

## **Allegato C – Revisione esterna**

### **Revisori esterni**

Luigi Fontana, *University of Sidney*

Alessandro Laviano, *Università La Sapienza di Roma*

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

## **LINEA GUIDA NAZIONALE SULLA DIETA MEDITERRANEA**

**Revisore esterno: Prof. Luigi Fontana**

### **Premessa**

Questa valutazione ha lo scopo di verificare l'affidabilità della Linea Guida secondo i criteri stabiliti. Per essere considerata affidabile, la Linea Guida deve soddisfare tutte le condizioni preliminari e ottenere almeno una valutazione "sufficiente" nelle tre dimensioni principali. La versione attuale della Linea Guida Nazionale sulla Dieta Mediterranea soddisfa tutti i requisiti qui sotto analizzati.

### **1. Verifica delle Condizioni Preliminari**

La Linea Guida soddisfa tutte le condizioni preliminari richieste. In particolare, riporta la divulgazione completa dei conflitti di interesse di tutti i panellisti, descrive in modo chiaro la strategia per la revisione sistematica della letteratura, comprensiva della metodologia di ricerca e selezione degli studi, e fornisce informazioni dettagliate sull'affiliazione e il profilo professionale di ciascun membro del panel. Inoltre, la revisione esterna è stata condotta da esperti indipendenti. Poiché tutte le condizioni preliminari sono state rispettate, si procede alla valutazione delle tre dimensioni chiave.

### **2. Gestione del Conflitto di Interesse**

La Linea Guida rispetta pienamente tutti i criteri relativi alla gestione dei conflitti di interesse. Viene descritta in modo chiaro la modalità di registrazione e risoluzione dei conflitti identificati, inclusi quelli non finanziari, e viene garantita una gestione adeguata di tali conflitti. Inoltre, i conflitti di interesse di tutti i membri del gruppo di sviluppo sono stati esaminati e gestiti da un comitato di sorveglianza. Infine, si segnala che il Chair e il Co-Chair non presentano conflitti di interesse finanziari rilevanti.

**Valutazione: Eccellente (tutti i criteri soddisfatti)**

### **3. Valutazione della Qualità delle Prove e Collegamento con la Forza delle Raccomandazioni**

La Linea Guida soddisfa pienamente i criteri stabiliti in questa sezione. La qualità delle prove è stata valutata in base al tipo di studio e al rischio di bias, e vi è un legame esplicito tra la qualità delle prove e la forza delle raccomandazioni. Inoltre,

la valutazione della qualità delle prove e la classificazione delle raccomandazioni si fondano sul metodo GRADE e NUTRIGRADE.

**Valutazione: Eccellente**

#### **4. Composizione del Panel**

Il panel che ha redatto la Linea Guida soddisfa pienamente i criteri previsti. Esso include esperti provenienti da diverse specialità cliniche rilevanti, medici di medicina generale, altri gruppi professionali e almeno un rappresentante dei pazienti, garantendo un'ampia e adeguata rappresentanza.

**Valutazione: Eccellente**

---

### **COMMENTO GENERALE**

L'elaborazione della Linea Guida sulla Dieta Mediterranea rappresenta un lavoro straordinario e altamente qualificato da parte del comitato scientifico e degli esperti coinvolti. L'approccio metodologico rigoroso, che segue le linee guida del Sistema Nazionale delle Linee Guida (SNLG) e applica il metodo GRADE e NUTRIGRADE, dimostra un impegno profondo nell'assicurare che le raccomandazioni siano basate su evidenze scientifiche solide e pertinenti.

L'adozione di un team multidisciplinare di esperti, che ha collaborato in modo sinergico, arricchendo il processo con competenze diverse, è un aspetto che merita particolare riconoscimento. La presenza di esperti in nutrizione, medicina, analisi economica sanitaria e rappresentanti della società civile ha permesso di sviluppare raccomandazioni che sono non solo scientificamente valide, ma anche pratiche e adattabili ai vari contesti clinici e sociali in cui la Dieta Mediterranea viene applicata.

Inoltre, il coinvolgimento attivo di numerose società scientifiche, istituzioni e gruppi professionali ha garantito una visione completa e inclusiva, mentre il continuo monitoraggio metodologico da parte dell'Istituto Superiore di Sanità ha assicurato che ogni fase fosse gestita con la massima attenzione e precisione. La definizione chiara della Dieta Mediterranea, unita alla valutazione dei costi e benefici, offre uno strumento di grande valore per i professionisti della salute e per i decisori politici, fornendo loro orientamenti pratici e scientificamente validati per integrare la Dieta Mediterranea nei percorsi di prevenzione e cura.

