

DIABETIS AVUI



DIABETIS I DIETA MEDITERRÀNIA

Olga Castañer Niño; Montserrat Fitó i Colomer

Grup de Recerca en Risc cardiovascular i Nutrició

Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques

Carrer Doctor Aiguader 88, 1a planta; PRBB, 08003 - Barcelona



ocastaner@imim.es; mfito@imim.es

PREVALENÇA I INCIDÈNCIA DE LA DIABETIS

Un nombre aproximat de 422 milions d'adults pateixen diabetis en l'actualitat, i 1,6 milions de morts anual són atribuïbles a aquesta malaltia **(1)**. A Espanya la prevalença de diabetis és del 13,8% als individus majors de 18 anys, essent més prevalent en homes que en dones **(2)**. A Catalunya la prevalença de la malaltia és del 10% en dones i de l'11% en homes **(3)**. Amb uns números que han assolit les dimensions d'epidèmia, la prevenció i el tractament de la diabetis són a dia d'avui un dels principals objectius en termes de salut pública, més considerant que les projeccions suggereixen que aquesta prevalença augmenti en els propers 20 anys fins afectar 592 milions de persones el 2035 (10,1% de la població mundial) **(3,4)**, una tendència que confirma la federació **International Diabetes Federation (IDF)**, amb una estimació que assoleix els 642 milions el 2040 **(5)**. Hi ha doncs una necessitat per activitats *preventives* eficients per reduir el progrés d'aquesta malaltia i les complicacions associades **(6)**, no només per l'alta prevalença sinó perquè els individus amb diabetis es consideren una població vulnerable a varies causes de mort prematura i diverses morbiditats. De fet, l'expectativa de vida dels subjectes que pateixen diabetis s'escurça una mitjana aproximada de 6 anys **(7)**, degut en part a que la diabetis dobla o quadruplica el risc cardiovascular de la població general **(8,9)** i suposa un augment en el risc d'altres malalties com el càncer **(7,10,11)**. Una meta-anàlisi publicada l'any 2011 va estudiar les associacions entre la diabetis i el risc de mort per un rang ampli ventall de causes **(7)**. Es va posar de relleu que la diabetis estava *moderadament* associada amb el risc de mort per càncer de fetge, pàncreas, ovari, colorectal, pulmó, bufeta biliar i mama. A més, a part del càncer i la malaltia cardiovascular, la diabetis també estava associada amb mort per malaltia renal, fallada hepàtica, malalties mentals, malalties digestives no hepàtiques, pneumònia i altres malalties infeccioses, entre altres. La diabetis pot anar acompanyada de complicacions macro i microvasculars, algunes de més conegudes com la retinopatia diabètica, que representa un elevat risc de ceguesa, l'arteriopatia perifèrica o la nefropatia diabètica, i altres patologies menys conegudes com la neuropatia diabètica. L'afectació dels òrgans afecten la salut i, en gran mesura, la qualitat de vida.

DIABETES I ESTIL DE VIDA

Segons la **IDF**, i tot i la que la seva etiologia no està totalment definida, es coneix que les persones amb sobrepès, una alimentació poc saludable, històric de sedentarisme i una història familiar de diabetis tenen un major risc de desenvolupar diabetis tipus 2 **(12)**. L'estil de vida pot afavorir la presència de diabetis i, per tant, les accions per millorar els hàbits són un dels pilars

fonamentals en la prevenció de la diabetis i el tractament dels estadis previs a la malaltia. Amb aquesta premissa s'han realitzat estudis de recerca sobre estil de vida, sobretot sobre la modificació del règim alimentari i els patrons dietètics, que associaven dietes poc saludables amb diabetis i un redreçament d'aquests patrons poc saludables amb una disminució en la incidència de diabetis tipus 2 **(13)**. Anys enrere es treballava en la cerca d'una dieta específica idònia pels pacients diabètics. Poc a poc, van anar apareixent diferents dietes que resultaven beneficioses per tenir un bon control de la diabetis, sense concloure quines eren millor que altres **(14,15)**. En els últims anys s'han publicat gran quantitat d'estudis que analitzen el benefici d'unes dietes, comparant-les amb altres respecte a la incidència de diabetis **(13,16,17)**. Concretament, les revisions i les meta-anàlisis més recents comparen dietes baixes en greixos, dietes tipus mediterrani, dietes baixes en hidrats de carboni, i dietes vegetarianes o veganes **(16)**, considerades totes elles patrons dietètics saludables en comparació a les dietes occidentals, de cafeteria, o aquelles que no integren cap tipus d'intervenció **(17)**. Com a novetat, en els últims estudis realitzats també s'analitzen altres tipus d'intervencions dietètics, com poden ser les aplicacions mòbils, o els tallers de cuina **(18)**.

