterosclerotici possono ridurre il loro rischio del 75-80% attraverso cambiamenti dello stile di vita ed in particolare delle abitudini alimentari seguendo il modello alimentare mediterraneo [Spence et al., 2007].

## Leading causes of death globally



Source: WHO Global Health Estimates.

**Figura 2.4a.** Principali cause di morte a livello globale (*Fonte: WHO Global Health Estimates*)

### **2.4.1 Dieta Mediterranea e patologie cardiovascolari**

Le patologie cardiovascolari (CVD) sono la prima causa di morte a livello globale. In particolare, come si evince dai recenti dati pubblicati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, da 20 anni la cardiopatia ischemica (CHD) rappresenta la prima causa di morte (attualmente responsabile del 16% di tutte le morti), mentre le patologie cerebrovascolari sono al secondo posto con l'11% [WHO's 2019 *Global Health Estimates*]. Pertanto, sulla base di queste stime risulta assolutamente necessaria la diffusione di misure preventive per contrastare le malattie cardiovascolari.

A tal proposito, numerosi studi e ricerche epidemiologiche hanno confermato che l'alimentazione mediterranea si associa con un ridotto rischio di eventi cardiovascolari. A partire dallo studio *Seven Countries* [Keys et al., 1966; Keys et al., 1970], i benefici della Dieta Mediterranea sono stati testati nel corso degli anni in centinaia di studi osservazionali che hanno dimostrato maggiore longevità e un tasso di mortalità inferiore tra i soggetti aderenti a questo modello alimentare (l'incremento di 1 punto nel *Mediterranean diet score*, con un *range* da 0 a 9, si associava con una riduzione del 5% del rischio di mortalità totale) [Bonaccio et al., 2018].

Ad oggi, numerose meta-analisi di studi osservazionali [Grosso et al., 2017; Rosato et al., 2017; Sofi et al., 2014; Martinez-Gonzalez and Bes-Rastrollo 2014; Psaltopoulou et al., 2013] hanno evidenziato il ruolo preventivo della Dieta Mediterranea nei riguardi dell'incidenza e della mortalità delle patologie cardiovascolari sia nella popolazione generale che in popolazioni a rischio quali i soggetti diabetici [Becerra-Tomás et al., 2020]. Più nel dettaglio, l'incremento di 2

punti nello *score* di adesione al modello mediterraneo, con un *range* da 0-9, riduceva del 10% l'incidenza e la mortalità per eventi cardiovascolari [Sofi et al., 2014].

Tali evidenze sono state rafforzate dai risultati di studi di intervento che hanno testimoniato, sia in popolazioni mediterranee che in popolazioni non appartenenti all'area mediterranea, il ruolo protettivo della Dieta Mediterranea nei confronti del rischio di CVD sia in prevenzione primaria [Estruch et al., 2018] che secondaria [de Lorgeril et al., 1998].

Diverse ipotesi sono state proposte per spiegare i meccanismi attraverso i quali la Dieta Mediterranea esercita i suoi effetti benefici sulla salute cardiovascolare. Sembrerebbe che tali benefici derivino dall'azione sinergica tra gli alimenti che caratterizzano la Dieta Mediterranea su più *pathways*. Le ipotesi più accreditate riguardano la favorevole modulazione dei fattori di rischio cardiovascolare quali i lipidi plasmatici, il peso corporeo, l'adiposità viscerale, la sensibilità insulinica, la pressione arteriosa ma anche l'infiammazione, lo stress ossidativo e la reattività vascolare [Bonaccio et al., 2017].

Ad esempio, l'olio extra-vergine d'oliva, importante fonte di acidi grassi monoinsaturi e di vitamina E, potrebbe esercitare effetti benefici sulla funzione endoteliale e su alcuni *markers* dell'infiammazione (PCR e IL-6) [Schwinshackl et al., 2015].

Ancora, le fibre contenute in frutta, verdura, cereali integrali e legumi, hanno mostrato in vari studi sperimentali di modulare i principali fattori di rischio delle patologie aterosclerotiche (lipidi plasmatici, glicemia, sensibilità insulinica) sia a digiuno che nella fase post-prandiale; mentre i polifenoli, importanti costituenti

degli alimenti di origine vegetale, possono interagire con il microbiota, modulare il metabolismo glicemico e lipidico e ridurre lo stato di infiammazione.

#### **2.4.2 Dieta Mediterranea e diabete**

Secondo l'ultimo *report* sul diabete dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, sono circa 422 milioni le persone affette da diabete in tutto il mondo e 1,6 milioni sono le morti causate direttamente dal diabete.

La prevalenza globale (standardizzata per età) è quasi raddoppiata dal 1980 passando dal 4.7% al 8.5% nella popolazione adulta e aumentando più rapidamente nei paesi a basso e medio reddito rispetto ai paesi ad alto reddito [*WHO Global report on diabetes, 2016*].

Mentre l'eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1 non è ancora ben chiara e sembra che risulti da una complessa interazione tra geni e fattori immunitari e ambientali, il rischio di diabete mellito di tipo 2 è determinato da una chiara interazione tra fattori ereditari e ambientali quali la familiarità, l'etnia, l'età, il sovrappeso/obesità, l'inattività fisica e l'adesione a modelli alimentari non salutari. Quindi, nel secondo caso risulta fondamentale l'adozione di strategie di prevenzione primaria che hanno il loro cardine nell'adesione a uno stile di vita adeguato.

L'intervento nutrizionale rappresenta una misura imprescindibile per la prevenzione del diabete mellito tipo 2 [AMD/SID, 2018]. Inoltre, in considerazione dell'eziologia multifattoriale delle complicanze croniche del diabete, solo un approccio terapeutico che tenga nel debito conto lo stile di vita può essere in grado di ridurre il profilo di rischio, limitando il ricorso ai farmaci per i quali, come è

noto, la *compliance* non è ottimale nelle persone con diabete, specie se sottoposte a pluriterapia.

Pertanto, l'adesione ad un'alimentazione ricca di fibre provenienti da ortaggi, frutta e cereali non raffinati e povera di grassi di origine animale, quale è la Dieta Mediterranea, dovrebbe essere incoraggiata nelle persone ad alto rischio di diabete. Infatti, la sola adesione ad un modello alimentare mediterraneo, in assenza di calo ponderale, riduce l'incidenza del diabete del 52% rispetto ad una dieta controllo (ad es. povera in grassi) [Foster et al., 2010; Shai et al., 2008; Nordmann et al., 2006].

Un recente studio osservazionale condotto su un'ampia coorte di donne americane (n = 25,317) ha cercato di chiarire i meccanismi biologici alla base della relazione tra l'alta adesione alla Dieta Mediterranea e l'insorgenza di diabete: nelle donne più aderenti alla Dieta Mediterranea si aveva una riduzione del 30% dell'incidenza di diabete in 20 anni e questo poteva essere mediato dagli effetti della dieta su insulino resistenza, indice di massa corporea, metabolismo delle lipoproteine HDL e dall'infiammazione [Ahmad et al., 2020].

Anche lo studio PREDIMED (Prevenzione con Dieta Mediterranea) ha confermato i benefici per la salute di un'alimentazione ispirata alla tradizione mediterranea già osservati in studi epidemiologici. In particolare, ha dimostrato che la Dieta Mediterranea con l'aggiunta di olio extra-vergine di oliva o di frutta secca con guscio è in grado di ridurre significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari in una popolazione a rischio con un'elevata prevalenza di pazienti con diabete tipo 2 [Estruch et al., 2018]. Inoltre, l'intervento era in grado anche di ridurre l'incidenza di diabete in persone senza diabete all'inizio dello studio [Salas-Salvado et al., 2018].

Una dieta che riproduca le caratteristiche della tradizionale dieta mediterranea in associazione ad una modesta riduzione del peso corporeo dell'ordine dei 4-5 kg e di una mezz'ora al giorno di cammino a passo svelto potrebbe ridurre di oltre il 70% lo sviluppo di diabete nel paziente a rischio di sviluppare questa patologia. Questo approccio si è rivelato utile anche per migliorare il profilo metabolico e i fattori di rischio cardiovascolare a lungo termine in persone con diabete tipo 2 in sovrappeso.

### **2.4.3 Dieta Mediterranea e cancro**

Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato un'associazione inversa tra l'adesione alla Dieta Mediterranea e l'incidenza e la mortalità per cancro. Più nel dettaglio, è stato osservato che soggetti più aderenti al modello alimentare mediterraneo hanno un minore rischio di sviluppare il cancro del colon-retto (-25%), del seno (-15%), della prostata, del pancreas e dell'endometrio (-10%) [Bloomfield et al., 2016].

Tra le varie tipologie di cancro, il cancro al seno è stato uno dei centri di interesse del mio percorso di tesi.

*Cancro al seno.* È la forma di tumore più comune nelle donne sia nei paesi sviluppati che in via di sviluppo. Secondo le stime fornite dal *Global Cancer Observatory* (GCO) nel 2018 sono stati registrati 2,1 milioni di nuovi casi e 627000 decessi che rappresentano circa il 15% di tutti i decessi per cancro tra le donne [Bray et al., 2020].

Il rischio di sviluppare il cancro al seno è influenzato da diversi fattori non modificabili (quali il sesso, l'età al menarca e menopausa, la familiarità per cancro

al seno, l'etnia) e modificabili (quali il sovrappeso/obesità, l'inattività fisica, il consumo di alcol etc.). Tuttavia, rimuovendo i fattori di rischio modificabili, in particolare l'aumento di peso corporeo, il rischio di cancro al seno potrebbe essere ridotto [Chan et al., 2014]. L'obesità, infatti, promuove lo sviluppo, la progressione e la recidiva del cancro al seno alterando i livelli degli ormoni sessuali: in particolare, riduce i livelli di adiponectina ed aumenta la leptina, gli estrogeni e il fattore di crescita insulino-simile I (IGF-I) [Simone et al., 2016]. Inoltre, anche modelli alimentari caratterizzati da un elevato consumo di carne rossa e processata e di acidi grassi saturi contribuiscono ad aumentarne il rischio poiché aumentano i livelli di citochine pro-infiammatorie, estrogeni e IGF-1 [De Cicco et al., 2019].

In questo contesto, numerosi studi osservazionali, tra cui l'ampio studio EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and nutrition*) hanno documentato il ruolo protettivo della Dieta Mediterranea e delle sue componenti nella riduzione del rischio di cancro al seno [Buckland et al., 2013]. Inoltre, studi internazionali condotti al di fuori della regione mediterranea, hanno osservato una riduzione del rischio di cancro al seno in soggetti che consumavano maggiormente alimenti tipici della Dieta Mediterranea quali quelli contenenti carboidrati a basso indice glicemico, quelli ricchi in fibre, i cereali integrali, la frutta e la verdura e quelli ricchi in acidi grassi polinsaturi  $\omega$ -3 [Farvid et al., 2016; Zheng et al., 2013]. I risultati degli studi di intervento hanno rafforzato i dati delle evidenze epidemiologiche. Ad esempio, lo studio PREDIMED, ha dimostrato che la Dieta Mediterranea tradizionale supplementata con olio extra-vergine d'oliva (20% dell'energia totale della dieta), dopo 4.8 anni di *follow-up*, ha ridotto l'incidenza del carcinoma al seno del 62% [Toledo et al., 2015].

Possibili meccanismi sembrano essere correlati al ruolo degli specifici componenti della dieta (tra cui polifenoli, fibre, acidi grassi monoinsaturi, acidi grassi polinsaturi  $\omega$ -3) presenti in verdura, frutta fresca, frutta secca, olio extra – vergine d'oliva e pesce nel ridurre l'infiammazione, la proliferazione cellulare, l'ossidazione, nonché alla loro capacità di indurre apoptosi, migliorare la sensibilità insulinica e ridurre i fattori di crescita insulino-simili [Jing et al., 2013; Barnard et al., 2006]. In più, il contenuto antiossidante dell'olio extra-vergine d'oliva potrebbe ridurre il livello degli estrogeni endogeni, aumentare i livelli di globulina legante gli ormoni sessuali [Carruba et al., 2006], neutralizzare i radicali liberi, prevenire il danno del DNA e ridurre lo *stress* ossidativo [Mitjavila et al., 2013; Visioli et al., 2004]. Questi risultati sono stati anche confermati dallo studio DIANA – 5 (*Diet and Androgens*) [Villarini et al., 2012].

### 3. SCOPO E LINEE DI RICERCA

Da quanto ho brevemente riportato fin qui si evince che esiste una solida base epidemiologica a sostegno della relazione tra le abitudini alimentari ispirate alla Dieta Mediterranea e la riduzione del rischio di malattie croniche non trasmissibili. Tuttavia, i meccanismi che legano i singoli gruppi alimentari che sono abitualmente presenti nella Dieta Mediterranea tradizionale a un ridotto rischio di malattia sono meno noti.

Pertanto, l'obiettivo della mia tesi è stato di contribuire a chiarire quali sono le caratteristiche della Dieta Mediterranea tradizionale in grado di influenzare i meccanismi patogenetici di alcune tra le principali malattie croniche non trasmissibili. Questi meccanismi sono in gran parte comuni alle diverse patologie (*common soil*).

Il primo *step* del mio lavoro di tesi è stata l'esecuzione di una revisione sistematica della letteratura per evidenziare gli alimenti associati in maniera diretta o inversa al rischio di patologie cardiovascolari [Calabrese I. and Riccardi G., 2019<sup>1</sup>; Tokgozoglu L. et al., 2020<sup>2</sup>; Lupoli R./Vitale M. et al., 2020<sup>3</sup>; Riccardi G. et al.,

---

<sup>1</sup>Calabrese I., Riccardi G. *Effectiveness del Changes in Diet Composition on Reducing the Incidence del Cardiovascular Disease*. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Jul 27; 21(9):88. doi: 10.1007/s11886-019-1176-y. PMID: 31352607.

<sup>2</sup>Tokgozoglu L., Hekimsoy V., Costabile G., Calabrese I., Riccardi G. *Diet, Lifestyle, Smoking*. *Handb Exp Pharmacol*. 2020 Apr 10. doi: 10.1007/164\_2020\_353. Epub ahead del print. PMID: 32274580.

<sup>3</sup>Lupoli R., Vitale M., Calabrese I., Giosuè A., Riccardi G., Vaccaro O. *White meat consumption, all-cause mortality, and cardiovascular events: a meta-analysis del prospective cohort studies*. In corso di revisione.

2020<sup>1</sup>] e la plausibilità biologica dei meccanismi ad esse sottesi.

Da questa revisione emergeva la relazione tra alcuni nutrienti e/o alimenti con alcuni fattori di rischio cardiovascolare. Giacché la Dieta Mediterranea tradizionale rappresenta un modello generalmente riconosciuto di alimentazione sana e in grado di ridurre il rischio di malattie cardiovascolari, si è ipotizzato che le scelte alimentari caratteristiche di questo modello possano ridurre il rischio di malattia proprio mediante un impatto benefico sui fattori di rischio. A tal fine abbiamo valutato l'associazione tra l'adesione ad un modello alimentare con caratteristiche simili alla Dieta Mediterranea tradizionale e la presenza dei principali fattori di rischio cardiovascolare in un'ampia popolazione di persone con diabete tipo 2. In questa popolazione si è valutato anche la relazione con i fattori di rischio di ciascuno dei gruppi alimentari caratteristici della Dieta Mediterranea [Vitale M. et al., 2018<sup>2</sup>].

Tra i meccanismi che più recentemente sono stati proposti come potenziale legame tra la dieta e il rischio di patologie cardio metaboliche e le neoplasie c'è l'infiammazione subclinica. Abbiamo, pertanto, voluto valutare la relazione tra il potenziale pro-infiammatorio della dieta e le sue caratteristiche di mediterraneità. Inoltre, abbiamo cercato di mettere in relazione tale caratteristica della dieta, valutata mediante il calcolo dell'Indice Infiammatorio, e i singoli fattori di rischio

---

<sup>1</sup>Riccardi G., Giosuè A., Calabrese I., Vaccaro O. *Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis*. Cardiovascular research. In corso di revisione.

<sup>2</sup>Vitale M., Masulli M., Calabrese I., Rivellese A.A., ..., Vaccaro O., and on behalf of the TOSCA.IT Study Group. *Impact of a Mediterranean Dietary Pattern and Its Components on Cardiovascular Risk Factors, Glucose Control, and Body Weight in People with Type 2 Diabetes: A Real-Life Study*. *Nutrients* 2018, 10, 1067; doi:10.3390/nu10081067.

cardiovascolare in pazienti con diabete tipo 2 [Vitale M./Calabrese I. et al., 2020<sup>1</sup>]. Infine, la Dieta Mediterranea tradizionale, come delineato nei precedenti capitoli, potrebbe avere un impatto benefico sulla prevenzione delle neoplasie e, in particolare, del tumore della mammella. Pertanto, si è inteso valutare il potenziale preventivo di una dieta ispirata a questo modello in relazione allo sviluppo di recidive in donne trattate per questa patologia e in fase di remissione. In questa popolazione si è anche valutata la relazione tra l'adesione a un modello alimentare ispirato alla Dieta Mediterranea tradizionale e la qualità di vita. Infatti, è noto che la qualità di vita è sostanzialmente compromessa in chi ha sofferto di questa patologia; inoltre, numerosi studi hanno dimostrato che una dieta ispirata alla Dieta Mediterranea tradizionale è associata a una migliore qualità di vita in persone sane [Porciello et al., 2020<sup>2</sup>].

---

<sup>1</sup>Vitale M., Calabrese I., Massimino E., Shivappa N., ..., Vaccaro O. and Masulli M. *Dietary Inflammatory index score, glucose control and cardiovascular risk factors profile in people with type 2 diabetes*. International Journal del Food Sciences and Nutrition, 2020; doi: 10.1080/09637486.2020.1832054

<sup>2</sup>Porciello G., Montagnese C., Crispo A., Grimaldi M., ..., Calabrese I., ..., Augustin L.S.A. *Mediterranean diet and quality del life in women treated for breast cancer: A baseline analysis del DEDiCa multicentre trial*. PLoS ONE 15(10): e0239803. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239803>.

## **4. PROTOCOLLI SPERIMENTALI**

### **4.1 Fattori dietetici tipici della Dieta Mediterranea in grado di influenzare il rischio delle patologie cardiovascolari: revisione sistematica della letteratura**

#### **Introduzione**

Le evidenze scientifiche in merito all'influenza dei fattori dietetici sullo sviluppo di patologie cardiovascolari derivano principalmente da studi epidemiologici osservazionali e da *trials* clinici che hanno valutato l'impatto delle modifiche delle abitudini alimentari sia direttamente sugli *endpoint* cardiovascolari che indirettamente, valutando i loro effetti sui tradizionali fattori di rischio cardiovascolare quali i lipidi plasmatici, la pressione arteriosa o la glicemia.

Mentre gli studi epidemiologici chiaramente indicano che un maggiore consumo di alimenti quali frutta, vegetali non amidacei, frutta secca, legumi, pesce, oli vegetali, yogurt e cereali integrali e un minore consumo di carne rossa e processata, cereali raffinati e sale si associano a una ridotta incidenza di patologie cardiovascolari, al contrario, i dati provenienti da *trials* clinici controllati e randomizzati sono limitati e con risultati spesso contrastanti.

La scarsa concordanza tra gli studi di intervento è dovuta non solo a problemi metodologici, quali l'inadeguatezza del campione o la breve durata di alcuni studi, ma anche alla difficoltà di valutare l'impatto di un singolo fattore dietetico indipendentemente da altre modifiche nella dieta [Forouhi et al., 2018].

Gli alimenti, infatti, sono una miscela di vari nutrienti e altre componenti; pertanto, ogni variazione nel loro consumo comporta alcune modifiche di diversi parametri nutrizionali. Questo implica che l'attribuzione di effetti salutari di un tale cambiamento a solo uno dei fattori dietetici è inappropriata.

Dall'altra parte, quando il consumo di una categoria di alimenti o di un nutriente è ridotto, esso è spesso sostituito con altri alimenti o nutrienti; sta diventando sempre più evidente che la qualità della sostituzione (per esempio, grassi animali vs. grassi insaturi o cereali integrali [Forouhi et al., 2018; Sacks et al., 2017]) può influenzare l'effetto osservato, modificando, pertanto, in modo significativo l'impatto sulla salute della modificazione dietetica.

Per superare, almeno in parte, questi problemi, negli ultimi anni la ricerca in ambito nutrizionale ha posto un accento crescente sulla relazione tra patologie cardiovascolari e alimenti o *patterns* alimentari, piuttosto che focalizzarsi sui singoli nutrienti. Inoltre, maggiore importanza è stata data all'impatto delle modifiche nella dieta (cioè la sostituzione di un alimento o un nutriente con un altro alimento o nutriente) sulla salute piuttosto che alla relazione tra un singolo nutriente e *outcomes* clinici.

Quindi, i risultati di RCTs o anche di meta-analisi di RCTs in relazione all'effetto della modifica di un singolo componente della dieta sul rischio di patologie cardiovascolari vanno interpretati con estrema cautela, in modo particolare quando questi divergono dall'evidenza globale esistente [Catapano et al., 2016]. Pertanto, per valutare il ruolo della dieta nella prevenzione delle patologie cardiovascolari, vanno considerati non solo RCTs che abbiano valutato l'impatto delle modifiche

della dieta sull'insorgenza di eventi cardiovascolari ma anche studi osservazionali che considerino l'associazione tra le abitudini alimentari e gli eventi clinici.

### **Obiettivo**

Sulla base di queste premesse, abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura inerente agli studi di epidemiologia nutrizionale, al fine di fare chiarezza non solo sull'associazione tra nutrienti e incidenza di eventi cardiovascolari ma anche sulla relazione con questi ultimi del consumo di specifici gruppi alimentari. Per completezza, abbiamo considerato anche gli effetti delle modifiche delle abitudini alimentari che coinvolgevano i nutrienti, gli alimenti e i *patterns* alimentari nel loro complesso sul rischio cardiovascolare.

### **Materiali e metodi**

*Disegno dello studio e procedure sperimentali.* Abbiamo condotto una revisione sistematica delle evidenze scientifiche provenienti da studi osservazionali di coorte e meta-analisi pubblicati su PubMed, che valutavano la relazione tra singoli nutrienti o alimenti o modelli alimentari e incidenza o mortalità per patologie cardiovascolari, dando maggiore enfasi alle meta-analisi e alle revisioni sistematiche, utilizzando come parole chiave: “*trans fatty acids intake*”, “*saturated fatty acids intake*”, “*polyunsaturated fatty acids intake*”, “*dietary cholesterol*”, “*carbohydrates intake*”, “*fiber intake*”, “*sodium intake*”, “*red or processed or white meat intake*”, “*dairy intake*”, “*fish intake*”, “*legumes intake*”, “*whole grains intake*”, “*high or low glycemic index intake*”, “*nuts intake*”, “*vegetables intake*”, “*fruit intake*”, “*sugar sweetened beverages intake*”, “*wine intake*”, “*beer intake*”,

“*coffee intake*” e “*tea intake*” in combinazione con “*total mortality*”, “*cardiovascular disease incidence*”, “*cardiovascular disease mortality*”, “*coronary heart disease incidence*” e “*coronary heart disease mortality*”.

Per completezza di informazioni, sono stati ricercati anche studi epidemiologici in merito alla relazione tra le modifiche delle abitudini alimentari con la mortalità per tutte le cause, l’incidenza e la mortalità di patologie cardiovascolari.

La ricerca inizialmente focalizzata a meta-analisi o revisioni sistematiche di studi di coorte e RCTs, in un secondo momento è stata estesa a singoli studi pubblicati successivamente; ai fini della presente analisi, abbiamo considerato quegli studi condotti su ampie coorti che completavano le informazioni fornite dalle meta-analisi.

La ricerca bibliografica, condotta fino ad agosto 2020, ha riguardato studi condotti in popolazioni adulte, in condizioni di *real-life*, sane o a rischio di eventi cardiovascolari o che avevano avuto già in precedenza un evento cardiovascolare.

## Risultati

### *Studio della relazione tra la composizione della dieta e le patologie cardiovascolari (Tabelle 1-5 dell'appendice)*

#### 1. Nutrienti

*Acidi grassi Trans.* Gli acidi grassi trans (TFAs) rappresentano uno dei pochi componenti della dieta per i quali le evidenze della letteratura sono concordi nel considerarli deleteri in relazione all'insorgenza di eventi cardiovascolari e di morte improvvisa [Mozaffarian et al., 2006].

A tal proposito, le più recenti meta-analisi di studi di coorte hanno mostrato che per un incremento del 2% dell'apporto energetico derivante dal consumo di TFAs si associa un rischio pari al 16% di incidenza di patologie cardiovascolari (CVD) ( $p$  linearity= 0.033) e pari al 22-25% di patologia coronarica (CHD) **(Appendice: tabella 5).**

*Acidi grassi saturi.* Mentre l'associazione tra l'assunzione di TFAs e l'incidenza di eventi cardiovascolari è indiscussa, negli anni recenti una certa preoccupazione è stata espressa per il ruolo degli acidi grassi saturi (SFAs) nello sviluppo dell'aterosclerosi e delle CVD.

L'incertezza nasce dalla pubblicazione di alcune recenti meta-analisi che non hanno trovato alcuna associazione tra la quantità di SFAs nella dieta abituale e l'incidenza di CVD [Zhu et al., 2019; Chowdhury et al., 2014; Siri-Tarino et al., 2010]. Viceversa, altre meta-analisi di studi prospettici indicano chiaramente che un elevato consumo di SFAs è associato con un piccolo ma potenzialmente

importante aumento del rischio cardiovascolare [Li et al., 2015; Jakobsen et al., 2009].

Sembrerebbe che tali risultati divergenti dipendano dai macronutrienti assunti in sostituzione dei SFAs; ciò influenzerebbe la relazione con gli eventi clinici. Infatti, la ridotta assunzione di SFAs comporta un maggiore consumo di carboidrati o grassi insaturi che hanno un differente impatto sul metabolismo.

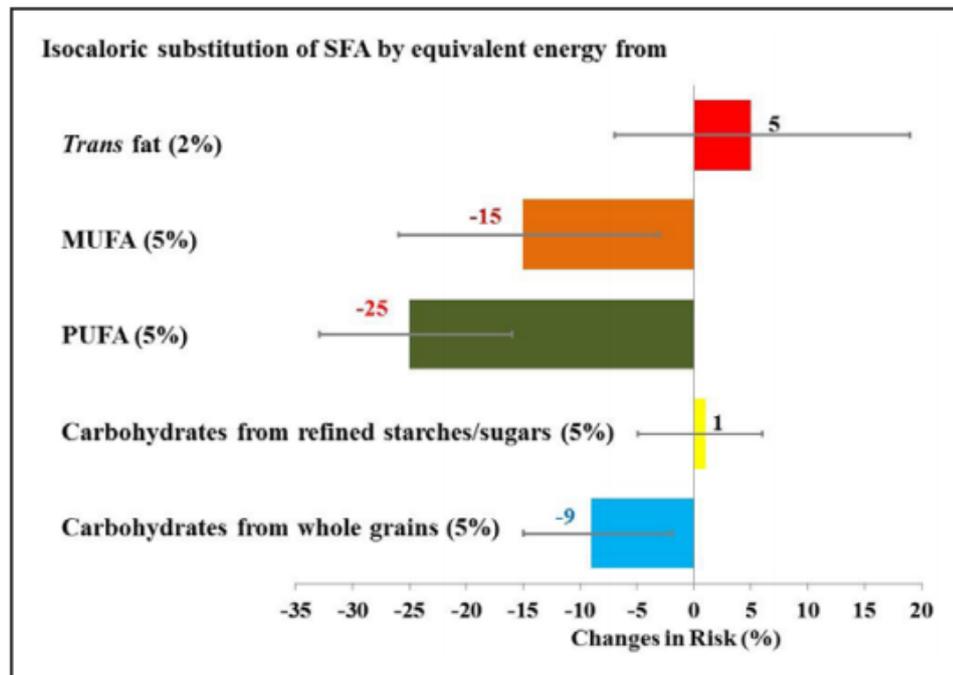
In generale, le meta-analisi di studi prospettici, che hanno valutato la sostituzione dei SFAs con i polinsaturi (PUFAs), hanno mostrato benefici significativi in relazione alla riduzione del rischio cardiovascolare, mentre la sostituzione dei SFAs con i carboidrati (soprattutto raffinati) non ha evidenziato alcun beneficio [Li et al., 2015; Farvid et al., 2014; Jakobsen et al. 2009].

Viceversa, la sostituzione con i cereali integrali è stata associata a una riduzione del rischio di CHD. Più nel dettaglio, la sostituzione del 5% di energia derivante dai SFAs con l'equivalente apporto energetico derivante da PUFAs, monoinsaturi (MUFAs) o cereali integrali è stata significativamente associata con un 25%, 15% e 9% più basso rischio di CHD, rispettivamente. Invece, la sostituzione degli SFAs con i cereali raffinati/zuccheri aggiunti non era significativamente associata con il rischio di CHD (**Figura 4.1a**) [Sacks et al., 2017; Li et al., 2015].

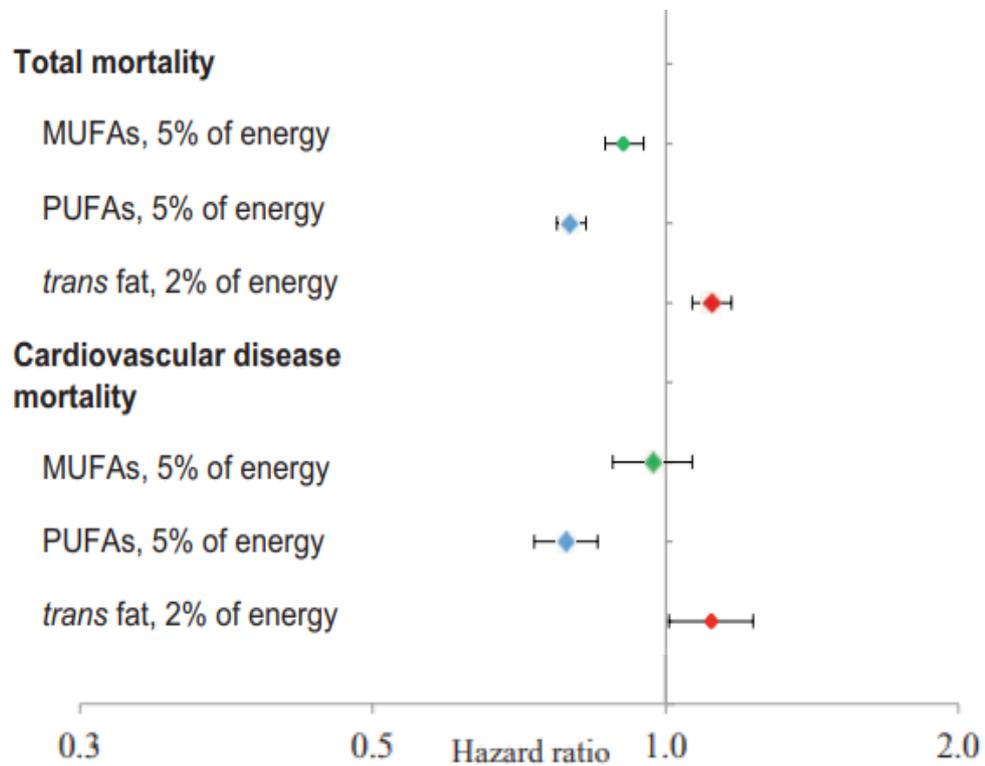
Invece, in merito alla mortalità, un più basso rischio di morte per tutte le cause o per CVD è stato associato con la sostituzione degli SFAs con i PUFAs (principalmente acido linoleico) o i MUFAs (**Figura 4.1b**) [Sacks et al., 2017; Wang et al., 2016].

Per quanto attiene agli studi di intervento, recentemente una revisione sistematica della *Cochrane* che includeva i dati di 15 RCTs ha mostrato che una dieta povera in SFAs induce una riduzione del 17% negli eventi cardiovascolari rispetto a una dieta di controllo (RR=0.83; 95%CI 0.70, 0.98). Inoltre, l'analisi di meta-regressione ha suggerito che le riduzioni più grandi nell'*intake* di SFAs (che si riflettevano in maggiori riduzioni della colesterolemia) risultavano in un più marcato decremento del rischio di eventi cardiovascolari; questo contribuiva così a spiegare l'eterogeneità tra i *trials* [Hooper et al., 2020]. Anche per gli studi di intervento l'efficacia maggiore sulla riduzione degli eventi cardiovascolari si otteneva quando i SFAs erano sostituiti da acidi grassi polinsaturi (PUFAs).

Inoltre, lo studio PREDIMED ha chiarito che anche l'olio extra-vergine d'oliva, importante fonte di acidi grassi monoinsaturi (MUFAs) può rappresentare un importante sostituto dei grassi saturi per la sua efficacia nella riduzione degli eventi cardiovascolari [Estruch et al., 2018].



**Figura 4.1a.** Sostituzione degli acidi grassi saturi con altre tipologie di grassi o carboidrati. Associazioni con il rischio di CVD nel *Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-Up Study*. Modificato da Li et al. [Li et al., 2015] con il permesso de *The American College of Cardiology Foundation*. Copyright © 2015, *The American College of Cardiology Foundation*.  
(Fonte: Sacks al., 2017)



**Figura 4.1b.** Sostituzione degli acidi grassi saturi con altre tipologie di grassi. Associazioni con il rischio di morte totale e per CVD. *Hazard ratio* (95% CI) per la sostituzione dell'energia derivante dagli SFAs con la stessa energia proveniente dalle altre tipologie di grassi. *Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-Up Study*. Modificato da Wang et al. [Wang et al., 2016]. Copyright © 2016, *American Medical Association*.

(Fonte: Sacks al., 2017)

*Acidi grassi polinsaturi.*

PUFA Ω-6. Il consumo di polinsaturi (PUFAs) è associato con un più basso rischio di mortalità totale, incidenza e mortalità di CVD [Li et al., 2015; Wang et al., 2016; Farvid et al., 2014].

In particolare, sembrerebbe che l'effetto benefico di un elevato consumo di PUFAs sul rischio cardiovascolare si esplicherebbe soprattutto nel lungo termine; infatti, una recente meta-analisi di studi di coorte (n=30) ha mostrato una relazione tra un più alto consumo di PUFAs e una più bassa incidenza di CVD negli studi con un *follow-up*  $\geq 10$  anni (RR= 0.95; 95%CI 0.91, 0.99) [Zhu et al., 2019].

Per quanto attiene agli studi di intervento, questi mostrano risultati in gran parte confermativi. A tal proposito, di recente, un'ampia revisione sistematica della letteratura di 49 RCTs (24 272 soggetti) ha cercato di fare chiarezza e ha valutato gli effetti di un maggiore consumo di PUFAs su vari *end-points* [Abdelhamid et al., 2018].

