

Raccomandazioni nutrizionali basate sull'evidenza per la terapia e la prevenzione del diabete mellito

JI Mann (coordinator), Dunedin, New Zeland; I De Leeuw, Antwerp, Belgium; K Hermansen, Aarhus, Denmark; B Karamanos, Athens, Greece; B Karlstrom, Uppsala, Sweden; N Katsilambros, Athens, Greece; G Riccardi, Naples, Italy; AA Rivellese, Naples, Italy; S Rizkalla, Paris, France; G Slama, Paris, France; M Toeller, Dusseldorf, Germany; M Uusitupa, Kuopio, Finland; Vessby, Uppsala, Sweden, on behalf of the **Diabetes Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)**

Traduzione a cura di R. Giacco (Istituto di Scienze dell'Alimentazione, CNR - Avellino) e M. Parillo (A.O. R.N. San Sebastiano - Caserta)

PRESENTAZIONE

Nel numero di dicembre 2004 del giornale Nutrition Metabolism and Cardiovascular Disease sono state pubblicate le nuove raccomandazioni per la terapia nutrizionale e per la prevenzione del diabete mellito, formulate dal gruppo di studio “Diabete e Nutrizione” della Associazione Europea per lo Studio del Diabete.

Queste raccomandazioni non si discostano molto da quelle precedentemente formulate dallo stesso gruppo, ma hanno delle caratteristiche nuove, abbastanza importanti.

Prima di tutto, esse sono rigidamente basate sull'evidenza scientifica, che viene discussa in dettaglio, e, in base alla forza di tale evidenza, anche le raccomandazioni vengono distinte in raccomandazioni di grado diverso (A, B , C).

Per la prima volta, sulla base dei risultati degli ultimi studi di intervento che stabiliscono l'importanza del cambiamento dello stile di vita nella prevenzione del diabete, esse contengono un capitolo specifico dedicato proprio alla prevenzione del diabete.

Confermando quanto già indicato nelle precedenti raccomandazioni, per quanto riguarda la quantità totale dei grassi e dei carboidrati della dieta, viene raccomandato un range abbastanza ampio, che fa sì che queste raccomandazioni possano essere utilizzate in tutti i paesi europei e non, adattandole alle abitudini di vita e alle tradizioni gastronomiche delle diverse popolazioni.

Per queste diverse ragioni e, in particolare, per quest'ultima gli estensori italiani delle raccomandazioni (G.Riccardi, A.A.Rivellese) e i coordinatori dei gruppi di studio della SID “Diabete e Arteriosclerosi” e “Prevenzione del Diabete” hanno deciso di tradurle in italiano, così

come sta avvenendo in molti altri paesi europei, per far sì che esse possano essere adottate dalla comunità diabetologica italiana e realmente implementate. Inoltre, si è pensato di aggiungere una tabella riassuntiva con le principali raccomandazioni (Tabella 4).

A.A.Rivellese, G.Riccardi, M.Trovati (coordinatore del gruppo di studio “Diabete e Arteriosclerosi”), F.Giorgino (coordinatore del gruppo di studio “Prevenzione del Diabete”).

INTRODUZIONE

Il gruppo di studio “Diabete e Nutrizione” (DNSG) dell’Associazione Europea per lo Studio del Diabete (EASD) ha pubblicato una serie di aggiornamenti sulle raccomandazioni nutrizionali per la cura del paziente diabetico (1-3). Tali raccomandazioni si basano sulle evidenze scientifiche della letteratura e sull’esperienza clinica dei membri del gruppo. Recentemente è stato raccomandato di utilizzare una procedura più standardizzata per lo sviluppo di linee guida basate sull’evidenze scientifiche. Questo aggiornamento del 2004 è stato stilato utilizzando le procedure suggerite dalla Health Care Policy and Research e lo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (4). In breve, questa procedura si basa su una ricerca degli studi della letteratura attraverso l’uso di parole chiavi concordate e sulle banche dati più rilevanti (ad esempio Medline, Embase). Per ciascuna raccomandazione vengono assegnate agli studi sperimentali più rilevanti da 1 a 5 classi di evidenza (tabella 1) in base al tipo e alla qualità dello studio (indicate con numeri romani, nelle parentesi tonde, dopo ciascuna voce bibliografica). Un’ulteriore classe di evidenza (IV) è riservata alle indicazioni della commissione di esperti. Le raccomandazioni inoltre sono graduate in accordo alla forza delle evidenze scientifiche. Le raccomandazioni di Grado A sono basate su evidenze di classe Ia o Ib, quelle di Grado B su evidenze di classe IIa, IIb o III e il Grado C su quelle di classe IV. Teoricamente le Linee Guida basate sull’evidenza si riferiscono a studi clinici con endpoints fatali e non fatali. Là dove le informazioni relative a tali endpoints non sono disponibili, le raccomandazioni si basano su endpoints surrogati concordati quali quelli riportati nella tabella 2. I criteri utilizzati per la valutazione dei singoli studi sono riportati nella tabella 3. Questo documento, benché riconosca l’importanza dell’attività fisica regolare come componente essenziale delle modifiche dello stile di vita per una corretta terapia e prevenzione del diabete, non affronta tale tema in dettaglio. Esso, inoltre, non fornisce informazioni dettagliate sull’implementazione delle raccomandazioni nei diversi paesi europei e non formula raccomandazioni specifiche per pazienti diabetici in condizioni particolari (ad esempio gravidanza, condizioni cliniche critiche). Una recente review del gruppo Cochrane [5 (Ia)] ha concluso che mancano dati di buona qualità riguardo l’efficacia della terapia dietetica del diabete tipo 2. Comunque, questa review ha considerato solo i risultati di studi con durata superiore a sei mesi,

molti dei quali con un disegno di studio non perfettamente adeguato o in cui l'adesione alla dieta era scadente.

Il gruppo di studio "Diabete e Nutrizione" (DNSG) ritiene, invece, che molti studi di breve durata ma con un disegno appropriato siano particolarmente rilevanti per individuare la strategia nutrizionale più adeguata per migliorare il controllo glicemico e ridurre il rischio di complicanze (tabella 2).

Inoltre, le precedenti raccomandazioni nutrizionali hanno affrontato solo superficialmente la problematica relativa alla prevenzione del diabete. Invece, i risultati di numerosi e recenti studi clinici randomizzati, hanno fornito una valida base scientifica per le raccomandazioni nutrizionali sulle modifiche dello stile vita necessarie per la prevenzione del diabete (6,7).