PAPER DE LA DIETA EN LA MALALTIA DIABÈTICA

Segons les recomanacions de la **American Diabetes Association (ADA)**, la teràpia nutricional dels adults amb diabetis s'hauria d'enfocar a aconseguir promoure patrons de dieta saludable basats en nutrients clau, variats i seleccionats i integrats en les quantitats adequades, amb l'objectiu de mantenir un pes saludable, aconseguir nivells pròxims al rang òptim d'hemoglobina glicosilada (HbA1c), pressió arterial i perfil lipídic, amb la finalitat de prevenir les complicacions de la diabetis. Per aconseguir això, l'**ADA** incideix en un fet de gran rellevància quan menciona que s'han de considerar les preferències culturals de les zones on viuen els pacients, tenir accés als aliments recomanats i tenir la voluntat de canvi **(19)**. Fa referència a mantenir el *plaer pel menjar* i proporcionar les eines necessàries als subjectes amb diabetis amb la intenció d'empoderar-los perquè ells mateixos puguin fer-se uns patrons de dieta saludable mes enllà de parlar d'aliments únics o micro/macronutrients. En el context al que es refereix l'**ADA**, un patró de dieta saludable com pot ser el de la dieta mediterrània tradicional podria ser clau pel correcte control de la diabetis **(19,20)**. La dieta mediterrània consta de:

- 1)** Un alt consum de fruites, verdures, llegums, fruits secs i cereals,
- 2)** Una ingesta moderada de peix i aus de corral, productes làctics fermentats i ous, i

- 3) Una baixa ingesta de carns vermelles o derivats de les mateixes, productes de llet sencera i dolços; essent l'oli d'oliva la font principal de greixos en aquest patró dietètic.
- 4) Per últim, en el patró d'aquesta dieta està contemplat el beure vi amb moderació, en els àpats i sempre segons les preferències i apetències personals, en cas de que no estigui contraindicat per alguna patologia.

La dieta mediterrània tradicional es caracteritzava per menjar amb moderació, una cuina elaborada amb productes de temporada i proximitat, i una socialització acompanyant als àpats. Per altra banda, i influït pel clima dels països mediterranis, la pràctica d'activitat física regular també forma part dels hàbits lligats a l'estil de vida.

DIETA MEDITERRÀNIA I INCIDÈNCIA DE DIABETIS MELLITUS TIPUS 2

Realitzant una cerca bibliogràfica estructurada a la **US National Library of Medicine National Institutes of Health** i a **PubMed**, i considerant les publicacions dels últims cinc anys que fessin una revisió sistemàtica o meta-anàlisi sobre l'estudi de l'efecte de la dieta mediterrània en relació a la incidència o millor control de la diabetis tipus 2 (DM2), hem obtingut els resultats que es mostren a la **Taula 1 (veure al final de l'article)**. En relació a aquests estudis, les revisions seleccionades cobrien més de 100,000 individus, normalment d'assajos clínics i estudis prospectius de cohort. Una part de les revisions analitzaven la disminució en la incidència i, per tant, contemplaven la disminució del risc de diabetis gràcies al consum d'una dieta mediterrània, a vegades estudiada en si mateixa, i a vegades comparada amb altres dietes saludables. Es demostra una associació entre l'adherència als patrons dietètics i una disminució en el risc de DM2 (**13,16,17,21**). Concretament, en referència a la dieta mediterrània, aquests estudis mostraren que hi ha entre un 19% (**16**) un 20% (**22**) i un 23 % (**21**) de reducció en el risc de patir la malaltia si obtens una puntuació ("score") elevada al qüestionari de dieta mediterrània. Aquest valor s'obté de la puntuació d'uns quants ítems sobre el tipus i la quantitat ingerida d'aliments que conformen la piràmide alimentària. La majoria dels estudis utilitzen l'score de dieta mediterrània per comparar el màxim percentil respecte al més baix. Un d'aquests reflexiona sobre si la protecció de la dieta enfront la diabetis sembla més marcada en els estudis europeus que als americans. I també fa èmfasi en que la dieta mediterrània té un efecte protector a llarg termini, referint-se a estudis de seguiment de més de 10 anys (**16**).

L'any 2017, una revisió sistemàtica i meta-anàlisi **(13)** comparant diferents patrons dietètics en una població d'aproximadament 1,5 milions de participants va reportar que tant la dieta mediterrània com altres dietes aparentment cardio-saludables, com la DASH o el **Alternative Healthy Index (AHEI)**, disminueixen el risc de diabetis. Aquesta revisió va enfocar l'anàlisi en funció d'agrupacions basades en aliments concordants. Aquests resultats s'avenen amb un altra meta-anàlisi amb estudis prospectius **(22)** en el que els que tant la DASH com la dieta mediterrània mantenen una reducció del risc de patir diabetis tipus 2 en el 20%. En aquest anàlisi no s'observen diferències de la reducció de la incidència entre ambdós tipus de dietes, així com tampoc en el temps de seguiment o l'efecte geogràfic **(22)**.