In merito alla mortalità, l'aumentato *intake* di PUFAs non aveva alcun effetto significativo sulla mortalità totale (modifica del rischio dal 7.8% al 7.6%; RR= 0.98; 95%CI 0.89, 1.07) e per cause cardiovascolari (modifica del rischio dal 4.8% al 4.9%; RR= 1.02; 95%CI 0.82, 1.26), mentre mostrava un *trend* di riduzione per la morte per CHD dal 6.6% al 6.1% (RR = 0.91; 95%CI 0.78, 1.06). In relazione al rischio di eventi, invece, il maggiore consumo di PUFAs si associava a un ridotto rischio sia di CHD (RR = 0.90; 95%CI 0.82, 0.99; *sensitivity analyses using fixed-effects*) che di CVD (RR = 0.92; 95%CI 0.86, 0.98; *sensitivity analyses using fixed-effects*) [Abdelhamid et al., 2018].

PUFA  $\omega$ -3. Un ampio corpo di evidenze di studi osservazionali prospettici supporta un potenziale ruolo protettivo degli acidi grassi polinsaturi  $\omega$ -3 sull'incidenza e la mortalità per cause cardiovascolari, in particolar modo per gli eventi coronarici. Più nel dettaglio, alti vs. bassi consumi di acidi grassi  $\omega$ -3 a lunga catena, acido eicosapentaenoico (EPA; 20:5 n-3) e acido docosaesanoico (DHA; 22:6 n-3), di cui il pesce ne rappresenta la principale fonte, si associavano inversamente con l'incidenza di CHD [Mozaffarian *and* Wu, 2011] mentre un maggiore apporto dell'acido grasso  $\alpha$ -linolenico (ALA; 18:3 n-3), il principale componente delle noci, si associava ad un ridotto rischio di mortalità e di incidenza per CHD (mostrando una relazione *J-shaped* tra l'intake di ALA e l'incidenza di CHD, con una maggiore riduzione del rischio per consumi  $\leq$  1.4 g/giorno vs. 0 g/giorno ) [Wei et al., 2018].

Negli ultimi anni, un argomento molto dibattuto è l'eventuale supplementazione di EPA e DHA per la prevenzione degli eventi cardiovascolari. Pochi *trials* clinici controllati e randomizzati hanno valutato l'aumento del contenuto di PUFA  $\omega$ -3 nella dieta con un approccio puramente nutrizionale [Tuttle et al., 2008; Burr et al., 2003]. Esistono, tuttavia, diversi studi in cui l'incremento degli acidi grassi PUFA  $\omega$ -3 è stato ottenuto con una supplementazione di tipo farmacologico raggiungendo livelli di questi grassi di gran lunga superiori a quelli ottenibili con la dieta.

I risultati di RCTs con supplementi di PUFA  $\omega$ -3 sono molto contraddittori; tuttavia, una recente revisione sistematica della *Cochrane* che include anche lo studio REDUCE.IT, un recente *trial* che ha raggiunto risultati più ragguardevoli sugli eventi cardiovascolari [Bhatt et al., 2019], conclude che la

supplementazione con EPA e DHA riduce leggermente il rischio di eventi coronarici (RR = 0.91; 95%CI 0.85, 0.97) e la mortalità per cause cardiovascolari (RR = 0.92; 95%CI 0.86, 0.99) e coronariche (RR = 0.90; 95%CI 0.81, 1.00). Tuttavia, la supplementazione non influenza né la mortalità totale né gli eventi cardiovascolari [Abdelhamid et al., 2020].

Un maggiore apporto di ALA, invece, riduce moderatamente il rischio di eventi cardiovascolari e di alterazioni cardiache, quali l'aritmia [Abdelhamid et al., 2020].

*Colesterolo.* Analogamente ai SFAs, anche i dati disponibili sull'associazione tra l'*intake* di colesterolo e l'incidenza di CVD sono contraddittori; ciò è dovuto probabilmente alle difficoltà di valutare l'impatto del solo colesterolo indipendentemente dal contenuto di SFAs che sono presenti in alcuni cibi ricchi in colesterolo.

Una recente meta-analisi di 6 studi prospettici, nella quale si è tenuto conto di molti dei possibili fattori confondenti, ha mostrato che l'incremento di 300 mg/giorno di colesterolo nella dieta abituale era significativamente associato con una più alta incidenza di CVD (17%) e morte per tutte le cause (18%) [Zhong et al., 2019]. Tuttavia, la letteratura è concorde nell'indicare che se l'*intake* di colesterolo è mantenuto al di sotto di 300 mg/die (1-2 uova/giorno), l'effetto sul rischio cardiovascolare è trascurabile.

*Carboidrati e fibre.* I carboidrati sono una classe eterogenea di composti con differenti effetti metabolici, pertanto, la valutazione della relazione tra la

quantità totale di carboidrati della dieta e l'incidenza di eventi cardiovascolari può essere fuorviante. Ad esempio, un recente studio prospettico condotto su 135 335 soggetti provenienti da 18 paesi, con un elevato contributo di coorti di paesi in via di sviluppo, ha documentato che un elevato consumo di carboidrati è associato con un più alto rischio di morte [Dehghan et al., 2017].

Viceversa, meta-analisi di studi condotti in paesi europei o negli Stati Uniti non hanno documentato alcuna relazione tra il contenuto in carboidrati della dieta e gli eventi cardiovascolari [Noto et al., 2013].

Le ragioni dell'incongruenza dei dati sono state chiarite da una recente meta-analisi condotta su quattro comunità statunitensi; questo studio, infatti, ha dimostrato che un aumento della mortalità è associato sia a diete con elevato contenuto di carboidrati sia a diete molto ridotte in questo nutriente, infatti, il minor rischio di morte è stato osservato per un consumo di carboidrati pari al 50-55% dell'energia totale della dieta [Seidemann et al., 2018].

Tuttavia, è la qualità degli alimenti ricchi in carboidrati piuttosto che la loro quantità ad avere l'effetto più elevato sullo sviluppo di eventi; a tal proposito, ciò che realmente ha un peso è la presenza nella dieta di fibre e/o di zuccheri.

In merito al consumo di *fibre*, questo è inversamente associato con i fattori di rischio cardiovascolari (quali dislipidemia, obesità, ipertensione e diabete) e con l'incidenza di CVD (riduzione del rischio di CVD pari al 9% per un incremento nel consumo di fibre pari a 7 g/giorno) e di CHD [Threapleton et al., 2013].

Inoltre, un incremento del consumo di fibre (10 g/giorno) è associato con una riduzione significativa della mortalità totale pari all'11% (RR= 0.89; 95%CI 0.85, 0.92) [Kim et al., 2014] mentre un più alto consumo di fibre si assocerebbe

a un rischio ridotto di morte per CVD e CHD, pari al 23 e 24%, rispettivamente [Kim et al., 2016].

Recentemente, Reynolds et al., meta-analizzando 185 studi prospettici, hanno documentato una riduzione pari al 15-30% della mortalità totale, della mortalità per cause cardiovascolari e dell'incidenza di CHD tra i maggiori consumatori di fibre rispetto al gruppo con minore consumo. La relazione tra l'*intake* di fibre e l'incidenza di CVD era lineare, sebbene la maggiore entità della riduzione del rischio fosse osservata per individui con un consumo di fibre pari a 25-29 g/giorno, principalmente derivanti dai cereali [Reynolds et al., 2019]. Inoltre, un incremento nel consumo di 90 g/giorno di cereali integrali era associato con una riduzione del rischio cardiovascolare del 22 % (RR = 0.78; 95%CI 0.73, 0.85) **(Appendice: tabella 3).**

Dall'altro lato, un maggiore consumo di *zuccheri*, e particolarmente di bevande zuccherate, è associato con un aumentato rischio di eventi coronarici (+ 17%) per ogni incremento di una porzione/giorno di bevande zuccherate [Xi et al., 2015].

*Sodio.* I risultati degli studi sull'associazione tra l'*intake* di sodio e l'insorgenza di CVD sono discordanti mentre quelli derivanti dai *trials* clinici sono scarsi; pertanto, vi è un acceso dibattito da parte delle varie società scientifiche su quello che debba essere l'apporto ottimale di sodio della dieta raccomandato.

L'incongruenza di tali dati è dovuta, principalmente, all'utilizzo nei vari studi di diverse metodiche per valutare il consumo di sodio; infatti, poiché la percentuale maggiore del sodio che caratterizza la dieta non è tanto quella che

si introduce con gli alimenti ma quanto quella che viene addizionata agli alimenti (sale aggiunto) difficile da stimare con le varie metodiche di rilevamento dei consumi alimentari, l'unica metodica affidabile per quantizzare il contenuto di sodio della dieta, purtroppo non sempre utilizzata, è la valutazione dell'escrezione urinaria di sodio nelle 24h.

Mentre l'associazione tra consumo di sodio e mortalità totale e per causa specifica è più chiara, quella con l'incidenza degli eventi cardiovascolari/coronarici è meno chiara. A tal riguardo, tre recenti meta-analisi di studi di coorte hanno mostrato una relazione diretta tra il consumo di sodio e la mortalità per CVD e CHD; un maggiore consumo di sodio era significativamente associato con un aumentato rischio di morte per CVD (12%) e per CHD (32%), e ancora più elevato rischio di morte per ictus (63%)

**(Appendice: tabella 5).**

In merito all'incidenza di CVD, i dati di *trials* clinici hanno mostrato che una riduzione nell'uso del sale aggiunto induce una riduzione del rischio di CVD pari al 20% [Adler et al., 2014; He e MacGregor et al., 2011].

Tuttavia, attualmente l'assunzione media di sodio (principalmente derivato dal consumo di sale e di additivi alimentari, quali il glutammato di sodio) è ancora superiore rispetto a quella raccomandata dalle linee guida: 5 g di sale / giorno (equivalente a circa 2.3 g di sodio al giorno) [WHO, 2012].

## 2. Alimenti

*Carne*. Un ampio corpo di evidenze da studi osservazionali prospettici ha descritto un'associazione positiva tra il consumo di carne e la mortalità per tutte le cause [Zeraatkar et al., 2019; Eleftheriou et al., 2018; O' Sullivan et al., 2013] nonché l'incidenza di CVD e CHD (+ 25%) **(Appendice: tabella 1)**.

Al contrario, le associazioni con la mortalità per CVD e CHD non raggiungono il livello convenzionale di significatività statistica. Tutte le metanalisi presentano un'eterogeneità molto elevata tra gli studi e una fonte rilevante di eterogeneità risiede nel fatto che le carni sono generalmente classificate in carne rossa (cioè manzo, maiale, agnello) o bianca (cioè pollo, tacchino, coniglio), con diversi contenuti di grassi, colesterolo e ferro; inoltre, le carni possono essere consumate fresche o lavorate con l'aggiunta di sale e prodotti chimici (carni processate). Queste importanti differenze nutrizionali possono avere un impatto sugli esiti di salute e, pertanto, le associazioni con il rischio di eventi devono essere valutate separatamente per i vari tipi di carne.

Per la *carne processata* (pancetta, salumi, salsicce, wurstel) le meta-analisi di studi osservazionali prospettici sono concordi nel documentare una forte associazione positiva tra il suo regolare consumo e l'incidenza e la mortalità di CVD e CHD. Più nel dettaglio, un consumo di 50 g/giorno di carne processata si associava ad un aumentato rischio di CHD del 27 % e del 44% e di mortalità totale e per cause cardiovascolari tra il 20-21% **(Appendice: tabella 1)**

Al contrario, le evidenze disponibili sulla relazione tra consumo di *carne rossa* e gli *outcomes* cardiovascolari, sono meno concordi. Ad esempio, solo una meta-analisi ha riportato un'associazione statisticamente significativa tra

consumo di carne rossa (fino a 100 g/giorno) e incidenza di CHD; tuttavia, poiché uno dei tre studi meta-analizzati comprendeva anche la carne rossa processata, si potrebbe commentare che il risultato di tale associazione potrebbe essere trascinato da questo lavoro [Bechthold et al., 2019]. Invece, in merito alla relazione con la morte per cause coronariche, l'unica meta-analisi a disposizione non ha trovato alcuna associazione significativa [Abete et al., 2014]; al contrario è molto più forte l'evidenza tra un consumo di 100 g/giorno di carne rossa non processata e la morte per cause cardiovascolari (**Appendice: tabella 1**). Allo stesso modo, un alto consumo di carne rossa non processata è associato con un'aumentata mortalità per tutte le cause [Schwingshackl et al., 2017; Wang et al., 2016; Larsson et al., 2013].

Rispetto alle altre due tipologie di carne, la relazione tra consumo di carne bianca con la mortalità o l'incidenza di patologie cardiovascolari e coronariche, sembra essere di tipo neutro. Ad oggi, solo due meta-analisi hanno indagato la relazione tra un alto consumo di carne bianca e gli *outcomes* di mortalità/incidenza (**Appendice: tabella 1**).

I risultati di entrambe le meta-analisi non mostrano alcuna differenza statisticamente significativa nella mortalità per CVD e CHD tra quelli che riportano un elevato consumo di carne bianca rispetto a quelli che ne fanno un limitato uso; tuttavia, nella meta-analisi condotta da nostro gruppo [Lupoli et al. 2020], abbiamo rilevato un'inversa relazione del consumo di carne bianca con la mortalità totale. Inoltre, per colmare l'assenza di meta-analisi in letteratura, abbiamo anche esplorato la relazione tra consumo di carne bianca e

incidenza di CVD e CHD; tuttavia, non sono emerse differenze statisticamente significative.

Riassumendo, questi differenti risultati tra le varie tipologie di carne, suggeriscono che la carne processata potrebbe avere un impatto più forte sullo sviluppo dell'aterosclerosi rispetto alla carne rossa non processata, probabilmente, a causa della presenza di conservanti e additivi (nitriti, nitrati, sale), che promuovono l'ipertensione, l'insulino-resistenza e la disfunzione endoteliale; al contrario, l'assenza di associazione tra carne bianca e incidenza di CHD potrebbe essere dovuta al suo minore contenuto in acidi grassi saturi e ferro. Infatti, SFAs e ferro sono riconosciuti quali fattori coinvolti nella promozione dell'aterosclerosi [Fang et al., 2015; Han et al., 2020].

*Pesce.* I risultati di sette meta-analisi concordemente indicano che il consumo di pesce è associato con una riduzione dell'incidenza e della mortalità di CHD **(Appendice: tabella 1).**

In merito alle quantità, una meta-analisi dose – risposta di 15 studi di coorte riporta una riduzione dell'incidenza di CHD (-12%) per un consumo settimanale di 4 porzioni di pesce (100 g/giorno) [Bechthold et al., 2019]; tuttavia, altre meta-analisi indicano che anche consumi minori di pesce (100-150 g/settimana) sono associati con una riduzione statisticamente significativa del 4-7% del rischio di eventi cardiaci ischemici. Per quantità maggiori di consumo (superiore a 3-4 porzioni/settimana), invece, la relazione con il rischio di CHD (sia fatale che non fatale) è meno chiara. Infatti, sembrerebbe che la relazione potrebbe modificarsi verso un'associazione neutrale o anche inversa,

come suggerito dalla relazione dose – risposta *U-shaped* tra il consumo di pesce e l'infarto del miocardio [Jayedi et al., 2019].

Una successiva meta-analisi dose-risposta (19 studi) mostra che, per un consumo di pesce > 40 g/giorno, l'incidenza di CHD è linearmente e inversamente correlata con l'assunzione; tuttavia, lo stesso *paper* riporta che per quanto riguarda la mortalità la relazione non è lineare e la riduzione maggiore si osserva per consumi di pesce intorno alle tre porzioni a settimana, rimanendo stabile per consumi più elevati.

I benefici del consumo di pesce in relazione alla prevenzione dell'aterosclerosi sono generalmente attribuiti all'alto contenuto di grassi PUFAs  $\Omega$ -3 a catena lunga che contribuiscono al controllo dei trigliceridi plasmatici, migliorano la fluidità di membrana ed esercitano un'azione antinfiammatoria e attività antitrombotica. Tuttavia, il contributo di altri nutrienti (quali le proteine) non può essere escluso.

*Prodotti lattiero caseari.* I prodotti lattiero caseari (quali, latte, formaggio, yogurt etc.) rappresentano una classe di alimenti molto eterogenea con differenti caratteristiche nutrizionali. Infatti, il contenuto in grassi e in sale, così come le tecniche di produzione e la fermentazione, possono impattare sulla salute cardio-metabolica.

I risultati di studi osservazionali prospettici che hanno valutato la relazione tra l'*intake* di prodotti lattiero caseari, considerati nella loro totalità, e l'incidenza di CVD e CHD e la mortalità per CVD sono state recentemente riassunte in sei meta-analisi (**Appendice: tabella 2**). Infatti, esse indicano, con una qualità

dell'evidenza alta/moderata, che il consumo totale di prodotti lattiero caseari, fino a 200 g/giorno, non ha alcuna relazione con il rischio cardiovascolare (RR= 0.97; 95%CI 0.91, 1.02). Tuttavia, se si considerano singolarmente le varie tipologie di prodotti lattiero caseari, si apprezzano relazioni differenti: per esempio, lo yogurt e gli altri prodotti fermentati sembrerebbero avere un ruolo protettivo nello sviluppo di CVD [Mozaffarian et al., 2016]. A tal proposito, alti consumi di prodotti fermentati si associano a una più bassa incidenza di CVD (17-20%), ma non di CHD (RR= 0.80; 95% CI 0.72, 0.89 e RR= 0.85; 95% CI 0.67, 1.08; rispettivamente) **(Appendice: tabella 2).**

Il meccanismo dell'associazione benefica tra il consumo di prodotti lattiero caseari fermentati (i.e. yogurt e formaggi fermentati) e il ridotto rischio di CVD non è ancora ben chiaro. Tuttavia, evidenze derivate da RCTs hanno suggerito che un ruolo chiave è svolto dalla matrice del cibo che andrebbe a modulare la velocità di assorbimento intestinale dei grassi e dagli acidi grassi a corta catena (SCFAs), quali il butirrato, prodotti dalla flora batterica intestinale [Veiga et al., 2014; van Hylekama et al., 2011].

Un altro aspetto innovativo, emerso da questa disamina della letteratura, è che non sembrerebbe esservi differenza in termini di rischio cardiovascolare tra il consumo di prodotti lattiero caseari a basso tenore di grassi (es. latte scremato) e prodotti lattiero caseari ad alto tenore di grassi (es. latte intero) **(Appendice: tabella 2).** Tuttavia, per entrambe le categorie sembrerebbe che l'assenza di una relazione significativa con l'incidenza di eventi cardiovascolari sia limitata a un consumo complessivo  $\leq 200$  g/giorno **(Appendice: tabella 2).**

Tradizionalmente, i prodotti lattiero caseari sono stati considerati esclusivamente come una fonte di SFAs; tuttavia, i SFAs rappresentano solo una parte del complesso puzzle di molecole che li compongono (MUFA, PUFA, acidi grassi saturi a media catena, acidi grassi a catena ramificata, acidi grassi trans naturalmente prodotti; ma anche vitamina K e calcio), pertanto, sarebbe fuorviante considerare il latte e i suoi derivati, anche per quelli a normale contenuto in grassi come dannosi per lo sviluppo di CVD [Mozaffarian and Wu, 2018]. Ovviamente, un discorso a parte va fatto in presenza di ipercolesterolemia. Individui con questa patologia potrebbero essere più suscettibili all'impatto dei grassi del latte e dei derivati sui lipidi plasmatici.

*Legumi.* I legumi rappresentano un componente importante nella dieta in quanto sono un'eccellente fonte di proteine di origine vegetale, carboidrati complessi a basso indice glicemico, fibre, ma anche vitamine, minerali, antiossidanti e altri composti bioattivi; ed è proprio per la loro composizione che il loro consumo è associato a numerosi benefici per la salute, quali la riduzione del rischio cardiovascolare. A tal proposito, le evidenze di meta-analisi di studi osservazionali prospettici sono concordi che un più alto consumo di legumi si associa inversamente con il rischio di CVD (RR compreso tra 0.92 e 0.90) e con il rischio di CHD (- 10% circa) (**Appendice: tabella 3).**

Per un consumo di 400g/settimana la riduzione del rischio sembra essere ancora più grande (- 14%). Tuttavia, la maggior parte dei dati di meta-analisi di studi di coorte relativi alla mortalità totale, per CVD e per CHD sono concordi nel

riportare che non vi è alcuna associazione significativa tra un più alto consumo di legumi e gli *endpoint* di interesse (**Appendice: tabella 3**).

In alcune metanalisi una riduzione della mortalità per CVD e CHD è associata anche al consumo di prodotti a base di soia, ma i dati non sono completamente concordanti; tuttavia, sembra essere presente un'associazione benefica con cibi a base di soia fermentata come il natto e il miso.

Oltre ad avere un elevato contenuto proteico i legumi sono anche una buona fonte di fibra viscosa, che ha un effetto benefico ben documentato sui lipidi plasmatici e sulla risposta glicemica e insulinemica postprandiale; inoltre, sono ricchi di molteplici costituenti bioattivi – tra cui folati e sostanze fitochimiche - che possono migliorare la salute cardio-metabolica. Tuttavia, è possibile che i benefici metabolici evidenziati dagli studi epidemiologici per il consumo abituale di legumi siano in parte dovuti al fatto che i legumi venivano consumati come alternativa alla carne, ai cereali ad alto indice glicemico (IG) e ai cibi ricchi di amido e zuccheri.

*Cereali.* I cereali sono il maggior costituente della dieta abituale e rappresentano un ampio ed eterogeneo gruppo di alimenti con differenti proprietà nutrizionali. La loro combinazione con i legumi, le cui proteine sono definite di media qualità poiché contengono tutti gli aminoacidi essenziali tranne quelli solforati (metionina e cistina), di cui ne sono ricchi i cereali, li rende un ottimo sostituto agli alimenti ricchi in proteine di origine animale (carne, pesce...) soprattutto per coloro che seguono una dieta vegetariana.

Essenzialmente, identifichiamo due macrocategorie: *i cereali raffinati* e *i cereali integrali*.

Meta-analisi di studi osservazionali prospettici, sono tutte concordi nel dimostrare che un elevato consumo di *cereali integrali*, rispetto a bassi consumi, si associa un rischio ridotto di morte totale e per cause cardiovascolari e coronariche. Per di più, dalla disanima della relazione quantità consumata/rischio di incidenza di eventi cardiovascolari, un consumo di 90 g/giorno di cereali integrali si associa a un più basso rischio di CVD e CHD di circa il 20% (**Appendice: tabella 4**).

Questi benefici, associati al consumo abituale dei cereali integrali, si associano anche al miglioramento di uno o più fattori di rischio per le patologie cardiovascolari (quali l'insulino-resistenza, la dislipidemia, l'infiammazione o lo stress ossidativo) e sono frutto dell'azione modulatoria sul metabolismo che le fibre esplicano nel tratto digerente.

I cereali integrali, infatti, al pari di frutta, verdura e legumi, sono un'importante fonte di fibra della dieta. Le fibre assunte con gli alimenti, dopo aver *bypassato* la digestione e l'assorbimento a livello duodenale, subiscono a livello del colon la fermentazione batterica. Attraverso la fermentazione anaerobica, producono principalmente SCFAs (acetato, proprionato e butirato), che hanno un importante effetto sulla sazietà e sul metabolismo lipidico e del glucosio. Tali meccanismi, nel lungo tempo, facilitano la perdita di peso e addirittura ne prevengono l'aumento [Vetrani et al., 2016].

I *cereali raffinati*, invece, sulla base del loro effetto sulla glicemia post-prandiale possiamo distinguerli in *cereali raffinati ad alto indice glicemico* (riso

brillato, pane bianco...) e *cereali raffinati a basso indice glicemico* (riso parboiled, pasta...).

Con riguardo all'elevato (vs. basso) consumo di cereali raffinati ad alto indice glicemico, i risultati delle meta-analisi di studi osservazionali di coorte sul rischio di morte totale e per cause cardiovascolari mostrano che non vi è alcuna relazione significativa [Hardy et al., 2020; Shahdadian et al., 2019]. Al contrario, le evidenze disponibili sull'incidenza di CHD, riportano un chiaro aumento del rischio per consumi elevati, più nel dettaglio un consumo giornaliero di 98 g di carboidrati ad alto indice glicemico / giorno (circa 80 g di pane bianco e 50 g di riso brillato) aumenterebbe il rischio di CHD del 66% (RR = 1.66; 95% CI 1.23, 2.25) [Livesey et al., 2019].

Riassumendo, negli ultimi anni, numerosi studi osservazionali e di intervento hanno documentato che le diete a basso indice glicemico / ricche in fibre apportano effetti metabolici benefici per la salute quali una più bassa glicemia e risposta insulinica post-prandiale, un migliore profilo lipidico e, anche, un aumento della sensibilità insulinica. Quindi, potrebbero essere questi alcuni dei meccanismi che potrebbero spiegare la loro associazione con una minore incidenza di eventi cardiovascolari [Marshall S et al., 2020].

*Vegetali e frutta.* Le più recenti meta-analisi di studi di coorte in relazione all'associazione tra il consumo di vegetali e l'incidenza di CHD sono tutte concordi nel riportare un più basso rischio (da -8 a -18%) nei soggetti che hanno più alti consumi di vegetali, con una massima riduzione (RR 0.79) associata con

un consumo giornaliero di 400 g (cioè, 2 porzioni/giorno) (**Appendice: tabella 3).**

Tali risultati concordano con quelli relativi all'incidenza di CVD, la mortalità totale e per cause cardiovascolari [Eleftheriou et al., 2018; Zhan et al., 2017; Aune et al., 2017; Schwingshackl et al., 2017; Wang et al., 2014].

Analizzando nel dettaglio le varie categorie di vegetali (*dark green vegetables, red and orange vegetables, root/tubular/bulb vegetables, starchy vegetables*) i risultati delle meta-analisi erano abbastanza concordi nel riportare una riduzione dell'incidenza di CVD, per tutti i gruppi tranne che per i vegetali amidacei (per esempio, le patate) [Aune et al., 2017].

Anche in merito alla frutta, un più alto consumo si associava inversamente con l'incidenza di CVD e CHD in numerose meta-analisi (**Appendice: tabella 3).**

La relazione inversa tra consumo di frutta e rischio di CVD/CHD era documentata anche per il consumo di succhi di frutta (contenenti 100% frutta) mentre, al contrario, un maggiore consumo di frutta sciroppata ( $\geq 2$  porzioni/settimana vs.  $< 1$  porzione / mese; 1 porzione = 80 g) si associava con un aumento dell'incidenza e della mortalità per CVD.

Per quanto riguarda i meccanismi, l'alto contenuto di fibre, sia solubili che insolubili, di frutta e verdura può giocare un ruolo rilevante. La fibra alimentare è in grado di modulare i principali fattori di rischio per l'aterosclerosi (cioè lipidi plasmatici, glicemia, sensibilità all'insulina) a digiuno e nella fase postprandiale [Bozzetto et al., 2018]. Altri costituenti importanti sono i polifenoli che hanno proprietà antiossidanti ed esplicano rilevanti benefici metabolici. Questi interagiscono selettivamente con il microbiota intestinale e facilitano la crescita

di ceppi batterici con una benefica attività metabolica. Inoltre, possono essere assorbiti a livello intestinale e raggiungere il fegato dove modulano il metabolismo del glucosio e dei lipidi. È stato dimostrato che le diete ricche di polifenoli migliorano il metabolismo glicemico e insulinemico, nonché il profilo lipidico plasmatico e riducono lo stato infiammatorio sistemico [Bozzetto et al., 2015; Annuzzi et al., 2014].

*Frutta secca.* La frutta secca (noci, noccioline, arachidi) è un'importante fonte di acidi grassi insaturi e composti bioattivi (polifenoli, carotenoidi, fitosteroli, fibre e minerali). Sono proprio queste le componenti che sembrerebbero essere responsabili degli effetti benefici del consumo di frutta secca sul rischio di patologie cardiovascolari e sul miglioramento del profilo dei fattori di rischio cardiovascolare (sovrappeso, dislipidemia, alterazione del metabolismo glicemico e disfunzione endoteliale).

A tal proposito, i risultati di studi epidemiologici che hanno valutato la relazione tra il consumo di frutta secca e la mortalità totale e cardiovascolare nonché l'incidenza di CVD sono stati riassunti in una recente revisione di meta-analisi [Kim et al., 2018]. Il più alto consumo di frutta secca si associava a una riduzione significativa della mortalità totale e per CVD pari al 19-21% e 25%, rispettivamente, e dell'incidenza di CVD (19%) e di CHD (20-34%) [Kim et al., 2018]. Più nel dettaglio, da un'attenta valutazione delle analisi dose – risposta, si può affermare che per un consumo di 28 g/giorno di frutta secca si ridurrebbe l'incidenza di CVD del 17-21% e maggiormente quella di CHD (25-29%) (**Appendice: tabella 3**).

Tuttavia, i risultati sono differenti quando si considera il consumo di frutta secca sotto altra forma, ad esempio come crema spalmabile (i.e. burro di arachidi). Infatti, i risultati di una dettagliata meta-analisi che ha valutato il rischio di incidenza di CVD e CHD associato al consumo delle varie tipologie di frutta secca, ha evidenziato che tale associazione benefica scompare per elevati consumi di burro d'arachidi (RR CVD= 0.98; 95%CI 0.93,1.03; RR CHD= 1.00; 95%CI 0.94, 1.07) [Becerra- Tomàs et al., 2019].

*Bevande.* Per brevità il lavoro di analisi della letteratura si è limitato alla relazione tra consumo di alimenti e rischio cardiovascolare, omettendo una valutazione dettagliata dell'impatto delle bevande.

In merito alla relazione tra il consumo di bevande zuccherate e l'insorgenza di CVD/CHD, le poche meta-analisi di studi prospettici che abbiamo a disposizione, concordano che un più alto consumo di bevande zuccherate si associa significativamente ad un aumento del rischio. Più nel dettaglio, l'incremento nel consumo di una porzione al giorno ( $\approx$  250 mL) di bevande zuccherate si associa a un incremento del rischio di CVD compreso tra 8-13% e di CHD tra 15-17% [Yin et al., 2020; Narain et al., 2016; Xi et al., 2015; Huang et al., 2014]. Tuttavia, il rischio si riduce ma non si annulla quando si considera il consumo di bevande con dolcificanti artificiali (RR CVD 1.07; 95%CI 1.05, 1.10 e RR CHD 1.06; 95%CI 1.02, 1.11) [Yin et al. 2020].

Per quanto attiene alla relazione tra bevande alcoliche e rischio cardiovascolare esiste una chiara evidenza di un'associazione tra un consumo moderato di vino

(1-2 bicchieri/giorno) o di birra (1 lattina/giorno) e un ridotto rischio di eventi cardiovascolari [Costanzo et al., 2011; Di Castelnuovo et al., 2002].

Tuttavia, all'incrementare del consumo di bevande alcoliche il rischio aumenta progressivamente fino ad impattare significativamente sul rischio di eventi [Costanzo et al., 2011; Di Castelnuovo et al., 2002].

Infine, meta-analisi recenti di studi osservazionali hanno suggerito un'associazione tra un consumo moderato di caffè o tè fino a 3 tazze al giorno e il rischio di eventi cardiovascolari [Zhang et al., 2015; Ding et al., 2014].

Gli studi sul caffè non concordano con studi precedenti in cui invece non era stata evidenziata alcuna relazione [Sofi et al., 2007]. Queste differenze potrebbero anche essere dovute alla diversa tecnica di preparazione del caffè in quanto nel caffè filtrato a differenza di quello infuso, che si utilizzava nei decenni passati, verrebbero ad essere eliminate alcune sostanze ad effetto ipercolesterolemizzante.

***Studio della relazione tra le modifiche delle abitudini alimentari e le patologie cardiovascolari (Tabella 6 dell'appendice)***

L'evidenza disponibile in merito all'impatto, sulla salute, delle modifiche nella composizione bromatologica della dieta abituale supporta principalmente tre strategie: 1) la sostituzione dei grassi saturi con altri nutrienti; 2) la riduzione del consumo di sale; 3) l'implementazione di modelli alimentari ispirati alla Dieta Mediterranea tradizionale.

**1. Sostituzione dei grassi saturi con altri nutrienti**

Come accennato in precedenza, in generale, la qualità della sostituzione dei macronutrienti può influenzare la relazione con gli eventi clinici.

Dal 1960, l'evidenza degli studi epidemiologici ha indicato che la sostituzione degli SFAs con i PUFAs o con i MUFAs si associava con una riduzione significativa del rischio di CVD, mentre la sostituzione degli SFAs con i carboidrati raffinati non è associata con alcun beneficio significativo [Li et al., 2015; Jakobsen et al., 2009].

Più nel dettaglio, una riduzione del 5% dell'*intake* energetico derivante dai SFAs e un concomitante aumento dell'*intake* energetico da PUFAs si associava con una riduzione del rischio di incidenza e mortalità per CHD [Jakobsen et al., 2009]. Questi risultati, riportati da Jakobsen e colleghi in un grande studio su 11 coorti americane ed europee, in seguito sono stati confermati da una recente meta-analisi di 13 studi di coorte su 310 602 individui, che ha mostrato una riduzione del rischio di CHD (9%) e di morte per CHD (13%) con la sostituzione del 5% di energia derivante da SFAs con acido linoleico [Farvid et al., 2014].

Dall'altra parte, i risultati sono differenti quando si sostituiscono gli SFAs con i carboidrati. Infatti, la sostituzione del 5% di energia derivante da SFAs con l'aumento del consumo di carboidrati, si associava significativamente con un aumento del rischio di CHD (HR= 1.07; 95%CI 1.01, 1.14) mentre non vi era associazione significativa con la morte coronarica [Jakobsen et al., 2009]. Tuttavia, come detto in precedenza, gli alimenti ricchi in carboidrati sono molto eterogenei; pertanto, quando la sostituzione riguardava la categoria dei cereali integrali i risultati erano differenti. Come riportato da Li et al., se la sostituzione degli SFAs fosse stata operata con i carboidrati derivanti dai cereali integrali si sarebbe avuto una riduzione statisticamente significativa del rischio di CHD pari al 9% [Li et al., 2015]. In merito al rischio di CVD, la sostituzione del 5% di energia derivante da SFAs con l'equivalente energetico derivante da acidi grassi insaturi (MUFA + PUFA) si otteneva una riduzione del rischio pari al 13% mentre la mortalità per CVD si riduceva solo con i PUFA [Wang et al., 2016]. Riassumendo, gli studi osservazionali prospettici indicano che un ridotto consumo di SFAs combinato con un maggiore consumo di PUFAs o MUFAs o carboidrati derivanti dai cereali integrali si associa con un minore rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità totale. Tali benefici si annullano quando la sostituzione è operata con i carboidrati derivanti da cereali raffinati.