### **CONSIDERAZIONI SPECIALI**

1. Ritengo che sarebbe utile aggiungere un capitolo o un paragrafo alla fine di ogni capitolo che affronta le diverse patologie che illustri i meccanismi metabolici e molecolari che spiegano i benefici della Dieta Mediterranea e dei

suoi componenti. Esistono diversi fattori interrelati e sovrapposti che potrebbero svolgere un ruolo importante nel mediare gli effetti positivi di questa dieta sulla salute e sulla longevità<sup>†</sup>. Tra questi, sono stati identificati almeno cinque meccanismi principali che potrebbero spiegare come la Dieta Mediterranea tradizionale favorisca la salute a lungo termine: (a) effetto ipolipemizzante, (b) protezione contro lo stress ossidativo, l'infiammazione e l'aggregazione piastrinica, (c) modifica degli ormoni e dei fattori di crescita coinvolti nella patogenesi del cancro, (d) inibizione delle vie di rilevamento dei nutrienti tramite restrizione specifica degli amminoacidi, e (e) produzione di metaboliti mediata dal microbiota intestinale che influisce sulla salute metabolica (doi: 10.1093/gerona/glx227).

Questo approccio è di fondamentale importanza, poiché sempre più è necessario spostarsi da un modello generalista a uno che tenga conto delle specificità individuali, basandosi sul profilo genetico, epigenetico, metabolico e molecolare di ciascun individuo. Questo approccio personalizzato, che prende in considerazione i meccanismi biologici e le risposte individuali agli interventi dietetici, potrebbe permettere di massimizzare i benefici della Dieta Mediterranea, rendendo le sue applicazioni più efficaci nella prevenzione e nel trattamento delle malattie.

**R: Si ringrazia il prof. Fontana per questa importante considerazione. La discussione dei meccanismi fisiopatologici è di estrema importanza: abbiamo deciso, dunque, di aggiungere un paragrafo dedicato a questo importante aspetto nel testo che riassume i punti indicati dal Reviewer.**

2. A mio parere, nelle conclusioni sarebbe importante enfatizzare che la Dieta Mediterranea rappresenta solo uno degli strumenti fondamentali per promuovere la salute e prevenire, o rallentare, l'insorgenza di numerose condizioni patologiche che condividono un substrato metabolico comune. Tuttavia, è essenziale riconoscere che un approccio integrato e multidimensionale alla salute è cruciale per ottenere risultati ottimali. Oltre a una corretta alimentazione, altre pratiche come diverse forme di esercizio fisico regolare, la gestione dello stress, il benessere psicologico ed emozionale, un sonno adeguato e il mantenimento di stili di vita salutari (es. non fumare, eliminare o limitare il consumo di alcol o altre sostanze nocive) giocano un ruolo altrettanto importante. Questi interventi, se adottati in maniera sinergica, possono migliorare in modo significativo la salute generale e prevenire malattie croniche, creando un equilibrio che sostiene il benessere fisico, mentale e sociale. La sinergia tra dieta e altri fattori di stile di vita consente di attuare una vera e propria medicina preventiva globale, che affronta le sfide legate alla salute in modo olistico, migliorando la qualità della vita e aumentando la longevità.

**R: Siamo totalmente d'accordo con il prof. Fontana riguardo a questo importantissimo punto. Infatti, il vino non è menzionato all'interno della definizione di DM.**

3. Mi trovo pienamente d'accordo con la presa di posizione degli esperti riguardo l'esclusione del consumo di vino rosso dalle raccomandazioni della Dieta