Pel que fa a l'anàlisi d'incidència de diabetis en funció d'un major o menor grau d'adherència a la dieta mediterrània, en un meta-anàlisi en la qual es van incloure 8 estudis de cohort amb un total de 122,810 individus i un assaig clínic aleatoritzat es va observar que una major adherència a la dieta mediterrània s'associa amb un 19% menys de risc de diabetis **(16)**. Kolverou i col·laboradors van incloure en el seu meta-anàlisi 1 assaig clínic i 9 estudis prospectius, i van trobar que l'adherència a la dieta mediterrània disminuïa el risc de patir diabetis en un 23% entre el major i menor percentil respecte al score de la dieta mediterrània **(21)**.

En quant a dades aportades per assajos clínics, per una banda, en malalts amb alt risc cardiovascular, l'assaig clínic **PREDIMED** (Prevenió amb Dieta Mediterrània), un assaig aleatoritzat a gran escala, multicèntric i controlat, va demostrar que una dieta mediterrània complementada amb oli d'oliva verge extra i/o fruits secs és efectiva per la prevenció de la diabetis, en comparació a una dieta baixa en greixos (HR:0,70; 95% IC 0,54-0,92), almenys en persones grans amb alt risc cardiovascular **(23,24)**. Aquest efecte beneficiós es va atribuir principalment a la composició general del patró dietètic i no a la restricció calòrica, l'augment de l'activitat física, o la pèrdua de pes **(23,24)**.

Un meta-anàlisi d'estudis prospectius de cohort per avaluar l'associació entre diferents dietes i la prevenció en diabetis va trobar que, encara que les dietes associades amb la prevenció d'aquesta malaltia poden variar en la seva composició, hi ha diversos components comuns que destaquen, com els olis de taula (oli d'oliva) i els aliments de gra sencer, la fruita i fruita seca, les verdures i els llegums, els aliments rics en proteïnes, com les carns blanques i el marisc, el consum moderat d'alcohol i una ingesta de carns vermelles i processades reduïda, així com les begudes endolcides o amb sucre **(22)**.

Respecte els components de la dieta mediterrànea, alguns d'ells de manera individual han demostrat disminuir la incidència de diabetis. En aquest sentit, una major ingesta d'oli d'oliva es va associar a un menor risc en una cohort de dones seguida durant 22 anys **(25)**. Els autors explicaren que la

substitució d'altres tipus de condiments per amanides com la margarina, la mantega i la maionesa per oli d'oliva es va associar inversament amb el debut de la malaltia **(25)**.

EVIDÈNCIA DELS BENEFICIS DE LA DIETA MEDITERRÀNIA SOBRE LA PATOLOGIA DIABÈTICA

Els articles publicats en revistes indexades es basen en diferents paràmetres per analitzar la millora en el control de la diabetis, però generalment es basen en la millora de la hemoglobina glicada o glicosilada i, en alguns casos, en la glicèmia basal. En una revisió sistemàtica de 8 metanàlisi i 5 assajos controlats aleatoritzats es va estudiar l'efecte de la dieta mediterrània en el tractament de la diabetis i estats prediabètics **(26)**. Aquesta revisió va indicar que en pacients amb diabetis l'adherència a la dieta mediterrània s'associava amb uns nivells d'hemoglobina glicosilada més baixos i un millor perfil de factors de risc cardiovascular, en comparació amb les dietes control, principalment amb les dietes amb baix contingut de greixos **(26)**. Per tant, la dieta mediterrània s'ha mostrat no sols adequada en la prevenció sinó també pel control i la lluita contra la diabetis.

L'èxit de la dieta mediterrània en reduir els valors d'hemoglobina glicosilada (HbA1c) és prou clar, però el grau depèn de la dieta amb la que es compara. Per exemple, si la comparem amb una dieta baixa en greixos **(16,22)** o amb un grup control **(27)**, sembla que la dieta mediterrània redueix des d'un -0.32 fins al -0.53 la HbA1c. Per altra banda, quan es compara amb altres dietes com la dieta vegana o la dieta paleolítica, cal tenir en compte dos meta-anàlisi que no van observar una millora en la reducció de HbA1c **(15,16)**. Per una altra banda, en pacients amb diabetis recentment diagnosticada, un altre assaig clínic va mostrar un millor control glucèmic en l'adherència a una dieta mediterrània amb restricció energètica en comparació amb un grup que seguia amb una dieta baixa en greixos **(27)**.