I risultati degli studi epidemiologici sono stati, poi, confermati da quelli di RCTs.

## 2. **Riduzione del consumo di sale**

I risultati di meta-analisi di studi di intervento sono concordi nel riportare che la riduzione di sale non ha un impatto statisticamente significativo sulla mortalità totale mentre i dati sono discordanti in merito all'impatto sull'incidenza di CVD.

Una recente revisione della *Cochrane*, su un ampio numero di studi e partecipanti, ha confermato l'assenza di efficacia della riduzione del sale sulla mortalità totale; tuttavia, l'effetto sull'incidenza di eventi cardiovascolari era ben documentato (RR = 0.77; 95%CI 0.63, 0.95) [Adler et al., 2014].

## 3. **Implementazione di modelli alimentari simili alla Dieta Mediterranea tradizionale**

L'adesione alla Dieta Mediterranea si associa con una ridotta incidenza di CVD e altre patologie croniche non trasmissibili; tale dato si conferma anche in due grandi *trials* clinici che hanno valutato il ruolo della Dieta Mediterranea nella riduzione degli eventi cardiovascolari, in prevenzione primaria e secondaria [Estruch et al., 2018; de Lorgeril et al., 1999].

Da una parte, lo studio PREDIMED è uno studio di prevenzione primaria con l'obiettivo di valutare l'impatto di una Dieta Mediterranea tradizionale, supplementata con olio extra-vergine d'oliva o un mix di frutta secca, sul rischio dei principali eventi cardiovascolari, in soggetti ad alto rischio.

Questo studio, nonostante alcuni problemi metodologici che hanno portato gli autori a dover rivedere i loro risultati anni dopo la prima pubblicazione,

ha dimostrato che la Dieta Mediterranea tradizionale, supplementata con olio extra- vergine d'oliva o frutta secca, rispetto alla dieta di controllo, riduceva del 30% il tasso di *endpoint* primario (endpoint composito: infarto del miocardio, ictus e morte per cause cardiovascolari), dopo 4.8 anni di follow up (HR = 0.70; 95%CI 0.54, 0.92) [Estruch et al., 2018].

Dall'altra parte lo studio *Lyon Heart Study* è uno studio di prevenzione secondaria che ha testato la riduzione del tasso di eventi cardiovascolari in una popolazione con precedente infarto del miocardio. Infatti, la morte per CVD, l'infarto non-fatale ed altri principali eventi cardiovascolari quali l'ictus, lo scompenso cardiaco, l'angina instabile l'embolia polmonare e periferica si riducevano più del 60% nel gruppo assegnato alla Dieta Mediterranea rispetto al gruppo della *Western Diet* [de Lorgeril et al., 1999].

## **Conclusioni**

Poiché le informazioni ottenute dai pochi RCTs disponibili non sono sempre concordanti e forti, è utile sottolineare che gli RCTs non dovrebbero essere l'unica fonte per stabilire le modifiche delle abitudini alimentari utili per la prevenzione cardiovascolare.

L'evidenza derivata da studi osservazionali prospettici è chiaramente in supporto delle modifiche delle abitudini alimentari verso un maggiore consumo di oli vegetali non tropicali (soprattutto l'olio extra-vergine d'oliva) in sostituzione di grassi animali o oli tropicali, frutta fresca e secca, vegetali e cereali integrali e un minore consumo di carni rosse ma soprattutto carni processate, cereali raffinati e zuccheri, al fine di contribuire alla prevenzione delle patologie cardiovascolari.

## **4.2 Impatto della Dieta Mediterranea e delle sue componenti sui fattori di rischio cardiovascolare in un'ampia popolazione con diabete tipo 2: Progetto TOSCA.IT – rMED**

### **Introduzione**

Le modifiche delle abitudini alimentari rappresentano un ruolo chiave nella gestione efficace del diabete mellito tipo 2, al fine di ottimizzare il controllo metabolico e ridurre il rischio di complicanze. A tal proposito, le diverse società scientifiche hanno emanato varie raccomandazioni nutrizionali per indirizzare medici e dietisti nella scelta degli interventi dietetici più adatti ai pazienti diabetici [Ajala et al., 2013].

Tuttavia, queste raccomandazioni, oltre ad essere solo parzialmente basate sull'evidenza, sono largamente disattese nella vita reale [Vitale et al., 2016; Rivellese et al., 2008; Toelleer et al., 1996]; infatti, poiché si riferiscono all' *intake* di nutrienti, non sempre sono facilmente comprensibili per il paziente.

D'altra parte, nella vita reale, i nutrienti e gli alimenti non vengono consumati isolatamente, ma in varia combinazione tra loro. Correlazioni ed interazioni tra nutrienti ed altre componenti della dieta possono confondere l'associazione tra dieta e malattie. Pertanto, piuttosto che concentrarsi sui singoli nutrienti/alimenti, si ritiene più importante e informativo valutare la qualità della dieta nel suo complesso.

Recentemente, l'attenzione della scienza della nutrizione umana si è dunque spostata verso i “modelli alimentari” in quanto questi riflettono più fedelmente la complessità e la varietà della dieta abituale. Tra questi, la Dieta Mediterranea è tra

i modelli alimentari più studiati e numerose evidenze scientifiche ne hanno dimostrato i suoi effetti benefici sulla salute.

Tuttavia, sono carenti i dati nelle popolazioni con diabete; infatti, le uniche informazioni disponibili provengono da *trials* clinici controllati dai quali poco si conosce sull'impatto del modello alimentare Mediterraneo sui fattori di rischio cardio-metabolici in condizioni di *real-life* [Schwingshackl et al., 2018; Sleiman et al., 2015].

Per di più, con il termine dieta Mediterranea si descrivono le tradizionali scelte alimentari degli abitanti del bacino Mediterraneo, ma poche informazioni sono disponibili in merito all'impatto protettivo/dannoso sulla salute delle sue singole componenti. In particolare, non è chiaro se gli effetti benefici della Dieta Mediterranea siano dovute alla dieta considerata nella sua totalità oppure siano indotti da singoli alimenti /componenti alimentari che, in tal caso, potrebbero essere forniti anche sotto forma di supplementi.

### **Obiettivo**

Nel presente studio, abbiamo analizzato la composizione della dieta di un'ampia coorte di pazienti con diabete tipo 2, in condizioni di *real-life*, per esplorare l'associazione della Dieta Mediterranea con i maggiori fattori di rischio cardiovascolare, compenso glicemico e peso corporeo, e per identificare se e in che misura gli effetti benefici della Dieta Mediterranea sono associati ad alcune specifiche scelte alimentari.

## Materiali e metodi

*Soggetti.* Uomini e donne, di età compresa tra i 50-75 anni, arruolati in 57 centri italiani per la cura del diabete nell'ambito del *trial* clinico controllato randomizzato TOSCA.IT (*Thiazolidinediones Or Sulfonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial – NCT00700856*) disegnato per comparare gli effetti della sulfanilurea o del pioglitazone, in aggiunta alla metformina, sul rischio di eventi cardiovascolari in soggetti con diabete mellito tipo 2 non adeguatamente controllati con la metformina [Vaccaro et al., 2017].

Lo studio TOSCA.IT prevedeva l'inclusione di soggetti con un indice di massa corporea (IMC)  $\geq 20$  e  $< 45$  Kg/m<sup>2</sup>, con valori di emoglobina glicata (HbA1c) compresi tra il 7 e il 9% e in monoterapia con metformina (2 g/giorno) da almeno 2 mesi. Erano esclusi i soggetti con storia di eventi cardiovascolari nei 6 mesi precedenti, con alterata funzionalità renale (creatininemia  $> 1.5$  mg/dL) e con altre condizioni oltre il diabete che interferissero con l'adesione al protocollo di studio. Tutti i partecipanti hanno fornito un consenso informato in forma scritta prima di essere arruolati.

Ai fini del presente studio, sono stati utilizzati i dati raccolti al *baseline*, quindi prima della randomizzazione ai due trattamenti in studio, di 2568 soggetti di cui si disponeva di informazioni complete sulle abitudini alimentari e sul profilo di rischio cardio-metabolico.

*Procedure sperimentali.* Per tutti i soggetti sono stati rilevati peso, altezza, circonferenza vita e fianchi e pressione arteriosa secondo procedure standardizzate mentre l'IMC è stato calcolato con la seguente formula peso (kg) /altezza (m<sup>2</sup>).

I campioni ematici sono stati prelevati al mattino, a digiuno, e tutte le analisi biochimiche sono state effettuate in un laboratorio centralizzato: colesterolo totale e HDL, trigliceridi, proteina C reattiva (PCR) ad alta sensibilità e HbA1c sono stati misurati con metodiche standardizzate mentre il colesterolo LDL è stato calcolato, solo per valori di trigliceridi < 400 mg/dL, con l'equazione di Friedewald:

$$\text{Colesterolo LDL} = \text{Colesterolo totale} - [\text{Colesterolo HDL} + (\text{Trigliceridi} / 5)]$$

Le abitudini alimentari sono state valutate con il questionario EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), un questionario alimentare semiquantitativo di frequenza validato in lingua italiana e utilizzato in numerosi studi epidemiologici [Pala et al., 2003; Pisani et al.; 1997].

Il questionario contiene 248 domande su 188 differenti alimenti (includendo il tipo di grasso usato come condimento o aggiunto dopo la cottura). Ai partecipanti era richiesto di indicare, per ciascun alimento assunto negli ultimi 12 mesi, la frequenza di consumo, assoluta e relativa, e la quantità consumata servendosi dell'aiuto di una selezione di immagini rappresentative di diverse porzioni dello stesso alimento (**Figura 4.2a e 4.2b**). I questionari incompleti e con dati non plausibili (cioè apporto energetico < 800 o > 5000 Kcal/giorno) sono stati esclusi dall'analisi.

La composizione bromatologica della dieta, l'indice glicemico e il carico glicemico sono stati calcolati usando un *software* elaborato ad *hoc*, sviluppato dall'Unità di Epidemiologia e Prevenzione, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, sulla base delle tabelle italiane di composizione degli alimenti [Salvini et al., 2018; Carnovale et al.; 2018] e le tabelle internazionali dell'Indice Glicemico [Atkinson et al., 2008]. Il consumo dei polifenoli, invece, è stato valutando usando i *database* USDA [USDA Special Interest Database on Flavonoids] e Phenol-

Explorer®(Versione 3.6) [Phenol-Explorer: Database on Polyphenol Content in Foods].

*Valutazione dell'adesione alla Dieta Mediterranea.* In merito alla valutazione dell'adesione alla dieta Mediterranea è stato utilizzato lo *score* rMED (*relative MEDiterranean diet score*), elaborato da Buckland et al. [Buckland et al., 2009] e basato sul consumo di 9 gruppi alimentari: frutta, vegetali, legumi, cereali, pesce, olio d'oliva, carne e prodotti a base di carne, prodotti lattiero caseari e alcol.

La scelta di utilizzare questo *score*, tra gli altri, è stata dettata dalla tipologia di gruppi alimentari che esso considera, infatti esclude le bevande zuccherate e le patate il cui consumo è sconsigliato ai pazienti diabetici, dato l'elevato tenore di zuccheri semplici e l'alto indice glicemico.

Al fine di calcolare il punteggio rMED per ogni partecipante abbiamo diviso in terzili di consumo ogni gruppo alimentare (tranne l'alcol), espresso in g/1000 kcal/die e attribuito un punteggio di 0,1 e 2 rispettivamente al primo, secondo e terzo terzile di consumo di 6 gruppi alimentari tipici del modello mediterraneo quali frutta (includendo la frutta secca e i semi ma escludendo i succhi di frutta), vegetali (escludendo le patate), legumi, cereali, pesce e olio d'oliva mentre per il consumo di carne (inclusa la carne processata) e i prodotti lattiero caseari è stato attribuito un punteggio di 2, 1 e 0 rispettivamente al primo, secondo e terzo terzile. Il consumo di alcol, invece, è stato trattato come variabile dicotomica, infatti sono stati assegnati 2 punti per consumi moderati (5-25 g/die per le donne e 10-50 g/die per gli uomini) e 0 punti per consumi al di sopra o al di sotto del *range* sesso specifico.

Per ogni partecipante, dopo aver sommato il punteggio ottenuto per ciascun gruppo alimentare, abbiamo ottenuto uno *score* complessivo compreso in un intervallo tra 0 e 18 punti: per definire la bassa, intermedia e alta adesione alla Dieta Mediterranea sono stati creati tre gruppi con un punteggio di 0-6, 7-10 e 11-18, rispettivamente.

12 ► Normalmente quante volte mangia un PRIMO PIATTO DI PASTA o RISO (escluso le minestre in brodo)?

N. volte alla settimana  oppure N. volte al mese  oppure N. volte all'anno  oppure Mai

Non scrivere qui. Zona riservata all'ufficio.

13 ► Normalmente che tipo di PRIMO PIATTO ASCIUTTO mangia? (risponda in ogni riga annerendo un cerchietto):

	mai o quasi	qualche volta	circa metà delle volte	il più delle volte	tutte le volte
13 ► - PASTASCIUTTA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14 ► - PASTA ALL'UOVO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15 ► - PASTA RIPIENA o AL FORNO (Tortellini, Cannelloni, Ravioli, Lasagne)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16 ► - RISO e RISOTTI	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Quando mangia un PRIMO PIATTO DI PASTASCIUTTA lo condisce (risponda in ogni riga annerendo un cerchietto):

	mai o quasi	qualche volta	circa metà delle volte	il più delle volte	tutte le volte
17 ► - IN BIANCO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18 ► - AL SUGO DI POMODORO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19 ► - AL RAGÙ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20 ► - ALTRI SUGHI	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**Figura 4.2a** Questionario EPIC - Esempio di domanda sulla frequenza di consumo degli alimenti.



**Figura 4.2b** Questionario EPIC- Esempio di immagini che rappresentano le differenti porzioni dello stesso alimento.

*Analisi statistiche.* I dati sono espressi come media  $\pm$  DS (deviazione standard) oppure in valore assoluto e percentuale. L'analisi della varianza (ANOVA) e il test *post-hoc* (test di Bonferroni) sono stati effettuati per testare le differenze nella

composizione della dieta abituale, i parametri metabolici e la pressione arteriosa tra le categorie di adesione alla Dieta Mediterranea e tra il più alto e il più basso rMED *score*, rispettivamente mentre il confronto tra proporzioni è stato effettuato con il test del  $\chi^2$ .

Per valutare l'associazione tra il punteggio totale rMED e le singole componenti della Dieta Mediterranea con il raggiungimento dei target di trattamento per i maggiori fattori di rischio cardiovascolare (colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi e pressione arteriosa), l'HbA1c e l'IMC è stata eseguita un'analisi di regressione logistica binaria.

Un valore di  $p < 0.05$  (due code) è stato considerato statisticamente significativo.

Tutte le analisi sono state eseguite con il *software Statistical Package for Social Sciences 20.0* (SPSS/PC; SPSS, Chicago, IL, USA).

## **Risultati**

Le principali caratteristiche della popolazione in studio sono mostrate in **tabella 4.2a**, secondo il punteggio di adesione alla Dieta Mediterranea.

Alti punteggi di adesione alla Dieta Mediterranea erano significativamente più frequenti tra le donne ( $p=0.002$ ), i soggetti con età  $\geq 60$  anni ( $p=0.027$ ) e i residenti in Italia Meridionale ( $p < 0.0001$ ), mentre nessuna relazione è stata trovata con il grado di educazione, il sesso o lo stato civile.

Per quanto riguarda la composizione bromatologica della dieta, l'alta adesione alla Dieta Mediterranea si associava a una migliore qualità della dieta essendo caratterizzata da un minore contenuto di energia, proteine di origine animale,

zuccheri aggiunti, grassi saturi e colesterolo, un più basso indice e carico glicemico e un maggiore apporto di fibre e polifenoli totali. (**Tabella 4.2b**).

Abbiamo, quindi, valutato la coerenza delle abitudini alimentari dei partecipanti allo studio con le raccomandazioni delle linee guida nutrizionali per le persone con diabete. L'alta adesione alla Dieta Mediterranea si associava ad una migliore adesione alle raccomandazioni nutrizionali per il diabete. Tuttavia, anche nel gruppo con alta adesione alla Dieta Mediterranea, solo il 17% rispettava le raccomandazioni per il consumo di fibre e solo il 30% quelle per i grassi saturi (**Figura 4.2c**).

**Tabella 4.2a.** Caratteristiche della popolazione in studio (n=2568), secondo il punteggio di adesione alla Dieta Mediterranea.

	<b>Gruppi rMED Score</b>			<i>p</i> -Value
	<b>Basso (Score 0-6) (N=834)</b>	<b>Intermedio (Score 7-10) (N=1029)</b>	<b>Alto (Score 11-18) (N=705)</b>	
<b>Età (anni)</b>				
< 60 anni (%)	316 (37.9)	355 (34.5)	221 (31.3)	.027
≥ 60 anni (%)	518 (62.1)	674 (65.5)	484 (68.7)	
<b>Sesso</b>				
Uomini (%)	537 (64.4)	601 (58.4)	396 (56.2)	.002
Donne (%)	297 (35.6)	428 (41.6)	309 (43.8)	
<b>Area geografica</b>				
Nord (%)	369 (44.2)	349 (33.9)	175 (24.8)	<.0001
Centro (%)	219 (26.3)	287 (27.9)	171 (24.3)	
Sud (%)	246 (29.5)	393 (38.2)	359 (50.9)	
<b>Educazione</b>				
Scuola secondaria / Università (%)	261 (31.3)	326 (31.7)	232 (33.0)	.887
Nessuna / Scuola primaria (%)	573 (68.7)	703 (68.3)	472 (67.0)	
<b>Abitudine al fumo<sup>1</sup></b>				
Mai fumatori (%)	388 (46.5)	510 (49.6)	341 (48.4)	.376
Fumatori (%)	152 (18.2)	182 (17.7)	110 (15.6)	
Ex fumatori (%)	294 (35.3)	337 (32.8)	254 (36.0)	
<b>Stato civile</b>				
Sposati (%)	697 (83.6)	868 (84.3)	615 (87.2)	.675
Single o vedovi (%)	137 (16.4)	161 (15.6)	90 (12.8)	

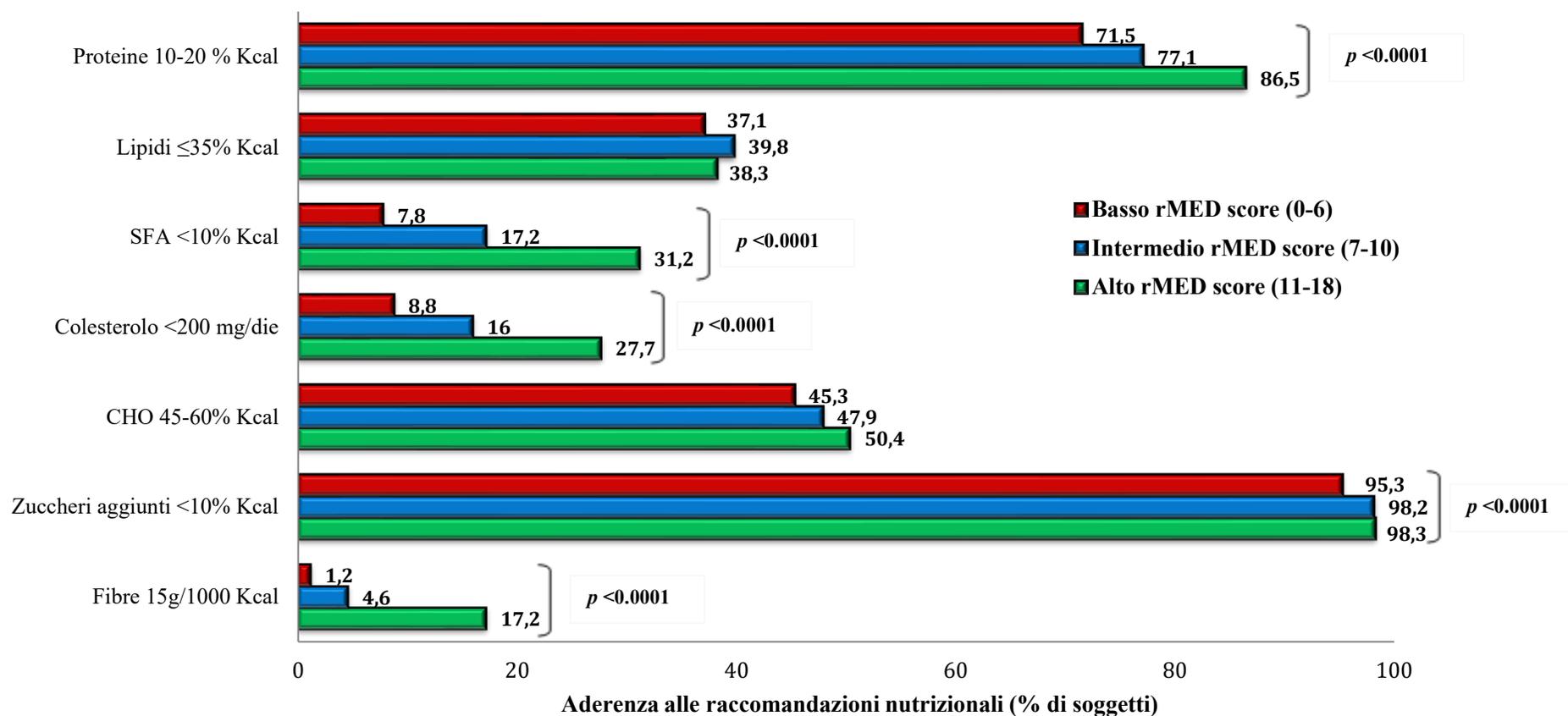
I dati sono espressi come numero e percentuale.

<sup>1</sup>I soggetti sono stati classificati come “fumatori” se essi fumavano ≥ 5 sigarette/giorno, e “ex fumatori” se essi avevano fumato in passato e avevano smesso da almeno 1 anno.

**Tabella 4.2b.** Composizione in nutrienti della dieta, secondo il punteggio di adesione alla Dieta Mediterranea.

	Gruppi rMED Score			<i>p</i> -Value for Trend
	Basso (Score 0-6) (N=834)	Intermedio (Score 7-10) (N=1029)	Alto (Score 11-18) (N=705)	
<b>Energia totale (kcal/die)</b>	2093 ± 773	1890 ± 638	1718 ± 561*	<.0001
<b>Proteine (% ET)</b>	18.6 ± 2.5	18.3 ± 2.6	17.7 ± 2.3*	<.0001
<i>Proteine animali (% ET)</i>	13.4 ± 3	12.55 ± 3.2	11.6 ± 2.8*	<.0001
<i>Proteine vegetali (% ET)</i>	5.2 ± 1.1	5.7 ± 1.1	6.1 ± 1*	<.0001
<b>Lipidi (% ET)</b>	37.0 ± 5.8	36.5 ± 6.3	36.5 ± 5.6	.166
<i>SFA (% ET)</i>	13.4 ± 2.5	12.1 ± 2.3	10.9 ± 2*	<.0001
<i>MUFA (% ET)</i>	16.9 ± 3.3	17.9 ± 3.9	19.0 ± 3.7*	<.0001
<i>PUFA (% ET)</i>	4.3 ± 1.1	4.4 ± 1.2	4.5 ± 1.0*	.034
<i>Colesterolo (mg/die)</i>	379 ± 162	325 ± 133	272 ± 111*	<.0001
<b>Carboidrati (% ET)</b>	44.3 ± 7.2	45.1 ± 7.6	45.8 ± 6.5*	<.0001
<i>Zuccheri aggiunti (% ET)</i>	3.0 ± 3.7	2.2 ± 3.0	2.0 ± 2.7*	<.0001
<b>Fibre (g/1000 kcal/die)</b>	8.8 ± 2.0	10.8 ± 2.3	12.8 ± 2.4*	<.0001
<b>Indice glicemico</b>	52.7 ± 3.7	51.8 ± 3.5	51.3 ± 3.2*	<.0001
<b>Carico glicemico</b>	143.4 ± 68.2	113.8 ± 46.8	98.9 ± 37.5*	<.0001
<b>Alcol (g/die)</b>	12.9 ± 20.5	10.2 ± 13.5	10.4 ± 12.2*	<.0001
<b>Calcio (mg)</b>	1007 ± 476	880 ± 370	759 ± 333*	<.0001
<b>Sodio (mg)</b>	2453 ± 1132	2077 ± 938	1758 ± 752*	<.0001
<b>Potassio (mg)</b>	3045 ± 1087	3045 ± 946	3072 ± 984	.832
<b>Polifenoli totali (mg)</b>	653 ± 317	674 ± 289	733 ± 280*	<.0001

I dati sono riportati quali media ± deviazione standard; \*  $p < 0.001$  vs. basso punteggio, *Post-hoc* Bonferroni test. ET: energia totale; SFA: acidi grassi saturi; MUFA: acidi grassi monoinsaturi; PUFA: acidi grassi polinsaturi.



**Figura 4.2c.** Aderenza alle raccomandazioni nutrizionali per i soggetti con diabete secondo il punteggio di adesione alla Dieta Mediterranea (DNSG, 2004 [Mann et al.; 2004] e AMD/SID, 2018)

DNSG: *Diabetes and Nutrition Study Group*; SID: Società Italiana di Diabetologia; SFA: acidi grassi saturi; CHO: carboidrati.

In merito alla relazione tra l'adesione alla Dieta Mediterranea e il profilo dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare (**Tabella 4.2c**), il gruppo con maggiore adesione alla Dieta Mediterranea rispetto al gruppo con minore adesione presentava: un migliore profilo lipidico – con una significativa riduzione del colesterolo LDL ( $101.5 \pm 31.2$  vs.  $105.1 \pm 31.9$  mg/dL,  $p = 0.035$ ) e dei trigliceridi ( $146.7 \pm 71.0$  vs.  $156.2 \pm 78.6$  mg/dL,  $p = 0.040$ ) e un significativo incremento del colesterolo HDL ( $46.8 \pm 12.4$  vs.  $45.3 \pm 11.6$  mg/dL,  $p = 0.032$ ) – valori significativamente più bassi della pressione arteriosa sistolica e diastolica ( $133.3 \pm 23.7$  vs.  $135.3 \pm 14.9$  mmHg,  $p = 0.045$  e  $78.6 \pm 8.5$  vs.  $80.7 \pm 8.7$  mmHg,  $p < 0.0001$ , rispettivamente), un migliore compenso glicemico (HbA1c  $7.63 \pm 0.48$  vs.  $7.69 \pm 0.52$  %,  $p = 0.038$ ), un ridotto IMC ( $30.0 \pm 4.2$  vs.  $30.6 \pm 4.5$  Kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0.020$ ) e più bassi valori di PCR ( $3.12 \pm 4.8$  vs.  $3.79 \pm 6.7$  mg/L,  $p = 0.029$ ). Tali differenze significative si apprezzavano nonostante che pazienti con alto o basso *score* di mediterraneità della dieta fossero del tutto sovrapponibili per quanto attiene al trattamento farmacologico del diabete e degli altri fattori di rischio cardiovascolare.

**Tabella 4.2c.** Profilo dei fattori di rischio cardiovascolare, secondo il punteggio di adesione alla Dieta Mediterranea.

	Gruppi rMED Score			<i>p</i> -Value for Trend
	Basso (Score 0-6) (N=834)	Intermedio (Score 7-10) (N=1029)	Alto (Score 11-18) (N=705)	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	30.6 ± 4.5	30.1 ± 4.4	30.0 ± 4.2*	.020
HbA1c (%)	7.69 ± 0.52	7.67 ± 0.49	7.63 ± 0.48*	.038
Colesterolo- LDL (mg/dl)	105.1 ± 31.9	101.8 ± 30.8	101.5 ± 31.2*	.035
Colesterolo - HDL (mg/dl)	45.3 ± 11.6	45.8 ± 11.4	46.8 ± 12.4*	.032
Trigliceridi (mg/dl)	156.2 ± 78.6	150.2 ± 73.9	146.7 ± 71.0*	.040
Pressione arteriosa sistolica (mm/Hg)	135.3 ± 14.9	133.5 ± 14.4	133.3 ± 23.7*	.045
Pressione arteriosa diastolica (mm/Hg)	80.7 ± 8.7	79.3 ± 8.4	78.6 ± 8.5*	<.0001
PCR <sup>1</sup> (mg/L)	3.79 ± 6.7	3.23 ± 4.7	3.12 ± 4.8*	.029
Soggetti in terapia antipertensiva (%)	92.8	91.8	93.1	.649
Soggetti in terapia ipolipidemizzante (%)	60.8	62.6	62.7	.694

I dati sono riportati quali media ± deviazione standard; \*  $p < 0.05$  vs. basso punteggio, *Post-hoc* Bonferroni test.

<sup>1</sup> Escludendo i soggetti con valori di proteina C reattiva (PCR) > 100 mg/L

Infine, abbiamo valutato l'associazione tra il consumo dei singoli alimenti utilizzati nello *score* di mediterraneità della dieta e il raggiungimento dei target di trattamento per i maggiori fattori di rischio cardiovascolare nei soggetti diabetici (**Tabella 4.2d**).

Il consumo di pesce, frutta fresca e noci si associava a un migliore controllo dei lipidi plasmatici. Più nel dettaglio, l'incremento unitario del punteggio rMED dovuto ad un aumentato consumo di frutta fresca e noci si associava a un aumento della probabilità del 13% di raggiungere il target per il colesterolo LDL (OR 1.134; CI 1.006-1.277) e del 14% di raggiungere il target per il colesterolo HDL (OR 1.142; CI 1.016-1.283) mentre per i trigliceridi vi era una significativa associazione con il consumo di pesce (OR 1.128; CI 1.003-1.269).

In merito alla relazione con il target della pressione arteriosa sistolica, un elevato consumo di frutta fresca e noci (OR 1.174; CI 1.034-1.333), legumi (OR 1.259; CI 1.106-1.433), cereali (OR 1.133; CI 1.001-1.284) e pesce (OR 1.146; CI 1.013-1.297) e un basso consumo di carne (OR 1.170; CI 1.035-1.323) si associava a un migliore controllo della pressione arteriosa.

Il miglioramento del controllo glicemico, invece, si associava con l'aumentare del consumo di pesce (OR 0.888; CI 0.803-0.981) e con un basso consumo di prodotti lattiero caseari (OR 1.154; CI 1.045-1.273).

Infine, valori di IMC < 30 Kg/m<sup>2</sup> erano significativamente associati con un basso consumo di carne (OR 1.141; CI 1.035-1.258), un elevato consumo di pesce (OR 1.109; CI 1.004-1.225) e un moderato consumo di alcol (OR 1.183; CI 1.090-1.284). Un moderato consumo di alcol si associava significativamente anche con il raggiungimento del target del colesterolo HDL (OR 1.206; CI 1.090-1.335).

**Tabella 4.2d.** Odds ratio (95% CI) per il raggiungimento del target di trattamento per il colesterolo LDL, trigliceridi, colesterolo HDL, pressione arteriosa sistolica, IMC e HbA1c associati all'incremento di un punto dello *score* totale rMED e del punteggio per ogni componente alimentare.

	LDL-Chol < 100 mg/dl	Trigliceridi < 150 mg/dl	HDL-Chol > 40 M or 50 F mg/dl	PAS < 130 mm/Hg	IMC < 30 Kg/m <sup>2</sup>	HbA1c < 7.5%
Odd Ratio (95% CI)						
Score rMED totale	<b>1.119 (1.002-1.250)</b>	<b>1.128 (1.036-1.228)</b>	<b>1.150 (1.006-1.315)</b>	<b>1.305 (1.100-1.548)</b>	<b>1.087 (1.001-1.180)</b>	<b>1.097 (1.005-1.197)</b>
<i>Componenti della Dieta Mediterranea</i>						
Frutta fresca e secca	<b>1.134 (1.006-1.277)</b>	1.024 (0.908-1.155)	<b>1.142 (1.016-1.283)</b>	<b>1.174 (1.034-1.333)</b>	0.997 (0.902-1.102)	1.041 (0.941-1.152)
Vegetali	0.979 (0.848-1.132)	1.017 (0.879-1.177)	0.948 (0.821-1.094)	1.074 (0.921-1.252)	0.901 (0.793-1.024)	1.056 (0.928-1.202)
Legumi	1.015 (0.898-1.146)	1.004 (0.888-1.136)	1.013 (0.897-1.144)	<b>1.259 (1.106-1.433)</b>	0.981 (0.874-1.010)	1.057 (0.954-1.171)
Cereali	0.953 (0.848-1.070)	1.009 (0.897-1.135)	0.917 (0.816-1.030)	<b>1.133 (1.001-1.284)</b>	1.049 (0.947-1.161)	0.924 (0.834-1.024)
Carne e prodotti a base di carne ( <i>basso consumo</i> )	1.051 (0.936-1.180)	1.003 (0.892-1.127)	1.020 (0.909-1.145)	<b>1.170 (1.035-1.323)</b>	<b>1.141 (1.035-1.258)</b>	1.082 (0.981-1.194)
Pesce	1.073 (0.955-1.205)	<b>1.128 (1.003-1.269)</b>	0.978 (0.871-1.098)	<b>1.146 (1.013-1.297)</b>	<b>1.109 (1.004-1.225)</b>	<b>0.888 (0.803-0.981)</b>
Prodotti lattiero caseari ( <i>basso consumo</i> )	1.036 (0.922-1.165)	0.958 (0.851-1.078)	1.006 (0.895-1.131)	1.044 (0.922-1.182)	1.005 (0.911-1.108)	<b>1.154 (1.045-1.273)</b>
Olio d'oliva	0.928 (0.806-1.068)	1.053 (0.914-1.214)	0.975 (0.847-1.122)	0.982 (0.845-1.140)	1.066 (0.939-1.210)	0.974 (0.858-1.107)
Consumo moderato di alcol	1.052 (0.951-1.165)	1.075 (0.970-1.191)	<b>1.206 (1.090-1.335)</b>	1.061 (0.952-1.182)	<b>1.183 (1.090-1.284)</b>	1.019 (0.939-1.106)

$p < 0.05$

## Discussione

Ad oggi, tra i numerosi *scores* sviluppati per valutare l'adesione alla Dieta Mediterranea, nessuno è mai stato validato per essere utilizzato in soggetti con diabete, per i quali i cardini della terapia nutrizionale svolgono un ruolo fondamentale, ad esempio, raccomandando un limitato consumo di determinati alimenti. In questo contesto, abbiamo utilizzato l'*rMED score* [Buckland et al.; 2009] poichè abbiamo ritenuto che possa essere un valido strumento per valutare l'adesione alla Dieta Mediterranea in soggetti con diabete, in quanto esclude quegli alimenti per i quali è consigliato un consumo limitato nei pazienti diabetici, quali le bevande zuccherate e le patate.