Bilancio Energetico e Peso Corporeo

Raccomandazioni

- Nei soggetti in sovrappeso ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$), l'apporto calorico deve essere ridotto e il dispendio energetico incrementato al fine di portare l'IMC nei limiti raccomandati. *Grado A*
- E' importante prevenire il recupero del peso corporeo perduto. *Grado A*. I soggetti in sovrappeso o obesi che non sono in grado di dimagrire devono essere incoraggiati a prendere misure per evitare un ulteriore incremento ponderale. *Grado C*
- In generale nei soggetti adulti con un IMC nei limiti della norma ($18.5-25 \text{ kg/m}^2$) non è necessario specificare l'apporto calorico. *Grado C*
- L'introito calorico totale deve tener conto del livello di attività fisica dell'individuo. *Grado C*
- La riduzione del consumo di alimenti ad alta densità energetica, in particolare di quelli ricchi in grassi saturi e zuccheri semplici, permette di perdere peso senza dover precisare la quota calorica. *Grado C*
- Se queste misure non permettono di raggiungere il calo ponderale desiderato, bisogna fornire consigli più precisi sul deficit energetico necessario per ridurre il peso corporeo in modo appropriato. *Grado C*

Commento

L'American Cancer Association Study [8 (III)] ha riportato un drammatico incremento della mortalità nei pazienti diabetici quando l'indice di massa corporea (IMC) supera 25 kg/m^2 . I risultati del Nurses Health Study hanno suggerito un graduale incremento del rischio all'aumentare dell'IMC al di sopra di 22 kg/m^2 , tale incremento è notevolmente maggiore nei

pazienti diabetici [9 (III)]. Pertanto, sembra ragionevole considerare che il range più appropriato di IMC nella popolazione diabetica sia lo stesso di quello raccomandato per gli individui non affetti da diabete ($18.5-25 \text{ kg/m}^2$) [10-12 (Ia)]. Negli individui in sovrappeso la sensibilità insulinica è ridotta e vi è un deterioramento globale del controllo del diabete [14,15 (Ib)]. Un calo ponderale modesto, anche al di sotto del 10% del peso corporeo, migliora la sensibilità insulinica e la tolleranza glucidica e riduce i livelli dei lipidi plasmatici e la pressione arteriosa. La ridotta aspettativa di vita dei pazienti diabetici in sovrappeso migliora quando essi perdono peso e può anche normalizzarsi senza che i pazienti raggiungano un IMC minore di 25 kg/m^2 [16,17 (IIb)]. Il mantenimento del calo ponderale raggiunto rappresenta un importante obiettivo della terapia (18,19). I pazienti diabetici hanno una maggiore quantità di grasso viscerale ed un aumentato rischio di malattie correlate all'insulino-resistenza, alla dislipidemia e all'ipertensione arteriosa (20). Il calo ponderale è più efficace nel ridurre i fattori di rischio cardiovascolare negli individui che hanno un rapporto vita/fianchi alto o una circonferenza vita elevata (21). La prevenzione e il trattamento dell'obesità rappresentano quindi il più importante problema di salute pubblica in tutto il mondo [22,23 (IV)]. Anche i pazienti affetti da diabete tipo 1, in sovrappeso, possono diventare insulino-resistenti e il calo ponderale riduce il fabbisogno d'insulina e migliora il controllo glicemico (24, 25).

Proteine

Raccomandazioni

- Nei pazienti che non presentano segni di nefropatia il consumo di proteine deve fornire il 10-20% dell'energia totale giornaliera. *Grado B*
- Nei pazienti affetti da diabete tipo 1 e evidenza documentata di nefropatia, il consumo proteico deve essere al limite inferiore del range raccomandato (0.8 g/kg di peso corporeo ideale/die) *Grado A*
- Nei pazienti con diabete tipo 1 e nefropatia incipiente (microalbuminuria) e in quelli con diabete tipo 2 e nefropatia incipiente o conclamata, non vi è un' evidenza scientifica sufficiente per raccomandare una rigorosa restrizione proteica. *Grado C*
- Non vi sono evidenze scientifiche sufficienti per dare raccomandazioni sul tipo di proteine da preferire. *Grado C*

Commento

Il consumo di proteine nella maggior parte dei paesi occidentali è compreso tra il 10 e il 20% dell'energia totale giornaliera. Nei pazienti affetti da diabete, tipo 1 e 2, la percentuale di energia

totale giornaliera derivante dalle proteine è del 15-20%, quota che corrisponde ad un consumo di circa 1.3-2.0 g/kg di peso corporeo. Tale consumo eccede il fabbisogno ed è superiore a quello della popolazione non diabetica della stessa età (26-29). In quattro studi trasversali non è stata dimostrata alcuna associazione tra apporto di proteine abitualmente consumate e presenza di microalbuminuria nei pazienti diabetici tipo 1 [30-33 (III)]. Comunque, nei pazienti diabetici tipo 1 con un consumo proteico superiore al 20% dell'energia totale, l'escrezione di albumina aumenta all'aumentare del consumo di proteine, specialmente in presenza di ipertensione arteriosa e di un controllo glicemico scadente [34 (III)]. L'iperfiltrazione glomerulare è presente in molti pazienti diabetici tipo 1 alla diagnosi ma se questa rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo di nefropatia non è stato stabilito. Inoltre negli studi osservazionali non è stata trovata nessuna correlazione tra apporto proteico e filtrato glomerulare (35, 36). Poche informazioni sono disponibili per i pazienti diabetici tipo 2. In questi pazienti in due studi trasversali non è stata evidenziata alcuna associazione tra apporto proteico e microalbuminuria o proteinuria positiva all'Albustix [37, 38 (III)].

Nei pazienti diabetici tipo 1 con documentata nefropatia diversi studi controllati e randomizzati hanno confermato il potenziale beneficio della restrizione proteica. Una meta-analisi di cinque studi randomizzati e controllati condotti in pazienti diabetici tipo 1 con oltre tre anni di durata della malattia, ha mostrato che la dieta a basso contenuto proteico rallenta significativamente lo sviluppo di albuminuria e la riduzione del filtrato glomerulare [39 (Ia)]. Quattro dei 5 studi controllati e randomizzati, ciascuno comprendente da 15 a 30 pazienti diabetici tipo 1 con nefropatia diabetica e un follow-up da 3 settimane a 3 anni, hanno documentato una riduzione significativa sia dell'albuminuria che della velocità del decremento del filtrato glomerulare (40-43). Il più recente studio randomizzato condotto su 82 soggetti, il più lungo per durata (4 anni), ha dimostrato che nei pazienti diabetici tipo 1 la dieta povera in proteine (obiettivo: 0.6 g/kg/die di proteine; consumo raggiunto= 0.89 g/kg/die) rispetto a quella abituale (contenuto in proteine 1.2 g/kg/die) influenza fortemente e positivamente l'esito della nefropatia (il rischio relativo per insufficienza renale o mortalità, dopo aggiustamento per i fattori di rischio cardiovascolare è di 0.23) [44 (Ib)]. Per questo motivo ai pazienti diabetici tipo 1 con nefropatia diabetica è raccomandata una restrizione della quota proteica. Comunque, i pazienti diabetici, specialmente quando hanno un controllo glicemico scadente o sono in terapia emodialitica, presentano un aumento del turnover proteico per cui il fabbisogno di proteine può essere superiore a quello raccomandato (RDA) (45-48). Pertanto, l'apporto proteico non dovrebbe essere inferiore a 0.6 g/kg di peso ideale/die per evitare problemi di malnutrizione. I risultati degli studi che hanno valutato l'effetto della restrizione proteica nei pazienti diabetici tipo 1 con nefropatia incipiente (microalbuminuria) sono inconsistenti. Un piccolo

ma significativo decremento dell'escrezione urinaria di albumina (5-7 microgrammi/min) è stato osservato con la dieta ridotta in proteine in due studi mentre nessuna relazione è stata trovata in un altro studio (49-51). Negli studi clinici randomizzati della durata di poche settimane, diete povere in proteine riducono il filtrato glomerulare nei pazienti con iperfiltrazione ma non influenzano la microalbuminuria (52, 53). In due studi clinici randomizzati condotti in pazienti diabetici tipo 2 con microalbuminuria, proteinuria o nefropatia manifesta, la restrizione proteica non influenza l'albuminuria o il filtrato glomerulare (54, 55), mentre in uno studio cross-over, randomizzato, condotto su 12 pazienti diabetici tipo 2 si è osservata una riduzione della microalbuminuria ed una riduzione del filtrato glomerulare (56). Gli studi randomizzati e controllati menzionati, sebbene ben pianificati e condotti, per la loro breve durata e l'utilizzo di endpoints surrogati (albuminuria, iperfiltrazione) piuttosto che di endpoints quali insufficienza renale terminale o mortalità, non possono supportare valide raccomandazioni.