Un bon control de la glicèmia pot reduir el risc de complicacions de la diabetis a curt, mig i llarg termini **(28)**. L'estudi **ATTICA**, va descriure que l'adherència a la dieta mediterrània està relacionada amb una millor homeòstasi de la glucosa en dejú, nivells d'insulina i un millor índex de resistència a la insulina (HOMA) en persones normoglicèmiques, però tot i això als participants diabètics que estiguessin al tertíl alt del score de dieta mediterrània els disminuïa la glucosa basal i la insulina en un 15%, i fins un 27% l'índex HOMA-IR **(29)**. En aquest sentit, en 722 participants d'alt risc cardiovascular de l'estudi **PREDIMED** es va observar una millora de la glicèmia en dejuni en els grups de dieta mediterrània (DM +AOVE: -0,39 mmol/L (95% IC, -0,70 a -0,07 mmol/L) i DM+FFSS: -0,3 mmol/L (IC, -0,58 a -0,01 mmol/L) respecte el grup control en

absència de pèrdua de pes als 3 mesos d'intervenció **(30)**. En la mateixa línia, també en dos assajos aleatoritzats es va descriure un efecte beneficiós de la dieta mediterrània sobre la glicèmia, per exemple en 279 participants en una intervenció de 6 mesos de duració amb un patró de dieta mediterrània hi va haver una reducció del 0.4% en HbA1c, en comparació amb el control **(31)**. Un altre estudi amb 322 participants que estaven aleatoritzats a tres intervencions diferents (i.e. baixa en hidrocarbhidrats i sense restricció calòrica, mediterrània hipocalòrica, baixa en greixos i hipocalòrica) els resultats van ser concordants, en tant que a un subgrup de 36 individus amb diabetis també hi va haver una reducció de l'HbA1c del $0.4 \pm 1.3\%$ en el grup de dieta baixa en greixos, $0.5 \pm 1.1\%$ en el grup de dieta mediterrània, i $0.9 \pm 0.8\%$ en el grup de dieta baixa en carbohidrats. Per últim, en un assaig aleatoritzat d'un any amb 259 pacients amb diabetis tipus 2 es van comparar tres dietes, la mediterrània baixa en carbohidrats, la mediterrània "tradicional" i la dieta proposada per l'ADA **(32)**. La pèrdua de pes mitjana va ser de 10,1, 7,4 i 7,7 kg, respectivament, i es van descriure reduccions de l'HbA1c en participants assignats a la dieta mediterrània baixa en carbohidrats i la dieta mediterrània "tradicional" (reduccions del 0,4% i 0.2%, respectivament) versus la dieta ADA **(32)**. Malgrat els resultats esperançadors d'aquests estudis, està descrit que els nivells de glicèmia augmenten en el curs de la diabetis tipus 2 **(33, 34)**, la qual cosa implicarà la necessitat d'un increment seqüencial de les teràpies **(34)**. En aquest sentit, en un assaig aleatoritzat amb 215 pacients amb diabetis tipus 2 recentment diagnosticada, assignats a una dieta d'estil mediterrani baixa en carbohidrats, es va demostrar un retard en la necessitat de nous fàrmacs hipoglucèmics respecte a una dieta baixa en greixos, i tot i així entre el 44 i 70% dels participants requerien tractament després d'un seguiment de 4 anys **(35)**. Cal remarcar que els participants assignats a la dieta d'estil mediterrani van perdre més pes que els de la dieta baixa en greixos **(35)**.

A part del patró de dieta mediterrània general, la comunitat científica ha treballat sobre l'efecte de determinats components específics de la dieta mediterrània com l'oli d'oliva. S'ha descrit en un assaig aleatoritzat i creuat, que el consum diari regular i moderat (25 mL/dia) d'oli d'oliva verge (compostos fenòlics: 577 mg/kg) durant 8 setmanes en pacients amb sobrepès i DM2, redueix la glucosa plasmàtica en dejú i la HbA1c, així com algunes adipocines inflamatòries circulants com la visfatina, que participa en el metabolisme i la homeòstasi energètica **(36)**. Un altre estudi va analitzar com els àcids greixosos monoinsaturats, component majoritari de d'oli d'oliva, s'associaven amb una concentració més baixa de glucosa en plasma obtingut en estat de dejuni en 4903 homes i dones italians de 20 a 59 anys **(37,38)**. En un altre estudi transversal a Espanya (estudi PIZARRA), es va trobar que la resistència a la

insulina era menor en persones consumidores d'oli d'oliva en comparació als que consumien oli de gira-sol o una combinació **(3)**.

MECANISMES SUBJACENTS AL BENEFICI DE LA DIETA MEDITERRÀNIA SOBRE LA DIABETIS

El patró de dieta mediterrània inclou aliments i nutrients amb beneficis sobre la secreció i la sensibilitat a la insulina, la qual cosa dóna plausibilitat biològica al fet de que aquesta dieta pugui tenir un paper rellevant en la prevenció primària i secundària de la diabetis, tant promovent un retard en el debut de la mateixa com en un millor control de la diabetis prevalent. La dieta mediterrània és rica en aliments amb greix d'origen vegetal, essent aquest greix predominantment insaturat. L'evidència científica suggereix que reemplaçar greixos saturats i àcids greixosos trans per greixos insaturats (polinsaturats i/o monoinsaturats) té propietats beneficioses sobre la sensibilitat a la insulina **(39)**. L'àcid oleic (cis C18:1 n-9), l'àcid gras mono-insaturat (MUFA), predominant en l'oli s'oliva, s'ha relacionat amb una menor resistència a la insulina. S'ha descrit una reducció en la resistència a la insulina quan es va substituir una dieta rica en polinsaturats (àcid linoleic; C18:2 n-6) per una dieta rica en àcid oleic (C18:1 n-9) **(40)**. Aquesta major sensibilitat a la insulina es va relacionar amb un canvi en la fluïdesa de la membrana, donat que una membrana rica en àcid oleic és menys fluïda al seu equivalent ric en àcid linoleic **(37)**. Resultats similars van ser descrits en un altre estudi **(41)**, en que el consum a llarg termini de oli d'oliva verge va produir un augment en la quantitat d'àcid oleic en les membranes i així mateix en la quantitat de proteïnes de senyalització (proteïnes G i proteïna quinasa C), aquests canvis podrien anar lligats a mecanismes de l'homeòstasi glucèmica després del consum d'oli d'oliva.