In primo luogo, i risultati del nostro studio condotti in un'ampia popolazione italiana con diabete tipo 2, in condizioni di *real-life*, mettono in evidenza che le abitudini alimentari variavano significativamente con il sesso, l'età e l'area geografica di residenza. In particolare, le donne, le persone più anziane e i residenti nel Sud Italia tendevano ad aderire maggiormente al modello dietetico Mediterraneo.

In merito alla composizione della dieta, abbiamo visto che la dieta abituale dei soggetti con un alto *rMED score* rispetto a quelli nel gruppo di bassa adesione era caratterizzata da un più basso apporto energetico, un ridotto consumo di grassi saturi e colesterolo e un maggiore apporto di proteine di origine vegetale, fibre e polifenoli. Ciò nonostante, anche nel gruppo con migliore adesione alla Dieta Mediterranea, il consumo di fibre e di grassi saturi risultava rispettivamente più basso e più alto di quello raccomandato dalle linee guida nutrizionali europee e italiane per la cura del diabete [AMD/SID 2018; Mann et al., 2004].

Tale dato si conferma anche in altri studi effettuati in soggetti con diabete tipo 1 o tipo 2 [Vitale et al., 2016; Rivellese et al., 2008; Toelleer et al., 1996]; probabilmente il basso consumo di fibre e l'elevato consumo di grassi saturi, nelle persone con diabete, riflette il progressivo cambiamento delle abitudini alimentari verso modelli più occidentali, che coinvolge anche nazioni con un forte *imprinting* mediterraneo, quali l'Italia. Un'ulteriore possibilità è che la prescrizione dietetica nelle persone con diabete sia, in molti casi, focalizzata al controllo glicemico e, pertanto, i fattori dietetici che sono percepiti dal medico, dal dietista e dal paziente come meno rilevanti per la correzione della glicemia vengono poco enfatizzati nonostante il loro riconosciuto impatto sugli altri fattori di rischio cardiovascolare che anche nelle persone con diabete hanno un'importante influenza sul rischio di eventi.

In merito all'associazione tra l'adesione alla Dieta Mediterranea e il profilo di rischio cardiovascolare e il controllo glicemico, il nostro studio ha evidenziato che il gruppo con maggiore adesione aveva un profilo dei fattori di rischio cardiovascolare più favorevole, più bassi valori di IMC e HbA1c, e una ridotta infiammazione subclinica. Tuttavia, è doveroso precisare che, nonostante le differenze tra il gruppo di alta e bassa adesione alla Dieta Mediterranea non sembrano essere particolarmente elevate, se le trasferiamo a livello di popolazione queste potrebbero impattare in modo considerevole sul rischio cardiovascolare complessivo della popolazione in studio. Infatti, sulla base dei risultati di precedenti studi osservazionali e di intervento, che hanno esplorato l'impatto delle modifiche dei principali fattori di rischio cardiovascolare sul rischio cardiovascolare assoluto [Miller et al., 2011; Eeg – Olofsson et al., 2010; Turnbull et al., 2008; Genser et al.,

2006], si può stimare che combinando le differenze dei fattori di rischio (colesterolo LDL, trigliceridi, colesterolo HDL, pressione arteriosa e HbA1c), emerse tra i gruppi di alta e bassa adesione alla Dieta Mediterranea, si ottiene una riduzione della stima del rischio cardiovascolare assoluto pari al 21%. Quindi, gli effetti della Dieta Mediterranea sui singoli fattori sono piccoli ma quando sono considerati nella loro globalità l'effetto complessivo è grande.

In base alla nostra conoscenza, questo è uno dei pochissimi studi che ha esplorato l'impatto della Dieta Mediterranea sul controllo glicemico e i principali fattori di rischio cardiovascolare in soggetti con diabete tipo 2 in condizioni di *real – life*. Difatti, molte delle evidenze sugli effetti benefici della Dieta Mediterranea in soggetti con diabete provengono da *trials* clinici, spesso di breve durata, alcuni dei quali hanno utilizzato supplementi nutrizionali [Sleiman et al., 2015; Vaccaro et al., 2012; Estruch et al., 2018]. In generale, i risultati del nostro studio sono in linea con quelli di studi osservazionali condotti in soggetti senza diabete e di un recente studio osservazionale prospettico, condotto su soggetti con diabete tipo 2, che ha mostrato una significativa riduzione di morte cardiovascolare e per tutte le cause in soggetti maggiormente aderenti al modello mediterraneo [Bonaccio et al.; 2016].

Ulteriore obiettivo del nostro studio era valutare l'associazione tra le singole componenti della Dieta Mediterranea e il raggiungimento dei *targets* di trattamento per i singoli fattori di rischio. Sulla base di queste analisi, abbiamo osservato un diverso comportamento dei singoli gruppi alimentari in relazione ai differenti fattori di rischio (per esempio, aumentare il consumo di frutta e verdura migliora significativamente la probabilità di raggiungere il target di trattamento per il colesterolo LDL oppure aumentare il consumo di pesce migliora la probabilità di

raggiungere il target per i trigliceridi etc...). Quindi, gli effetti benefici della Dieta Mediterranea sono legati al consumo dei singoli alimenti ma sono amplificati dalla dieta nel suo complesso.

*Conclusioni.* In conclusione, l'adesione di un modello alimentare mediterraneo da parte di persone con diabete tipo 2 è associata a un più favorevole profilo di rischio cardiovascolare, un migliore controllo glicemico e più bassi valori di IMC e, pertanto, possiamo considerarla una strategia nutrizionale valida e sostenibile da adottare nella pratica clinica per i pazienti diabetici.

Tuttavia, anche nel gruppo di maggiore adesione alla Dieta Mediterranea, alcune raccomandazioni nutrizionali erano disattese (ad esempio, quelle relative al consumo di fibre e di grassi saturi). Pertanto, i nostri risultati insieme con quelli di altri studi osservazionali o di intervento enfatizzano la necessità di rinforzare, nei pazienti diabetici, l'importanza del consumo di alimenti ricchi in fibre e a basso indice glicemico quali legumi, frutta e verdura, cereali integrali, e la sostituzione di fonti alimentari ricche in acidi grassi saturi (es. burro) con alimenti ricchi in acidi grassi monoinsaturi (es. olio extra-vergine d'oliva).

### **4.3 Indice Infiammatorio della Dieta e profilo di rischio cardiovascolare in persone con diabete tipo 2:**

#### ***Progetto TOSCA.IT – DII***

##### **Introduzione**

Il Diabete mellito di tipo 2 è una condizione multifattoriale caratterizzata da un serie di alterazioni metaboliche quali l'iperglicemia e l'insulino-resistenza ma anche la dislipidemia, l'ipertensione e l'obesità addominale, le quali contribuiscono ampiamente all'alto rischio di insorgenza di patologie croniche associate al diabete, quali le patologie cardiovascolari [Vaccaro et al., 2004]. L'aumento della produzione di citochine pro-infiammatorie, da parte del tessuto adiposo, aumenta ulteriormente questo rischio, sottolineando l'importante nesso tra obesità, diabete e patologie cardiovascolari [Pearson et al., 2003; Ridker et al., 2002].

In questo contesto, numerose evidenze recenti hanno dimostrato che la dieta rappresenta un importante determinante dell'infiammazione sistemica ed è uno dei principali fattori responsabili per lo sviluppo di patologie cardiovascolari. A tal riguardo, per valutare le proprietà infiammatorie della dieta (anti o pro-infiammatorie), è stato ideato il *Dietary Inflammatory Index* (DII<sup>®</sup>) da Shivappa et al., a partire da un'estensiva ricerca in letteratura di studi che valutavano l'effetto della dieta sull'infiammazione [Shivappa et al., 2018a].

Molte evidenze sono disponibili sull'associazione tra il potenziale infiammatorio della dieta, misurato attraverso il DII *score*, gli indicatori di infiammazione sistemica [Shivappa et al., 2018a; Wirth et al., 2016] e numerose patologie croniche correlate allo stato infiammatorio tra cui le patologie cardiovascolari [Garcia-

Arellano et al., 2015; Ramallal et al., 2015; Neufcourt et al., 2016]. Ad esempio, in una recente meta-analisi, soggetti con più alti valori di DII *scores* (dieta pro-infiammatoria) avevano un incremento del 36% del rischio di incidenza e mortalità per patologie cardiovascolari rispetto al gruppo con punteggi più bassi di DII [Shivappa et al., 2018b].

Tuttavia, nonostante numerose evidenze abbiano ben chiarito la relazione tra i marcatori di infiammazione e l'insorgenza di patologie croniche legate all'infiammazione, la relazione tra il DII *score* e i marcatori cardio-metabolici intermedi (pressione arteriosa, profilo lipidico, glicemia) è stata poco esplorata, soprattutto nella popolazione diabetica [Mtintsilana et al., 2019; Laouali et al., 2019; Denova-Gutierrez et al., 2018; Neufcourt et al., 2016; Sokol et al., 2016].

La valutazione del DII in popolazioni differenti è importante perché le abitudini alimentari sono diverse e ciò potrebbe avere un impatto sulla sua relazione con la salute cardiovascolare.

In particolare, la dieta raccomandata per i pazienti diabetici, caratterizzata da un basso apporto di grassi saturi, di cereali raffinati e di zuccheri aggiunti e da un alto apporto di grassi insaturi, fibre e di carboidrati a basso indice glicemico [AMD/SID, 2018], è in linea con il modello alimentare mediterraneo che, in diversi studi, ha mostrato numerosi benefici sulla salute in relazione alla protezione nei riguardi degli eventi cardiovascolari e alle sue proprietà anti-infiammatorie [Sofi et al., 2008].

Tuttavia, nonostante l'aderenza alle raccomandazioni nutrizionali da parte delle persone con diabete sia generalmente bassa [Rivellese et al., 2008; Vitale et al.,

2016; Vitale et al., 2018], questi pazienti potrebbero avere comunque comportamenti dietetici più sani rispetto alla popolazione generale.

### **Obiettivi**

1. Valutare in un'ampia coorte di soggetti con diabete mellito tipo 2 il *DII score* della dieta abituale e metterlo in relazione alla composizione in nutrienti della dieta e ai principali fattori di rischio cardiovascolare.
2. Esplorare l'associazione tra *DII score* e l'adesione al modello alimentare mediterraneo.

### **Materiali e metodi**

*Soggetti.* Sono stati arruolati 2568 soggetti, di ambo sessi, con diabete mellito tipo 2 da almeno 2 anni e selezionati nell'ambito dei 3028 partecipanti del *trial* clinico multicentrico TOSCA. IT (*Thiazolidinediones Or Sulfonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial – NCT00700856*) [Vaccaro et al., 2017], i cui dettagli in merito ai criteri di inclusione e di esclusione sono stati forniti nel paragrafo precedente.

Ai fini della presente analisi, la selezione dei 2568 soggetti è avvenuta sulla base della disponibilità di informazioni complete sulle abitudini alimentari e sul profilo di rischio cardio-metabolico raccolte al *baseline*, prima della randomizzazione ai due trattamenti.

*Procedure sperimentali.* Secondo protocolli standardizzati, sono state rilevate le misure antropometriche (peso, altezza, circonferenza vita e fianchi), la pressione arteriosa e condotte le analisi biochimiche dei campioni ematici raccolti la mattina a digiuno.

Al momento dell'arruolamento erano richieste informazioni personali e cliniche quali il livello d'istruzione, lo stato civile, l'abitudine al fumo e l'uso di farmaci ipolipidemizzanti o antipertensivi ed era somministrato il questionario semiquantitativo di frequenza alimentare EPIC, validato in lingua italiana e utilizzato in numerosi studi epidemiologici [Pala et al., 2003; Pisani et al.; 1997].

Il questionario EPIC consta di 248 relative alle abitudini alimentari degli ultimi 12 mesi e le modalità di risposta prevedevano di indicare la frequenza di consumo assoluta (giornaliera, settimanale, mensile o annuale) e relativa (quasi mai, qualche volta, circa la metà delle volte, la maggior parte delle volte o tutte le volte). In merito alla quantità, questa poteva essere indicata servendosi dell'aiuto di una selezione di immagini rappresentative di diverse porzioni dello stesso alimento (**Figura 4.2a e 4.2b**).

I questionari sono stati sottoposti a un controllo di qualità; quelli incompleti ( $\geq 20$  risposte non fornite) e con dati non plausibili (cioè apporto energetico  $< 800$  o  $> 5000$  Kcal/giorno) sono stati esclusi dall'analisi.

La composizione bromatologica della dieta, l'indice glicemico e il carico glicemico sono stati calcolati usando un *software* elaborato ad *hoc*, contenente le tabelle italiane di composizione degli alimenti [Salvini et al., 2018; Carnovale et al.; 2018] e le tabelle internazionali dell'Indice Glicemico [Atkinson et al., 2008]. Il consumo dei polifenoli, invece, è stato valutando usando i *database* USDA [USDA Special

Interest Database on Flavonoids] e Phenol-Explorer® (Versione 3.6) [Phenol-Explorer: Database on Polyphenol Content in Foods].

Ai fini della presente analisi, abbiamo calcolato anche la quantità dei prodotti di glicazione avanzata (*advanced glycation end-products* - AGEs) utilizzando il *database* di Uribarri et al. contenente informazioni sul contenuto di AGEs dei singoli alimenti e delle varie modalità di cottura [Uribarri et al., 2005]. Per calcolare gli AGEs abbiamo moltiplicato il contenuto di AGE per il consumo giornaliero di ogni alimento ed espresso come AGE Kilounità/100 g di alimento.

Per calcolare il punteggio di adesione alla Dieta Mediterranea è stato utilizzato lo *score* rMED (*relative MEDiterranean diet score*), elaborato da Buckland et al. [Buckland et al., 2009], i cui dettagli sono stati forniti nel paragrafo precedente.

Come precedentemente specificato questo *score* era stato scelto, tra gli altri, sulla base della tipologia di categorie alimentari considerate; infatti, esclude le bevande zuccherate e le patate il cui consumo è sconsigliato ai diabetici per l'alto tenore di zuccheri semplici e l'alto indice glicemico.

L'rMED *score* poteva assumere un punteggio compreso tra 0 e 18 punti; punteggi compresi tra 0-6, 7-10 e 11-18 indicavano, rispettivamente, una bassa, intermedia e alta adesione alla Dieta Mediterranea.

*Valutazione del potenziale infiammatorio della dieta.* Il potenziale infiammatorio della dieta è stato calcolato con il *Dietary Inflammatory Index* (DII®), in collaborazione con il Dr. Nitin Shivappa del *Department of Epidemiology and Biostatistics and Cancer Prevention and Control Program, Arnold School of Public Health, University of South Carolina (USA)* [Shivappa et al., 2014; 2018b].

A partire dai 45 elementi che caratterizzano il DII, nella nostra popolazione di studio ne sono stati utilizzati 23, che erano quelli disponibili nel nostro database, così distribuiti:

1. *Macronutrienti*: proteine totali, lipidi totali, acidi grassi saturi, acidi grassi monoinsaturi, acidi grassi polinsaturi, acidi grassi  $\omega$ -3, acidi grassi  $\omega$ -6, colesterolo, carboidrati totali, fibre.
2. *Micronutrienti*: ferro, zinco, tiamina, riboflavina, niacina, vitamina C, vitamina B6, vitamina B12, acido folico, vitamina A, vitamina E, vitamina D.
3. *Altro*: energia.

Per ciascun individuo è stato calcolato il consumo di ciascuno dei 23 componenti della dieta identificati a partire dal questionario di frequenza EPIC. Successivamente, è stato calcolato il relativo *Z-score* di ciascun componente, per ciascun individuo, sottraendo la media standard (riportata nel *database* di *Shivappa et al.*) dalla quantità assunta (ricavata dal questionario EPIC) e dividendo il valore ottenuto per la deviazione standard riportata nel *database* di *Shivappa et al.* Ciascun *Z-score* è stato poi convertito in *percentile score*.

Per rendere la distribuzione simmetrica con valori centrati sullo “0” e compresi tra -1 (antinfiammatorio) e +1 (pro-infiammatorio), ogni *percentile score* è stato moltiplicato per due e poi sottratto il valore “1” [Shivappa et al., 2014; 2018b].

A questo punto, il valore di ciascun percentile per ciascun componente della dieta è stato moltiplicato per il suo rispettivo "*Overall food parameter-specific inflammatory effect score*" (**Figura 4.3a**), riportato da *Shivappa et al.*, per ottenere il *DII score* specifico per ciascun componente della dieta di ciascun soggetto.

Infine, tutti i *DII score* sono stati sommati per ottenere il *DII score* complessivo di ciascun soggetto.

Il *DII* può assumere valore negativo, nullo (0) o positivo: più è basso il valore del *DII* ( $DII < 0$ ), più antinfiammatoria è la dieta; più alto è il valore del *DII* ( $DII > 0$ ), più pro-infiammatoria è la dieta; un  $DII = 0$  identifica una dieta che non ha alcun effetto sullo stato infiammatorio sistemico. I valori assunti dal *DII* nel presente lavoro oscillano nel range  $-4.19 - +5.19$  (dove  $-4.19$  rappresenta il valore più basso di *DII*, che definisce la dieta con il più alto potere antinfiammatorio, e  $+5.19$  il valore più alto, che definisce la dieta con il più alto potere pro-infiammatorio).

Infine, i *DII scores* così ottenuti sono stati aggiustati per l'apporto energetico (E-*DII*). Tutti i risultati presentati nella seguente analisi sono basati sul *E-DII score*.

*Analisi statistiche.* I dati sono espressi come media  $\pm$  DS (deviazione standard) per le variabili continue oppure numero e percentuale per le variabili categoriche.

Innanzitutto, sono stati costruiti quartili sesso specifici per il E-*DII*.

La relazione tra E-*DII* e la composizione bromatologica della dieta e tra E-*DII* e le variabili antropometriche, la pressione arteriosa, l'HbA1c e il profilo lipidico è stata esplorata stratificando la popolazione in studio secondo i quartili sesso-specifici di *E-DII score* (cioè lo *score* era più basso nel primo quartile e più alto nell'ultimo quartile).

Per analizzare le variabili tra i quartili, abbiamo effettuato l'analisi della varianza (ANOVA) per confrontare le medie e il test del  $\chi^2$  per confrontare le proporzioni.

Un test *post-hoc* (test di Bonferroni), che ha corretto per i confronti multipli, è stato applicato per confrontare il primo vs. il quarto quartile.

Un valore di  $p < 0.05$  (due code) è stato considerato statisticamente significativo e tutte le analisi sono state eseguite con il *software Statistical Package for Social Sciences 26.0* (SPSS/PC; SPSS, Chicago, IL, USA).

Food parameter	Weighted number of articles	Raw inflammatory effect score*	Overall inflammatory effect score†
Alcohol (g)	417	-0.278	-0.278
Vitamin B <sub>12</sub> (μg)	122	0.205	0.106
Vitamin B <sub>6</sub> (mg)	227	-0.379	-0.365
β-Carotene (μg)	401	-0.584	-0.584
Caffeine (g)	209	-0.124	-0.110
Carbohydrate (g)	211	0.109	0.097
Cholesterol (mg)	75	0.347	0.110
Energy (kcal)	245	0.180	0.180
Eugenol (mg)	38	-0.868	-0.140
Total fat (g)	443	0.298	0.298
Fibre (g)	261	-0.663	-0.663
Folic acid (μg)	217	-0.207	-0.190
Garlic (g)	277	-0.412	-0.412
Ginger (g)	182	-0.588	-0.453
Fe (mg)	619	0.032	0.032
Mg (mg)	351	-0.484	-0.484
MUFA (g)	106	-0.019	-0.009
Niacin (mg)	58	-1.000	-0.246
n-3 Fatty acids (g)	2588	-0.436	-0.436
n-6 Fatty acids (g)	924	-0.159	-0.159
Onion (g)	145	-0.490	-0.301
Protein (g)	102	0.049	0.021
PUFA (g)	4002	-0.337	-0.337
Riboflavin (mg)	22	-0.727	-0.068
Saffron (g)	33	-1.000	-0.140
Saturated fat (g)	205	0.429	0.373
Se (μg)	372	-0.191	-0.191
Thiamin (mg)	65	-0.354	-0.098
Trans fat (g)	125	0.432	0.229
Turmeric (mg)	814	-0.785	-0.785
Vitamin A (RE)	663	-0.401	-0.401
Vitamin C (mg)	733	-0.424	-0.424
Vitamin D (μg)	996	-0.446	-0.446
Vitamin E (mg)	1495	-0.419	-0.419
Zn (mg)	1036	-0.313	-0.313
Green/black tea (g)	735	-0.536	-0.536
Flavan-3-ol (mg)	521	-0.415	-0.415
Flavones (mg)	318	-0.616	-0.616
Flavonols (mg)	887	-0.467	-0.467
Flavonones (mg)	65	-0.908	-0.250
Anthocyanidins (mg)	69	-0.449	-0.131
Isoflavones (mg)	484	-0.593	-0.593
Pepper (g)	78	-0.397	-0.131
Thyme/oregano (mg)	24	-1.000	-0.102
Rosemary (mg)	9	-0.333	-0.013

**Figura 4.3a.** Componenti alimentari incluse nel DII e i corrispondenti *scores* dell'effetto infiammatorio (*Fonte: Shivappa et al., 2014*).

## Risultati

La popolazione in studio consiste in 2568 soggetti con diabete mellito tipo 2: 1534 uomini e 1034 donne. In generale, l'età media di tutta la popolazione era  $62.1 \pm 6.5$  anni, l'IMC era  $30.3 \pm 4.5$  Kg/m<sup>2</sup> e la durata del diabete era  $8.5 \pm 5.7$  anni. Tutti i partecipanti erano trattati con metformina (2g/giorno).

Le caratteristiche generali e sociodemografiche dei partecipanti sono riportate in tabella 4.3a secondo i quartili di E-DII *score*. Come detto in precedenza, il E-DII *score* era compreso tra - 4.19 (dieta antinfiammatoria al massimo) e + 5.19 (dieta pro-infiammatoria al massimo).

Analizzando le differenze tra quartili è emerso che l'età, il livello di educazione e lo stato civile non differivano significativamente mentre erano statisticamente significativi il sesso ( $p < 0.0001$ ) e l'abitudine al fumo di sigaretta ( $p = 0.001$ ), infatti il 4° quartile era caratterizzato da una percentuale maggiore di uomini e fumatori.

Per quanto riguarda la composizione bromatologica della dieta (**Tabella 4.3b**), un maggiore indice infiammatorio della dieta (quartile 4°) si associava ad una peggiore qualità della dieta essendo caratterizzato da un maggiore contenuto di energia, carboidrati, zuccheri aggiunti, grassi saturi, colesterolo, alcol e un più basso *intake* di grassi insaturi (MUFA, PUFA n-3 e PUFA n-6), fibra e polifenoli rispetto al quartile più basso (quartile 1°). Invece, mentre l'*intake* di proteine totali e animali non differiva significativamente tra i quartili, il consumo di proteine di origine vegetale si riduceva con il crescere del E-DII *score*.

In merito al contenuto di AGEs della dieta, questo aumentava significativamente dal primo al quarto quartile ( $7432 \pm 2134$  KU/dl vs.  $23\ 215 \pm 3567$  KU/dl,

rispettivamente;  $p < 0.0001$ ), mentre lo *score* di adesione alla Dieta Mediterranea si riduceva significativamente ( $9.4 \pm 2.6$  vs.  $8.1 \pm 2.7$ , rispettivamente;  $p < 0.0001$ ).

Le differenze che emergono dalla valutazione della composizione bromatologica della dieta tra i quartili di E-DII *score*, dipendono dalle diverse scelte alimentari della popolazione in studio. Infatti, l'analisi dei gruppi alimentari ha evidenziato che il gruppo con un più alto E-DII *score* consumava meno frutta, verdure, legumi, pesce e olio d'oliva e più cereali, carne, prodotti lattiero caseari e alcol rispetto al gruppo con un minore E-DII *score* (**Tabella 4.3c**).

Riguardo la relazione tra indice infiammatorio della dieta e il profilo dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare (**Tabella 4.3d**), la circonferenza vita, la pressione arteriosa diastolica e i trigliceridi plasmatici progressivamente e significativamente aumentavano tra i quartili di E-DII *score* mentre una riduzione significativa era osservata per il colesterolo HDL. Valori maggiori di colesterolo LDL e pressione arteriosa sistolica sono stati osservati nel quartile maggiore di E-DII *score*, tuttavia tali differenze non raggiungevano la significatività statistica ( $p=0.06$ ).

Tali differenze significative si apprezzavano nonostante che pazienti con alto o basso E-DII *score* fossero del tutto sovrapponibili per quanto attiene il trattamento farmacologico ipolipidemizzante e antipertensivo.

**Tabella 4.3a.** Caratteristiche generali della popolazione in studio secondo i quartili sesso-specifici del *Dietary Inflammatory Index (DII)*

	<b>Quartile 1 (N=642)</b>	<b>Quartile 2 (N=642)</b>	<b>Quartile 3 (N=642)</b>	<b>Quartile 4 (N=642)</b>	<b>P-value</b>
<i>DII score</i>	-2.0±0.6 (-4.19; -1.12)	-0.5±0.3 (-1.11; 0.09)	0.6±0.3 (0.09; 1.17)	2.0±0.7 (1.17; 5.19)	
<b>Età (anni)</b>	62.2 ± 6.5	62.3 ± 6.4	62.4 ± 6.4	61.6 ± 6.6	.13
<b>Sesso</b>					
<i>Uomini (%)</i>	303 (47.2)	361 (56.2)	417 (65.0)	453 (70.6)	<.0001
<i>Donne (%)</i>	339 (52.8)	281 (43.8)	225 (35.0)	189 (29.4)	
<b>Fumatori (%)</b>	94 (14.6)	107 (16.7)	109 (17.0)	134 (20.9)	.001
<b>Educazione</b>					
<i>Scuola secondaria/Università (%)</i>	205 (31.9)	208 (32.4)	201 (31.3)	205 (31.9)	.79
<i>Nessuna/Scuola primaria (%)</i>	437 (68.1)	434 (67.6)	441 (68.7)	437 (68.0)	
<b>Marital Status</b>					
<i>Sposati o conviventi (%)</i>	555 (86.5)	547 (85.2)	548 (85.2)	531 (82.8)	.39
<i>Divorziati, single o vedovi (%)</i>	87 (13.5)	95 (14.8)	95 (14.8)	111 (17.3)	

M±SD or %

**Tabella 4.3b.** Composizione in energia e nutrienti della dieta abituale dei partecipanti in studio secondo i quartili sesso-specifici del *Dietary Inflammatory Index (DII)*

	<b>Quartile 1 (N=642)</b>	<b>Quartile 2 (N=642)</b>	<b>Quartile 3 (N=642)</b>	<b>Quartile 4 (N=642)</b>	<b>P-value</b>
<i>DII score</i>	-2.0±0.6 (-4.19; -1.12)	-0.5±0.3 (-1.11; 0.09)	0.6±0.3 (0.09; 1.17)	2.0±0.7 (1.17; 5.19)	
<b>Energia totale (kcal/die)</b>	1648.3 ± 528.7	1785.9 ± 587.2	1992.5 ± 663.6	2208.7 ± 783.6 <sup>a</sup>	<.0001
<b>Proteine (% dell'ET)</b>	18.3 ± 2.6	18.2 ± 2.5	18.3 ± 2.5	18.1 ± 2.4	.10
<i>Proteine animali (% dell' ET)</i>	12.7 ± 3.1	12.4 ± 3.0	12.6 ± 3.1	12.6 ± 3.1	.77
<i>Proteine vegetali (% dell' ET)</i>	5.7 ± 1.0	5.8 ± 1.1	5.7 ± 1.2	5.5 ± 1.2 <sup>a</sup>	.004
<b>Lipidi (% dell' ET)</b>	38.4 ± 6.1	36.1 ± 6.2	35.9 ± 5.6	36.2 ± 5.7 <sup>a</sup>	<.0001
<i>Grassi saturi (% dell'ET)</i>	11.6 ± 2.1	11.8 ± 2.5	12.3 ± 2.4	13.0 ± 2.7 <sup>a</sup>	<.0001
<i>Grassi monoinsaturi (% dell' ET)</i>	19.6 ± 4.2	17.7 ± 3.7	17.2 ± 3.3	16.9 ± 3.1 <sup>a</sup>	<.0001
<i>Grassi polinsaturi (% dell'ET)</i>	4.9 ± 1.4	4.5 ± 1.1	4.2 ± 0.9	4.1 ± 0.8 <sup>a</sup>	<.0001
<i>Omega 3 (% dell'ET)</i>	0.60 ± 0.12	0.55 ± 0.10	0.53 ± 0.10	0.51 ± 0.09 <sup>a</sup>	<.0001
<i>Omega 6 (% dell'ET)</i>	3.9 ± 1.3	3.6 ± 1.0	3.4 ± 0.8	3.2 ± 0.7 <sup>a</sup>	<.0001
<i>Colesterolo(mg/die)</i>	284.2 ± 114.3	303.5 ± 131.6	340.5 ± 134.9	384.4 ± 169.1 <sup>a</sup>	<.0001
<b>Carboidrati (% dell' ET)</b>	43.2 ± 7.0	45.6 ± 7.4	45.7 ± 7.0	45.7 ± 7.1 <sup>a</sup>	<.0001
<i>Zuccheri aggiunti (% dell'ET)</i>	2.1 ± 2.7	2.5 ± 3.5	2.5 ± 3.1	2.5 ± 3.5 <sup>a</sup>	.03
<i>Fibre (g/1000 kcal/die)</i>	13.3 ± 2.5	11.5 ± 2.0	9.8 ± 1.7	8.3 ± 1.6 <sup>a</sup>	<.0001

<b>Alcol (g/die)</b>	6.7 ± 9.8	10.2 ± 14.2	13.0 ± 16.8	14.5 ± 19.8 <sup>a</sup>	<.0001
<b>Polifenoli totali (mg/1000 kcal/die)</b>	404.9 ± 147.2	350.0 ± 140.2	294.0 ± 117.8	242.2 ± 109.3 <sup>a</sup>	<.0001
<b>AGE<sup>1</sup> (KU/dl)</b>	7432 ± 2134	10674 ± 2099	17987 ± 3212	23215 ± 3567 <sup>a</sup>	<.0001
<b>rMED score</b>	9.4 ± 2.6	8.9 ± 2.7	8.7 ± 2.8	8.1 ± 2.7 <sup>a</sup>	<.0001

M±SD; ET: energia totale; AGE: *Advanced glycated end-products*; <sup>a</sup>Test *post-hoc* corretto per confronti multipli (test di Bonferroni)

**Tabella 4.3c.** Consumo di gruppi alimentari (espressi come g/1000 kcal/die) secondo i quartili sesso-specifici del *Dietary Inflammatory Index (DII)*

	<b>Quartile 1 (N=642)</b>	<b>Quartile 2 (N=642)</b>	<b>Quartile 3 (N=642)</b>	<b>Quartile 4 (N=642)</b>	<b>P-value</b>
<i>DII score</i>	-2.0±0.6 (-4.19; -1.12)	-0.5±0.3 (-1.11; 0.09)	0.6±0.3 (0.09; 1.17)	2.0±0.7 (1.17; 5.19)	
<b>Frutta</b>	233.8 ± 102.9	178.5 ± 77.1	137.7 ± 57.2	89.9 ± 47.0 <sup>a</sup>	< .0001
<b>Frutta secca</b>	0.7 ± 1.6	0.6 ± 1.1	0.6 ± 1.3	0.4 ± 1.0 <sup>a</sup>	.002
<b>Vegetali</b>	138.6 ± 52.8	100.0 ± 36.4	78.1 ± 32.5	61.4 ± 27.5 <sup>a</sup>	< .0001
<b>Legumi</b>	19.1 ± 13.6	14.4 ± 11.1	11.2 ± 8.1	8.7 ± 6.9 <sup>a</sup>	< .0001
<b>Cereali</b>	79.7 ± 29.8	95.7 ± 34.4	100.0 ± 35.2	104.8 ± 38.8 <sup>a</sup>	< .0001
<b>Pesce</b>	28.6 ± 19.3	22.8 ± 15.3	21.6 ± 16.2	17.2 ± 12.7 <sup>a</sup>	< .0001
<b>Olio d'oliva</b>	18.0 ± 6.3	14.0 ± 5.1	12.1 ± 4.5	10.4 ± 4.3 <sup>a</sup>	< .0001
<b>Carne</b>	54.5 ± 26.4	51.5 ± 23.8	51.0 ± 23.8	50.6 ± 23.9 <sup>a</sup>	.005
<b>Carne processata</b>	11.2 ± 7.7	13.8 ± 9.7	15.4 ± 9.9	17.9 ± 11.1 <sup>a</sup>	< .0001
<b>Prodotti lattiero caseari</b>	17.9 ± 11.9	19.5 ± 12.3	21.0 ± 12.7	22.5 ± 14.7 <sup>a</sup>	< .0001
<b>Bevande alcoliche</b>	45.4 ± 63.3	64.0 ± 83.1	75.8 ± 91.1	74.6 ± 95.8 <sup>a</sup>	< .0001

M±SD; <sup>a</sup>Test *post-hoc* corretto per confronti multipli (test di Bonferroni)

**Tabella 4.3d.** Profilo dei fattori di rischio cardiovascolari secondo i quartili sesso-specifici del *Dietary Inflammatory Index (DII)*

	<b>Quartile 1 (N=642)</b>	<b>Quartile 2 (N=642)</b>	<b>Quartile 3 (N=642)</b>	<b>Quartile 4 (N=642)</b>	<b>P-value</b>
<i>DII score</i>	-2.0±0.6 (-4.19; -1.12)	-0.5±0.3 (-1.11; 0.09)	0.6±0.3 (0.09; 1.17)	2.0±0.7 (1.17; 5.19)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	30.2 ± 4.5	30.3 ± 4.2	30.5 ± 4.6	30.1 ± 4.3	.94
<b>Circonferenza vita (cm)</b>	103.5 ± 11.7	104.4 ± 10.6	105.0 ± 11.3	105.4 ± 11.1 <sup>a</sup>	.002
<b>Pressione arteriosa sistolica (mmHg)</b>	132.4 ± 14.2	135.1 ± 24.9	134.3 ± 14.7	134.3 ± 14.1	.06
<b>Pressione arteriosa diastolica (mmHg)</b>	78.6 ± 8.2	79.6 ± 8.1	80.0 ± 8.8	80.0 ± 8.9 <sup>a</sup>	.04
<b>HbA1c (%)</b>	7.67 ± 0.50	7.63 ± 0.48	7.67 ± 0.51	7.69 ± 0.50	.26
<b>Colesterolo - LDL (mg/dL)</b>	100.9 ± 30.6	104.9 ± 32.0	103.7 ± 30.8	103.3 ± 31.3	.06
<b>Colesterolo - HDL (mg/dL)</b>	47.4 ± 12.4	46.0 ± 11.7	45.1 ± 11.5	45.3 ± 11.3 <sup>a</sup>	.04
<b>Colesterolo non-HDL (mg/dL)</b>	130.5 ± 37.2	135.0 ± 37.6	134.5 ± 34.1	133.7 ± 36.2	.15
<b>Trigliceridi (mg/dL)</b>	146.1 ± 71.1	148.8 ± 72.5	153.5 ± 73.4	156.4 ± 81.3 <sup>a</sup>	.005
<b>% in trattamento con ipolipidemizzanti</b>	61.8	62.0	62.3	62.1	.66
<b>% in trattamento con antipertensivi</b>	92.2	92.6	92.4	92.7	.72

M±SD or %; <sup>a</sup>Test *post-hoc* corretto per confronti multipli (test di Bonferroni)

## **Discussione**

In base alla nostra esperienza, riteniamo che questo sia il primo studio che abbia esplorato il potenziale infiammatorio della dieta dei pazienti con diabete mellito tipo 2 e che abbia esaminato la sua relazione con il profilo dei fattori di rischio cardiovascolare.