Molti studi hanno esaminato anche l'effetto della qualità delle proteine e della loro origine sulla funzione renale. Nei pazienti diabetici tipo 1, la dieta ricca in proteine vegetali riduce il filtrato glomerulare in uno studio (57) e l'albuminuria in un altro (58). Comunque in uno studio controllato e randomizzato condotto su pazienti diabetici tipo 2 con microalbuminuria, 6 settimane di dieta ricca in proteine vegetali non ha determinato alcun effetto sull'escrezione urinaria di albumina rispetto a quella ricca in proteine animali (59). Nei pazienti diabetici tipo 1 la sostituzione di metà dell'apporto di proteine con quelle di soia ha ridotto l'escrezione urinaria di albumina in uno studio (60) ma non in un altro (61). In uno studio caso-controllo condotto su pazienti diabetici tipo 1, l'elevato consumo di proteine del pesce si è dimostrato associato ad un ridotto rischio di microalbuminuria (62). In studi randomizzati e controllati, cross-over, la sostituzione di carne rossa con quella di pollo per 4 settimane ha ridotto il filtrato glomerulare della stessa entità della dieta a basso contenuto proteico in pazienti diabetici tipo 1 con iperfiltrazione e, in aggiunta, ha ridotto l'albuminuria in pazienti con microalbuminuria (63, 64). Comunque la breve durata e l'assenza di endpoints clinici di questi studi, non permettono, allo stato attuale, di fornire raccomandazioni riguardo la qualità delle proteine della dieta.

Grassi

Raccomandazioni

- Gli acidi grassi saturi e gli acidi grassi insaturi *trans* devono fornire meno del 10% dell'energia totale giornaliera. Un più basso consumo (<8%) è raccomandato se i livelli di colesterolo-LDL sono elevati. *Grado A*

- Gli oli ricchi in acidi grassi monoinsaturi (MUFA) sono un'utile fonte di grassi e, a seconda delle preferenze possono fornire dal 10 al 20% dell'energia totale nell'ambito di un consumo totale di grassi che non ecceda il 35% delle calorie. *Grado B*
- Gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) non devono superare il 10% dell'energia totale. *Grado C*
- Il consumo totale di grassi non deve superare il 35% delle calorie totali giornaliere. *Grado C*
- Per gli individui in sovrappeso, un consumo totale di grassi <30% delle calorie giornaliere può facilitare il calo ponderale. *Grado C*
- Il consumo di 2 - 3 porzioni di pesce la settimana (preferibilmente pesci ricchi in grassi) e di acidi grassi n-3 di origine vegetale (ad esempio olio di ravizzone, olio di soia, noci e alcuni vegetali a foglie verdi) aiuterà a raggiungere un adeguato consumo di acidi grassi n-3. *Grado B*
- L'apporto di colesterolo non deve superare i 300 mg/die e deve essere ulteriormente ridotto in presenza di alte concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL. *Grado A*

Commento

Le raccomandazioni riguardanti il consumo di grassi nei pazienti diabetici sono prevalentemente basate su studi d'intervento dietetico e studi epidemiologici condotti in soggetti non diabetici. Non sono disponibili studi d'intervento dietetico controllati condotti in pazienti diabetici che abbiano un potere sufficiente a dimostrare gli effetti dei grassi alimentari su endpoints cardiovascolari e sono anche scarsi i dati degli studi epidemiologici sulla relazione tra grassi della dieta e malattia o mortalità nei pazienti diabetici. Esistono numerosi studi che confrontano diete ad alto contenuto in grassi (principalmente ricche in acidi grassi monoinsaturi) con diete ricche in carboidrati ed un certo numero di studi controllati che hanno valutato l'effetto dei diversi tipi di grassi in individui affetti da diabete mellito. Questi studi, che hanno confrontato gli effetti di diete a diverso contenuto in grassi sui fattori di rischio cardiovascolare o su endpoints surrogati (ad esempio sulle concentrazioni dei lipidi o delle lipoproteine plasmatiche, adiposità, glicemia, insulino-sensibilità) integrano i risultati degli studi effettuati in individui non diabetici.

Nella formulazione delle raccomandazioni nutrizionali per i pazienti diabetici sembra appropriato, quindi, basarsi sugli studi condotti in individui "sani" non diabetici poichè la demarcazione tra soggetti sani obesi e/o con alcune anomalie della sindrome metabolica e diabete tipo 2 è basata unicamente sulla scelta arbitraria del valore soglia della glicemia. Tutte le evidenze indicano che il diabete si sviluppa nel corso di anni o di decenni con il graduale peggioramento dell'insulino-sensibilità e lo sviluppo delle altre anomalie metaboliche associate. Il rischio di complicanze cardiovascolari è alto prima ancora della diagnosi di diabete e gli stessi fattori di rischio sono

presenti sia prima che dopo la diagnosi, sebbene l'importanza di questi sia ancora più rilevante nei pazienti diabetici. I dati disponibili suggeriscono che le stesse modifiche dietetiche in grado di ridurre il rischio cardiovascolare nella popolazione non diabetica sono ancora più efficaci in quella diabetica poiché in questi pazienti i fattori di rischio si associano ad un rischio cardiovascolare ancora più elevato. Sebbene la patogenesi del diabete tipo 1 sia diversa da quella del tipo 2, la maggior parte dei fattori di rischio cardiovascolare operanti nei soggetti sani e nei pazienti diabetici tipo 2, sono rilevanti anche nei pazienti diabetici tipo 1. Pertanto, le raccomandazioni sono sostanzialmente simili nei pazienti diabetici tipo 1 e tipo 2.

La principale raccomandazione riguarda l'apporto totale dei grassi che non dovrebbe superare il 35% dell'energia totale giornaliera per evitare il rischio di aumento del peso corporeo [65 (Ia)]. Inoltre, un alto consumo di grassi peggiora l'insulino-sensibilità indipendentemente dalla qualità come riportato da uno studio condotto in soggetti sani [66 (Ib)]. Per la maggior parte degli individui un range piuttosto variabile può essere accettato a seconda delle preferenze e delle caratteristiche individuali. Per coloro che sono in sovrappeso un consumo di grassi inferiore al 30% dell'energia totale può, invece, facilitare la perdita di peso [3 (IV)].

Acidi grassi saturi

Nella popolazione non diabetica [67-69 (Ia)] diverse meta-analisi di studi controllati hanno fornito una evidenza convincente che la sostituzione di una parte degli acidi grassi saturi della dieta con quelli insaturi (ad eccezione degli acidi grassi *trans* – **vedi successivamente**) o con i carboidrati riduce le concentrazioni del colesterolo LDL. Anche nei pochi studi controllati effettuati in pazienti diabetici [70 (Ib)] e con intolleranza ai carboidrati [71 (Ib)] la sostituzione di una parte degli acidi grassi saturi della dieta con quelli insaturi riduce il colesterolo LDL. Recentemente, 3 studi controllati con diete isoenergetiche, condotti in individui sani [72, 66 (Ib)] e obesi (alcuni dei quali anche diabetici) [73 (Ib)] hanno mostrato che la sostituzione degli acidi grassi saturi della dieta con quelli insaturi migliora l'insulino-sensibilità. Sebbene gli effetti metabolici dei diversi acidi grassi saturi nei pazienti diabetici siano poco conosciuti, è stato chiaramente dimostrato che l'acido stearico, contrariamente agli altri acidi grassi saturi (laurico, miristico e palmitico), non incrementa la colesterolemia (74). Inoltre, nei pazienti diabetici così come nei soggetti non diabetici gli acidi miristico e palmitico incrementano maggiormente i livelli plasmatici di colesterolo totale e delle LDL rispetto all'acido laurico (75).