Una altra característica de la dieta mediterrània és el consum d'aliments amb un baix índex glucèmic **(42)**, els quals promouen un perfil del metabolisme des hidrats de carboni favorable en pacients amb pre-diabetis i diabetis **(43)**. La càrrega glicèmica d'un àpat pot dependre tant de la biodisponibilitat dels carbohidrats i com de la preparació dels aliments. En aquest sentit, en un estudi amb 12 dones amb obesitat i resistència a la insulina, quan els aliments eren fregits amb oli d'oliva verge millorava la resposta insulínica i del pèptid C **(44)**. En el context d'una dieta mediterrània, la pressa d'oli d'oliva verge també pot millorar a llarg termini la càrrega glucèmica i l'índex glucèmic de la dieta **(43)**. Per una altra banda, un alt consum de fibra dietètica també és altament beneficiós per als individus amb pre o diabetis ja establerta **(45)**. En un meta-anàlisi es va mostrar que consumir fins a 42,5 g/dia de fibra reduïa la HbA1c en 0,55% i la glucosa basal en 9,97 mg/dL.

Cal també destacar que la dieta mediterrània és rica en aliments amb un alt contingut de compostos bioactius com els compostos fenòlics **(46)** i magnesi **(47,48)**. Entre els compostos fenòlics, cal destacar els flavonoids, com flavones i lignans, i la oleuropeïna i el hidroxitirosol, que han demostrat efectes antioxidants, antiinflamatoris, vasodilatadors i antiagregant plaquetars, entre altres **(49)**.

Així mateix, s'ha descrit que el consum moderat d'alcohol sembla tenir un efecte beneficiós sobre el metabolisme de la glucosa **(50,51)**.

Destacar que un patró dietètic mediterrani va lligat a un baix consum de carn vermella i productes carnis derivats, ambdós associats a un major risc de diabetis **(52)**. La dieta mediterrània amb oli d'oliva en comparació a una dieta baixa en greixos, va mostrar reduir la disfunció endotelial i inflamació en pacients amb DM2, en un assaig clínic aleatoritzat **(53)**.

Sabem que els patrons dietètics de tipus mediterrani són especialment beneficiosos en l'estat post-prandial, el qual és un estat amb un alt potencial aterogènic degut a la càrrega glucèmica i secreció de quilomicrons **(54)**. De fet, la dislipèmia aterogènica és especialment rellevant en estats diabètics. En aquest sentit la ingesta d'oli d'oliva verge ha mostrat disminuir l'estrès oxidatiu en voluntaris sans tant després dels àpats **(55)** com en intervencions a llarg termini **(56)**. Concretament s'ha demostrat que dosis iguals o superiors a 40 mL promouen l'estrès oxidatiu postprandial, tot i que una dosi única de 25 mL d'oli d'oliva verge no ho fa **(55,57)**. Seguint aquesta línia, també s'ha reportat que els compostos fenòlics presents a l'oli d'oliva tenen capacitat de modular l'estrès oxidatiu post-prandial en voluntaris sans **(55)**.

CONCLUSIONS

Existeix una ampla evidència sobre els beneficis de la dieta mediterrània tant a nivell de prevenció primària de diabetes mellitus tipus 2 com de millora en el control un cop la malaltia està instaurada. Cal incidir en la importància de la dieta mediterrània dins del conjunt d'hàbits d'un estil de vida saludable.