Innanzitutto, l'intervallo di E-DII *score* della nostra popolazione, compreso tra -4.19 e +5.19 è simile a quello recentemente riportato in un altro studio condotto su un'ampia popolazione italiana [Shivappa et al., 2018a]; questo suggerisce che, al contrario delle aspettative, il potenziale infiammatorio della dieta abituale di soggetti con diabete mellito tipo 2 non differisce da quello riportato per la popolazione generale. Sebbene in linea con l'idea generale che l'adesione alle raccomandazioni nutrizionali nelle persone con diabete mellito tipo 2 è bassa, il risultato comunque è interessante.

Ad oggi, gli effetti dannosi di una dieta pro-infiammatoria sulla salute cardiovascolare sono stati largamente attribuiti alla sua azione sull'infiammazione sistemica; tuttavia, un alto *score* infiammatorio della dieta è anche considerato un potente *marker* di una scarsa qualità della dieta, che potrebbe ulteriormente contribuire a effetti sfavorevoli sulla salute.

In particolare, nella nostra popolazione una dieta con un alto E-DII *score* è caratterizzata da un consumo alto di grassi saturi e zuccheri aggiunti, e basso di fibre, acidi grassi polinsaturi e composti bioattivi con proprietà benefiche sulla salute, quali i polifenoli. Inoltre, l'associazione positiva tra E-DII *score* e il contenuto in AGEs della dieta, ci suggerisce che, tra il primo e il quarto quartile, vi sia una differenza significativa non solo in termini di scelte alimentari ma anche

nella scelta del metodo di cottura. Va precisato che lo *score* E-DII, costruito sulla base dei consumi della nostra popolazione, è stato calcolato utilizzando 23 dei 45 parametri sui quali l'originale E-DII è stato ideato, in quanto non tutte le componenti alimentari erano valutabili nella nostra popolazione.

Per di più, la più alta percentuale di fumatori e di soggetti con una più bassa adesione alla Dieta Mediterranea, che caratterizza il gruppo di maggiore E-DII, mette in luce l'associazione dell'E-DII con uno stile di vita, in generale, meno salutare e che quindi potrebbe ulteriormente enfatizzare gli effetti avversi per la salute di una dieta pro-infiammatoria.

In merito alla relazione tra E-DII con i principali fattori di rischio cardiovascolare, abbiamo visto che un aumentato potenziale infiammatorio della dieta si associava a caratteristiche cliniche tipiche della condizione di insulino resistenza: più alti valori di circonferenza vita, trigliceridi e pressione arteriosa e più bassi valori di colesterolo HDL. Tuttavia, l'uso di alte dosi di farmaci (antipertensivi e ipolipidizzanti) potrebbe aver parzialmente compensato l'impatto del potenziale infiammatorio della dieta su alcuni fattori di rischio cardiovascolare quali il colesterolo LDL.

In generale, questi nostri risultati sono in linea con la maggior parte degli studi precedenti condotti in soggetti non diabetici e sottolineano il concetto che gli effetti di una dieta pro-infiammatoria potrebbero andare al di là dell'azione diretta sui *markers* di infiammazione sistemica.

A tal proposito, lo studio SU.VI.MAX (*SUpplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants*) condotto in una coorte di 3726 soggetti, ha dimostrato che una dieta pro-infiammatoria si associava con più alti livelli di trigliceridi e più bassi di

colesterolo - HDL [Neufcourt et al., 2016]. Similmente Sokol et al. hanno riportato una relazione inversa tra *DII score* e livelli di colesterolo HDL in una coorte polacca di 3862 partecipanti, ma nessun'altra differenza statisticamente significativa è stata registrata per gli altri parametri metabolici [Sokol et al., 2016]. Più di recente, Phillips et al. hanno mostrato la relazione tra *DII score* e un maggiore numero di lipoproteine LDL. [Phillips et al., 2018].

Quindi, il nostro studio ha confermato questi risultati ma è anche stato innovativo, in quanto ha documentato, in un'ampia coorte di soggetti con diabete mellito tipo 2, la relazione tra un elevato indice infiammatorio della dieta con uno stile di vita in generale meno salutare e un profilo dei fattori di rischio cardiovascolare caratterizzato dalle principali componenti metaboliche associate alla condizione di insulino resistenza.

*Conclusioni.* In conclusione, questo è il primo studio che ha esplorato il potenziale infiammatorio della dieta, misurato attraverso il *DII score*, e la sua relazione con il profilo metabolico in un'ampia coorte di soggetti con diabete mellito tipo 2.

Lo studio ha dimostrato che il *DII score* è un *marker*, non solo della qualità della dieta, ma anche del profilo di rischio cardiovascolare, suggerendo così che il potenziale di una dieta a basso grado di infiammazione andrebbe oltre i suoi effetti specificamente antinfiammatori e potrebbe essere utile per raggiungere e mantenere un più favorevole profilo di rischio cardiovascolare.

Questo è particolarmente rilevante nei soggetti con diabete mellito tipo 2 e insulino-resistenza che hanno un alto rischio di sviluppare eventi cardiovascolari.

#### **4.4 Dieta Mediterranea e qualità di vita in donne trattate per carcinoma della mammella: *Progetto DEDiCa - QoL***

##### **Introduzione**

Numerose evidenze scientifiche hanno evidenziato il ruolo protettivo della Dieta Mediterranea sul rischio di morte per tutte le cause e il suo contributo alla prevenzione primaria e secondaria di patologie croniche non trasmissibili, quali il diabete, le patologie cardiovascolari e il cancro [Bloomfield et al., 2016; Sofi et al., 2008; Trichopoulou et al., 2003]. Tra le varie tipologie di cancro, quello al seno rappresenta la forma più comune tra le donne [Bray et al., 2018].

Una dieta scorretta e l'assenza di attività fisica sono tra i fattori di rischio per lo sviluppo del cancro al seno [Ibrahim et al., 2011] mentre una maggiore adesione alla Dieta Mediterranea è stata associata con un ridotto rischio [Turati et al., 2018; van den Brandt et al., 2017]. Inoltre, una maggiore adesione al modello mediterraneo si associa ad una migliore qualità di vita a sua volta correlata allo stato di salute in soggetti sani [Galilea-Zabalza et al., 2018; Bonaccio et al., 2013].

La qualità di vita correlata allo stato di salute (*Health-Related Quality of Life – HRQoL*), generalmente, è un indicatore dell'impatto di una condizione clinica o di un trattamento sulla condizione fisica, lo stato emozionale e i fattori sociali di una persona.

L'auto percezione della propria qualità di vita correlata allo stato di salute potrebbe essere un predittore di mortalità [Heistaro et al., 2001] e potrebbe essere influenzato dai modelli alimentari attuati [Galilea-Zabalza et al., 2018]. I pazienti con il cancro riferiscono una riduzione della propria attività fisica, l'aumento del dolore e

generalmente una ridotta qualità di vita [Dodd et al., 2001] che potrebbe ridurre la *compliance* alla terapia oncologica con potenziali conseguenze sulla prognosi del cancro e la mortalità [Humphries et al., 2018; Chim et al., 2013].

Ad oggi, nessuno studio ha investigato l'associazione tra l'adesione alla Dieta Mediterranea e il HRQoL in pazienti diagnosticate con cancro della mammella anche se l'evidenza indica che l'alto consumo di componenti alimentari tipiche della Dieta Mediterranea quali verdura e frutta, è positivamente associato con il HRQoL in donne operate di carcinoma al seno [Gong et al., 2017].

### **Obiettivo**

Investigare il possibile ruolo dell'adesione alla Dieta Mediterranea sulla qualità della vita (HRQoL) in donne italiane operate per il cancro al seno.

### **Materiali e metodi**

*Soggetti.* Donne di età compresa tra i 30-74 anni, operate per un carcinoma primitivo al seno ed arruolate in 6 centri italiani<sup>1</sup> per la cura dei tumori nell'ambito del *trial* clinico controllato randomizzato DEDiCa (*Low glyceimic index Diet, Exercise and vitamin D to reduce breast Cancer – NCT02786875*).

Lo studio DEDiCa, attualmente in corso, è stato disegnato per comparare gli effetti, sulle recidive del tumore al seno, di due interventi sullo stile di vita che comprendono: modifiche delle abitudini alimentari (Dieta Mediterranea tradizionale vs. Dieta Mediterranea a basso indice glicemico), implementazione

---

<sup>1</sup>Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale (Napoli), Clinica Mediterranea (Napoli), Villa Betania (Napoli), Ospedale Cannizzaro (Catania), Ospedale San Vincenzo (Taormina), Istituto Nazionale Tumori IRCCS CRO (Aviano).

dell'attività fisica e supplementazione di vitamina D in donne operate per un carcinoma primitivo al seno (I-III stadio) [Augustin et al., 2017]. Tutte le partecipanti forniscono un consenso informato in forma scritta prima di essere arruolate.

Ai fini del presente studio, sono stati utilizzati i dati raccolti al *baseline*, quindi prima della randomizzazione ai due trattamenti in studio, di 309 donne arruolate da novembre 2016 ad aprile 2019.

*Procedure sperimentali.* Per tutte le donne sono stati rilevati peso e altezza secondo procedure standardizzate mentre l'IMC è stato calcolato con la seguente formula peso (kg) /altezza (m<sup>2</sup>).

Sono state registrate le informazioni sociodemografiche e sono stati somministrati il questionario per valutare l'adesione alla Dieta Mediterranea e tre questionari per valutare la qualità di vita correlata allo stato di salute. Infine, per valutare il livello di attività fisica è stato fornito alle partecipanti un contapassi (*Omron Walking Style IV*), nel corso della sessione informativa dello studio precedente alla visita di arruolamento.

*Valutazione dell'adesione alla Dieta Mediterranea.* In merito alla valutazione dell'adesione alla dieta Mediterranea è stato utilizzato il questionario 14-*items* MEDAS (figura 4.4a) e utilizzato nello studio PREDIMED [Martinez- Gonzalez et al., 2012].

Il questionario è caratterizzato da 14 domande: 12 domande sulle quantità e le frequenze di consumo di vari alimenti (olio d'oliva, frutta, vegetali, carni rosse e

processate, burro, legumi, noci, pesce, biscotti e dolci non fatti in casa, bevande zuccherate, vino e salsa a base di soffritto) e 2 domande generali sulla tipologia di olio d'oliva e di carni consumate. Ogni domanda include 2 risposte "SI" o "NO" a cui sono attribuiti i punteggi di 1 e 0, rispettivamente.

Il punteggio complessivo del PREDIMED era compreso in un intervallo tra 0 e 14 punti dove 14 rappresentava la maggiore adesione alla Dieta Mediterranea.

La scelta di questo questionario era motivata dalla necessità di confrontare i nostri dati con quelli di altre coorti con diversi tipi di neoplasie reclutate in diversi paesi europei e in Canada.

*Valutazione della qualità di vita correlata allo stato di salute (HRQoL).*

Per valutare la qualità di vita correlata allo stato di salute sono stati autosomministrati tre questionari: *European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level* – EQ-5D-3L, *European Organization for Research and Treatment of cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items* – EORTC QLQ-C30 e *Breast Cancer 23 items* – EORTC QLQ-BR23 [Devlin et al., 2017; Aaronson et al., 1993].

Il questionario EQ-5D-3L (**Figura 1 dell'appendice**), non specifico per il cancro, consente una valutazione globale dello stato di salute ed è composto da cinque domande con riferimento alla: capacità di movimento, cura della persona, capacità di svolgere le attività abituali, sensazione di dolore o fastidio e di ansia o depressione avvertita. Ciascuna domanda prevede tre possibili risposte sulla base del livello di percezione del problema (*1. Nessun problema; 2. Qualche problema;*

3. *Problemi estremi*). Inoltre, nel questionario è compresa una scala analogica visiva (EQ VAS) sulla quale le partecipanti dovevano indicare con un numero il loro stato di salute attuale: da 0 % (peggiore stato di salute percepito) a 100 % (migliore stato di salute percepito).

Il punteggio complessivo del EQ-5D-3L è calcolato sulla base di un algoritmo che attribuisce un coefficiente (*peso*) per ogni risposta fornita a ciascuna domanda, secondo il modello italiano di calcolo dello *score* EQ-5D-3L.

Invece, il questionario EORTC QLQ-C30 (versione 3.0), mostrato in **figura 2 dell'appendice**, è specifico per i soggetti con il cancro e attraverso 30 domande misura: alcune dimensioni funzionali che possono modificarsi successivamente alla diagnosi di tumore (fisica, emotiva, cognitiva, sociale), la presenza o meno di tre sintomi (affaticamento, nausea/vomito e dolore) e di sei singoli elementi (dispnea, disturbi del sonno, perdita dell'appetito, stitichezza, diarrea e impatto sulle finanze), e la percezione della propria qualità di vita correlata allo stato di salute attraverso l'attribuzione di un punteggio da 1 (pessima) a 7 (ottima).

Maggiormente specifico per la popolazione in esame è il questionario EORTC QLQ-BR23 (**Figura 3 dell'appendice**) che valuta la qualità di vita in donne affette dal cancro al seno. È costituito da 23 domande sulla percezione dell'immagine del proprio corpo, sul sesso, sulle prospettive future e sugli effetti collaterali della terapia quali la sintomatologia al seno operato e l'angoscia per la perdita dei capelli. Il punteggio dell'EORTC QLQ-C30 e del QLQ-BR23 è stato calcolato in accordo alle indicazioni del EORTC QLQ-C30 *Scoring Manual 3<sup>rd</sup> Edition* ed era compreso tra 0-100 punti; punteggi più alti per le dimensioni funzionali e lo stato di salute

generale indicavano uno stato di salute migliore mentre punteggi più alti per i sintomi indicavano uno stato di salute peggiore.

Più nel dettaglio, nelle nostre analisi non abbiamo incluso le risposte relative al piacere sessuale e l'angoscia relativa alla perdita di capelli in quanto il 62% e il 77% delle partecipanti, rispettivamente, non ha risposto a queste domande.

*Analisi statistiche.* I dati sono espressi come media  $\pm$  DS (deviazione standard) per le variabili continue oppure numero e percentuale per le variabili categoriche.

Innanzitutto, abbiamo creato due categorie sulla base dell'adesione alla Dieta Mediterranea: maggiore adesione alla Dieta Mediterranea (punteggi  $> 7$ ) minore adesione alla Dieta Mediterranea (punteggi  $\leq 7$ ).

Per analizzare le variabili relative alla qualità di vita correlata allo stato di salute tra le due categorie di adesione alla Dieta Mediterranea, abbiamo effettuato l'analisi della varianza (ANOVA) per confrontare i punteggi medi. Mentre, l'*effect size* è stato calcolato utilizzando il metodo delle differenze medie standardizzate.

Inoltre, al fine di tener conto dei confronti multipli sono stati eseguiti modelli aggiustati di regressione lineare multipla per valutare l'associazione tra l'adesione alla Dieta Mediterranea e le variabili della qualità di vita.

Per il modello base, le covariate incluse erano l'età (variabile continua) e la stadiazione del tumore (I, II, III stadio); il modello I, invece, è stato ulteriormente aggiustato per IMC (variabile continua), la tipologia di intervento (quadrantectomia, mastectomia), la presenza di comorbidità (0, 1,  $\geq 2$ ) e la tipologia di terapia combinata (nessuna, almeno una); il modello II è stato aggiustato, oltre che per le covariate del modello base, per il fumo (no, sì, ex-fumatore), il conteggio

dei passi (variabile continua), gli anni di scolarità (variabile continua) e lo stato civile (sposata o *single*). I risultati dell'analisi multivariata sono presentati come coefficienti  $\beta$  di regressione. Un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo e tutte le analisi sono state eseguite con il *software Statistical Package for Social Sciences 25.0* (SPSS/PC; SPSS, Chicago, IL, USA).

**Questionario sull'aderenza alla Dieta mediterranea PREDIMED Adulti**

1. Utilizza olio extravergine di oliva come principale condimento in cucina?  
SI  NO  [ ]
  2. Quanto olio utilizza (compreso l'olio usato per friggere, insalate, cibi al ristorante etc)  
≥ 4 cucchiaini al giorno SI  NO  [ ]
  3. Quante porzioni di verdura consuma al giorno? (1 porzione: 200 g; a crudo o all'insalata)  
≥ 2 porzioni al giorno SI  NO  [ ]
  4. Quanti frutti (compresi i succhi di frutta naturali) consuma al giorno?  
≥ 3 al giorno SI  NO  [ ]
  5. Quante porzioni di carne rossa, hamburger, o di prodotti a base di carne (prosciutto, salsicce, ecc), consuma al giorno? (1 porzione: 100-150 g)  
<1 porzioni al giorno SI  NO  [ ]
  6. Quante porzioni di burro, margarina o grassi animali consuma al giorno? (1 porzione: 12 g )  
<1 porzioni al giorno SI  NO  [ ]
  7. Quante bevande zuccherate o gassate beve al giorno?  
<1 giorno SI  NO  [ ]
  8. Quanto vino beve a settimana? (1 bicchiere di vino = circa 200 mL )  
≥ 7 bicchieri a settimana SI  NO  [ ]
  9. Quante porzioni di legumi consuma a settimana? (1 porzione: 150 g)  
≥ 3 porzioni a settimana SI  NO  [ ]
  10. Quante porzioni di pesce o frutti di mare consuma a settimana? (1 porzione 100-150 g di pesce o 200 g di frutti di mare )  
≥ 3 porzioni a settimana SI  NO  [ ]
  11. Quante volte alla settimana consuma dolci o pasticcini commerciali (non fatti in casa), come torte, biscotti, o crema pasticcera? <3 porzioni a settimana SI  NO  [ ]
  12. Quante porzioni di frutta secca (noci, arachidi), consuma a settimana? (1 porzione 30 g)  
≥ 3 porzioni a settimana SI  NO  [ ]
  13. Preferenzialmente consuma carni quali pollo, tacchino o coniglio al posto di carni quali vitello, maiale, hamburger o salsicce? SI  NO  [ ]
  14. Quante volte alla settimana consuma verdure, pasta, riso o altri piatti conditi con soffritto (salsa fatta con pomodoro e cipolla, porro, o aglio e cotto con olio d'oliva)?  
≥ 2 porzioni a settimana SI  NO  [ ]
- Total \_\_\_\_\_

**Figura 4.4a** Questionario *14-items MEDAS* per valutare l'adesione alla Dieta Mediterranea tradotto in lingua italiana e validato per la popolazione dello studio DEDiCa.

## Risultati

Le caratteristiche generali e sociodemografiche della popolazione in studio sono riportate in **tabella 4.4a** secondo il grado di adesione alla Dieta Mediterranea.

Come detto in precedenza, l'adesione alla Dieta Mediterranea è stata categorizzata in bassa ( $score \leq 7$ ) e alta ( $score > 7$ ), e poco più della metà delle partecipanti (55.7%; n=172) avevano un'alta adesione alla Dieta Mediterranea.

In sintesi, la popolazione in studio era caratterizzata da 309 donne con un'età media di  $52.1 \pm 9.2$  anni (di cui 54 %  $\geq 50$  anni e 46%  $< 50$  anni) e un IMC pari a  $27.7 \pm 6.0$  Kg/m<sup>2</sup> (di cui 28.5% in sovrappeso e 30.4% obese). La maggior parte erano sposate o conviventi (80.8%) mentre il 64% aveva ricevuto almeno un'istruzione di grado superiore. Più nel dettaglio, le donne sposate o conviventi ( $p=0.02$ ) e coloro che avevano ricevuto un'istruzione di grado superiore ( $p=0.02$ ) erano maggiormente aderenti alla Dieta Mediterranea.

Per quanto riguarda i punteggi medi ottenuti dai questionari HRQoL in accordo alle categorie di adesione alla Dieta Mediterranea (**Tabella 4.4b**), in generale, come si evince dai risultati del questionario EQ-5D-3L, le donne con una maggiore adesione alla Dieta Mediterranea avvertivano un maggiore sensazione di benessere generale rispetto alle partecipanti nel gruppo di bassa adesione ( $p=0.05$ ). Più nel dettaglio, esplorando i punteggi ottenuti dal questionario EORTC QLQ-C30 una maggiore adesione alla Dieta Mediterranea si associava a punteggi più alti in relazione alla prestazione fisica (*high vs. low adherence*: 83.3 vs. 78.9;  $p=0.02$ ) e punteggi più bassi in relazione alla sintomatologia dolorosa avvertita (*high vs. low adherence*: 23.1 vs. 28.5;  $p=0.04$ ).

Risultati simili sono stati osservati nell'analisi multivariata (**Tabella 4.4c** e **4.4d**).

Il modello multivariato base (aggiustato per età e stadiazione del tumore) ha mostrato un'associazione statisticamente significativa tra la più alta adesione alla Dieta Mediterranea e migliore prestazione fisica ( $\beta=0.199$ ;  $p= 0.001$ ), e minore dolore ( $\beta=-0.175$ ;  $p= 0.002$ ), dispnea ( $\beta=-0.115$ ;  $p= 0.045$ ) e insonnia ( $\beta=-0.114$ ;  $p= 0.048$ ) che erano investigati nel questionario EORTC QLQ-C30. Allo stesso modo, una maggiore adesione alla Dieta Mediterranea si associava ad una maggiore sensazione di benessere generale esplorata dal questionario EQ 5D 3L ( $\beta=0.167$ ;  $p= 0.004$ ).

Analogamente, il modello multivariato I aggiustato ulteriormente per IMC, tipologia di intervento, presenza di comorbidità e terapia combinata ha mostrato le stesse associazioni statisticamente significative; mentre il modello multivariato II aggiustato, oltre che per età e stadiazione del tumore, per abitudine al fumo, numero di passi, livello di educazione e stato civile ha evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra una più alta adesione alla Dieta Mediterranea e le prestazioni fisiche ( $\beta=0.169$ ;  $p= 0.006$ ) e il dolore ( $\beta=-0.131$ ;  $p= 0.027$ ).

**Tabella 4.4a.** Caratteristiche della popolazione in studio, secondo le categorie di adesione alla Dieta Mediterranea valutate dal questionario 14 *items* - MEDAS

	BASSA ADESIONE (score ≤7) n=137		ALTA ADESIONE (score >7) n=172		Total n=309		p value
	n	(%)	n	(%)	N	(%)	
<b>Età (anni)</b>							
<50	67	(48.9)	75	(43.6)	142	(46.0)	0.35
≥50	70	(51.1)	97	(56.4)	167	(54.0)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>							
Normopeso (<25.0 kg/m <sup>2</sup> )	52	(38.0)	75	(43.6)	127	(41.1)	0.57
Sovrappeso (25.0-29.9 kg/m <sup>2</sup> )	40	(29.2)	48	(27.9)	88	(28.5)	
Obesità (≥30 kg/m <sup>2</sup> )	45	(32.8)	49	(28.5)	94	(30.4)	
<b>Attività fisica (n° passi/die)</b>							
Sedentari (<5000 passi/die)	66	(46.8)	75	(53.2)	141	(46.4)	0.46
Poco attivi (5000-7500 passi/die)	41	(43.6)	53	(56.4)	94	(30.9)	
Attivi (>7500 passi/die)	26	(19.5)	43	(25.1)	69	(22.7)	
<b>Fumo</b>							
Non fumatrici	59	(44.0)	93	(54.4)	152	(49.9)	0.09
Fumatrici	32	(23.9)	26	(15.2)	58	(19.0)	
Ex fumatrici	43	(32.1)	52	(30.4)	95	(31.1)	
<b>Stato civile</b>							
Sposate (o conviventi)	117	(86.7)	131	(76.2)	248	(80.8)	<b>0.02</b>
Single	18	(13.3)	41	(23.8)	59	(19.2)	
<b>Educazione (anni di scolarità)</b>							
≤11	62	(45.6)	49	(28.5)	111	(36.0)	<b>0.02</b>
≥12	74	(54.4)	123	(71.5)	197	(64.0)	
<b>N° di comorbidità<sup>1</sup></b>							
0	87	(63.5)	100	(83.1)	187	(60.5)	0.52
1	36	(26.3)	48	(27.9)	84	(27.2)	
≥2	14	(10.2)	24	(14.0)	38	(12.3)	
<b>Chirurgia</b>							
Quadrantectomia	101	(74.3)	134	(78.4)	235	(76.5)	0.40
Mastectomia	35	(25.7)	37	(21.6)	72	(23.5)	
<b>Tempo dall'intervento</b>							
< 8 mesi	87	(63.5)	93	(54.1)	180	(58.3)	0.09
> 8 mesi	50	(36.5)	79	(45.9)	129	(41.7)	
<b>Trattamento per il cancro</b>							
<b>Chemioterapia adiuvante</b>							
Attualmente	21	(15.6)	29	(17.6)	50	(16.7)	0.42
Non attualmente	60	(44.4)	82	(49.7)	142	(47.3)	
Mai	54	(40.0)	54	(32.7)	108	(36.0)	
<b>Radioterapia</b>							
Attualmente	12	(9.2)	11	(6.7)	23	(7.8)	0.60
Non attualmente	60	(46.2)	83	(50.9)	143	(48.8)	
Mai	58	(44.6)	69	(42.3)	127	(43.3)	
<b>Terapia ormonale</b>							
Attualmente	72	(55.8)	90	(55.9)	162	(55.9)	0.97
Non attualmente	2	(1.6)	2	(1.2)	4	(1.4)	
Mai	55	(42.6)	69	(42.9)	124	(42.8)	
<b>Terapia biologica</b>							
Attualmente	20	(14.8)	26	(15.5)	46	(15.2)	0.53
Non attualmente	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)	
Mai	114	(84.4)	142	(84.5)	256	(84.5)	

<sup>1</sup>Diabete mellito tipo 2, ipertensione, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia. N°= numero

**Tabella 4.4b.** Punteggi medi dei questionari HRQoL (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D-3L), secondo le categorie di adesione alla Dieta Mediterranea valutate dal questionario 14 items - MEDAS

	BASSA ADESIONE (score ≤7) n=137		ALTA ADESIONE (score >7) n=172		Effect size	p value*
	n	mean±SD	n	mean±SD		
<b>EORTC QLQ-C30</b>						
<b>Funzioni</b>						
<i>Fisiche</i>	137	78.9±17.8	171	83.3±14.5	0.28	<b>0.02</b>
<i>Emotive</i>	137	71.8±21.2	172	75.3±251.6	0.01	0.15
<i>Cognitive</i>	137	81.4±21.7	172	80.8±21.5	0.02	0.82
<i>Sociali</i>	137	75.7±25.7	172	76.9±25.9	0.04	0.67
<b>Sintomi</b>						
<i>Stanchezza</i>	137	35.0±23.5	172	32.9±23.5	0.08	0.42
<i>Nausea e vomito</i>	137	6.9±14.2	172	7.8±13.3	0.06	0.60
<i>Dolore</i>	137	28.5±24.3	172	23.1±21.7	0.23	<b>0.04</b>
<i>Dispnea</i>	136	21.6±23.1	171	18.12±22.9	0.15	0.19
<i>Insomnia</i>	135	32.8±27.6	172	26.7±28.3	0.21	0.06
<i>Perdita di appetito</i>	136	7.6±15.1	172	6.4±17.4	0.07	0.52
<i>Stitichezza</i>	128	14.3±23.5	149	15.0±21.4	0.03	0.81
<i>Diarrea</i>	136	10.0±17.4	171	7.4±15.7	0.15	0.16
<i>Finanziari</i>	136	19.1±27.1	170	19.0±27.3	0.03	0.97
<i>Global Health Status/QoL</i>	135	63.2±20.6	172	62.9±22.1	0.01	0.93
<b>EORTC QLQ-BR23</b>						
<b>Funzioni</b>						
<i>Immagine del proprio corpo</i>	136	60.6±29.9	172	65.6±30.6	0.16	0.15
<i>Sessuali</i>	135	81.5±22.4	170	80.8±22.1	0.03	0.78
<i>Prospettive future</i>	135	42.0±34.1	172	45.6±33.6	0.10	0.36
<b>Sintomi</b>						
<i>Effetti collaterali sistemici della terapia</i>	137	26.2±18.9	172	23.9±18.1	0.12	0.29
<i>al Seno</i>	135	24.1±20.0	172	20.2±18.1	0.20	0.08
<i>al Braccio</i>	136	21.7±20.4	171	21.1±19.0	0.03	0.79
<b>EQ-5D-3L</b>						
<i>EQ-5D-3L Score</i>	137	0.84±0.12	171	0.87±0.11	0.22	0.05

\*by ANOVA (significance  $p < 0.05$ ); SD: standard deviation; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items e EORTC QLQ-BR23: Breast Cancer 23 items; EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions-3 Level.

**Tabella 4.4c.** Associazione tra l'adesione alla Dieta Mediterranea e il questionario EORTC QLQ-C30

Questionari EORTC QLQ C30	Adesione alla Dieta Mediterranea		
Funzioni			
	<i>beta</i>	<i>p value</i>	
<i>Fisica</i>	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	0.199	<b>0.001</b>
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	0.207	<b>0.001</b>
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	0.169	<b>0.006</b>
<i>Emotiva</i>	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	0.067	0.247
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	0.059	0.973
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	0.033	0.587
<i>Cognitiva</i>	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	0.036	0.535
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	0.036	0.549
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	0.011	0.854
<i>Sociale</i>	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	0.028	0.630
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	0.020	0.741
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	0.004	0.950
<b>Sintomi</b>			
<i>Stanchezza</i>	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	-0.080	0.163
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	-0.075	0.217
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	-0.062	0.300
<i>Nausea e vomito</i>	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	0.019	0.742
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	0.015	0.802
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	0.049	0.407
<i>Dolore</i>	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	-0.175	<b>0.002</b>
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	-0.174	<b>0.005</b>
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	-0.131	<b>0.027</b>
<i>Dispnea</i>	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	-0.115	<b>0.045</b>
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	-0.101	0.098
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	-0.069	0.249
<i>Insonnia</i>	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	-0.114	<b>0.048</b>
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	-0.131	<b>0.029</b>
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	-0.096	0.101
<i>Perdita dell'appetito</i>	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	-0.033	0.564
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	-0.034	0.574
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	-0.012	0.836
<i>Stitichezza</i>	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	0.013	0.827
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	0.009	0.787
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	0.037	0.552
<i>Diarrea</i>	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	-0.033	0.568
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	-0.039	0.515
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	-0.021	0.717
<i>Finanziari</i>	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	-0.036	0.540
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	0.005	0.937
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	-0.021	0.717
<i>Global Health Status/QoL</i>	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	0.010	0.856
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	0.024	0.695
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	-0.032	0.603

\*Aggiustato per età (variabile continua), stadio del tumore (I, II and III), IMC (variabile continua), tipologia di intervento (quadrantectomia, mastectomia), comorbidità (0, 1,  $\geq 2$ ) e terapia combinate (nessuna, almeno una).

\*\*Aggiustato per età (variabile continua), stadio del tumore (I, II and III), fumo (no, si, ex-fumatore), n° passi (variabile continua), livello di educazione (variabile continua), stato civile (sposata o single).

**Tabella 4.4d.** Associazione tra l'adesione alla Dieta Mediterranea e i questionari EORTC QLQ-BR23 e EQ-5D-3L

Questionari	Adesione alla Dieta Mediterranea		
<b>EQ-5D-3L</b>			
<b>EQ-5D-3L score</b>		<i>beta</i>	<i>p value</i>
	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	0.167	<b>0.004</b>
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	0.190	<b>0.003</b>
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	0.113	0.063
<b>EORTC QLQ C23</b>			
<b>Funzioni</b>			
<i>Immagine del proprio corpo</i>	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	0.076	0.190
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	0.065	0.294
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	0.059	0.329
<i>Sessuali</i>	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	-0.037	0.526
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	-0.034	0.584
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	-0.003	0.959
<i>Prospettive future</i>	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	-0.058	0.325
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	0.052	0.404
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	0.039	0.524
<b>Sintomi</b>			
<i>Effetti collaterali sistemici della terapia</i>	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	-0.080	0.164
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	-0.063	0.293
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	-0.038	0.531
<i>al Seno</i>	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	-0.095	0.086
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	-0.062	0.311
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	-0.054	0.362
<i>al Braccio</i>	<i>Age and Cancer Stage Adjusted</i>	-0.073	0.210
	<i>Multivariable Adjusted I*</i>	-0.063	0.303
	<i>Multivariable Adjusted II**</i>	-0.040	0.500

\*Aggiustato per età (variabile continua), stadio del tumore (I, II and III), IMC (variabile continua), tipologia di intervento (quadrantectomia, mastectomia), comorbidità (0, I,  $\geq 2$ ) e terapia combinate (nessuna, almeno una).

\*\*Aggiustato per età (variabile continua), stadio del tumore (I, II and III), fumo (no, si, ex-fumatore), n° passi (variabile continua), livello di educazione (variabile continua), stato civile (sposata o single).

## **Discussione**

I principali risultati di questo studio suggeriscono un possibile ruolo benefico della Dieta Mediterranea in relazione alla qualità di vita di donne con una recente diagnosi di carcinoma al seno. Infatti, una maggiore adesione alla Dieta Mediterranea sembrerebbe associarsi con una migliore prestazione fisica e un migliore stato di salute, e con la riduzione di alcuni sintomi quali l'insonnia e il dolore.

Questo è in linea con numerose evidenze scientifiche che hanno sottolineato il ruolo della Dieta Mediterranea in relazione non solo alla riduzione della mortalità e dell'incidenza di patologie croniche tra cui le patologie cardiovascolari, il diabete mellito tipo 2, il cancro, ma anche dei disordini psicologici (i.e. la depressione, il dolore), del miglioramento delle prestazioni fisiche e della salute mentale [Sanchez-Villegas et al., 2009; Sofi et al., 2008; Trichopoulou et al., 2003].