Mediterranea. L'etanolo, che è presente nel vino e in altre bevande alcoliche, è una sostanza classificata come cancerogena di tipo 1 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, il che significa che non esistono dosi sicure di alcol in relazione al rischio di cancro. La sua natura teratogena e il potenziale di danneggiare il DNA anche a dosi minime sono evidenze scientifiche consolidate negli ultimi anni. Inoltre, gli studi che hanno cercato di dimostrare un effetto protettivo dell'alcol sul cuore sono sempre più sotto esame e un numero crescente di ricerche scientifiche mette in discussione questa teoria (<https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/WHF-Policy-Brief-Alcohol.pdf>). I rischi associati al consumo di alcol, come quelli relativi alle patologie neoplastiche, neurologiche e cardiovascolari, sono stati ben documentati. In particolare, le evidenze sugli effetti negativi dell'alcol anche a distanza di anni dalla sua interruzione, come riportato da Li (2024), sono importanti per riconsiderare la visione tradizionale di un consumo moderato come elemento positivo per la salute. L'esclusione dell'alcol nelle raccomandazioni della Dieta Mediterranea appare quindi una scelta ponderata e coerente con i principi di salute pubblica, specialmente considerando l'elevato consumo di alcol, in particolare tra le fasce più giovani della popolazione. Inoltre, questa scelta ha il merito di essere culturalmente inclusiva, adattandosi alle diverse realtà mediterranee e alle comunità in cui la Dieta Mediterranea viene promossa, evitando di favorire comportamenti dannosi legati al consumo di alcol.

**R: Ringraziamo il prof. Fontana per questo commento che è stato affrontato all'interno delle Linee Guida, integrando le references che ha suggerito.**

## CONCLUSIONE

La Linea Guida Nazionale sulla Dieta Mediterranea rispetta tutti i requisiti necessari con valutazioni eccellenti nelle diverse dimensioni analizzate. Pertanto, può essere considerata un documento affidabile.

Sydney, 14/2/2025

**Luigi Fontana**



**PROFESSOR LUIGI FONTANA, MD, PhD, FRACP**

Professor of Medicine & Leonard Ullman Chair in Translational Metabolic Health  
Scientific Director, Charles Perkins Centre Royal Prince Alfred Clinic  
Director, Healthy Longevity Research and Clinical Program  
Charles Perkins Centre | Faculty of Medicine and Health



THE UNIVERSITY OF  
**SYDNEY**

Clinical Academic, Department of Endocrinology,  
Royal Prince Alfred Hospital, Sydney

E: [luigi.fontana@sydney.edu.au](mailto:luigi.fontana@sydney.edu.au)

Professore Alessandro Laviano

Gentile dottoressa,

le allego qui di seguito i miei commenti alle linee guida.

The authors of this huge work should be commended for their commitment to review hundreds of papers and derive relevant recommendations. The methodology used is according to the higher standards, yet this reviewer would like to raise a number of issues, which the authors may consider to include in the final draft.

1. Most of the evidence on which these guidelines are based have been obtained by nutritional epidemiology. Since it is now well demonstrated that nutritional epidemiology is a very weak approach to assess dietary habits (see Bajunaid et al. Nat Food 2025), it is suggested that the introduction includes a statement to inform readers that the results could be biased by food recall and therefore the relevance of those recommendations with weak strength should be cautiously considered.

**R: Good point. A comment about this important aspect is now added in the Introduction section, Methodology part, as suggested.**

2. A few recommendations state "MD should not be recommended vs hypolipidic diet in order to only reduce ...". Wouldn't be easier to understand if the authors state "MD is not superior to hypolipidic diet to reduce ..."

**R: We sincerely thank the Reviewer for this comment. However, the recommendations are given following the GRADE and the ADOPT systems.**

3. This reviewer read with interest the paragraph "Cos'è la dieta mediterranea e da dove viene?". This reviewer hoped to read a clear definition of MD, or find a figure explaining which are the cornerstones of MD. Unfortunately, the authors fail to provide any information not even a figure. This may confuse the readers who may believe that MD is based on pasta with tomato sauce every day.

**R: We sincerely thank the Reviewer for this comment. We are, indeed, preparing graphical material for the stakeholders and general population, including a graphical representation of MD.**

Institut für Biomedizin des Alterns • Kobergerstr. 60 • 90408 Nürnberg

**Direktor**  
**Institut für Biomedizin des Alterns**  
**Lehrstuhl für Innere Medizin - Geriatrie**

**Prof. Dr. med. Cornel Sieber**

CMO  
Klinischer Bereich A  
**KSW** Kantonsspital  
Winterthur

Assistenz: Ulrike Freiheit  
Kobergerstr. 60, 90408 Nürnberg  
Telefon +49 911 5302-96150  
ulrike.freiheit@fau.de  
www.iba.med.fau.de

Nürnberg, den 16.02.2025

## **Guideline „Mediterranean Diet“ (La Dieta Mediterranea)**

under the promotion of the Fondazione Dieta Mediterranea (FDM), Società Italiana per la prevenzione cardiovascolare (SIRPEC), Società Italiana Nutrizione artificiale e metabolismo (SINPE) and with the support of the Istituto Superiore di Sanità (ISS)