Gli acidi grassi saturi rispetto a quelli monoinsaturi possono anche peggiorare la lipemia postprandiale sia nei soggetti normali (76) che nei pazienti diabetici [77 (Ib)]. Gli acidi grassi saturi e quelli *trans* incrementano l'insulinemia postprandiale nei pazienti diabetici tipo 2 obesi [78 (Ib)].

In due studi prospettici condotti in pazienti diabetici [79, 80 (III)], la proporzione di acidi grassi saturi della dieta (o il rapporto P/S) era significativamente associata all'incidenza di nuovi eventi coronarici. Alcuni studi prospettici [81-83 (III)] indicano che un'alta proporzione di acidi grassi saturi negli esteri dei lipidi plasmatici, indice di un elevato consumo di grassi saturi con la dieta, è correlata ad un aumentato rischio di sviluppo di diabete tipo 2. Negli studi osservazionali [84-89 (III)], comunque, non è stata osservata una chiara associazione tra consumo di grassi saturi e sviluppo di diabete dopo aggiustamento per IMC.

Acidi grassi insaturi *trans*

Una meta-analisi [90 (Ia)] e studi d'intervento dietetico controllati in individui non diabetici dimostrano che gli acidi grassi *trans* della dieta hanno effetti negativi sulle concentrazioni plasmatiche del colesterolo LDL, HDL, Lp(a) e sulla grandezza delle LDL. Essi inducono un incremento dell'insulinemia postprandiale nei pazienti diabetici tipo 2 obesi [78 (Ib)]. Alcuni studi osservazionali suggeriscono che un alto consumo di acidi grassi *trans* può aumentare il rischio di sviluppo di diabete tipo 2 [87 (III)]. Comunque, negli studi osservazionali il contenuto degli acidi grassi *trans* della dieta non è ben caratterizzato.

Acidi grassi monoinsaturi

La sostituzione di parte degli acidi grassi saturi con quelli monoinsaturi ha effetti benefici sulle concentrazioni plasmatiche dei lipidi, delle lipoproteine e sulla loro composizione [67-69 (Ia)] e anche sulla insulino-sensibilità nei pazienti con ridotta tolleranza glucidica (71) o in individui sani quando il consumo totale dei grassi non è troppo elevato [66 (Ib)]. Vi sono anche studi controllati che indicano che la sostituzione di parte dei carboidrati della dieta, soprattutto se rappresentata da alimenti amidacei a basso contenuto in fibre e ad alto indice glicemico, con acidi grassi monoinsaturi (MUFA) ha effetti benefici sulle concentrazioni plasmatiche dei lipidi [91 (Ia)]. Questo può essere valido specie per i pazienti diabetici normopeso, in particolare se diabetici tipo 1. Non vi sono invece evidenze convincenti che il passaggio da una dieta ricca in carboidrati, a base di alimenti ricchi in fibre e a basso indice glicemico, ad una ricca in acidi grassi monoinsaturi possa migliorare il controllo glicemico nei pazienti diabetici (72, 76, 92-95). Piuttosto tale sostituzione potrebbe aumentare il rischio di un incremento del peso dovuto ad un aumento dell'apporto energetico. L'adesione ad una dieta povera in grassi, contenente alimenti ricchi in fibre e carboidrati a basso indice glicemico, può favorire il calo ponderale e migliorare il controllo metabolico nei pazienti diabetici tipo 1 (96), in quelli con la sindrome metabolica (97) e con ridotta tolleranza ai carboidrati (98). In alcuni studi d'intervento dietetico un elevato consumo di acidi grassi

monoinsaturi sembra associarsi a livelli di pressione arteriosa più bassi rispetto ad una dieta contenente una proporzione maggiore di acidi grassi polinsaturi (99) o di carboidrati (100). Poiché gli oli ricchi in acidi grassi monoinsaturi sono un' utile fonte di grassi, i MUFA possono rappresentare il 10- 20% dell'energia totale della dieta a seconda delle caratteristiche metaboliche dei pazienti e delle loro preferenze, purchè la quota totale di grassi non ecceda il 35% dell'apporto energetico.

Acidi grassi polinsaturi n-6

La sostituzione nella dieta di parte degli acidi grassi saturi con quelli polinsaturi ha effetti benefici sulle concentrazioni plasmatiche dei lipidi, delle lipoproteine e sulla loro composizione [67-69 (Ia)] e sull'insulino-sensibilità [73 (Ib)]. Gli effetti degli acidi grassi polinsaturi sul controllo glicemico e sui livelli plasmatici dei lipidi nei pazienti diabetici tipo 1 e 2 non sono sostanzialmente diversi da quelli degli acidi grassi monoinsaturi (101). Studi prospettici hanno mostrato che un'alta percentuale di grassi polinsaturi di origine vegetale (ricchi in acido linoleico) nella dieta [84, 85, 88 (III)], o un'alta percentuale di acido linoleico negli esteri dei lipidi plasmatici [81-83 (III)], indice di un alto consumo di questi grassi, si associa ad un ridotto rischio di sviluppo di diabete tipo 2. Un elevato rapporto P/S nella dieta è associato anche ad un più basso rischio di eventi cardiovascolari fatali nella popolazione diabetica [79, 80 (III)]. Comunque, il consumo di acido linoleico nella dieta del paziente diabetico non dovrebbe superare il 10% dell'energia totale a causa della possibilità dell'aumentato rischio dei processi di perossidazione lipidica. Mancano evidenze dirette per tale raccomandazione [3 (IV)] che viene data come consiglio pratico per ragione di sicurezza. Inoltre, consumi più alti non sono realistici considerando che il consumo di polinsaturi è piuttosto basso nella maggior parte dei paesi europei (102).

Acidi grassi n-3

Studi osservazionali supportano la raccomandazione che il consumo di pesce e di acidi grassi n-3 di origine vegetale (acido α -linolenico) possa ridurre il rischio di morte per eventi cardiaci e per ictus [103, 104 (III)]. La supplementazione di acidi grassi n-3 nei pazienti diabetici riduce i livelli plasmatici di trigliceridi ma può causare un contemporaneo, modesto aumento delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL [105 (Ia)]. E' stato suggerito che la supplementazione di acidi grassi n-3 a lunga catena possa anche incrementare la glicemia ma una recente meta-analisi [106, 107 (Ia)] indica che questo effetto è trascurabile. Non ci sono studi controllati, pubblicati, che dimostrano che la supplementazione di acidi grassi n-3 migliori l'insulino-sensibilità nell'uomo. Donne con diabete e un elevato consumo di pesce hanno una più bassa incidenza di malattia coronarica e una ridotta

mortalità rispetto a donne che hanno un più basso consumo [108 (III)]. Sebbene l' evidenza attuale supporti le raccomandazioni relative al consumo di pesce e di acidi grassi n-3 di origine vegetale, non vi è al momento un accordo sull'uso di supplementazioni contenenti acidi grassi n-3 nel paziente diabetico (vedi sezione sulle supplementazioni). Inoltre, i dati per fornire una precisa raccomandazione relativamente al rapporto ottimale di acidi grassi n-3/n-6 sono insufficienti. Comunque, in linea con le attuali raccomandazioni per la popolazione generale, un aumento del consumo di acidi grassi n-3 va incoraggiato.