Più nello specifico, numerosi studi di coorte hanno osservato in popolazioni non oncologiche una correlazione tra il modello mediterraneo e le sue singole componenti con la qualità della vita correlata allo stato di salute (HRQoL).

Ad esempio, uno studio trasversale ha evidenziato in una coorte spagnola un'associazione positiva tra l'adesione alla Dieta Mediterranea e la salute mentale e fisica percepita [Muñoz et al., 2009]. Inoltre, risultati simili sono stati mostrati anche in un'ampia coorte italiana, nella quale un'alta adesione alla Dieta Mediterranea si associava ad una migliore qualità della vita [Bonaccio et al., 2013]. Infine, come osservato dallo studio PREDIMED, l'associazione diretta tra la Dieta Mediterranea e la qualità di vita sembra essere presente anche in condizioni di sovrappeso e obesità [Galilea-Zabalza et al., 2018].

In più, le nostre analisi hanno confermato i precedenti risultati anche di studi condotti in pazienti oncologici. Ad esempio, lo studio multicentrico HEAL condotto su donne sopravvissute al carcinoma mammario ha mostrato che un'alta qualità della dieta era direttamente associata con una migliore salute fisica e mentale [Wayne et al., 2006]. Ancora, nello studio *Iowa Women's Health*, condotto su donne anziane che avevano avuto una diagnosi di carcinoma, una migliore qualità della vita si correlava con una maggiore adesione alle raccomandazioni WCRF/AICR che includevano aspetti tipici della Dieta Mediterranea (i.e. il maggiore consumo di alimenti vegetali e frutta e il ridotto consumo di *fast-foods*, carni rosse e bevande zuccherate) [Inoue – Choi et al., 2013].

Un aspetto innovativo, derivante dai nostri risultati, è la chiara relazione positiva tra una maggiore adesione al modello mediterraneo e minore frequenza di insonnia. Infatti, nei pazienti con il cancro, l'assenza di sonno o anche la scarsa qualità di sonno potrebbero alterarne la funzionalità fisica e mentale conducendo a una maggiore percezione del dolore.

Un possibile meccanismo della relazione tra una dieta salutare e la qualità della vita potrebbe essere l'impatto della dieta sull'infiammazione; a tal proposito, come abbiamo visto anche in precedenza (Vedi capitolo 4.3) l'adesione alla Dieta Mediterranea è stata più volte associata ad una riduzione dell'infiammazione subclinica [Orchard et al., 2018; Cleeland et al., 2013]. Infatti, l'ampio consumo di alimenti di origine vegetale, l'olio d'oliva, la frutta fresca e secca (tipico del modello mediterraneo) potrebbe agire positivamente sull'infiammazione, sulla funzione endoteliale e sul dolore [Esposito et al., 2004; Chrysohoou et al., 2004].

Quindi riassumendo, il raggiungimento di un maggiore stato di benessere è di fondamentale importanza dal momento che potrebbe condurre ad una migliore adesione al trattamento oncologico e anche ad una maggiore attività fisica che svolge un ruolo chiave nella riduzione delle recidive del tumore al seno e della connessa mortalità.

*Conclusioni.* In sintesi, questo studio suggerisce che una più alta adesione alla Dieta Mediterranea potrebbe impattare positivamente sulla qualità di vita di donne con diagnosi di un carcinoma al seno, soprattutto per i suoi benefici sulla prestazione fisica, il riposo, la sensazione di dolore e il benessere generale.

Infatti, per queste donne, una peggiore qualità di vita potrebbe avere un effetto negativo sul trattamento delle complicanze e degli esiti della malattia.

## 5. CONCLUSIONI

Nei paesi industrializzati, e tra questi l'Italia, si va affermando l'esigenza di un'"alimentazione ottimale" che rappresenta il superamento del concetto di "alimentazione adeguata", in auge nello scorso secolo, che era mirata esclusivamente ad assicurare il fabbisogno ordinario di energia e di sostanze nutritive del corpo umano. Un'"alimentazione ottimale", invece, utilizza prevalentemente alimenti per i quali è stata adeguatamente dimostrata la capacità di modificare in maniera benefica una o più funzioni fisiologiche del corpo umano, indipendentemente dagli effetti di un'alimentazione adeguata, inducendo significativi benefici per la salute fisica e mentale e, in prospettiva, una riduzione del rischio di malattia.

I motivi per cui si va sempre più affermando l'esigenza di un'"alimentazione ottimale" sono prevalentemente:

- *L'aumento dell'aspettativa di vita*
- *La crescita del numero degli anziani*
- *Gli aumentati costi economici e sociali della salute*
- *Il desiderio diffuso di una migliore qualità di vita*

In questo contesto particolarmente rilevante è la problematica legata alla possibilità di prevenire, modificando le proprie abitudini alimentari e, più in generale, il proprio stile di vita, quelle patologie che nel corso degli ultimi decenni si sono diffuse a livello epidemico nelle popolazioni dei paesi in cui il benessere economico è sufficientemente diffuso. A tal fine, la particolare tipologia e la distribuzione dei nutrienti nella Dieta Mediterranea corrispondono a quell'equilibrio ideale delle

scelte alimentari che è in grado di contribuire ad un'efficace prevenzione delle più importanti e diffuse malattie croniche [Srinath Reddy K and Katan MB, 2004].

Pertanto, l'obiettivo del mio progetto di ricerca, sviluppato in questi tre anni, è stato quello di studiare le caratteristiche della Dieta Mediterranea in grado di influenzare i meccanismi patogenetici delle tre principali malattie croniche non trasmissibili: le patologie cardiovascolari, il diabete e il cancro.

Le patologie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte per malattie croniche non trasmissibili, pertanto interventi preventivi, al fine di ridurre la loro insorgenza, sono indispensabili. A tal proposito, abbiamo effettuato un'accurata revisione sistematica della letteratura per esplorare: l'associazione non solo tra i nutrienti e il rischio di patologie cardiovascolari ma anche la relazione tra queste e il consumo di singoli alimenti (tipici e non tipici della Dieta Mediterranea). Inoltre, abbiamo valutato le modifiche delle abitudini alimentari per le quali è documentata l'associazione con una minore incidenza di eventi cardiovascolari.

Da questa revisione della letteratura emergono evidenze robuste che indicano che il consumo regolare di frutta fresca, verdure non amidacee, noci, legumi, pesce, oli vegetali e cereali integrali dovrebbe essere raccomandato per la prevenzione dell'aterosclerosi, mentre il consumo di carni rosse e processate, così come di cereali raffinati, sale e zuccheri aggiunti, che sono associati ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari aterosclerotici, dovrebbe essere limitato. La Dieta Mediterranea tradizionale caratterizzata da un maggiore apporto di alimenti di origine vegetale non raffinati rispetto a quelli di origine animale rappresenta, pertanto, un modello efficace per l'implementazione di scelte alimentari salutari.

Il modello mediterraneo riduce il rischio cardiovascolare in larga parte mediante il miglioramento complessivo del profilo dei fattori di rischio. Pertanto, abbiamo voluto valutare in un'ampia popolazione diabetica, *in primis* la relazione tra l'adesione alla Dieta Mediterranea tradizionale e la presenza dei principali fattori di rischio cardiovascolare e infine la relazione delle singole componenti della Dieta Mediterranea con il raggiungimento dei *targets* di trattamento per i singoli fattori di rischio.

Da queste valutazioni si è evinto che in soggetti diabetici tendenzialmente ad alto rischio cardiovascolare, l'adesione ad un modello alimentare mediterraneo si associa ad un più favorevole profilo di rischio cardiovascolare e si può considerare una valida strategia nutrizionale da adottare nella pratica clinica. Inoltre, al di là degli effetti benefici del consumo dei singoli alimenti questi sembrerebbero amplificati dalla dieta nel suo complesso.

Complessivamente, i soggetti nel gruppo di maggiore adesione alla Dieta Mediterranea seguivano una dieta meno pro-infiammatoria e meno aterogena. Pertanto, nella stessa coorte di pazienti diabetici, abbiamo voluto valutare la relazione tra il potenziale pro-infiammatorio della dieta, misurato attraverso il *DII score*, e le sue caratteristiche di mediterraneità nonché con i singoli fattori di rischio cardiovascolare. Lo studio ha dimostrato che una dieta a basso grado di infiammazione si associa con *score* più alti di adesione alla Dieta Mediterranea e che il suo potenziale andrebbe oltre i suoi effetti specificatamente anti-infiammatori e potrebbe essere utile per raggiungere e mantenere un più favorevole profilo di rischio cardiovascolare.

Infine, è noto che numerose evidenze epidemiologiche hanno documentato un impatto benefico della Dieta Mediterranea tradizionale anche sulla prevenzione di alcune neoplasie, quale il cancro al seno. Pertanto, lo studio DEDiCa (attualmente in corso) mira a valutare, in 33 mesi, il potenziale preventivo di una dieta ispirata a questo modello in relazione allo sviluppo di recidive in donne trattate per questa patologia e in fase di remissione.

Un primo risultato è stato la valutazione della relazione tra una maggiore adesione al modello alimentare mediterraneo e una migliore qualità di vita, soprattutto per i suoi benefici sulla prestazione fisica, il riposo e il benessere generale. Infatti, è noto che la qualità di vita è nettamente compromessa in chi ha sofferto di questa patologia e una peggiore qualità di vita potrebbe addirittura avere un effetto negativo sul trattamento delle complicanze e degli esiti della malattia.

In conclusione, nonostante le numerose evidenze, qui documentate, supportino l'alimentazione mediterranea come un modello alimentare adatto al mantenimento dello stato di salute e alla prevenzione di molte malattie croniche e dei fattori di rischio ad esse correlate, il consumo degli alimenti tipici di questo stile alimentare è, purtroppo, in netto calo. Probabilmente questo avviene a causa di abitudini alimentari sregolate, regimi alimentari ipercalorici proposti dai *fast-food* o forse, più semplicemente, per un effetto dei ritmi vorticosi che ci pone la nostra epoca.

In quest'ottica segnali positivi, quali il riconoscimento UNESCO della Dieta Mediterranea quale patrimonio immateriale dell'umanità, si coniugano con il crescente desiderio dell'uomo moderno di riappropriarsi a tavola di sapori, gusti,

tradizioni, riti, preparazioni, ma anche valori autentici e in armonia con le leggi della natura al fine di consentire uno stile di vita migliore.

Tuttavia, il ritorno alla Dieta Mediterranea tradizionale andrebbe adattato alle nuove esigenze dell'uomo moderno e soprattutto alle mutate condizioni sociali che, di fatto, limitano il tempo disponibile per la preparazione del cibo e portano a consumare i pasti sempre più spesso fuori casa. A queste nuove esigenze dovrebbero far fronte l'industria alimentare e la ristorazione collettiva rendendo disponibili alimenti ispirati alla dieta mediterranea tradizionale e realizzati sulla base delle linee-guida nutrizionali ma, al tempo stesso, interessanti sotto il profilo gastronomico e, quindi, graditi al consumatore.

## 6. BIBLIOGRAFIA

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* **1993**;85:365-376.

Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. **2018**;11:CD012345.

Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2020**;3:CD003177.

Abete I, Romaguera D, Vieira AR et al. Association between total, processed, red and white meat consumption and all-cause, CVD and IHD mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Nutr* **2014**;112:762–775.

Adler AJ, Taylor F, Martin N et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**;2014:CD009217.

Ahmad S, Demler OV, Sun Q et al. Association of the Mediterranean Diet With Onset of Diabetes in the Women's Health Study. *JAMA Netw Open*. **2020**;3:e2025466.

Ajala, O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* **2013**; 97, 505-516.

Alberti-Fidanza A, Fidanza F, Chiuchiù MP et al. Dietary studies on two rural Italian population groups of the Seven Countries Study. 3. Trend Of food and nutrient intake from 1960 to 1991. *Eur J Clin Nutr*. **1999**;53:854-860.

Alberti-Fidanza A, Fidanza F. Mediterranean Adequacy Index of Italian diets. *Public Health Nutr*. **2004**;7:937-941.

Annuzzi G, Bozzetto L, Costabile G et al. Diets naturally rich in polyphenols improve fasting and postprandial dyslipidemia and reduce oxidative stress: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* **2014**;99:463–471.

Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID) Standard italiani per la cura del diabete mellito **2018**

Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care* **2008**;31:2281-2283.

Augustin LS, Libra M, Crispo A et al. Low glycemic index diet, exercise and vitamin D to reduce breast cancer recurrence (DEDiCa): design of a clinical trial. *BMC Cancer* **2017**;17:69.

Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality—a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol* **2017**;46:1029–1056.

Barnard RJ, Gonzalez JH, Liva ME, Ngo TH. Effects of a low-fat, high-fiber diet and exercise program on breast cancer risk factors in vivo and tumor cell growth and apoptosis in vitro. *Nutr Cancer* **2006**;55:28-34.

Becerra-Tomás N, Paz-Graniel I, W C Kendall C et al. Nut consumption and incidence of cardiovascular diseases and cardiovascular disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Rev* **2019**;77:691–709.

Becerra-Tomás N, Blanco Mejía S, Viguiliouk E et al. Mediterranean diet, cardiovascular disease and mortality in diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. **2020**;60:1207-1227.

Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* **2019**;59:1071–1090

Bhatt DL. REDUCE-IT. *Eur Heart J* 2019;40:1174-1175.

Bloomfield HE, Koeller E, Greer N et al. Effects on Health Outcomes of a Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. **2016**;165:491-500.

Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Bonanni A et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a better health-related quality of life: a possible role of high dietary antioxidant content. *BMJ Open* **2013**;3:e003003.

Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S et al. Adherence to the traditional Mediterranean diet and mortality in subjects with diabetes. Prospective results from the MOLI-SANI study. *Eur J Prev Cardiol* **2016**;23:400-407.

Bonaccio M, Pounis G, Cerletti C et al. Mediterranean diet, dietary polyphenols and low grade inflammation: results from the MOLI-SANI study. *Br J Clin Pharmacol*. **2017**;83:107-113.

Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S et al. Mediterranean diet and mortality in the elderly: a prospective cohort study and a meta-analysis. *Br J Nutr*. **2018**;120:841-854.

Bozzetto L, Annuzzi G, Pacini G et al. Polyphenol-rich diets improve glucose metabolism in people at high cardiometabolic risk: a controlled randomised intervention trial. *Diabetologia* **2015**;58:1551–1560.

Bozzetto L, Costabile G, Della Pepa G et al. Dietary Fibre as a Unifying Remedy for the Whole Spectrum of Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients* **2018**;10:943.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. **2020**;70:313.

Buckland G, González CA, Agudo A et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol* **2009**;170:1518-1529.

Buckland G, Travier N, Cottet V 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**;132:2918-27.

Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* **2003**;57:193-200.

Carnovale E, Marletta L. Tabella di Composizione Degli Alimenti. Available online: [http://nut.entecra.it/646/tabelle\\_di\\_composizione\\_degli\\_alimenti.html](http://nut.entecra.it/646/tabelle_di_composizione_degli_alimenti.html)

Carruba G, Granata OM, Pala V et al. A traditional Mediterranean diet decreases endogenous estrogens in healthy postmenopausal women. *Nutrition and Cancer* **2006**;56:253–259.

Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. **2016**;37:2999-3058.

Chan DSM, Vieira AR, Aune D et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol*. **2014**;25:1901-1914.

Chim K, Xie SX, Stricker CT et al. Joint pain severity predicts premature discontinuation of aromatase inhibitors in breast cancer survivors. *BMC Cancer*. **2013**;13:401.

Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* **2014**;160:658.

Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C et al. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol* **2004**;44:152-158.

Cleeland CS, Bennett GJ, Dantzer R et al. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer* **2003**;97:2919-2925.

Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB et al. Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol* **2011**;26:833–850.

D'Alessandro A, De Pergola G. Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease: A Critical Evaluation of A Priori Dietary Indexes. *Nutrients*. **2015**;7:7863-7888.

De Bernardi A. I consumi alimentari in Italia: uno specchio del cambiamento, in: L'Italia e le sue regioni. L'età repubblicana, Istituto dell'Enciclopedia Italiana- Treccani, **2015**:487-509

De Cicco P, Catani MV, Gasperi V et al. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. *Nutrients* **2019**;11:1514.

de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* **1999**;99:779–785.

Dehghan M, Mentz A, Zhang X et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* **2017**;390:2050-2062.

Denova-Gutiérrez E, Muñoz-Aguirre P, Shivappa N et al. Dietary Inflammatory Index and Type 2 Diabetes Mellitus in Adults: The Diabetes Mellitus Survey of Mexico City. *Nutrients* **2018**;10:385.

Dernini S, Berry EM, Serra-Majem L et al. A. Med Diet 4.0: the Mediterranean diet with four sustainable benefits. *Public Health Nutr.* **2017**;20:1322-1330.

Devlin NJ, Brooks R. EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. *Appl Health Econ Health Policy* **2017**;15:127-137.

Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L et al. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* **2002**;105:2836–2844.

Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A et al. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* **2014**;129:643–659

Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr.* **2018**;72:30-43.

Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM. Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* **2001**;28:465-470.

Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM et al. New aspects of HbA1c as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *J Intern Med* **2010**;268:471-482.

Eleftheriou D, Benetou V, Trichopoulou A et al. Mediterranean diet and its components in relation to all-cause mortality: meta-analysis. *Br J Nutr* **2018**;120:1081-1097.

Esposito K, Marfella R, Ciotola M et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* **2004**;292:1440-1446.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* **2018**;378:e34.

Fang X, An P, Wang H et al. Dietary intake of heme iron and risk of cardiovascular disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **2015**;25:24–35.

Farvid MS, Ding M, Pan A et al. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* **2014**;130:1568–1578

- Farvid MS, Chen WY, Michels KB et al. Fruit and vegetable consumption in adolescence and early adulthood and risk of breast cancer: population-based cohort study. *BMJ* **2016**;353:i2343.
- Forouhi NG, Krauss RM, Taubes G, Willett W. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. *BMJ* **2018**;361:k2139.
- Foster GD, Wyatt HR, Hill JO et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med.* **2010**;153:147-157.
- Galilea-Zabalza I, Buil-Cosiales P, Salas-Salvadó J et al. Mediterranean diet and quality of life: Baseline cross-sectional analysis of the PREDIMED-PLUS trial. *PLoS One* **2018**;13:e0198974.
- Garcia-Arellano A, Ramallal R, Ruiz-Canela M et al. Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the PREDIMED Study. *Nutrients* **2015**;7:4124-4138.
- GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* **2017**;389(10064):e1.
- Genser B, März W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* **2006**;95:393-404.
- Gong XH, Wang JW, Li J et al. Physical exercise, vegetable and fruit intake and health-related quality of life in Chinese breast cancer survivors: a cross-sectional study. *Qual Life Res.* **2017**;26:1541-1550.
- Grosso G, Marventano S, Yang J et al. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: Are individual components equal? *Crit Rev Food Sci Nutr.* **2017**;57:3218-3232.
- Han M, Guan L, Ren Y et al. Dietary iron intake and risk of death due to cardiovascular diseases: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Asia Pac J Clin Nutr* **2020**;29:309-321.
- Hardy DS, Garvin JT, Xu H. Carbohydrate quality, glycemic index, glycemic load and cardiometabolic risks in the US, Europe and Asia: A dose-response meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **2020**;30:853–871.
- He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* **2011**;378:380-382.
- Heistaro S, Jousilahti P, Lahti E et al. Self rated health and mortality: a long term prospective study in eastern Finland. *J Epidemiol Community Health* **2001**; 55:227-232.
- Hernández-Ruiz A, García-Villanova B, Guerra Hernández EJ et al. DESCRIPTION OF INDEXES BASED ON THE ADHERENCE TO THE MEDITERRANEAN DIETARY PATTERN: A REVIEW. *Nutr Hosp.* **2015**;32:1872-1884.

Hooper L, Martin N, Jimoh OF et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2020**;8:CD011737.

Huang C, Huang J, Tian Y et al. Sugar sweetened beverages consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* **2014**;234:11–16.

Humphries B, Collins S, Guillaumie L et al. Women's Beliefs on Early Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy for Breast Cancer: A Theory-Based Qualitative Study to Guide the Development of Community Pharmacist Interventions. *Pharmacy* **2018**;6:53.

Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol* **2011**;28:753-765.

Inoue-Choi M, Lazovich D, Prizment AE, Robien K. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations for cancer prevention is associated with better health-related quality of life among elderly female cancer survivors. *J Clin Oncol* **2013**;31:1758-1766.

Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* **2009**;89:1425–1432.

Jayedi A, Zargar MS, Shab-Bidar S. Fish consumption and risk of myocardial infarction: a systematic review and dose-response meta-analysis suggests a regional difference. *Nutr Res* **2019**;62:1–12.

Jing K, Wu T, Lim K. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cancer. *Anticancer Agents Med Chem.* **2013**;13:1162-77.

Kant AK. Dietary patterns and health outcomes. *J Am Diet Assoc.* **2004**;104:615–635;

Keys A, Aravanis C, Blackburn HW et al. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta Med Scand Suppl.* **1966**;460:1-392.

Keys A et al. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation.* **1970**;41(4 Suppl):I186-95.

Kim Y, Je Y. Dietary fiber intake and total mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Epidemiol* **2014**;180:565-573.

Kim Y, Je Y. Dietary fibre intake and mortality from cardiovascular disease and all cancers: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Arch Cardiovasc Dis* **2016**;109:39-54.

Kim Y, Keogh J, Clifton PM. Nuts and Cardio-Metabolic Disease: A Review of Meta-Analyses. *Nutrients* **2018**;10:1935.

Laouali N, Mancini FR, Hajji-Louati M et al. Dietary inflammatory index and type 2 diabetes risk in a prospective cohort of 70,991 women followed for 20 years: the mediating role of BMI. *Diabetologia* **2019**;62:2222-2232.

Larsson SC, Orsini N. Red meat and processed meat consumption and all-cause mortality: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* **2014**;179:282-289.

Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH et al. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease: a prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* **2015**;66:1538–1548.

Livesey G, Livesey H. Coronary Heart Disease and Dietary Carbohydrate, Glycemic Index, and Glycemic Load: Dose-Response Meta-analyses of Prospective Cohort Studies. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* **2019**;3:52–69.

Lupoli R, Vitale M, Calabrese I et al. White meat consumption, all-cause mortality, and cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrients*, under review.

Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. **2004**;14:373-94.

Marshall S, Petocz P, Duve E et al. The Effect of Replacing Refined Grains with Whole Grains on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with GRADE Clinical Recommendation. *J Acad Nutr Diet* **2020**;120:1859-1883.e31.

Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M et al. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr*. **2002**;41:153-160.

Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E et al. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. *PLoS One* **2012**;7:e43134.

Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. **2014**;25:20-26.

Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. **2009**;169:659–669

Miller M, Stone NJ, Ballantyne C et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* **2011**;123:2292-2333.

Mitjavila MT, Fandos M, Salas-Salvadó J et al. The Mediterranean diet improves the systemic lipid and DNA oxidative damage in metabolic syndrome individuals. A randomized, controlled, trial. *Clin Nutr*. **2013**;32:172-178.

Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A et al. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* **2006**;354:1601-1613.

Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. **2011**;58:2047-2067.

Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation* **2016**;133:187–225.

Mozaffarian D, Wu JHY. Flavonoids, Dairy Foods, and Cardiovascular and Metabolic Health: A Review of Emerging Biologic Pathways. *Circ Res* **2018**;122:369-384.

Mtintsilana A, Micklesfield LK, Chorell E et al. Adiposity Mediates the Association between the Dietary Inflammatory Index and Markers of Type 2 Diabetes Risk in Middle-Aged Black South African Women. *Nutrients* **2019**;11:1246.

Muñoz MA, Fíto M, Marrugat J et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with better mental and physical health. *Br J Nutr* 2009;101:1821-1827.

Narain A, Kwok CS, Mamas MA. Soft drinks and sweetened beverages and the risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* **2016**;70:791–805.

Neufcourt L, Assmann KE, Fezeu LK et al. Prospective Association Between the Dietary Inflammatory Index and Cardiovascular Diseases in the SUPplémentation en VITamines et Minéraux AntioXydants (SU.VI.MAX) Cohort. *J Am Heart Assoc* **2016**;5:e002735.

Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* **2006**;166:932.

Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* **2019**;14:e0212203.

O'Sullivan TA, Hafekost K, Mitrou F, Lawrence D. Food sources of saturated fat and the association with mortality: a meta-analysis. *Am J Public Health* **2013**;103:e31-42.

Orchard TS, Andridge RR, Yee LD, Lustberg MB. Diet Quality, Inflammation, and Quality of Life in Breast Cancer Survivors: A Cross-Sectional Analysis of Pilot Study Data. *J Acad Nutr Diet* **2018**;118:578-588

Pala V, Sieri S, Palli D et al. Diet in the Italian EPIC cohorts: presentation of data and methodological issues. *Tumori* **2003**; 89:594–607

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med.* **2007**;44:335-340.

Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* **2003**;107:499-511.

Phenol-Explorer: Database on Polyphenol Content in Foods. Available online: <http://phenolexplorer.eu/>

Phillips CM, Shivappa N, Hébert JR, Perry IJ. Dietary Inflammatory Index and Biomarkers of Lipoprotein Metabolism, Inflammation and Glucose Homeostasis in Adults. *Nutrients* **2018**;10:1033.

Pisani P, Faggiano F, Krogh V et al. Relative validity and reproducibility of a food frequency dietary questionnaire for use in the Italian EPIC centres. *Int J Epidemiol.* **1997**; (Suppl 1):S152–S160

Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr.* **2005**;82:694-699.

Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB et al. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol.* **2013**;74:580-591.

Ramallal R, Toledo E, Martínez-González MA et al. Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the SUN Cohort. *PLoS One* **2015**;10:e0135221.

Reynolds A, Mann J, Cummings J et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* **2019**;393:434-445.

Ridker PM, Rifai N, Rose L et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* **2002**;347:1557-1565.

Rivellese AA, Boemi M, Cavalot F et al. Dietary habits in type II diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? *Eur J Clin Nutr* **2008**;62,660 – 664.

Rosato V, Temple NJ, La Vecchia C et al. Mediterranean diet and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr* **2019**;58:173-191.

Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY et al. American Heart Association. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* **2017**;136:e1-e23.

Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* **2018**;41:2259-2260.

Salvini S, Parpinel M, Gnagnarella P et al. Banca Dati di Composizione degli Alimenti per gli Studi Epidemiologici in Italia. Available online: [Banca dati di composizione degli alimenti per studi epidemiologici in Italia \(fao.org\)](http://Banca dati di composizione degli alimenti per studi epidemiologici in Italia (fao.org))

Sánchez-Villegas A, Delgado-Rodríguez M, Alonso A et al. 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* **2009**;66:1090-1098.

Schröder H, Fitó M, Estruch R et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr.* **2011**;141:1140-5.

Schwingshackl L, Christoph M, Hoffmann G. Effects of Olive Oil on Markers of Inflammation and Endothelial Function - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. **2015**;7:7651-7675.

Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. **2017**;105:1462-1473.

Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G et al. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol*. **2018**; 33:157-170

Seidemann SB, Claggett B, Cheng S et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* **2018**;3:e419-e428.

Shahdadian F, Saneei P, Milajerdi A, Esmailzadeh A. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of mortality from all causes and cardiovascular diseases: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* **2019**;110:921–937.

Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. **2008**;359:229-241.

Shivappa N, Steck SE, Hurley TG et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr* **2014**;17:1689-1696.

Shivappa N, Bonaccio M, Hébert JR et al. Association of proinflammatory diet with low-grade inflammation: results from the Moli-sani study. *Nutrition* **2018a**;54:182-188.

Shivappa N, Godos J, Hébert JR et al. Dietary Inflammatory Index and Cardiovascular Risk and Mortality-A Meta-Analysis. *Nutrients* **2018b**;10:200.

Simone V, D'Avenia M, Argentiero A et al. Obesity and Breast Cancer: Molecular Interconnections and Potential Clinical Applications. *Oncologist* **2016**;21:404-417.

Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* **2010**;91:535-46.

Sleiman D, Al-Badri M.R, Azar S.T. Effect of Mediterranean diet in diabetes control and cardiovascular risk modification: a systematic review. *Front. Public Health* **2015**; 3:69

Sofi F, Conti AA, Gori AM, et al. Coffee consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **2007**;17:209–223

Sofi F, Cesari F, Abbate R et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* **2008**;337:a1344.

Sofi F, Macchi C, Abbate R et al. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr* **2014**;17:2769–2782.

Sofi F, Dinu M, Pagliai G et al. Validation of a literature-based adherence score to Mediterranean diet: the MEDI-LITE score. *Int J Food Sci Nutr.* **2017**;68:757-762.

Sokol A, Wirth MD, Manczuk M et al. Association between the dietary inflammatory index, waist-to-hip ratio and metabolic syndrome. *Nutr Res* **2016**;36:1298-1303.

Spence JD. Intensive management of risk factors for accelerated atherosclerosis: the role of multiple interventions. *Curr Neurol Neurosci Rep.* **2007**;7:42-48.

Srinath Reddy K, Katan MB. Diet, nutrition and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases. *Public Health Nutr.* **2004**;7:167-186.

Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **2013**;347:f6879.

Toeller M, Klischan A, Heitkamp G et al. Nutritional intake of 2868 IDDM patients from 30 centres in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetologia* **1996**; 39, 929 – 939

Toledo E, Salas-Salvado J, Donat-Vargas et al. Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED trial: A randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine* **2015**; 175:1752–1760

Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* **1995**;311:1457–1460.

Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* **2003**;348:2599-2608.

Turati F, Carioli G, Bravi F et al. Mediterranean Diet and Breast Cancer Risk. *Nutrients* **2018**;10:326.

Turnbull F, Neal B, Ninomiya T et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* **2008**;336:1121-1123.

Tuttle KR, Shuler LA, Packard DP et al. Comparison of low-fat versus Mediterranean-style dietary intervention after first myocardial infarction (from The Heart Institute of Spokane Diet Intervention and Evaluation Trial). *Am J Cardiol* **2008**;101:1523-1530.

Uribarri J, Cai W, Sandu O et al. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann N Y Acad Sci* **2005**;1043:461-466.

USDA Special Interest Databases on Flavonoids. Available online: <http://www.ars.usda.gov/nutrientdata/flav>

Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD et al. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* **2004**;164:1438-1443.

Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **2017**;5:887-897.

van den Brandt PA, Schulpen M. Mediterranean diet adherence and risk of postmenopausal breast cancer: results of a cohort study and meta-analysis. *Int J Cancer* **2017**;140:2220-2231.

van Hylckama Vlieg JE, Veiga P, Zhang C et al. Impact of microbial transformation of food on health - from fermented foods to fermentation in the gastro-intestinal tract. *Curr Opin Biotechnol* **2011**;22:211-219.

van Horn L, Carson JA, Appel LJ et al. Recommended Dietary Pattern to Achieve Adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **2016**;134:e505–e529.

Veiga P, Pons N, Agrawal A et al. Changes of the human gut microbiome induced by a fermented milk product. *Sci Rep* **2014**;4:6328.

Vetrani C, Costabile G, Luongo D et al. Effects of whole-grain cereal foods on plasma short chain fatty acid concentrations in individuals with the metabolic syndrome. *Nutrition* **2016**;32:217–221.

Villarini A, Pasanisi P, Traina A et al. Lifestyle and breast cancer recurrences: the DIANA-5 trial. *Tumori* **2012**;98:1-18.

Visioli F, Grande S, Bogani P, Galli C. The role of antioxidants in the mediterranean diets: focus on cancer. *Eur J Cancer Prev* **2004**;13:337-343.

Vitale M, Masulli M, Cocozza S et al. Sex differences in food choices, adherence to dietary recommendations and plasma lipid profile in type 2 diabetes – The TOSCA.IT Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **2016**; 26, 879-85.

Vitale M, Masulli M, Calabrese I et al. Impact of a Mediterranean Dietary Pattern and Its Components on Cardiovascular Risk Factors, Glucose Control, and Body Weight in People with Type 2 Diabetes: A Real-Life Study. *Nutrients* **2018**;10:1067.

Waijers PM, Feskens EJ, Ocke MC. A critical review of predefined diet quality scores. *Br J Nutr.* **2007**;97:219-31

Wang X, Ouyang Y, Liu J et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* **2014**;349:g4490.

Wang DD, Li Y, Chiuve SE, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Association of Specific Dietary Fats With Total and Cause-Specific Mortality. *JAMA Intern Med* **2016**;176:1134-45.

Wang X, Lin X, Ouyang YY et al. Red and processed meat consumption and mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Public Health Nutr* **2016**;19:893-905.

Wayne SJ, Baumgartner K, Baumgartner RN et al. Diet quality is directly associated with quality of life in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* **2006**;96:227-232.

Wei J, Hou R, Xi Y et al. The association and dose-response relationship between dietary intake of  $\alpha$ -linolenic acid and risk of CHD: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Nutr* **2018**;119:83-89.

Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. *Public Health Nutr*. **2006**;9:105-10.

Wirth MD, Shivappa N, Hurley TG, Hébert JR. Association between previously diagnosed circulatory conditions and a dietary inflammatory index. *Nutr Res* **2016**;36:227-233.

World Health Organization (2012) Guideline: Sodium Intake for Adults and Children. Geneva. PMID: 23658998.

World Health Organization (2018) Time to deliver: report of the WHO Independent high-level commission on noncommunicable diseases. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272710>

Xi B, Huang Y, Reilly KH, Li S et al. Sugar-sweetened beverages and risk of hypertension and CVD: a dose-response meta-analysis. *Br J Nutr* **2015**;113:709-17.

Yin J, Zhu Y, Malik V et al. Intake of Sugar-Sweetened and Low-Calorie Sweetened Beverages and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Adv Nutr* **2020**:nmaa084.

Zeraatkar D, Han MA, Guyatt GH et al. Red and Processed Meat Consumption and Risk for All-Cause Mortality and Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *Ann Intern Med* **2019**;171:703–710.

Zhang C, Qin YY, Wei X et al. Tea consumption and risk of cardiovascular outcomes and total mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Eur J Epidemiol* **2015**;30:103–113.

Zheng JS, Hu XJ, Zhao YM et al. Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *BMJ* **2013**;346:f3706.

Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC et al. Associations of Dietary Cholesterol or Egg Consumption With Incident Cardiovascular Disease and Mortality. *JAMA* **2019**;321:1081-1095.

Zhu Y, Bo Y, Liu Y. Dietary total fat, fatty acids intake, and risk of cardiovascular disease: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis* **2019**;18:91.