BIBLIOGRAFIA

1. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. **Lancet** 2016; 387:1513-1530.
2. Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, *et al.* Prevalence of obesity, diabetes and other cardiovascular risk factors in Andalusia (southern Spain). Comparison with national prevalence data. The Di@bet.es study. **Rev Esp Cardiol** 2014; 67(6):442-8.
3. Grau M, Elosua R, Cabrera de Leon A, *et al.* Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study. **Rev Esp Cardiol** 2011; 64:295–304.
4. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. **Diabetologia** 2012; 55:88–93.
5. International Diabetes Federation (2015) IDF Diabetes Atlas, 7th ed. <http://www.idf.org/diabetesatlas> (accessed April 2018).
6. Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana I, *et al.* Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis. **Diabetes Care** 2016; 39(11):1987-1995.
7. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, *et al.* Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. **N Engl J Med** 2011; 364:829–8415.
8. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, *et al.* Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. **Lancet** 2010; 375:2215–2222.
9. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, *et al.* Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. **N Engl J Med** 2015; 373:1720–17326
10. Atchison EA, Gridley G, Carreon JD, Leitzmann MF, McGlynn KA. Risk of cancer in a large cohort of U.S. veterans with diabetes. **Int J Cancer** 2011; 128:635–643
11. Tseng CH, Tseng FH. Gastric cancer: Diabetes and gastric cancer: the potential links. **World J Gastroenterol** 2014; 20(7):1701-11.
12. International Diabetes Federation (2003) <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
13. Jannasch F, Kröger J, Schulze MB. Dietary Patterns and Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. **J Nutr** 2017; 147(6):1174-1182.
14. Emadian A, Andrews RC, England CY, Wallace V, Thompson JL. The effect of macronutrients on glycaemic control: a systematic review of dietary randomised controlled trials in overweight and obese adults with type 2 diabetes in which there was no difference in weight loss between treatment groups. **Br J Nutr** 2015; 114(10):1656-66.
15. Carter P, Achana F, Troughton J, Gray LJ, Khunti K, Davies MJ. A Mediterranean diet improves HbA1c but not fasting blood glucose compared to

alternative dietary strategies: a network meta-analysis. **J Hum Nutr Diet** 2014; 27(3):280-97.

16. Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Public Health Nutr** 2015; 18(7):1292-9.

17. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. 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(7):491-500.

18. Alonso-Domínguez R, Gómez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, *et al.* Effectiveness of a multifactorial intervention based on an application for smartphones, heart-healthy walks and a nutritional workshop in patients with type 2 diabetes mellitus in primary care (EMID): study protocol for a randomised controlled trial. **BMJ Open** 2017; 7(9):e016191.

19. American Diabetes Association. **Diabetes Care** 2018; 41(Suppl 1): S38-S50.

20. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, *et al.* Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. **Diabetes Care** 2014; 37(Suppl 1):S120-S143.

21. Koloverou E, Esposito K, Giugliano D, Panagiotakos D. The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants. **Metabolism** 2014; 63:903-11.

22. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Panagiotakos D, Giugliano D. Which diet for prevention of type 2 diabetes? A meta-analysis of prospective studies. **Endocrine** 2014; 47(1):107-16.

23. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, *et al.* Prevention of diabetes with Mediterranean Diets: a subgroup analysis of a randomized trial. **Ann Intern Med** 2014; 160:1-10.

24. 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** 2011; 34:14-19.

25. Guasch-ferre M, Hruby A, Salas-salvado J, Martinez-Gonzalez MA, Sun Q, Willett WC, *et al.* Olive oil consumption and risk of type 2 diabetes in US women. **Am J Clin Nutr** 2015; 102(1):479-86.

26. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: A systematic review with meta-analyses. **BMJ Open** 2015; 5(8).

27. Huo R, Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K, Yu X. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. **Eur J Clin Nutr** 2015; 69(11):1200-8.

28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). **Lancet** 1998; 352:837-853.

29. Panagiotakos DB, Tzima N, Pitsavos C, Chrysohoou C, Zampelas A, Toussoulis D, *et al.* The association between adherence to the mediterranean diet and fasting indices of glucose homeostasis: The Attica study. **J Am Coll Nutr** 2007; 26(1):32–8.
30. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E, Arós F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Sáez G, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. **Ann Intern Med** 2006; 145(1):1-11.
31. Toobert DJ, Glasgow RE, Strycker LA, *et al.* Biologic and quality-of-life outcomes from the Mediterranean Lifestyle Program: A randomized clinical trial. **Diabetes Care** 2003; 26:2288-2293.
32. Elhayany A, Lustman A, Abel R, Attal-Singer J, Vinker S. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: A 1-year prospective randomized intervention study. **Diabetes Obes Metab** 2010; 12:204-209.
33. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, *et al.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. **N Engl J Med** 2006; 355:2427-2443.
34. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). **JAMA** 1999; 281:2005-2012
35. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, *et al.* Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglucemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. **Ann Intern Med** 2009; 151:306-314.
36. Santangelo C, Filesi C, Vari R, Scazzocchio B, Filardi T, Fogliano V, *et al.* Consumption of extra-virgin olive oil rich in phenolic compounds improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a possible involvement of reduced levels of circulating visfatin. **J Endocrinol Invest** 2016; 39(11):1295–30.
37. Tierney AC, Roche HM. The potential role of olive oil-derived MUFA in insulin sensitivity. **Mol Nutr Food Res** 2007; 51(10):1235-48.
38. Trevisan M, Krogh V, Freudenheim J, Blake A, Muti P, Panico S, *et al.* Consumption of olive oil, butter and vegetable oils and coronary heart disease risk factors. The Research Group ATS-RF2 of the Italian National Research Council. **J Am Med Assoc** 1990; 26:688–692.
39. Risérus U, Willett WC, Hu FB. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. **Prog Lipid Res** 2009; 48:44-51.
40. Ryan M. Diabetes and the Mediterranean diet: a beneficial effect of oleic acid on insulin sensitivity, adipocyte glucose transport and endothelium-dependent vasoreactivity. **QJM** [Internet] 2000; 93(2):85-91.
41. Perona JS, Vögler O, Sánchez-Domínguez JM, Montero E, Escribá PV, Ruiz-Gutierrez V. Consumption of virgin olive oil influences membrane lipid composition and regulates intracellular signaling in elderly adults with type 2