Colesterolo alimentare

I dati riguardanti la popolazione non diabetica [109 (Ia)] ma anche quelli nei pazienti diabetici tipo 1 [110 (Ib), 111 (III)] supportano la raccomandazione di limitare il consumo di colesterolo alimentare visto che la colesterolemia aumenta all'aumentare del colesterolo della dieta. In uno studio prospettico condotto su donne affette da diabete l'alto consumo di colesterolo si associava ad un aumentato rischio di malattia cardiovascolare [80 (III)]. Nell'EURODIAB Complications Study l'aumentato consumo di grassi totali, di grassi saturi e colesterolo era significativamente associato ad una maggiore prevalenza di malattia cardiovascolare. Tuttavia, queste associazioni non erano più significative dopo aggiustamento per il consumo di fibre per le quali è stata dimostrata un'associazione indipendente con i livelli di colesterolemia e con le malattie cardiovascolari [111 (III)].

Carboidrati

Raccomandazioni

- L'assunzione di carboidrati può variare tra il 45% e il 60% dell'energia totale. *Grado C*
- L'apporto più appropriato nell'ambito di questo intervallo, per i soggetti con diabete tipo 1 e 2, dipende dalle loro caratteristiche metaboliche. *Grado A*
- I vegetali, i legumi, la frutta ed i cereali integrali dovrebbero far parte integrante della dieta dei pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2. Quando l'apporto dei carboidrati è al limite superiore delle raccomandazioni è particolarmente importante consigliare cibi ricchi in fibre e con basso indice glicemico (Vedi raccomandazioni su fibre, indice glicemico e micronutrienti). *Grado A*
- Non c'è alcuna giustificazione per raccomandare diete con un contenuto molto basso di carboidrati nei pazienti con diabete (vedi raccomandazioni sui grassi). *Grado B*
- La scelta della quantità, dell'origine e della distribuzione dei carboidrati durante la giornata dovrebbe essere fatta in modo da facilitare il raggiungimento e il mantenimento di un

controllo glicemico ottimale a lungo termine (livelli di HbA1c). Nei pazienti trattati con insulina o ipoglicemizzanti orali il numero di somministrazioni ed il dosaggio dei farmaci dovrebbero essere adeguati alla quantità e qualità dei carboidrati. *Grado C*

Commento

L'apporto raccomandato di carboidrati (CHO) (45-60% dell'energia totale) è legato ai limiti fissati per i grassi e le proteine (vedi raccomandazioni su proteine e grassi), [3, 28, 112-113 (IV)]. Una meta-analisi [91 (Ia)] ha confrontato l'effetto di diete ad alto contenuto in carboidrati (49-60% CHO, 20-32% grassi, 7-13% MUFA) con quello di diete ad alto contenuto in monoinsaturi e basso contenuto in carboidrati (36-40% CHO, 37-50% grassi, 22-33% MUFA) sui lipidi plasmatici e sul controllo glicemico in pazienti con diabete tipo 2. Molti degli studi con diete ad alto contenuto in carboidrati hanno utilizzato alimenti ricchi in amido piuttosto che ricchi in fibre e con basso indice glicemico. Nella meta-analisi sono stati considerati solo gli studi randomizzati e con disegno cross-over [100, 114-121 (Ib)] che hanno utilizzato diete isoenergetiche. La numerosità nei diversi studi era compresa tra 8-42 pazienti con diabete tipo 2 (pazienti ospedalizzati o ambulatoriali in terapia con sola dieta o con diversi ipoglicemizzanti orali o insulina). La lunghezza degli studi variava da 2 a 6 settimane. Rispetto ad una dieta ad alto contenuto in carboidrati, la dieta ricca in acidi grassi monoinsaturi e a basso contenuto in carboidrati riduceva del 19% la trigliceridemia [significativa in 5 studi, non significativa in 3 (117,120,121), nessuna variazione in 1 (100)], incrementava del 4% il colesterolo HDL [aumento in 5 studi, nessuna variazione in 4 (100, 118, 120, 121)], riduceva del 3% la colesterolemia [riduzione in 6 studi, nessuna variazione in 1 (121), aumento in 2 (115, 117)] e non modificava le concentrazioni plasmatiche del colesterolo LDL. La riduzione della glicemia a digiuno era di 4 mg/dl con la dieta ad alto contenuto in monoinsaturi ($p<0.05$) mentre non si osservava alcuna variazione dell'insulinemia a digiuno. Anche la glicemia preprandiale si riduceva significativamente (114) o non variava (116). Cinque studi hanno riportato una riduzione significativa della glicemia postprandiale con la dieta ricca in acidi grassi monoinsaturi e bassa in carboidrati, ma nessuno ha mostrato una riduzione significativa dell'HbA1c o della fruttosamina. Quindi, l'effetto a lungo termine sul controllo glicemico della dieta a moderato-alto contenuto in CHO (49-60%) e della dieta a basso-moderato contenuto in CHO (37-40%) è stato simile. Questa meta-analisi mostra che, in un ampio intervallo di assunzione di carboidrati, non ci sono differenze significative sul controllo metabolico nei pazienti diabetici tipo 2 [91 (Ia)]. Gli effetti negativi dell'alto consumo di CHO sulla trigliceridemia a digiuno e probabilmente sulla glicemia postprandiale, osservati in alcuni studi inclusi in questa meta-analisi, possono essere evitati se gli alimenti ricchi in carboidrati utilizzati sono anche ricchi in fibre e/o con basso indice glicemico

(122, e vedi sezioni su fibre ed indice glicemico). L'intervallo raccomandato per il consumo di carboidrati è valido anche per i pazienti con diabete tipo 1 [123 (Ib)], particolarmente quando frutta, vegetali e alimenti integrali fanno parte della dieta [124 (III)].

Alcuni pazienti con diabete tipo 2 possono mostrare un miglioramento dei lipidi plasmatici quando l'apporto dei carboidrati è al limite basso delle raccomandazioni [114, 115, 116, 118, 119, 121, (Ib)] cosicché per quei pazienti con livelli di trigliceridi persistentemente elevati può essere appropriato consigliare un'assunzione di carboidrati al limite basso del range raccomandato.

Questo può essere valido anche nei pazienti con diabete tipo 1 ed ipertrigliceridemia. [125 (Ib)].

Non ci sono evidenze a lungo termine sui possibili benefici di diete a basso o bassissimo contenuto in carboidrati. Queste diete sono, inoltre, particolarmente ricche in grassi e potrebbero portare ad aumento del peso corporeo e ad una riduzione della sensibilità insulinica [66 (Ib), 96 (III), 126 (III)]. Le diete a basso contenuto in CHO e ad alto contenuto in grassi non hanno dimostrato efficacia a lungo termine sulla perdita di peso [127, 128 (Ib)]. Visto l'alto contenuto in grassi saturi (14% dell'energia totale o più) nell'alimentazione dei pazienti diabetici nei paesi Europei [28, 111 (III), 112], queste diete, ricche in grassi, potrebbero indurre un aumento del colesterolo totale e delle LDL (vedi raccomandazioni sull'assunzione di grassi). Inoltre, non ci sono evidenze per raccomandare un consumo di proteine maggiore del 20% dell'energia totale al fine di ridurre l'apporto di carboidrati. Molti alimenti ricchi in proteine sono anche ricchi in saturi e, quindi, non sembra opportuno promuovere un modello alimentare caratterizzato da un elevato consumo di grassi nella popolazione diabetica dei paesi europei dove già il consumo di grassi totali e saturi è elevato [29, 96, 102, 129, 130 (III)].