## 7. APPENDICE

**Tabella 1. Risultati delle meta-analisi di studi di coorte prospettici sulla relazione tra CARNE, UOVA e PESCE e INCIDENZA e MORTALITÀ DI PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI (CVD) /CORONARICHE (CHD)**

<b>Autore, anno</b>	<b>N° studi</b>	<b>Endpoint</b>	<b>Rischio relativo (95 % CI)</b>	<b>p for heterogeneity</b>
<b>CARNE</b>				
<b>Micha 2010</b>	4	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 100 g/d RR 1.25 (1.21-1.29)	ND
<b>Abete 2014</b>	3	<b>CHD mortalità</b>	Dose-risposta per 100 g/d RR 1.38 (0.39-4.87)	<0.001
<b>Zeraatkar 2019</b>	5	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.75 (0.68-0.83)	0.56
<b>Abete 2014</b>	3	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 100 g/d RR 1.12 (0.96-1.29)	0.044
<b>O'Sullivan 2013</b>	9	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 120 g/d RR 1.01 (0.99-1.04)	0.001
<b>Zeraatkar 2019</b>	7	<b>CVD mortalità</b>	Riduzione di 3 porzioni /wk RR 0.92 (0.90-0.93)	0.158
<b>CARNE PROCESSATA</b>				
<b>Micha 2010</b>	4	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 50 g/d RR 1.44 (1.07-1.95)	ND
<b>Bechthold 2019</b>	3	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 50 g/d RR 1.27 (1.09-1.49)	0.51

	5	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.15 (0.99-1.33)	0.13
<b>Abete 2014</b>	3	<b>CHD mortalità</b>	Dose-risposta per 50 g/d RR 1.14 (0.22-6.02)	0.065
<b>Zeraatkar 2019</b>	3	<b>CVD incidenza</b>	Riduzione di 3 porzioni/wk RR 0.97 (0.87-1.09)	0.098
<b>O'Sullivan 2013</b>	4	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 50 g/d RR 1.02 (1.01-1.03)	<0.001
<b>Abete 2014</b>	6	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 50 g/d RR 1.24 (1.09-1.40)	<0.001
<b>Wang 2016</b>	6	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 50 g/d RR 1.15 (1.07-1.24)	<0.001
<b>Zeraatkar 2019</b>	7	<b>CVD mortalità</b>	Riduzione di 3 porzioni/wk RR 0.90 (0.84-0.97)	<0.001
<b>CARNE ROSSA NON PROCESSATA</b>				
<b>Micha 2010</b>	3	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 100 g/d RR 0.92 (0.74-1.15)	ND
<b>Bechthold 2019</b>	3	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 100 g/d RR 1.15 (1.08-1.23)	0.68
<b>Abete 2014</b>	3	<b>CHD mortalità</b>	Dose-risposta per 100 g/d RR 0.86 (0.46-1.62)	0.013
<b>Zeraatkar 2019</b>	3	<b>CVD incidenza</b>	Riduzione di 3 porzioni/wk RR 0.95 (0.85-1.06)	0.161
<b>Abete 2014</b>	6	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 100 g/d RR 1.15 (1.05-1.26)	<0.001

<b>Wang 2016</b>	4	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 100 g/d RR 1.19 (1.13-1.26)	0.495
<b>Zeraatkar 2019</b>	8	<b>CVD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.88 (0.77-1.01)	0.001
	7	<b>CVD mortalità</b>	Riduzione di 3 porzioni/wk RR 0.90 (0.88-0.91)	0.024
<b>CARNE BIANCA</b>				
<b>Lupoli 2020</b>	4	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.99 (0.94-1.05)	0.05
<b>Abete 2014</b>	3	<b>CHD mortalità</b>	Dose-risposta per 100 g/d RR 1.10 (0.63-1.89)	0.539
<b>Lupoli 2020</b>	3	<b>CHD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.99 (0.79-1.23)	0.62
	10	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.99 (0.95-1.02)	<0.001
	10	<b>CVD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.95 (0.89-1.01)	<0.001
<b>UOVA</b>				
<b>Rong 2013</b>	6	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 1 uovo/d RR 0.99 (0.85-1.15)	0.97
<b>Shin 2013</b>	4	<b>CHD incidenza</b>	Alto ( $\geq 1$ uovo/d) vs. basso ( $< 1$ uovo/wk) consumo RR 0.97 (0.86-1.09)	0.34
<b>Alexander 2016</b>	7	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 1 uovo/d RR 0.99 (0.89-1.09)	0.67

<b>Bechthold 2019</b>	9	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 50 g/d RR 1.00 (0.95-1.06)	0.93
<b>Xu 2019</b>	9	<b>CHD incidenza</b>	Alto ( $\geq 7$ uova/wk) vs. basso ( $< 1$ uovo/wk) consumo RR 0.97 (0.90-1.05)	0.862
<b>Drouin-Chartier 2020</b>	21	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 1 uovo/d RR 0.96 (0.91-1.03)	ND
<b>Godos 2020</b>	12	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 7 uova/wk RR 0.98 (0.89-1.08)	$< 0.001$
<b>Rong 2013</b>	2	<b>CHD mortalità</b>	Dose-risposta per 1 uovo/d RR 1.18 (0.71-1.96)	0.91
<b>Shin 2013</b>	6	<b>CHD mortalità</b>	Alto ( $\geq 1$ uovo/d) vs. basso ( $< 1$ uovo/wk) consumo RR 0.98 (0.77-1.24)	0.61
<b>Alexander 2016</b>	2	<b>CHD mortalità</b>	Alto (1 uovo/d) vs. basso ( $< 2$ uova/wk) consumo RR 1.10 (0.75-1.63)	0.54
<b>Godos 2020</b>	6	<b>CHD mortalità</b>	Dose-risposta per 7 uova/wk RR 0.95 (0.76-1.18)	0.435
<b>Li 2013</b>	10	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 4 uova/wk RR 1.06 (1.03-1.10)	ND
<b>Shin 2013</b>	8	<b>CVD incidenza</b>	Alto ( $\geq 1$ uovo/d) vs. basso ( $< 1$ uovo/wk) consumo RR 0.96 (0.88-1.05)	0.71
<b>Drouin-Chartier 2020</b>	28	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 1 uovo/d RR 0.98 (0.93-1.03)	$< 0.001$
<b>Godos 2020</b>	9	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 7 uova/wk RR 0.94 (0.89-0.99)	$< 0.001$

	8	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 7 uova/wk RR 0.95 (0.88-1.03)	0.002
<b>PESCE</b>				
<b>Whelton 2004</b>	7	<b>CHD incidenza</b>	Consumo vs. nessun consumo RR 0.93 (0.87-1.00)	ND
<b>He 2004</b>	5	<b>CHD incidenza</b>	Alto ( $\geq 5$ porzioni/wk) vs. basso (<1 porzione/m) consumo RR 0.79 (0.64-0.99)	ND
<b>Leung Yinko 2014</b>	8	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 100 g/wk RR 0.95 (0.92-0.97)	ND
<b>Bechthold 2019</b>	15	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 100 g/d RR 0.88 (0.79-0.99)	0.06
	22	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.94 (0.88-1.02)	0.003
<b>Jayedi 2019</b>	11	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 15 g/d RR 0.96 (0.94-0.99)	0.002
<b>Zhang 2020</b>	19	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 20 g/d RR 0.96 (0.95-0.97)	ND
<b>Whelton 2004</b>	13	<b>CHD mortalità</b>	Consumo vs. nessun consumo RR 0.83 (0.76-0.90)	ND
<b>He 2004</b>	11	<b>CHD mortalità</b>	Dose-risposta per 20 g/d RR 0.93 (0.87-0.99)	ND
<b>Zheng 2012</b>	14	<b>CHD mortalità</b>	Dose-risposta per 15 g/d RR 0.94 (0.90-0.98)	0.000
	5	<b>CHD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.83 (0.68-1.01)	0.451

<b>Zhang 2020</b>	23	<b>CHD mortalità</b>	Dose-risposta per 20 g/d RR 0.96 (0.95-0.98)	ND
<b>Jayedi 2018</b>	8	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 20 g/d RR 0.96 (0.94-0.98)	0.62

**CI:** Intervallo di confidenza; **d:** giorno; **g:** grammi; **m:** mese; **wk:** settimana; **ND:** non disponibile; **“Alto vs. basso consumo”:** quantità non riportata

**Tabella 2. Risultati delle meta-analisi di studi di coorte prospettici sulla relazione tra PRODOTTI LATTIERO CASEARI e INCIDENZA e MORTALITÀ DI PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI (CVD) /CORONARICHE (CHD)**

Autore, anno	N° studi	Endpoint	Rischio relativo (95 % CI)	<i>p for heterogeneity</i>
<b>PRODOTTI LATTIERO CASEARI</b>				
Sodemah-Muthu 2011	4	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 200 g/d RR 1.02 (0.93-1.11)	0.255
Qin 2015	12	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.94 (0.82-1.07)	0.005
Alexander 2016	5	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per >3 porzioni/d RR 0.86 (0.79-0.94)	0.595
	7	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.91 (0.80-1.04)	0.038
Guo 2017	11	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 200 g/d RR 0.99 (0.96-1.02)	0.081
Sodemah-Muthu 2018	14	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 200 g/d RR 1.00 (0.98-1.03)	0.049
Bechthold 2019	10	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 200 g/d RR 0.99 (0.96-1.02)	0.22
Qin 2015	9	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.88 (0.81-0.96)	0.182
Alexander 2016	4	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.88 (0.75-1.04)	0.076

<b>Guo 2017</b>	8	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 200 g/d RR 0.97 (0.91-1.02)	0.015
<b>O' Sullivan 2013</b>	3	<b>CVD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.87 (0.62-1.20)	0.15
<b>PRODOTTI LATTIERO CASEARI AD ALTO TENORE DI GRASSI</b>				
<b>Sodemah-Muthu 2011</b>	4	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 200 g/d RR 1.04 (0.89-1.21)	0.868
<b>Qin 2015</b>	7	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.08 (0.99-1.17)	0.993
<b>Alexander 2016</b>	4	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.05 (0.93-1.19)	0.237
<b>Guo 2017</b>	9	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 200 g/d RR 0.99 (0.93-1.05)	0.240
	7	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 200 g/d RR 0.93 (0.84-1.03)	0.143
<b>PRODOTTI LATTIERO CASEARI A BASSO TENORE DI GRASSI</b>				
<b>Sodemah-Muthu 2011</b>	3	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 200 g/d RR 0.93 (0.74-1.17)	0.105
<b>Qin 2015</b>	8	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.02 (0.92-1.14)	0.160
<b>Alexander 2016</b>	4	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.90 (0.82-0.98)	0.991
<b>Guo 2017</b>	9	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 200 g/d RR 1.00 (0.97-1.03)	0.193

	7	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 200 g/d RR 0.98 (0.95-1.01)	0.769
<b>LATTE</b>				
<b>Sodemah-Muthu 2011</b>	6	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 1 porzione/d RR 1.00 (0.96-1.04)	0.233
<b>Alexander 2016</b>	6	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per > 2 porzioni /d (1 porzione = 244 g) RR 0.98 (0.86-1.12)	0.215
<b>Mullie 2016</b>	9	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 200 ml/d RR 1.01 (0.98-1.05)	0.30
<b>Guo 2017</b>	11	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 244 g/d RR 1.01 (0.96-1.06)	0.043
<b>Sodemah-Muthu 2018</b>	13	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 200 g/d RR 1.01 (0.97-1.04)	0.061
<b>Sodemah-Muthu 2011</b>	4	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 200 ml/d RR 0.94 (0.89-0.99)	0.502
<b>Alexander 2016</b>	4	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.94 (0.86-1.03)	0.167
<b>Guo 2017</b>	9	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 244 g/d RR 1.01 (0.93-1.10)	<0.001
<b>O'Sullivan 2013</b>	5	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 200 ml/wk RR 1.00 (0.99-1.01)	0.001
<b>PRODOTTI LATTIERO CASEARI FERMENTATI</b>				

<b>Guo 2017</b>	14	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 20 g/d RR 0.99 (0.98-1.01)	0.037
<b>Zhang 2020</b>	8	<b>CHD incidenza</b>	Consumo vs. no consumo RR 0.85 (0.67-1.08)	<0.001
<b>Guo 2017</b>	9	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 20 g/d RR 0.98 (0.97-0.99)	<0.001
<b>Zhang 2020</b>	14	<b>CVD incidenza</b>	Consumo vs no consumo RR 0.80 (0.72-0.89)	<0.001
<b>Zhang 2020</b>	5	<b>CVD mortalità</b>	Consumo vs no consumo RR 0.94 (0.80-1.11)	0.01
<b>FORMAGGIO</b>				
<b>Qin 2015</b>	7	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.84 (0.71-1.00)	0.185
<b>Alexander 2016</b>	6	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per >1.5 porzione/d (1 porzione = 35 g) RR 0.86 (0.79-0.94)	0.591
<b>Chen 2017</b>	8	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 50 g/d RR 0.90 (0.84-0.95)	0.444
<b>Guo 2017</b>	9	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 10 g/d RR 0.99 (0.97-1.02)	0.089
<b>Alexander 2016</b>	3	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.89 (0.78-1.01)	0.317
<b>Chen 2017</b>	7	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 50 g/d RR 0.92 (0.83-1.02)	0.301
	7	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.90 (0.82-0.99)	0.584

<b>Guo 2017</b>	9	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 10 g/d RR 0.98 (0.95-1.00)	<0.001
<b>Zhang 2020</b>	8	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.87 (0.80-0.94)	<0.001
<b>O'Sullivan 2013</b>	3	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 40 g/wk RR 1.01 (0.99-1.02)	0.001
<b>YOGURT</b>				
<b>Qin 2015</b>	3	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.06 (0.90-1.34)	0.135
<b>Alexander 2016</b>	6	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.08 (0.91-1.28)	0.144
<b>Wu 2017</b>	5	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.04 (0.95-1.15)	0.16
<b>Guo 2017</b>	3	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 50 g/d RR 1.03 (0.97-1.09)	0.685
<b>Alexander 2016</b>	3	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.93 (0.78-1.12)	0.171
<b>Guo 2017</b>	3	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 50 g/d RR 1.03 (0.97-1.09)	0.499
<b>Wu 2017</b>	3	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per $\geq$ 200 g/d RR 0.92 (0.85- 1.00)	ND
	9	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.01 (0.95-1.08)	0.01
<b>Zhang 2020</b>	10	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.78 (0.67-0.89)	<0.001

<b>Gao 2020</b>	2	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 200 g/d RR 0.92 (0.86-0.98)	ND
	4	<b>CVD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.92 (0.81-1.03)	0.316

**CI:** Intervallo di confidenza; **d:** giorno; **g:** grammi; **m:** mese; **wk:** settimana; **ND:** non disponibile; “**Alto vs. basso consumo**”: quantità non riportate.

**Tabella 3. Risultati delle meta-analisi di studi di coorte prospettici sulla relazione tra ALIMENTI DI ORIGINE VEGETALE e INCIDENZA e MORTALITÀ DI PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI (CVD) /CORONARICHE (CHD)**

<b>Autore, anno</b>	<b>N° studi</b>	<b>Endpoint</b>	<b>Rischio relativo (95 % CI)</b>	<b><i>p for heterogeneity</i></b>
<b>LEGUMI</b>				
<b>Afshin 2014</b>	5	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 4 porzioni/wk (1 porzione = 100 g di <i>fagioli, piselli, lenticchie e tofu</i> ) RR 0.86 (0.78-0.94)	ND
<b>Marventano 2017</b>	8	<b>CHD incidenza</b>	Alto (3-4 porzioni /wk) vs. basso consumo RR 0.90 (0.84-0.97)	ND
<b>Vigiliouk 2019</b>	7	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 100 g/d RR 0.91 (0.79-1.06)	0.223
	7	<b>CHD incidenza</b>	Alto (27.8-213 g/d) vs. basso (0-16 g/d) consumo RR 0.90 (0.83-0.99)	0.13
<b>Bechthold 2019</b>	8	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 50 g/d RR 0.96 (0.92-1.01)	0.12
	10	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.91 (0.84-0.99)	0.14
<b>Vigiliouk 2019</b>	4	<b>CHD mortalità</b>	Dose-risposta per 100 g/d RR 0.87 (0.59-1.30)	0.508

<b>Grosso 2017</b>	8	<b>CVD incidenza</b>	Alto (20 g/d) vs. basso consumo RR 0.91 (0.83-0.98)	ND
<b>Marventano 2017</b>	5	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.90 (0.84-0.97)	ND
<b>Vigiliouk 2019</b>	3	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 100 g/d RR 0.92 (0.86-0.98)	0.007
<b>Li 2017</b>	6	<b>CVD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.96 (0.86-1.06)	0.42
<b>Vigiliouk 2019</b>	7	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 100 g/d RR 1.14 (0.85-1.51)	0.379
<b>SOIA E PRODOTTI DELLA SOIA</b>				
<b>Lou 2016</b>	4	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.88 (0.57-1.37)	0.009
<b>Yan 2017</b>	8	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.95 (0.82-1.10)	0.026
<b>Lou 2016</b>	2	<b>CHD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.04 (0.92-1.18)	0.663
<b>Nachvak 2019</b>	4	<b>CHD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.79 (0.63-0.99)	0.004
<b>Yan 2017</b>	10	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.98 (0.89-1.08)	0.008
<b>Namazi 2018</b>	4	<b>CVD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo di prodotti della soia RR 0.95 (0.82-1.10)	0.75
	3	<b>CVD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo di prodotti della soia fermentati RR 0.84 (0.73-0.97)	0.99

<b>Nachvak 2019</b>	6	<b>CVD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.91 (0.81-1.03)	0.004
	4	<b>CVD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo di soia o prodotti della soia RR 0.85 (0.72-0.99)	0.05
<b>FRUTTA SECCA</b>				
<b>Ma 2014</b>	7	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.65 (0.59-0.72)	0.763
<b>Luo 2014</b>	6	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 7 porzioni/wk (1 porzione = 28 g) RR 0.72 (0.64-0.81)	0.644
<b>Afshin 2014</b>	3 (+ 1 RCT)	<b>CHD incidenza</b>	Dose-response per 4 porzioni/wk (1 porzione = 28.4 g) RR 0.78 (0.67-0.92)	0.463
<b>Zhou 2014</b>	7	<b>CHD incidenza</b>	Dose-response for 1 s/d RR 0.81 (0.72-0.91)	0.018
<b>Mayhew 2016</b>	3	<b>CHD incidenza</b>	Dose-response per 4 s/wk (1s = 28 g) RR 0.81 (0.72-0.96)	ND
	3	<b>CHD incidenza</b>	High vs. low intake RR 0.71 (0.49-1.03)	0.03
<b>Aune 2016</b>	11	<b>CHD incidenza</b>	Dose-response per 28 g/d RR 0.71 (0.63-0.80)	0.04
<b>Weng 2016</b>	9	<b>CHD incidenza</b>	Dose-response per 1 s/wk RR 0.90 (0.87-0.94)	<0.001
<b>Becerra-Tomás 2019</b>	3	<b>CHD incidenza</b>	Dose-response per 28 g/d RR 0.75 (0.64-0.88)	ND

<b>Bechthold 2019</b>	4	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 28 g/d RR 0.67 (0.43-1.05)	0.001
<b>Luo 2014</b>	5	<b>CHD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.68 (0.62-0.75)	0.54
<b>Afshin 2014</b>	5 (+ 1 RCT)	<b>CHD mortalità</b>	Dose-risposta per 4 porzioni/wk (1 porzione = 28.4 g) RR 0.76 (0.69-0.84)	0.227
<b>Mayhew 2016</b>	7	<b>CHD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.70 (0.64-0.76)	0.65
		<b>CHD mortalità</b>	Dose-risposta per 4 porzioni/wk (1 porzione = 28.4 g) RR 0.78 (0.57-1.08)	ND
<b>Becerra-Tomás 2019</b>	3	<b>CHD mortalità</b>	Dose-risposta per 28 g/d RR 0.67 (0.52-0.87)	ND
<b>Ma 2014</b>	2	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.516 (0.361-0.739)	0.563
<b>Luo 2014</b>	4	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 28 g/d RR 0.71 (0.59-0.85)	0.119
<b>Aune 2016</b>	12	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 28 g/d 0.79 (0.70-0.88)	0.004
<b>Grosso 2015</b>	4	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 28 g/d RR 0.61 (0.42-0.91)	0.003
<b>Mayhew 2016</b>	5	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 4 porzioni/wk (1 porzione = 28.4 g) RR 0.78 (0.63-1.00)	ND
<b>Becerra-Tomás 2019</b>	3	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 28 g/d RR 0.71 (0.61-0.84)	ND

<b>VEGETALI</b>				
<b>Law 1998</b>	2	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.82 (0.66-1.02)	<0.05
<b>Dauchet 2006</b>	8	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 1 porzione/d (1 porzione = 106 g) RR 0.89 (0.83-0.95)	0.004
	4	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 1 porzione/d (1 porzione = 106 g) RR 0.95 (0.92-0.99)	0.66
<b>He 2007</b>	9	<b>CHD incidenza</b>	Alto (> 3 porzioni/d) vs. basso (<1.7 porzioni/d) intake (1 porzione = 77 g) RR 0.84 (0.76-0.92)	0.06
<b>Gan 2015</b>	13	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 400 g/d RR 0.82 (0.73-0.92)	0.068
<b>Aune 2017</b>	18	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 400 g/d RR 0.79 (0.74-0.84)	<0.0001
<b>Bechthold 2019</b>	12	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 100 g/d RR 0.97 (0.96-0.99)	0.32
<b>Aune 2017</b>	ND	<b>CHD mortalità</b>	Dose-risposta per 400 g/d RR 0.66 (0.60-0.73)	ND
<b>Dauchet 2006</b>	3	<b>CHD mortalità</b>	Dose-response per 1 porzione/d (1 porzione = 106 g) RR 0.74 (0.75-0.84)	0.36
<b>Aune 2017</b>	13	<b>CVD incidenza</b>	Dose-response per 400 g/d RR 0.90 (0.84-0.95)	0.33
<b>Zhan 2017</b>	20	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 400 g/d RR 0.80 (0.75-0.85)	ND

<b>Wang 2014</b>	6	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 77 g/d RR 0.96 (0.93-0.99)	0.02
<b>Aune 2017</b>	ND	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 400 g/d RR 0.75 (0.72-0.78)	ND
<b>FRUTTA</b>				
<b>Law 1998</b>	3	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.86 (0.71-1.05)	<0.05
<b>Dauchet 2006</b>	6	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 1 porzione/d (1 porzione = 106 g) RR 0.93 (0.89-0.96)	0.91
<b>He 2007</b>	8	<b>CHD incidenza</b>	Alto (> 2 porzioni/d) vs. basso (<1.3 porzioni/d) consumo (1 porzione = 80 g) RR 0.87 (0.80-0.95)	0.27
<b>Gan 2015</b>	15	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 300 g/d RR 0.84 (0.75-0.93)	0.078
<b>Aune 2017</b>	22	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 400 g/d RR 0.90 (0.84-0.97)	0.01
<b>Bechthold 2019</b>	11	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 100 g/d RR 0.94 (0.90-0.97)	<0.001
<b>Aune 2017</b>	ND	<b>CHD mortalità</b>	Dose-risposta per 400 g/d RR 0.82 (0.77-0.88)	ND
<b>Grosso 2015</b>	13	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.88 (0.81-0.96)	ND
<b>Zhan 2017</b>	18	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 400 g/d RR 0.85 (0.80-0.90)	ND

<b>Aune 2017</b>	16	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 400 g/d RR 0.79 (0.76-0.82)	<0.0001
<b>Wang 2014</b>	6	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 80 g/d RR 0.95 (0.91-1.00)	0.004
<b>Aune 2017</b>	ND	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 400 g/d RR 0.68 (0.62-0.75)	ND
<b>100% SUCCHI DI FRUTTA</b>				
<b>Aune 2017</b>	2	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.79 (0.63-0.98)	0.56
	3	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 100 g/d RR 0.93 (0.80-1.08)	0.007
<b>FRUTTA SCIROPPATA</b>				
<b>Aasheim 2015</b>	3	<b>CVD mortalità</b>	Alto ( $\geq 2$ porzioni/wk) vs. basso consumo ( $< 1$ porzione/m) RR 1.23 (1.05-1.43)	ND
<b>Aune 2017</b>	3	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.23 (1.06-1.43)	0.51
	4	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 100 g/d RR 1.30 (0.81-2.08)	0.03

CI: Intervallo di confidenza; **d**: giorno; **g**: grammi; **m**: mese; **wk**: settimana; **ND**: non disponibile; “**Alto vs. basso consumo**”: quantità non riportate; **RCTs**: *trials* controllati randomizzati.

**Tabella 4. Risultati delle meta-analisi di studi di coorte prospettici sulla relazione tra CEREALI e INCIDENZA e MORTALITÀ DI PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI (CVD)/CORONARICHE (CHD)**

<b>Autore, anno</b>	<b>N° studi</b>	<b>Endpoint</b>	<b>Rischio relativo (95 % CI)</b>	<b><i>p</i> for heterogeneity</b>
<b>CEREALI RAFFINATI</b>				
<b>Aune 2016</b>	3	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 90 g/d RR 1.13 (0.90-1.42)	0.05
<b>Chen 2017</b>	7	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.09 (1.00-1.18)	0.448
<b>Bechthold 2019</b>	4	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 30 g/d RR 1.01 (0.99-1.04)	ND
<b>Mellen 2008</b>	3	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.07 (0.94-1.22)	ND
<b>Aune 2016</b>	3	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 90 g/d RR 0.98 (0.90-1.06)	0.11
<b>CEREALI RAFFINATI AD ALTO INDICE GLICEMICO (IG)</b>				
<b>Barclay 2008</b>	2	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso IG RR 1.25 (1.00-1.56)	ND
<b>Mirrahimi 2012</b>	12	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso IG RR 1.11 (0.99-1.24)	0.05

<b>Fan 2012</b>	12	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso IG RR 1.13 (1.04-1.22)	0.14
<b>Livesey 2019</b>	10	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 10 U IG/d RR 1.24 (1.12-1.38)	0.35
	11	<b>CHD incidenza</b>	Dose- risposta per 98 g/d di carboidrati ad alto IG RR 1.66 (1.23-2.25)	0.30
<b>Reynolds 2019</b>	ND	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 10 U IG/d RR 1.09 (0.94-1.27)	ND
<b>Hardy 2020</b>	15	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso IG RR 1.06 (1.00-1.13)	0.028
<b>Shahdadian 2019</b>	8	<b>CVD mortalità</b>	Alto vs. basso IG RR 1.02 (0.87-1.20)	0.078
	2	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 1 U di IG RR 1.00 (0.98-1.02)	0.072
<b>CEREALI INTEGRALI</b>				
<b>Mellen 2008</b>	6	<b>CHD incidenza</b>	Alto (2.5 porzioni/d) vs. basso (0.2 porzioni/d) consumo RR 0.76 (0.69-0.83)	ND
<b>Aune 2016</b>	7	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 90 g/d RR 0.81 (0.75-0.87)	0.36
<b>Reynolds 2019</b>	6	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 15 g/d RR 0.93 (0.89-0.98)	ND
<b>Bechthold 2019</b>	5	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 30 g/d RR 0.95 (0.92-0.98)	0.11

<b>Li 2016</b>	3	<b>CHD mortalità</b>	Dose-risposta per 30 g/d RR 0.92 (0.87-0.97)	0.002
<b>Aune 2016</b>	3	<b>CHD mortalità</b>	Dose-risposta per 90 g/d RR 0.81 (0.74-0.89)	0.33
<b>Chen 2016</b>	5	<b>CHD mortalità</b>	Dose-risposta per 50 g/d RR 0.68 (0.55-0.84)	0.037
<b>Reynolds 2019</b>	2	<b>CHD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.66 (0.56-0.77)	ND
<b>Mellen 2008</b>	7	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.63 (0.58-0.68)	ND
<b>Aune 2016</b>	9	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 90 g/d RR 0.78 (0.73-0.85)	0.09
<b>Mellen 2008</b>	4	<b>CVD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.78 (0.70-0.88)	ND
<b>Wei 2016</b>	7	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 30 g/d RR 0.74 (0.66-0.83)	<0.001
<b>Zong 2016</b>	10	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 70 g/d RR 0.77 (0.68-0.87)	ND
<b>Li 2016</b>	8	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 30 g/d RR 0.92 (0.89-0.94)	<0.001
<b>Benisi-Kohansal 2016</b>	6	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 90 g/d RR 0.75 (0.68-0.83)	ND
<b>Aune 2016</b>	8	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 90 g/d RR 0.71 (0.61-0.82)	0.001
<b>Chen 2016</b>	10	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 50 g/d RR 0.70 (0.61-0.79)	0.002

<b>Zhang 2018</b>	7	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 28 g/d RR 0.86 (0.83-0.89)	ND
-------------------	---	----------------------	---	----

CI: Intervallo di confidenza; **d**: giorno; **g**: grammi; **ND**: non disponibile; “**Alto vs. basso consumo**”: quantità non riportate.

**Tabella 5. Risultati delle meta-analisi di studi di coorte prospettici sulla relazione tra CONDIMENTI e INCIDENZA e MORTALITÀ DI PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI (CVD)/CORONARICHE (CHD)**

<b>Autore, anno</b>	<b>N° studi</b>	<b>Endpoint</b>	<b>Rischio relativo (95 % CI)</b>	<b><i>p for heterogeneity</i></b>
<b>ALIMENTI RICCHI IN ACIDI GRASSI TRANS (TFAs)</b>				
<b>Mozaffarian 2006</b>	-	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 2% di energia derivante da TFAs RR 1.23 (1.11-1.37)	ND
<b>Skeaff 2009</b>	5	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 2% di energia derivante da TFAs RR 1.22 (1.11-1.35)	0.660
<b>Mente 2009</b>	4	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.32 (1.16-1.48)	ND
<b>Bendsen 2011</b>	5	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.22 (1.08-1.38)	0.32
<b>Chowdhury 2014</b>	5	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.16 (1.06-1.27)	ND
<b>Li 2015</b>	2	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.20 (1.09-1.32)	ND
<b>de Souza 2015</b>	6	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 2% di energia derivante da TFAs RR 1.25 (1.15-1.36)	ND
<b>Skeaff 2009</b>	4	<b>CHD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.32 (1.08-1.61)	0.547

<b>Skeaff 2009</b>	2	<b>CHD mortalità</b>	Dose-risposta per 2% di energia derivante da TFAs RR 1.21 (0.89-1.65)	0.293
<b>Bendsen 2011</b>	6	<b>CHD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.24 (1.07-1.43)	0.48
<b>de Souza 2015</b>	5	<b>CHD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.28 (1.09-1.50)	0.66
<b>Zhu 2019</b>	24	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 2% di energia derivante da TFAs RR 1.16 (1.01-1.07)	0.119
<b>Wang 2016</b>	2	<b>CVD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.20 (1.08-1.33)	ND
<b>BURRO</b>				
<b>Qin 2015</b>	5	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.02 (0.88-1.20)	ND
<b>Pimpin 2016</b>	3	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 14 g/d RR 0.99 (0.96-1.03)	0.537
	5	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 14 g/d RR 1.00 (0.98-1.02)	0.704
<b>OLIO D'OLIVA</b>				
<b>Martinez-Gonzalez 2014</b>	3	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 25 g/d RR 0.96 (0.78-1.18)	0.01
<b>Schwingshackl 2014</b>	4	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.80 (0.57-1.14)	ND
<b>Guasch-Ferré 2020</b>	2	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 5 g/d RR 0.93 (0.89-0.97)	ND

<b>Guasch-Ferré 2020</b>	2	<b>CHD incidenza</b>	Sostituzione di 5 g/d di olio d'oliva con 5 g di burro RR 0.94 (0.89-1.01)	ND
<b>Schwingshackl 2014</b>	7	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.72 (0.57-0.91)	<0.001
<b>Grosso 2017</b>	ND	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.83 (0.77-0.89)	ND
<b>Guasch-Ferré 2020</b>	2	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 5 g/d RR 0.96 (0.92-0.99)	ND
	2	<b>CVD incidenza</b>	Sostituzione di 5 g/d di olio d'oliva con 5 di burro RR 0.95 (0.91-1.00)	ND
<b>Schwingshackl 2014</b>	5	<b>CVD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.70 (0.48-1.03)	0.007
<b>Guasch-Ferré 2020</b>	2	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 5 g/d RR 0.92 (0.87-0.97)	ND
<b>OLI RICCHI IN ACIDO LINOLEICO (LA)</b>				
<b>Skeaff 2009</b>	3	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.05 (0.92-1.20)	0.873
<b>Farvid 2014</b>	10	<b>CHD incidenza</b>	Dose-risposta per 5% di energia derivante da LA RR 0.90 (0.85-0.94)	0.036
<b>Marklund 2019</b>	26	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.94 (0.88-1.00)	<0.001
<b>Skeaff 2009</b>	3	<b>CHD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.25 (1.02-1.52)	0.850

<b>Farvid 2014</b>	11	<b>CHD mortalità</b>	Dose-risposta per 5% di energia derivante da LA RR 0.87 (0.81-0.93)	0.802
<b>Marklund 2019</b>	21	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.93 (0.88-0.99)	<0.001
<b>Wang 2016</b>	2	<b>CVD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.78 (0.71-0.86)	ND
<b>Marklund 2019</b>	17	<b>CVD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 0.78 (0.70-0.85)	0.047
<b>Li 2020</b>	9	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 5% di energia derivante da LA RR 0.93 (0.91-0.95)	ND
<b>SALE</b>				
<b>Aburto 2013</b>	6	<b>CHD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.04 (0.86-1.24)	ND
	3	<b>CHD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.32 (1.13-1.53)	ND
<b>Strazzullo 2009</b>	ND	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 50 mmol/d RR 1.19 (0.69-2.07)	ND
<b>Aburto 2013</b>	9	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.12 (0.93-1.34)	ND
<b>Wang 2020</b>	24	<b>CVD incidenza</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.19 (1.08-1.30)	<0.01
	14	<b>CVD incidenza</b>	Dose-risposta per 1 g/d RR 1.05 (1.01-1.09)	0.91
<b>Aburto 2013</b>	7	<b>CVD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo RR 1.08 (0.87-1.33)	ND

<b>Poggio 2014</b>	11	<b>CVD mortalità</b>	Alto vs. basso consumo 1.12 (1.06-1.19)	0.002
<b>Zhu 2018</b>	8	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 100 mmol/d RR 1.02 (0.88-1.20)	<0.001
<b>Milajerdi 2018</b>	9	<b>CVD mortalità</b>	Dose-risposta per 100 mg/d RR 1.01 (0.97-1.05)	<0.001

CI: Intervallo di confidenza; **d**: giorno; **g**: grammi; **ND**: non disponibile; “**Alto vs. basso consumo**”: quantità non riportate.