diabetes mellitus. **Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci** 2007; 62(3):256–63.

42. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: Dietary components and nutritional strategies. **Lancet** 2014; 383:1999-2007.

43. Rodríguez-Rejón AI, Castro-Quezada I, Ruano-Rodríguez C, *et al.* Effect of a Mediterranean Diet Intervention on Dietary Glycemic Load and Dietary Glycemic Index: The PREDIMED Study. **J Nutr Metab** 2014; 985373.

44. Farnetti S, Malandrino N, Luciani D, Gasbarrini G, and Capristo E. Food fried in extra-virgin olive oil improves postprandial insulin response in obese, insulin-resistant women. **J Med Food** 2011; 14:316–21.

45. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. **N Engl J Med** 2000; 342:1392-1398.

46. Hanhineva K, Törrönen R, Bondia-Pons I, *et al.* Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. **Int J Mol Sci** 2010; 11:1365-1402.

47. Dong JY, Xun P, He K, Qin LQ. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. **Diabetes Care** 2011; 34:2116-2122

48. Martini LA, Catania AS, Ferreira SR. Role of vitamins and minerals in prevention and management of type 2 diabetes mellitus. **Nutr Rev** 2010; 68:341-354.

49. Bulotta S, Celano M, Lepore SM, Montalcini T, Pujia A1, Russo D. Beneficial effects of the olive oil phenolic components oleuropein and hydroxytyrosol: focus on protection against cardiovascular and metabolic diseases. **J Transl Med** 2014; 12:219.

50. Shai I, Wainstein J, Harman-Boehm I, *et al.* Glycemic effects of moderate alcohol intake among patients with type 2 diabetes: a multicenter, randomized, clinical intervention trial. **Diabetes Care** 2007; 30:3011-3016.

51. Joosten MM, Beulens JWJ, Kersten S, Hendriks HFJ. Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomized, crossover trial. **Diabetologia** 2008; 51:1375-1381.

52. Zhao Z, Li S, Liu G, *et al.* Body iron stores and heme-iron intake in relation to risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One** 2012; 7:e41641.

53. Ceriello A, Esposito K, Sala L La, Pujadas G, Nigris V De, Testa R, *et al.* The protective effect of the Mediterranean diet on endothelial resistance to GLP-1 in type 2 diabetes: A preliminary report. **Cardiovasc Diabetol** 2014; 13(1):1-9.

54. Lairon D (2008) Macronutrient intake and modulation on chylomicron production and clearance. **Atheroscler** (Suppl 9):45–8.

55. Covas M-I, de la Torre K, Farré-Albaladejo M, Kaikkonen J, Fitó M, López-Sabater C, Pujadas-Bastardes MA, Joglar J, Weinbrenner T, Lamuela-Raventós RM, and de la Torre R. Postprandial LDL phenolic content and LDL oxidation are modulated by olive oil phenolic compounds in humans. **Free Radic Biol Med** 2006; 40:608–16.

- 56.** Covas M-I, Nyyssönen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft HF, Kieseetter H, Gaddi A, de la Torre R, Mursu J, Baumler H, Nascetti S, Salonen JT, Fitó M, Virtanen J, and Marrugat J. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. **Ann Intern Med** 2006; 145:333–41.
- 57.** Weinbrenner T, Fitó M, Farré Albaladejo M, Saez GT, Rijken P, Tormos C, Coolen S, De La Torre R, and Covas MI. Bioavailability of phenolic compounds from olive oil and oxidative/antioxidant status at postprandial state in healthy humans. **Drugs Exp Clin Res** 2004; 30:207–12.