Nei pazienti con diabete tipo 1 e 2, oltre ad assicurare un'assunzione ottimale di nutrienti, un apporto appropriato, in termini di quantità, origine e distribuzione, di alimenti contenenti carboidrati può facilitare la normalizzazione della glicemia e ottimizzare il controllo glicemico a lungo termine [124, 131-134 (III)]. La scelta della quantità e del tipo di carboidrati così come la distribuzione durante la giornata può basarsi sull'autocontrollo della glicemia. [3, 135, 136 (IV)]. I pazienti diabetici che necessitano di ipoglicemizzanti orali, dovrebbero conoscere i meccanismi d'azione dei farmaci e i tempi ottimali per l'assunzione di compresse, pasti e spuntini. I pazienti diabetici trattati con insulina dovrebbero conoscere la durata d'azione dell'insulina che usano per far combaciare la quantità e qualità dei carboidrati con la terapia insulinica [113 (IV), 137 (III), 138, 139 (IV)]. Per la maggior parte dei pazienti diabetici di tipo 1 e 2 in trattamento con insulina o ipoglicemizzanti orali è possibile aggiustare la terapia in relazione alla quantità e qualità dei carboidrati così da poter includere una grande varietà di alimenti ricchi in carboidrati nella loro dieta senza peggiorare il controllo glicemico [124 (III)]. L'effetto sulla sensibilità insulinica, sui lipidi plasmatici e

sull'apporto energetico deve essere tenuto presente quando si scelgono alimenti che contengono carboidrati. [96, 97,140,141 (III)]. Gli effetti delle fibre vegetali, dell'indice glicemico e del contenuto in zuccheri su questi importanti predittori di salute sono discussi più dettagliatamente nella sezione che segue. Comunque, è importante ribadire che il consumo abituale di vegetali, legumi, frutta e prodotti integrali dovrebbe far parte integrante della dieta dei pazienti con diabete tipo 1 e 2, poiché con questi alimenti si assicura un adeguato apporto di fibre e micronutrienti, non si favorisce l'aumento della trigliceridemia e si facilita la perdita di peso aumentando il senso di sazietà [142, 143 (III)]. Quindi, questi cibi dovrebbero essere consigliati specie ai pazienti in sovrappeso o obesi, a quelli con sindrome metabolica e a quelli che hanno una particolare preferenza per un elevato consumo di alimenti ricchi in carboidrati.

Fibre

Raccomandazioni

- I pazienti con diabete di tipo 1 e 2 dovrebbero essere incoraggiati a consumare alimenti naturalmente ricchi in fibre. *Grado A*
- L'apporto di fibre dovrebbe essere idealmente di 40 g al dì (o 20 g/1000 kcal/giorno) o più, e circa la metà dovrebbe essere del tipo idrosolubile. Effetti benefici possono essere ottenuti anche con quantità più basse, che, per alcuni, sono anche più accettabili. *Grado A*
- Un consumo giornaliero di almeno 5 porzioni di vegetali o frutta ad alto contenuto in fibra e, almeno, di quattro porzioni di legumi la settimana aiuterà a fornire il quantitativo minimo di fibre raccomandato. *Grado C*
- I cereali dovrebbero essere il più possibile integrali e ricchi in fibre. *Grado B*

Commento

Negli anni 80 studi randomizzati e controllati a breve termine (con disegno cross-over) sono stati condotti in pazienti con diabete di tipo 1 e 2 usando due diete costituite da alimenti naturali, che differivano solo per la quantità di fibre (16 g/die verso 54 g/die, principalmente del tipo idrosolubile). I risultati di questi studi hanno dimostrato che la glicemia media giornaliera si riduce del 10-15% e quella postprandiale del 25% con la dieta ricca in fibre [144, 145 (Ib)]. Inoltre, sempre negli anni 80, altri studi controllati, in pazienti con diabete tipo 1 e 2, hanno confrontato gli effetti di diete ricche in carboidrati e fibre (più di 50 g/die, almeno il 50% idrosolubili) rispetto a diete a basso contenuto in carboidrati e fibre. Ancora una volta, le diete ad alto contenuto in carboidrati e fibre hanno migliorato il controllo glicemico riducendo i livelli di emoglobina glicosilata [146, 147 (Ib)]. Poiché altri studi effettuati nello stesso periodo non avevano mostrato benefici, anzi un

peggioramento del controllo glicemico quando le diete ad alto contenuto in carboidrati e povere in fibre erano confrontate con diete povere in carboidrati, [148, 149, 150 (Ib)], l'effetto benefico delle diete ad alto contenuto in carboidrati e fibre è da attribuirsi a quest'ultima componente [151, 152]. Recentemente due studi randomizzati, di durata più lunga, sono stati condotti in pazienti con diabete tipo 1 (disegno a gruppi paralleli) e tipo 2 (disegno cross-over). Sessanta pazienti con diabete tipo 1 sono stati randomizzati a 2 diete che differivano solo per la quantità di fibre e sono stati seguiti ambulatorialmente per 6 mesi. La dieta ricca in fibre riduceva il numero degli eventi ipoglicemici, migliorava la glicemia media giornaliera e quella postprandiale e, nei pazienti che aderivano alla dieta (83% dei partecipanti), riduceva anche l'HbA1c [153 (Ib)]. Sebbene l'apporto di fibre consigliato era di 50 g/die, in pratica il consumo di fibre era solo di 40 g/die (metà del tipo idrosolubile derivante da legumi, frutta e vegetali). L'altro studio effettuato in pazienti con diabete tipo 2 [154 (Ib)] mostra risultati molto simili: riduzione della glicemia media giornaliera del 10%, della glicemia postprandiale del 25% ed anche una riduzione significativa dell'insulinemia. Quindi, l'apporto ideale di fibre sembra essere di 40 g/die (circa 20g/1000 kcal/die) o più, metà delle quali del tipo idrosolubile. Comunque, effetti benefici sono anche ottenuti con quantità minori di fibre che per alcuni sono più accettabili e praticabili.

I pochi studi che non hanno dimostrato effetti benefici delle diete ricche in fibre sul controllo glicemico hanno utilizzato diete ricche in fibre insolubili (155). L'EURODIAB Complications study, che ha considerato più di 2000 pazienti con diabete tipo 1 in 31 centri europei, ha mostrato un'associazione inversa tra assunzione di fibre ed HbA1c indipendente da possibili fattori confondenti. Il rischio di chetoacidosi si riduceva nei soggetti con alto consumo di fibre [131 (III)]. La maggior parte degli studi randomizzati prima riportati hanno anche valutato gli effetti delle fibre sulle concentrazioni dei lipidi e delle lipoproteine plasmatiche. Molti [143, 145, 146, 154 (Ib)], sebbene non tutti (153), degli studi che hanno utilizzato diete ricche in fibre hanno osservato una riduzione del colesterolo totale e delle LDL. Nessuno ha riportato effetti deleteri. I dati dell'EURODIAB Complications Study mostrano un relazione inversa tra assunzione di fibre e concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL (solo negli uomini) ed un'associazione positiva tra fibre e colesterolo HDL (sia negli uomini che nelle donne) [156 (III)].