**Tabella 6. Risultati delle meta-analisi di studi osservazionali prospettici e trials clinici controllati e randomizzati (RCTs) in merito alla sostituzione di ACIDI GRASSI SATURI con MONO- o POLINSATURI sull'insorgenza delle patologie cardiovascolari e coronariche**

<b>Autore, anno</b>	<b>N° studi</b>	<b>Endpoint</b>	<b>Rischio relativo (95 % CI)</b>	<b><i>p for heterogeneity</i></b>
<b>STUDI DI COORTE PROSPETTICI</b>				
<b>ACIDI GRASSI POLINSATURI (PUFAs) OMEGA-6</b>				
<b>Jakobsen 2009</b>	11	<b>CHD incidenza</b>	Sostituzione del 5% dell'energia derivante da SFAs con PUFAs omega-6 RR 0.87 (0.77-0.97)	0.70
<b>Mozaffarian 2010</b>	11	<b>CHD incidenza</b>	Sostituzione del 5% dell'energia derivante da SFAs con PUFAs omega-6 RR 0.87 (0.77-0.97)	ND
<b>Farvid 2014 (Acido linoleico)</b>	8	<b>CHD incidenza</b>	Sostituzione del 5% dell'energia derivante da SFAs con acido linoleico RR 0.91 (0.87-0.96)	0.012
<b>Li 2015</b>	2	<b>CHD incidenza</b>	Sostituzione del 5% dell'energia derivante da SFAs con PUFAs omega-6 RR 0.75 (0.67-0.84)	ND
<b>Zong 2016</b>	2	<b>CHD incidenza</b>	Sostituzione del 1% dell'energia derivante da SFAs con PUFAs 12:0-18:0 RR 0.92 (0.89-0.96)	ND
<b>Chen 2016</b>	3	<b>CHD incidenza</b>	Sostituzione del 5% dell'energia derivante da <i>dairy fat</i> con PUFAs omega-6 RR 0.75 (0.69-0.82)	ND

<b>Jakobsen 2009</b>	11	<b>CHD mortalità</b>	Sostituzione del 5% dell'energia derivante da SFAs con PUFAs omega-6 RR 0.74 (0.61-0.89)	0.40
<b>Farvid 2014 (Linoleic acid)</b>	10	<b>CHD mortalità</b>	Sostituzione del 5% dell'energia derivante da SFAs con acido linoleico RR 0.87 (0.82-0.94)	0.821
<b>Chen 2016</b>	3	<b>CVD incidenza</b>	Sostituzione del 5% dell'energia derivante da <i>dairy fat</i> con PUFAs omega-6 RR 0.75 (0.70-0.81)	ND
<b>Wang 2016</b>	2	<b>CVD mortalità</b>	Sostituzione del 5% dell'energia derivante da SFAs con PUFAs omega-6 RR 0.89 (0.85-0.94)	ND
<b>ACIDI GRASSI MONOINSATURI (MUFAs)</b>				
<b>Jakobsen 2009</b>	11	<b>CHD incidenza</b>	Sostituzione del 5% dell'energia derivante da SFAs con MUFAs RR 1.19 (1.00-1.42)	0.32
<b>Mozaffarian 2010</b>	11	<b>CHD incidenza</b>	Sostituzione del 5% dell'energia derivante da SFAs con MUFAs RR 1.19 (1.00-1.42)	ND
<b>Li 2015</b>	2	<b>CHD incidenza</b>	Sostituzione del 5% dell'energia derivante da SFAs con MUFAs RR 0.85 (0.74-0.97)	ND
<b>Zong 2016</b>	2	<b>CHD incidenza</b>	Sostituzione del 1% dell'energia derivante da SFAs con MUFAs 12:0-18:0 RR 0.95 (0.90-1.01)	ND
<b>Jakobsen 2009</b>	11	<b>CHD mortalità</b>	Sostituzione del 5% dell'energia derivante da SFAs con MUFAs RR 1.01 (0.73-1.41)	0.18

<b>Wang 2016</b>	2	<b>CVD mortalità</b>	Sostituzione del 5% dell'energia derivante da SFAs con MUFAs RR 0.96 (0.84-1.09)	ND
<b>RCTs</b>				
<b>ACIDI GRASSI POLINSATURI (PUFAs) OMEGA-6</b>				
<b>Skeaff 2009</b>	8	<b>CHD incidenza</b>	Sostituzione di SFAs con PUFAs RR 0.83 (0.69-1.00)	0.073
<b>Mozaffarian 2010</b>	8	<b>CHD incidenza</b>	Sostituzione del 5% dell'energia derivante da SFAs con PUFAs RR 0.90 (0.83-0.97)	0.13
<b>Ramsden 2010</b>	2	<b>CHD incidenza</b>	Sostituzione di SFAs + TFAs con PUFAs omega-6 RR 1.13 (0.84-1.53)	0.02
<b>Sacks 2017</b>	4	<b>CHD incidenza</b>	Sostituzione di SFAs con PUFAs omega-6 RR 0.71 (0.62-0.81)	0.29
<b>Hooper 2020</b>	7	<b>CHD incidenza</b>	Sostituzione di SFAs con PUFAs RR 0.76 (0.57-1.00)	0.002
<b>Skeaff 2009</b>	5	<b>CHD mortalità</b>	Sostituzione di SFAs con PUFAs omega-6 RR 1.13 (0.83-1.54)	0.121
<b>Ramsden 2010</b>	2	<b>CHD mortalità</b>	Sostituzione di SFAs + TFAs con PUFAs omega-6 RR 1.17 (0.82-1.68)	0.09
<b>Hooper 2020</b>	7	<b>CHD mortalità</b>	Sostituzione di SFAs con PUFAs RR 0.98 (0.74-1.28)	0.07
	8	<b>CVD incidenza</b>	Sostituzione di SFAs con PUFAs RR 0.79 (0.62-1.00)	<0.001

	7	<b>CVD mortalità</b>	Sostituzione di SFAs con PUFAs RR 0.95 (0.73-1.25)	0.04
--	---	----------------------	---	------

**CI:** Intervallo di confidenza; **ND:** non disponibile; **SFAs:** acidi grassi saturi.

<b>QUALITA' DELLA VITA (EQ-5D-3L)</b>	
Indicare quale delle seguenti affermazioni descrive meglio il suo stato di salute oggi, segnando con una crocetta una sola casella di ciascun gruppo.	
<b>Capacita' di movimento</b>	
Non ho difficolta' nel camminare	<input type="checkbox"/>
Ho qualche difficolta' nel camminare	<input type="checkbox"/>
Sono costretta a letto	<input type="checkbox"/>
<b>Cura della Persona</b>	
Non ho difficolta' nel prendermi cura di me stessa	<input type="checkbox"/>
Ho qualche difficolta' nel lavarmi o vestirmi	<input type="checkbox"/>
Non sono in grado di lavarmi o vestirmi	<input type="checkbox"/>
<b>Attivita' Abituali (per es. lavoro, studio, lavori domestici, attivita' familiari o di svago)</b>	
Non ho difficolta' nello svolgimento delle attivita' abituali	<input type="checkbox"/>
Ho qualche difficolta' nello svolgimento delle attivita' abituali	<input type="checkbox"/>
Non sono in grado di svolgere le mie attivita' abituali	<input type="checkbox"/>
<b>Dolore o Fastidio</b>	
Non provo alcun dolore o fastidio	<input type="checkbox"/>
Provo dolore o fastidio moderati	<input type="checkbox"/>
Provo estremo dolore o fastidio	<input type="checkbox"/>
<b>Ansia e Depressione</b>	
Non sono ansiosa o depressa	<input type="checkbox"/>
Sono moderatamente ansiosa o depressa	<input type="checkbox"/>
Sono estremamente ansiosa o depressa	<input type="checkbox"/>
<p>Per aiutarla ad esprimere il suo stato di salute attuale, abbiamo disegnato una scala graduata (simile ad un termometro) sulla quale il <b>migliore stato di salute</b> immaginabile è contrassegnato dal numero <b>100</b> ed il <b>peggiore</b> dallo <b>0</b>.</p> <p>Vorremmo che indicasse su questa scala quale è, secondo lei, il livello del suo stato di salute oggi, tracciando una linea dal riquadro sottostante fino al punto che corrisponde al suo stato attuale di salute.</p> <p>Tra 0 e 100: _____</p>	
	<p>Migliore</p> <p>100</p> <p>90 0</p> <p>80 0</p> <p>70 0</p> <p>60 0</p> <p>50 0</p> <p>40 0</p> <p>30 0</p> <p>20 0</p> <p>10 0</p> <p>0</p> <p>Peggior</p>

**Figura 1.** Versione italiana del questionario *European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level (EQ-5D-3L)* (Fonte: Devlin et al., 2017)

ITALIAN ♀

**EORTC QLQ-C30 (version 3.0)**

Con questo questionario vorremmo sapere alcune cose su di Lei e sulla Sua salute. La preghiamo di rispondere a tutte le domande ponendo un cerchio attorno al numero che meglio corrisponde alla Sua risposta. Non esiste una risposta "giusta" o "sbagliata". Le Sue informazioni verranno tenute strettamente riservate.

Per favore scriva solo le iniziali del Suo nome e cognome: | | | |

Data di nascita (g, m, a): / /

La data di oggi (g, m, a): / /

		NO	Un po'	Molto	Moltissimo
1.	Ha difficoltà nel fare lavori faticosi, come sollevare una borsa della spesa pesante o una valigia?	1	2	3	4
2.	Ha difficoltà nel fare una lunga passeggiata?	1	2	3	4
3.	Ha difficoltà nel fare una breve passeggiata fuori casa?	1	2	3	4
4.	Ha bisogno di stare a letto o su una sedia durante il giorno?	1	2	3	4
5.	Ha bisogno di aiuto per mangiare, vestirsi, lavarsi o andare in bagno?	1	2	3	4

**Durante gli ultimi sette giorni:**

		NO	Un po'	Molto	Moltissimo
6.	Ha avuto limitazioni nel fare il Suo lavoro o i lavori di casa	1	2	3	4
7.	Ha avuto limitazioni nel praticare i Suoi passatempi hobby o altre attività di divertimento o svago?	1	2	3	4
8.	Le è mancato il fiato?	1	2	3	4
9.	Ha avuto dolore?	1	2	3	4
10.	Ha avuto bisogno di riposo?	1	2	3	4
11.	Ha avuto difficoltà a dormire?	1	2	3	4
12.	Si è sentita debole?	1	2	3	4

Continuare alla pagina successiva

**Durante gli ultimi sette giorni:**

	NO	Un po'	Molto	Moltissimo
13. Le è mancato l'appetito?	1	2	3	4
14. Ha avuto un senso di nausea?	1	2	3	4
15. Ha vomitato?	1	2	3	4
16. Ha avuto problemi di stitichezza?	1	2	3	4
17. Ha avuto problemi di diarrea?	1	2	3	4
18. Si è sentita stanca?	1	2	3	4
19. Il dolore ha interferito con le Sue attività quotidiane?	1	2	3	4
20. Ha avuto difficoltà a concentrarsi su cose come leggere un giornale o guardare la televisione?	1	2	3	4
21. Si è sentita tesa?	1	2	3	4
22. Si è preoccupata?	1	2	3	4
23. Si è sentita irritabile?	1	2	3	4
24. Si è sentita depressa?	1	2	3	4
25. Ha avuto difficoltà a ricordare le cose?	1	2	3	4
26. Le Sue condizioni fisiche o il Suo trattamento medico hanno interferito con la Sua vita familiare?	1	2	3	4
27. Le Sue condizioni fisiche o il Suo trattamento medico hanno interferito con le Sue attività sociali?	1	2	3	4
28. Le Sue condizioni fisiche o il Suo trattamento medico Le hanno causato difficoltà finanziarie?	1	2	3	4

**Per le seguenti domande ponga un cerchio intorno al numero da 1 a 7 che meglio corrisponde alla Sua risposta**

	Pessima	1	2	3	4	5	6	Ottima
29. Come valterebbe in generale la Sua <u>salute</u> durante gli ultimi sette giorni?	1	2	3	4	5	6	7	
30. Come valterebbe in generale la Sua <u>qualità di vita</u> durante gli ultimi sette giorni?	1	2	3	4	5	6	7	

© Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Tutti i diritti sono riservati. Version 3.0

**Figura 2.** Versione italiana del questionario *European Organization for Research and Treatment of cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items* – EORTC QLQ-C30 (versione 3.0) (Fonte: Aaronson et al., 1993)

ITALIAN ♀



## EORTC QLQ-BR23

Talvolta i pazienti accusano i seguenti sintomi. La preghiamo di indicare il grado con cui ha provato questi sintomi durante gli ultimi sette giorni. Risponda tracciando un cerchio intorno al numero che meglio definisce la Sua situazione.

### Durante gli ultimi sette giorni:

	NO	Un po'	Molto	Moltissimo
31. Ha avuto la bocca asciutta?	1	2	3	4
32. Il cibo e le bevande hanno avuto un sapore diverso dal solito?	1	2	3	4
33. I Suoi occhi sono stati dolenti, irritati o hanno lacrimato	1	2	3	4
34. Ha perso dei capelli?	1	2	3	4
35. Risponda solo se ha perso dei capelli: in caso affermativo, la caduta dei capelli l'ha turbata?	1	2	3	4
36. Si è sentita male o poco bene?	1	2	3	4
37. Ha avuto vampate di calore?	1	2	3	4
38. Ha avuto mal di testa?	1	2	3	4
39. Si è sentita fisicamente meno attraente come conseguenza della Sua malattia o del trattamento?	1	2	3	4
40. Si è sentita meno femminile come conseguenza della Sua malattia o del Suo trattamento?	1	2	3	4
41. Ha trovato qualche difficoltà a guardarsi nuda?	1	2	3	4
42. Si è sentita insoddisfatta del Suo corpo?	1	2	3	4
43. Ha avuto preoccupazioni per la Sua salute nel futuro?	1	2	3	4
44. Si è sentita interessata al sesso?	1	2	3	4
45. Si è sentita sessualmente attiva? (con o senza rapporti sessuali)	1	2	3	4
46. Risponda solo se sessualmente attiva: è stato piacevole il sesso per Lei?	1	2	3	4

Continuare alla pagina successiva

**Nel corso delle ultime quattro settimane:**

		NO	Un po'	Molto	Moltissimo
47.	Si è sentita interessata al sesso?	1	2	3	4
48.	Si è sentita sessualmente attiva? (con o senza rapporti sessuali)	1	2	3	4
49.	Risponda solo se sessualmente attiva: è stato piacevole il sesso per Lei?	1	2	3	4

**Durante gli ultimi sette giorni:**

		NO	Un po'	Molto	Moltissimo
50.	Ha avuto dolori al braccio o alla spalla?	1	2	3	4
51.	Ha avuto il braccio o la mano gonfia?	1	2	3	4
52.	Ha avuto difficoltà ad alzare il braccio o a muoverlo lateralmente?	1	2	3	4
53.	Ha avuto dolore nell'area del seno ammalato?	1	2	3	4
54.	L'area del seno ammalato è stata gonfia?	1	2	3	4
55.	L'area del seno ammalato è stata ipersensibile?	1	2	3	4
56.	Ha avuto problemi dermatologici (di pelle) nell'area del seno ammalato? (es.prurito, pelle secca, pelle che si squama)	1	2	3	4

Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Tutti i diritti sono riservati. Version 1.0

**Figura 3.** Versione italiana del questionario *European Organization for Research and Treatment of cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer 23 items* – EORTC QLQ-BR23 (versione 1.0) (Fonte: EORTC Study Group on Quality of Life <https://www.eortc.org/>)

**Bibliografia (Tabelle 1-6):****Tabella 1**

Abete I, Romaguera D, Vieira AR et al. Association between total, processed, red and white meat consumption and all-cause, CVD and IHD mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Nutr* 2014;**112**:762–775.

Alexander DD, Miller PE, Vargas AJ et al. Meta-analysis of Egg Consumption and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke. *J Am Coll Nutr* 2016;**35**:704–716.

Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;**59**:1071–1090

Drouin-Chartier JP, Chen S, Li Y et al. Egg consumption and risk of cardiovascular disease: three large prospective US cohort studies, systematic review, and updated meta-analysis. *BMJ* 2020;**368**:m513.

Godos J, Micek A, Brzostek T et al. Egg consumption and cardiovascular risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Nutr* 2020;doi: 10.1007/s00394-020-02345-7.

He K, Song Y, Daviglius ML et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;**109**:2705–2711.

Jayedi A, Zargar MS, Shab-Bidar S. Fish consumption and risk of myocardial infarction: a systematic review and dose-response meta-analysis suggests a regional difference. *Nutr Res* 2019;**62**:1–12.

Leung Yinko SS, Stark KD, Thanassoulis G, Pilote L. Fish consumption and acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Am J Med* 2014;**127**:848–857.e2.

Li Y, Zhou C, Zhou X, Li L. Egg consumption and risk of cardiovascular diseases and diabetes: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2013;**229**:524-530.

Lupoli R, Vitale M, Calabrese I et al. White meat consumption, all-cause mortality, and cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. (Submitted)

Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2010;**121**:2271–2283.

O’Sullivan TA, Hafekost K, Mitrou F, Lawrence D. Food sources of saturated fat and the association with mortality: a meta-analysis. *Am J Public Health* 2013;**103**:e31–42.

Rong Y, Chen L, Zhu T et al. Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2013;**346**:e8539.

Shin JY, Xun P, Nakamura Y, He K. Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013;**98**:146–159.

Wang X, Lin X, Ouyang YY et al. Red and processed meat consumption and mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Public Health Nutr* 2016;**19**:893–905.

Whelton SP, He J, Whelton PK, Muntner P. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004;**93**:1119–1123.

Xu L, Lam TH, Jiang CQ et al. Egg consumption and the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Guangzhou Biobank Cohort Study and meta-analyses. *Eur J Nutr* 2019;**58**:785–796.

Zeraatkar D, Han MA, Guyatt GH et al. Red and Processed Meat Consumption and Risk for All-Cause Mortality and Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *Ann Intern Med* 2019;**171**:703–710.

Zhang B, Xiong K, Cai J, Ma A. Fish Consumption and Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2020;**12**:2278.

Zheng J, Huang T, Yu Y et al. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr* 2012;**15**:725–737.

## Tabella 2

Alexander DD, Bylsma LC, Vargas AJ et al. Dairy consumption and CVD: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2016;**115**:737–750.

Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;**59**:1071-1090.

Chen GC, Wang Y, Tong X et al. Cheese consumption and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr* 2017;**56**:2565–2575.

Gao X, Jia HY, Chen GC et al. Yogurt Intake Reduces All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality: A Meta-Analysis of Eight Prospective Cohort Studies. *Chin J Integr Med* 2020;**26**:462-468.

Guo J, Astrup A, Lovegrove JA et al. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2017;**32**:269–287.

Mullie P, Pizot C, Autier P. Daily milk consumption and all-cause mortality, coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *BMC Public Health* 2016;**16**:1236.

O'Sullivan TA, Hafekost K, Mitrou F, Lawrence D. Food sources of saturated fat and the association with mortality: a meta-analysis. *Am J Public Health* 2013;**103**:e31-e42.

Qin LQ, Xu JY, Han SF et al. Dairy consumption and risk of cardiovascular disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015;**24**:90–100.

Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK et al. Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2011;**93**:158–171.

Soedamah-Muthu SS, de Goede J. Dairy Consumption and Cardiometabolic Diseases: Systematic Review and Updated Meta-Analyses of Prospective Cohort Studies. *Curr Nutr Rep* 2018;**7**:171–182.

Wu L, Sun D. Consumption of Yogurt and the Incident Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Nine Cohort Studies. *Nutrients* 2017;**9**:315.

Zhang K, Chen X, Zhang L, Deng Z. Fermented dairy foods intake and risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020;**60**:1189–1194.

### Tabella 3

Aasheim ET, Sharp SJ, Appleby PN et al. Tinned fruit consumption and mortality in three prospective cohorts. *PLoS One* 2015;**10**:e0117796.

Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;**100**:278–288.

Aune D, Keum N, Giovannucci E et al. Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Med* 2016;**14**:207.

Aune D, Giovannucci E, Boffetta P et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality—a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol* 2017;**46**:1029–1056.

Becerra-Tomás N, Paz-Graniel I, W C Kendall C et al. Nut consumption and incidence of cardiovascular diseases and cardiovascular disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Rev* 2019;**77**:691–709.

Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;**59**:1071–1090.

Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006;**136**:2588–2593.

Gan Y, Tong X, Li L et al. Consumption of fruit and vegetable and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol* 2015;**183**:129–137.

Grosso G, Yang J, Marventano S et al. Nut consumption on all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 2015;**101**:783–793.

Grosso G, Marventano S, Yang J et al. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: Are individual components equal? *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;**57**:3218–3232.

He FJ, Nowson CA, Lucas M, MacGregor GA Increased consumption of fruit and vegetables is related to a reduced risk of coronary heart disease: meta-analysis of cohort studies. *J Hum Hypertens* 2007;**21**:717–728.

Law MR, Morris JK. By how much does fruit and vegetable consumption reduce the risk of ischaemic heart disease? *Eur J Clin Nutr* 1998;**52**:549–556.

Li H, Li J, Shen Y et al. Legume Consumption and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. *Biomed Res Int* 2017;**2017**:8450618.

Luo C, Zhang Y, Ding Y et al. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;**100**:256–269.

Lou D, Li Y, Yan G et al. Soy Consumption with Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Neuroepidemiology* 2016;**46**:242–252.

Ma L, Wang F, Guo W et al. Nut consumption and the risk of coronary artery disease: a dose-response meta-analysis of 13 prospective studies. *Thromb Res* 2014;**134**:790–794.

Marventano S, Izquierdo Pulido M, Sánchez-González C et al. Legume consumption and CVD risk: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr* 2017;**20**:245–254.

Mayhew AJ, de Souza RJ, Meyre D et al. A systematic review and meta-analysis of nut consumption and incident risk of CVD and all-cause mortality. *Br J Nutr* 2016;**115**:212–225.

Nachvak SM, Moradi S, Anjom-Shoae J et al. Soy, Soy Isoflavones, and Protein Intake in Relation to Mortality from All Causes, Cancers, and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Acad Nutr Diet* 2019;**119**:1483–1500.e17.

Namazi N, Saneei P, Larijani B, Esmailzadeh A. Soy product consumption and the risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Food Funct* 2018;**9**:2576–2588.

Viguioliouk E, Glenn AJ, Nishi SK et al. Associations between Dietary Pulses Alone or with Other Legumes and Cardiometabolic Disease Outcomes: An Umbrella Review

and Updated Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr* 2019;**10**:S308–S319.

Wang X, Ouyang Y, Liu J et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014;**349**:g4490.

Weng YQ, Yao J, Guo ML et al. Association between nut consumption and coronary heart disease: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2016;**27**:227–232.

Yan Z, Zhang X, Li C et al. Association between consumption of soy and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol* 2017;**24**:735–747.

Zhan J, Liu YJ, Cai LB et al. Fruit and Vegetable Consumption and Risk of Cardiovascular Disease: a Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;**57**:1650-1663.

Zhou D, Yu H, He F et al. Nut consumption in relation to cardiovascular disease risk and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2014;**100**:270–277.

#### Tabella 4

Aune D, Keum N, Giovannucci E et al. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2016;**353**:i2716.

Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2008;**87**:627–637.

Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;**59**:1071-1090.

Benisi-Kohansal S, Saneei P, Salehi-Marzijarani M et al. Whole-Grain Intake and Mortality from All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr* 2016;**7**:1052–1065.

Chen GC, Tong X, Xu JY et al. Whole-grain intake and total, cardiovascular, and cancer mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2016;**104**:164–172.

Chen M, Li J, Li W et al. Dietary refined grain intake could increase the coronary heart disease risk: evidence from a meta-analysis. *Int J Clin Med* 2017;**10**:12749–12755.

Fan J, Song Y, Wang Y et al. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of coronary heart disease, stroke, and stroke mortality: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2012;**7**:e52182.

Hardy DS, Garvin JT, Xu H. Carbohydrate quality, glycemic index, glycemic load and cardiometabolic risks in the US, Europe and Asia: A dose-response meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;**30**:853–871.

Li B, Zhang G, Tan M et al. Consumption of whole grains in relation to mortality from all causes, cardiovascular disease, and diabetes: Dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 2016;**95**:e4229.

Livesey G, Livesey H. Coronary Heart Disease and Dietary Carbohydrate, Glycemic Index, and Glycemic Load: Dose-Response Meta-analyses of Prospective Cohort Studies. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019;**3**:52–69.

Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM. Whole grain intake and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;**18**:283–290.

Mirrahimi A, de Souza RJ, Chiavaroli L et al. Associations of glycemic index and load with coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *J Am Heart Assoc* 2012;**1**:e000752.

Reynolds A, Mann J, Cummings J et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019;**393**:434–445.

Shahdadian F, Saneei P, Milajerdi A, Esmailzadeh A. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of mortality from all causes and cardiovascular diseases: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2019;**110**:921–937.

Wei H, Gao Z, Liang R, Li Z et al. Whole-grain consumption and the risk of all-cause, CVD and cancer mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Nutr* 2016;**116**:514–525.

Zhang B, Zhao Q, Guo W et al. Association of whole grain intake with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis from prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2018;**72**:57–65.

Zong G, Gao A, Hu FB, Sun Q. Whole Grain Intake and Mortality From All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Circulation* 2016;**133**:2370–2380.

## Tabella 5

Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L et al. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013;**346**:f1326.

Bendsen NT, Christensen R, Bartels EM, Astrup A. Consumption of industrial and ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2011;**65**:773-783.

Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;**160**:398-406. Erratum in: *Ann Intern Med* 2014;**160**:658.

de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all-cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015;**351**:h3978.

Farvid MS, Ding M, Pan A et al. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014;**130**:1568–1578.

Grosso G, Marventano S, Yang J et al. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: Are individual components equal? *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;**57**:3218–3232.

Guasch-Ferré M, Liu G, Li Y et al. Olive oil consumption and cardiovascular risk in U.S. adults. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:1729–1739.

Li Y, Hruby A, Bernstein AM et al. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease: a prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1538–1548.

Li J, Guasch-Ferré M, Li Y, Hu FB. Dietary intake and biomarkers of linoleic acid and mortality: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2020;**112**:150–167.

Marklund M, Wu JHY, Imamura F et al. Biomarkers of Dietary Omega-6 Fatty Acids and Incident Cardiovascular Disease and Mortality. *Circulation* 2019;**139**:2422–2436.

Martínez-González MA, Dominguez LJ, Delgado-Rodríguez M. Olive oil consumption and risk of CHD and/or stroke: a meta-analysis of case-control, cohort and intervention studies. *Br J Nutr* 2014;**112**:248–259.

Milajerdi A, Djafarian K, Shab-Bidar S. Dose-response association of dietary sodium intake with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Public Health Nutr* 2019;**22**:295–306.

Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A et al. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006;**354**:1601–1613.

Pimpin L, Wu JHY, Haskelberg H et al. Is Butter Back? A Systematic Review and Meta-Analysis of Butter Consumption and Risk of Cardiovascular Disease, Diabetes, and Total Mortality. *PLoS One* 2016;**11**:e0158118.

Poggio R, Gutierrez L, Matta MG et al. Daily sodium consumption and CVD mortality in the general population: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Public Health Nutr* 2015;**18**:695–704.

Qin LQ, Xu JY, Han SF et al. Dairy consumption and risk of cardiovascular disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015;**24**:90–100.

Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis* 2014;**13**:154.

Skeaff CM, Miller J. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Ann Nutr Metab* 2009;**55**:173-201.

Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009;**339**:b4567.

Wang DD, Li Y, Chiuve SE, Stampfer MJ et al. Association of Specific Dietary Fats With Total and Cause-Specific Mortality. *JAMA Intern Med* 2016;**176**:1134-1145.

Wang YJ, Yeh TL, Shih MC et al. Dietary Sodium Intake and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients* 2020;**12**:2934.

Zhu Y, Zhang J, Li Z et al. Association of sodium intake and major cardiovascular outcomes: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;**18**:192.

### Tabella 6

Chen M, Li Y, Sun Q et al. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr* 2016;**104**:1209–1217.

Farvid MS, Ding M, Pan A et al. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014;**130**:1568-1578.

Hooper L, Martin N, Jimoh OF et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;**8**:CD011737.

Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2009;**89**:1425–1432.

Li Y, Hruby A, Bernstein AM et al. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease: a prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1538–1548.

Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;**7**:e1000252.

Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SF, Davis JM. n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2010;**104**:1586-1600.

Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY et al. American Heart Association. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2017;**136**:e1-e23.

Skeaff CM, Miller J. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Ann Nutr Metab* 2009;**55**:173-201.

Wang DD, Li Y, Chiuve SE et al. Association of Specific Dietary Fats With Total and Cause-Specific Mortality. *JAMA Intern Med* 2016;**176**:1134-1145.

Zong G, Li Y, Wanders AJ et al. Intake of individual saturated fatty acids and risk of coronary heart disease in US men and women: two prospective longitudinal cohort studies. *BMJ* 2016;**355**:i5796.

## 8. PUBBLICAZIONI

### Publicazioni di studi oggetto della tesi di dottorato:

- Riccardi G., Giosuè A., **Calabrese I.**, Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. *Cardiovascular research*, under review.
- Lupoli R. §, Vitale M. §, **Calabrese I.**, Giosuè A., Riccardi G., Vaccaro O. White meat consumption, all-cause mortality, and cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrients*, under review.
- Vitale M. §, **Calabrese I.** §, Massimino E., Shivappa N., Hebert J.R., Auciello S., Grioni S., Krogh V., Sartore G., Signorini S., Rivellese A.A., Riccardi G., Vaccaro O., Masulli M. Dietary inflammatory index score, glucose control and cardiovascular risk factors profile in people with type 2 diabetes. *Int J Food Sci Nutr.* **2020**; 13:1-8.
- Porciello G., Montagnese C., Crispo A., Grimaldi M., Libra M., Vitale S., Palumbo E., Pica R., **Calabrese I.**, Cubisino S., Falzone L., Poletto L., Martinuzzo V., Prete M., Esindi N., Thomas G., Cianniello D., Pinto M., de Laurentiis M., Pacilio C., Rinaldo M., D'Aiuto M., Serraino D., Massarut S., Evangelista C., Steffan A., Catalano F., Banna G.L., Scandurra G., Ferrà F., Rossello R., Antonelli G., Guerra G., Farina A., Messina F., Riccardi G., Gatti D., Jenkins D.J.A., Minopoli A., Grilli B., Cavalcanti E., Celentano E., Botti G., Montella M., Augustin L.S.A. Mediterranean diet and quality of life in women treated for breast cancer: A baseline analysis of DEDiCa multicentre trial. *PLoS One.* **2020**; 15:e0239803.
- Tokgozoglu L., Hekimsoy V., Costabile G., **Calabrese I.**, Riccardi G. Diet, Lifestyle, Smoking. *Handb Exp Pharmacol.* **2020**. [doi: 10.1007/164\\_2020\\_353](https://doi.org/10.1007/164_2020_353).
- **Calabrese I.**, Riccardi G. Effectiveness of Changes in Diet Composition on Reducing the Incidence of Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep.* **2019**; 21:88.
- Vitale M., Masulli M., **Calabrese I.**, Rivellese A.A., Bonora E., Signorini S., Perriello G., Squatrito S., Buzzetti R., Sartore G., Babini A.C., Gregori G., Giordano C., Clemente G., Grioni S., Dolce P., Riccardi G., Vaccaro O.; TOSCA.IT Study Group. Impact of a Mediterranean Dietary Pattern and Its Components on Cardiovascular Risk Factors, Glucose Control, and Body Weight in People with Type 2 Diabetes: A Real-Life Study. *Nutrients.* **2018**; 10:1067.

§ Questi autori hanno contribuito egualmente al lavoro.

**Pubblicazioni attinenti:**

- Montagnese C., Porciello G., Vitale S., Palumbo E., Crispo A., Grimaldi M., **Calabrese I.**, Pica R., Prete M., Falzone L., Libra M., Cubisino S., Poletto L., Martinuzzo V., Coluccia S., Esindi N., Nocerino F., Minopoli A., Grilli B., Fiorillo P.C., Cuomo M., Cavalcanti E., Thomas G., Cianniello D., Pinto M., De Laurentiis M., Pacilio C., Rinaldo M., D'Aiuto M., Serraino D., Massarut S., Caggiari L., Evangelista C., Steffan A., Catalano F., Banna G.L., Scandurra G., Ferraù F., Rossello R., Antonelli G., Guerra G., Farina A., Messina F., Riccardi G., Gatti D., Jenkins D.J.A., Celentano E., Botti G., Augustin L.S.A. Quality of Life in Women Diagnosed with Breast Cancer after a 12-Month Treatment del Lifestyle Modifications. *Nutrients*. **2020**; 13:E136.
- Augustin L.S.A., Montagnese C., **Calabrese I.**, Porciello G., Palumbo E., Vitale S., Nishi S. **2019** Diet and Cancer. In: Bdelfetta, P., Hainaut, P. (Eds.), *Encyclopedia of Cancer, 3rd edition, vol. 1, Elsevier, Academic Press*, pp. 471–500 <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65132-2>.

**Altre pubblicazioni:**

- Auricchio R., **Calabrese I.**, Galatola M., Cielo D., Carbone F., Mancuso M., Troncone R., Auricchio S., Greco L. Celiac disease as a food induced inflammatory disease: natural history of genetically predisposed children. *Gut*, under review.
- Vetrani C. §, **Calabrese I.** §, Di Rienzo S., Pagliuca M., Rivieccio A., De Angelis R., Riccardi G., Rivellese A.A., Annuzzi G., Bozzetto L. Dietary composition during lockdown for COVID-19 in Italian individuals with type 1 diabetes on hybrid closed loop system. *European Journal of Clinical Nutrition*, under review.

§ Questi autori hanno contribuito egualmente al lavoro.

**Pubblicazioni di atti di congressi:**

- **Calabrese I.**, Vitale M., Masulli M., Rivellese A.A., Riccardi G., Vaccaro O. Relationship between adherence to a Mediterranean Dietary Pattern and cardiometabolic risk factors profile in People with Type 2 Diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* Volume 29, Issue 8, August **2019**, Page 880. XXXIX Congresso Nazionale SINU - Società Italiana di Nutrizione Umana. Napoli 19-21 novembre 2018.
- **Calabrese I.**, Porciello G., Montagnese C. et al. Effect of a low glycemic index Mediterranean diet on cardiovascular risk factors in women diagnosed with breast cancer: Preliminary data from DEDiCa study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* Volume 29,

Issue 8, August **2019**, Page 883. XXXIX Congresso Nazionale SINU - Società Italiana di Nutrizione Umana. Napoli 19-21 novembre 2018.

- Porciello G., **Calabrese I.**, Montagnese C. et al. Adherence to Mediterranean Diet and Quality of Life in women treated for breast cancer (DEDiCa Study). *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* Volume 29, Issue 8, August **2019**, Page 881-882. XXXIX Congresso Nazionale SINU - Società Italiana di Nutrizione Umana. Napoli 19-21 novembre 2018.