Mediterranean diet (MD) as a term was first coined in 1948. Over the years, the concept of MD has become a standard not only in the field of epidemiology and science, but also by its widespread use for a way of living with respect to food components and cooking, and as an entire concept how we live together where specific food components of nutrition play a central part of how human beings interact. The importance of MD has been highlighted by the UNESCO already in 2010, when MD was elected as a “patrimonio culturale immateriale dell’umanità”. MD is a very important axe of health prevention during the whole life-span including the concept of successful aging and has reached over the years a broad acceptance not only by professionals, but also by lay people. Recommendations inasmuch MD has beneficial effects for specific aspects of health comprise both physical and psychological, yet even social domains.

The concept of MD as an over-arching term is a great success in itself, but therefore also creates the need to approach MD from a scientifically well-founded basis, strictly analyzing existing data. This was and is the goal of the national guideline presented here.



Under the lead of FDM, SIRPEC and SINCPE, around 25 professional societies and institutions comprised the group of those, who put this outreaching guideline together. 23 expert panels and the impressive number of around 70 evidence-review teams analyzed, stratified and synthesized existing material regarding the important topic of MD. This group of professionals of different scientific fields relevant for MD have done a great effort for what has become a very comprehensive “filtrate” of existing data.

When analyzing the guideline regarding MD delineated here, the external reviewer preferentially concentrated on the following aspects: a) strategy of research on existing published data, b) synthesis of existing data, c) analysis of the existing evidence and finally, d) development of evidence-based recommendations.

The approach how to analyze the existing published data is very well chosen, including the important scientific data bases at stake as well as the mesh terms to guarantee a sufficient spread of “icons” in order not to forget or even exclude important scientific material. The group oriented its approach according to the “manuale metodologico del Sistema Nazionale della Linee Guida” (SNLG) dell’ISS. The methodology of this national guideline is absolutely “state-of-the-art” and it clearly demonstrates, that many experts of this guideline have an extensive experience in planning, performing, analyzing and then writing guidelines in the bio-medical field.

Following the high-end acquisition of existing published material for MD, data analysis in an impressive coherent way have then given the authors the basis to develop evidence-based recommendations, finally coming up with 81 written recommendations (well summarized at the beginning of the whole guideline, in itself comprising more than 600 pages). Of those, 10 could be based on strong evidence, the others with – even positive (“debole”) – less existing evidence. This shows in part the difficulty in data acquisition for such a broad-spectrum topic such as MD, but also strengthens the demand of additional future research in this field.

The guideline is clearly structured, the different fields of interested, where MD can have an impact separated from one another. It therefore helps the reader to rapidly find the chapter linking MD with a specific organ system. In more detail, each of the specific field of interest is presented in the same and stringent matter: Literature research, synthesis of included studies in the analysis (clearly depicted in tables), qualitative synthesis, and finally recommendations both for clinic and research. In addition, specific topics where MD has an effect were separated from a primary and then also secondary/tertiary preventive and/or therapeutic aspect. Fields of analysis were: MD on mortality per se, for cardio-vascular, oncological, neurological (including dementia), metabolic, musculo-skeletal, auto-immune diseases as well as in frailty and during pregnancy. Finally, economical considerations and impacts of MD have been detailed.

One may wonder why the role of wine consumption is not part of this guideline. Even wine – especially red wine – is an element of the MD and over the years a vast literature has evolved stating a beneficial role (from basic sciences to epidemiological data and also including its role as a social component in southern European countries), it is wise not to include it in this national guideline on MD. The reason to say so is that even wine has well documented anti-oxidant properties, the burden of alcohol abuse in society is from such a high importance, that it should not be part of a national guideline with the aim to have a wide-spread impact upon the whole population as such, including also children, adolescents and even older adults.

In summary, this indeed important Italian national guideline on the role of Mediterranean Diet is very well planned, performed, analyzed and written. It will for sure be of great importance on a broad scale for many institutions and for the health system in Italy per se. The impact of this timely and excellent guideline – both for clinical practice and research - will hopefully in addition has an outreach beyond Italy. Saying so, an English version – at least as an excerpt – would for sure find a great interest even on an international scale.

With this conclusion I remain with kind regards,

Yours

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'ch'.

Cornel Sieber, MD and PhD