Uno studio trasversale in diabetici tipo 1 [156 (III)] e molti studi prospettici in soggetti non diabetici [157-160 (III)] hanno mostrato una relazione inversa e significativa tra consumo di fibre e malattie cardiovascolari. L'assunzione di fibre è risultata associata anche a più bassi livelli di IMC nei diabetici tipo 1 (96) e, prospetticamente, in quelli senza diabete (161). Inoltre, il maggior consumo di fibre è associato ad una maggiore sensibilità insulinica nella popolazione non diabetica (162).

Indice Glicemico

Raccomandazioni

- Tra gli alimenti contenenti carboidrati, quelli ricchi in carboidrati e con basso indice glicemico dovrebbero essere preferiti quando le altre caratteristiche nutrizionali sono appropriate. Grado A

Commento

L'Indice Glicemico (IG) è definito come l'area incrementale della glicemia dopo ingestione di 25-50 g di carboidrati disponibili, espressa come percentuale dell'area corrispondente ottenuta dopo l'assunzione di un alimento di riferimento (glucosio o pane bianco). La risposta glicemica è influenzata sia dalla qualità che dalla quantità dei carboidrati [133, 141 (IV)], ma anche dalla struttura fisica più o meno intatta dell'alimento [163]. Questo significa che il carico glicemico derivante da una porzione di alimento può variare considerevolmente. Allo scopo di superare questo problema è stato introdotto il concetto di carico glicemico (GL). Il carico glicemico, calcolato come la quantità di carboidrati moltiplicato per l'IG dell'alimento, permette di confrontare l'effetto sulla risposta glicemica di porzioni simili di alimenti diversi [164 (IV)]. C'è, comunque, a parità di carico glicemico, in giorni differenti, una considerevole variabilità inter ed intraindividuale [165, 166]. Diversi studi d'intervento controllati hanno confrontato diete ad alto e a basso indice glicemico, con risultati variabili [93, 153, 167-175 (Ib)]. Una recente meta-analisi [176 (Ia)] ha riportato un miglioramento del controllo glicemico, con una riduzione media dell'HbA1c del 0.43%, dopo diete a basso indice glicemico rispetto a diete ad alto indice glicemico in soggetti diabetici. Sebbene l'effetto della dieta a basso indice glicemico sul controllo glicemico sia minore di quello osservato con altri interventi dietetici, esso non deve essere considerato insignificante poiché è stato ottenuto in aggiunta ad altre modifiche dietetiche, come la riduzione dei carboidrati totali, l'aumento dell'assunzione delle fibre o la riduzione del peso corporeo [177, 178 (IV)]. Inoltre, tale effetto è simile a quello ottenuto con alcuni farmaci ipoglicemizzanti e conforme ai risultati dell'EURODIAB Complications Study, che ha mostrato come l'IG della dieta sia positivamente ed indipendentemente correlato con i livelli di HbA1c [132 (III)].

Considerando i risultati degli studi di intervento, non ci sono evidenze consistenti per gli effetti benefici delle diete a basso indice glicemico sui lipidi plasmatici. Comunque, in uno studio controllato in pazienti diabetici tipo 2 [174 (Ib)] è stata osservata una riduzione significativa dei livelli plasmatici del colesterolo LDL e del PAI-1 con la dieta a basso indice glicemico. Un altro studio più recente, della durata di 4 settimane, ha mostrato che la dieta a basso indice glicemico migliora anche l'utilizzazione del glucosio e la fibrinolisi in pazienti con diabete tipo 2 [179 (Ib)].

L'IG deve essere usato per classificare gli alimenti ricchi in carboidrati ed ha significato solo quando si confrontano alimenti comparabili, per esempio pane, frutta, pasta o riso. L'IG non deve essere usato da solo, ma anche in relazione ad altre caratteristiche rilevanti degli alimenti, per esempio il contenuto energetico, il contenuto in macronutrienti, in carboidrati disponibili e fibre [132 (III),180 (IV)]. Ad esempio alcuni alimenti hanno un basso indice glicemico, ma possono essere ricchi in grassi saturi e zuccheri semplici. Considerando tutte le caratteristiche degli alimenti le attuali evidenze suggeriscono che l'indice glicemico può essere un ulteriore indicatore per la scelta dei cibi ricchi in carboidrati da inserire nella dieta. Nonostante le evidenze a supporto dell'uso dell'indice glicemico, si deve ricordare che la maggior parte degli studi che mostrano effetti benefici sono a breve termine.

Saccarosio e altri “zuccheri aggiunti”¹

Raccomandazioni

- Se desiderato e se i livelli glicemici sono soddisfacenti, un'assunzione moderata di “zuccheri aggiunti” (fino a 50 g/die) può far parte della dieta dei pazienti con diabete tipo 1 e 2. *Grado A*
- Come per la popolazione generale l'assunzione di “zuccheri aggiunti” non dovrebbe superare il 10% dell'energia totale. Una restrizione maggiore può essere utile per coloro che devono perdere peso. *Grado C*

Commento

Diversi studi randomizzati, controllati, con disegno cross-over, effettuati negli anni 80 nei diabetici di tipo 1 e tipo 2, non hanno dimostrato un peggioramento del controllo glicemico e dei lipidi plasmatici con diete contenenti piccole quantità di saccarosio (generalmente intorno ai 50 g) rispetto a diete prive di saccarosio [181-183 (Ib),184]. Questi studi hanno portato ad un approccio più liberale nel consumo di saccarosio rispetto a quello precedente, che consigliava una eliminazione quasi completa del saccarosio.

Mentre ci sono delle chiare evidenze a sostegno del fatto che assunzioni di quantità moderate di saccarosio possono essere concesse alla maggior parte dei pazienti diabetici, ci sono pochi dati che

Nota

¹ **“Zuccheri aggiunti” sono definiti tutti i mono e disaccaridi aggiunti agli alimenti dal produttore e consumatore più quelli naturalmente presenti nel miele, negli sciroppi e nei succhi di frutta.**

indicano quale debba essere il limite superiore di tale apporto. E' quindi necessario estrapolare le raccomandazioni per i diabetici da studi effettuati in soggetti sani, sovrappeso, obesi o con sindrome metabolica che hanno usato degli endpoints surrogati, quali i livelli dei lipidi plasmatici ed il bilancio energetico (185). In soggetti senza diabete [186 (Ib)] e in quelli con sindrome metabolica [97 (III)] studi randomizzati e controllati hanno dimostrato che diete ad alto contenuto in zuccheri, rispetto a diete ricche in amido o polisaccaridi non amidacei, inducono ipertrigliceridemia. In soggetti con sindrome metabolica la dieta ricca in amido e parzialmente ricca in fibre, si associa ad una riduzione del peso corporeo rispetto alle diete ad alto contenuto in zuccheri [97 (III)].

Diete contenenti bibite zuccherate, rispetto a diete contenenti bibite con dolcificanti, si associano ad un aumento dell'apporto energetico, del peso corporeo, della massa grassa e dei lipidi plasmatici [187 (Ib)]. Sembra che l'uomo abbia un'abilità innata piuttosto debole nel riconoscere le bevande dolci e nel ridurre il loro consumo al fine di mantenere invariato il bilancio energetico. Il risultante aumento dell'introito energetico, indipendentemente dalla fonte, e in assenza di un aumento della spesa energetica induce un aumento del peso, riduce la sensibilità-insulinica ed induce altre alterazioni, quali ipertensione arteriosa e dislipidemia. E' quindi chiaro che un eccessivo consumo di zuccheri può indirettamente causare delle alterazioni che a loro volta, possono causare lo sviluppo di malattia. Comunque, la raccomandazione del 10% dell'energia totale, come massimo apporto consigliato, è, in parte, arbitraria e deriva dalle raccomandazioni di altri esperti quali l'Expert Consultation on Diet, Nutrition and Prevention of Chronic Disease [23 (IV)].