Primer signant; any	Tipus d'estudi	Tipus d'intervencions	Població	Seguiment	Qualitat dels estudis	Output(s)	Resultats
<i>Jannasch F; 2017</i>	RS, MA 48 estudis prospectius: 18 cohorts/ACRs	DMed, DASH, AHEI	Adults sans no diabètics n≈1.5 milions	4,1– 23 anys	27 d'alta qualitat i 21 acceptables (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network checklist</i>)	Incidència DM2	Adherència a la DMed (RR quantils: 0,87; 95% CI: 0,82, 0,93), DASH (RR: 0,81; 95% CI: 0,72, 0,92) i AHEI (RR: 0,79; 95% CI: 0,69, 0,90) associats a una disminució del risc de DM2. Consum de verdures, llegums, fruita, pollastre i peix inversament associat a DM2 (RR: 0,84; 95% CI: 0,77, 0,91)
<i>Schwingshackl L; 2015</i>	SR, MA 1 ACR, 8 estudis prospectius	DMed	Adults sans o amb factor de risc CV n=122.810	3,2-20 anys	Qualitat moderada	Incidència DM2	Adherència més alta a DMed respecte a la més baixa. El RR DMed (RR: 0,81; 95% CI 0,73, 0,90, P<0,0001) associat a una disminució en la incidència de DM2
<i>Koloverou E; 2014</i>	SR i MA 1 ACR, 9 estudis prospectius	DMed Dieta control	Adults amb o sense risc CV/DM2 n=136.846	3,5-14 anys	Biaix de publicació detectat	Incidència DM2	L'adherència elevada a DMed estava associada a una disminució del 23% de risc de DM2, comparant el centil més alt amb el més baix de puntuació de DMed (efecte combinat, RR=0,77, 95% CI: 0,66, 0,89)
<i>Esposito K; 2014</i>	MA 8 estudis prospectius, 30 cohorts	DMed DASH	Adults >20 anys n=21.372	3,2-23 anys	Alta heterogeneïtat. Sense biaix de publicació. Tots els estudis tenien score de qualitat >7 en un rang de 0 a 9	Incidència DM2	Dieta saludable RR: 0,80 (95% IC 0,74-0,86). No van observar canvis en la incidència de DM2 ni corregint per geografia, temps de seguiment ni el tipus de dieta (DMed vs DASH).
<i>Esposito K; 2015</i>	RS 8 MA, 5 ACRs	DMed Dieta control	Adults amb DM2 o risc	>6 mesos	MA: moderat ACRs: baix	Incidència DM2, control glicèmic	La DMed redueix la HbA1c en 0,3-0,47% comparat amb la dieta baixa en greixos. Una adherència alta a DMed redueix la incidència de DM2 en un 19–23%.

DIABETIS AVUI

<i>Schwingshackl L; 2018</i>	RS, MA 56 ACRs paral.lels o creuats	Dietes baixes en greixos o veganes, DMed, LC, paleolítica hiperproteica	Adults amb DM2 n= 4937	3-48 mesos	Baixa. Credibilitat moderada	Glucemia, HbA1c	Respecte a la dieta baixa en greixos, hi ha una disminució de l'HbA1c en DMed (-0,32, 95% -0,53, -0,11) i LC (-0,35, 95% -0,56, -0,14), i una disminució de la glucosa basal en DMed (-0,59 mmol/l, 95% -1,13, -0,04)
<i>Emadian A; 2015</i>	SR 11 ACRs	DMed, Dieta vegana, Dieta de baix índex glicèmic	Adults amb sobrepès o besitat (IMC ≥25 kg/m ²) i DM2	>6 mesos	Baix control de la medicació Poca adherència	Control glicèmic, HbA1c	4 ACRs indiquen el benefici d'una dieta en particular respecte una altra en millorar nivells de HbA1c: Mediterrània, vegan, i de baix índex glicèmic.
<i>Huo R; 2015</i>	MA 9 ACRs paral.lels o creuats	DMed	Adults amb DM2. n=1.178	1 mes-4 anys	5 estudis de baixa qualitat i 4 d'alta. Sense biaix de publicació per HOMA (Begg's test), però si per HbA1c (P=0.001, Egger's test)	Control glicèmic, insulina, HOMA, HbA1c	Respecte al grup control, la DMed va derivar en reduccions majors de la HbA1c (mitjana de la diferència -0,30; 95% CI -0,46, -0,14), la glucosa (-0,72 mmol/l; CI -1,24, -0,21) i la insulina basal (-0,55 µU/ml; CI -0,81, -0,29)
<i>Carter P; 2014</i>	SR I MA 8 ACRs	DMed, Dieta paleolítica, Dieta control	Sobrepes i obesitat i/o alt risc CV i/o DM2	2-12 mesos	Pocs estudis	Control glicèmic, HbA1c, glucosa, insulina	DMed va reduir HbA1c significativament respecte al grup control, però no respecte a la dieta paeolítica. Cap de les intervencions va ser significativament millor que les altres per la glucosa basal

Taula 1 Revisions sistemàtiques i meta-anàlisi de l'associació entre la dieta mediterrània i la diabetes tipus 2. **Abreviacions:** DMed: Dieta mediterrània; RS: Revisió sistemàtica; MA: Meta-anàlisi; ACRs: assajos clínics randomitzats; DMed: dieta mediterrània; DASH: enfoc alimentaris per reduir la hipertensió; DM2: diabetes mellitus tipus 2; AHEI: alternative healthy eating index.; CV: cardiovascular; LC: baixa en hidrats de carboni; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; HOMA: Index de resistència a la insulina.