In soggetti sani, un elevato consumo di fruttosio (17% dell'energia totale) si associa ad ipertrigliceridemia [188 (Ib)]. Comunque un moderato consumo di fruttosio (fino a 30g al dì) sembra non avere effetti deleteri sui lipidi plasmatici e sull'insulinemia in pazienti con diabete tipo 2 [189 (Ib)].

Antiossidanti, vitamine, minerali ed elementi traccia

Raccomandazioni

- Va incoraggiato il consumo di alimenti naturalmente ricchi in antiossidanti (tocoferoli, caroteni, vitamina C, flavonoidi, polifenoli, acido fitico) elementi traccia ed altre vitamine.

Grado C

- Il consumo giornaliero di una grande varietà di vegetali e frutta va incoraggiato poiché questi alimenti costituiscono una ricca fonte di molte vitamine ed antiossidanti. *Grado C*
- Un'assunzione abituale di pane integrale, cereali e pesce ricco in grassi aiuta a coprire il fabbisogno delle altre vitamine idrosolubili e liposolubili. *Grado C*

- Come per la popolazione generale i pazienti con diabete dovrebbero ridurre l'assunzione di sale a meno di 6 g/al giorno. Una ulteriore restrizione può essere appropriata per quelli con pressione arteriosa elevata. *Grado A*

Commento

Ci sono diverse evidenze, provenienti da studi prospettici, effettuati in soggetti non diabetici, che suggeriscono che gli antiossidanti, le vitamine e i cibi ricchi di queste sostanze, quali frutta, vegetali, noci e bacche, hanno un effetto protettivo nei confronti delle malattie cardiovascolari [190-200 (III)]. Inoltre, un consumo regolare di pane integrale, cereali e pesce ricco in grassi facilita un'assunzione adeguata delle altre vitamine [157, 201-204 (III)]. Studi a breve termine, sia in soggetti con che senza diabete, con alimenti ricchi di questi nutrienti o con supplementazioni di micronutrienti confermano che i markers dello stress ossidativo sono influenzati favorevolmente dall'assunzione di queste sostanze (205-208). Comunque studi con endpoints clinici (principalmente effettuati in soggetti che non hanno diabete) non hanno fino ad ora dimostrato effetti benefici (209). Pertanto, nei pazienti diabetici sembra appropriato raccomandare alimenti ricchi in questi nutrienti, ma non la supplementazione farmacologica.

Una riduzione moderata dell'assunzione del sodio ha dimostrato di abbassare in maniera significativa la pressione arteriosa sistolica in pazienti con ipertensione di grado medio (secondo grado) e diabete tipo 2 [210 (Ib)] e di amplificare l'effetto ipotensivo di altre modifiche alimentari (consumo di prodotti caseari a basso contenuto in grassi, frutta e vegetali) in soggetti non diabetici [211-213 (Ib)].

Nel 20-30% dei pazienti con diabete sono stati riportati bassi livelli di magnesio plasmatici, specialmente in quelli con diabete tipo 1 e controllo glicemico insoddisfacente (214, 215) e in quelli con ridotto assorbimento per neuropatia autonoma o per patologie autoimmuni associate (216). La deplezione muscolare (217) e ossea di magnesio (218) è stata riportata essere associata a retinopatia (219) e polineuropatia (220). E' stato suggerito un possibile effetto benefico della supplementazione di magnesio nella progressione della neuropatia e della retinopatia e probabilmente per tutti i pazienti con diabete tipo 1 con controllo glicemico scadente (221). Per queste situazioni possono essere considerati utili i cibi ricchi di magnesio. Comunque per poter dare raccomandazioni precise a tal riguardo, sono necessarie ulteriori conferme.

Nei pazienti con diabete sono stati riportati anche bassi livelli di zinco e cromo ed alti livelli di rame, ma le evidenze non sono tali da poter dare alcuna raccomandazione nutrizionale a tal riguardo.

Alcol

Raccomandazioni

- Un moderato consumo di alcol (fino a 10g per le donne e 20 g per gli uomini al giorno) è accettabile per i pazienti che vogliono assumere bevande alcoliche. *Grado B*
- Quando l'alcol è assunto da pazienti in trattamento insulinico deve essere consumato nell'ambito di un pasto con alimenti ricchi in carboidrati per evitare il potenziale rischio di gravi e prolungate ipoglicemie. *Grado B*
- L'assunzione di alcol dovrebbe essere limitata ai pazienti in sovrappeso, ipertesi ed ipertrigliceridemicici. L'astensione è consigliata per le donne durante la gravidanza e per i pazienti con storia di pancreatite o abuso di alcol, ipertrigliceridemia, grave neuropatia, disfunzione erettile. *Grado C*

Commento

Un' alta percentuale di persone adulte nella popolazione generale e molte persone con diabete assumono bevande alcoliche. L'alcol può avere sia effetti dannosi che benefici.

Molti studi ecologici, caso controllo e di coorte su soggetti senza diabete suggeriscono che un'assunzione moderata di bevande alcoliche è correlata ad una riduzione del rischio coronario [222 (IIb)] e dell'ictus [223 (III)]. Informazioni più scarse, limitate a 4 studi in pazienti con diabete tipo 2, confermano questa associazione. I benefici sembrano derivare principalmente dall'alcol più che da altre componenti dei vari tipi di bevande [224 (III)]. Una moderata assunzione di alcol può indurre benefici grazie all'aumento dei livelli plasmatici del colesterolo HDL, alla riduzione degli indici di coagulazione e della ossidazione lipidica (tramite l'azione di sostanze antiossidanti presenti in alcune bevande alcoliche). Un regolare ma moderato consumo di alcol (almeno 3 o 4 giorni la settimana) ha un maggiore effetto rispetto al consumo occasionale di più alte quantità [225 (III)]. L'orario dell'assunzione rispetto ai pasti e il tipo di bevanda non sono in grado di influenzarne gli effetti benefici [225 (III), 226 (IIb)].

L'alcol è anche un' importante fonte di energia e può quindi creare problemi specie alle persone in sovrappeso. Inoltre, un suo elevato consumo si associa ad un più alto rapporto vita fianchi indipendentemente dall' indice di massa corporea [227 (III)]. D'altra parte, un consumo moderato di alcol si associa ad un miglioramento della sensibilità-insulinica [228 (Ib), 229 (IIb), 230 (III)]. L'alcol può essere anche associato ad elevati livelli di trigliceridemia e ad un aumentato rischio di ipoglicemia [231, 232 (III)]. Non ci sono dati conclusivi riguardo il livello massimo più

appropriato di alcol da consumare per i pazienti con diabete per cui la raccomandazione è simile a quella data per la popolazione generale (233).

L'astensione dall'alcol dovrebbe essere consigliata alle donne in gravidanza, ai pazienti con storia di pancreatite o abuso di alcol, di ipertrigliceridemia, di neuropatia grave e di disfunzione erettile. Le raccomandazioni sul consumo di alcol per i pazienti con diabete sono perciò legate alle caratteristiche dei singoli pazienti e le conseguenze socio-economiche dell'abuso di alcol non dovrebbero essere dimenticate. Non ci sono abbastanza evidenze per incoraggiare i pazienti che non bevono alcolici ad iniziare.

La raccomandazione di consumare carboidrati quando viene assunto alcol è dovuta al rischio di ipoglicemia severa indotta da esso. Mentre una modesta quantità di alcol può essere assunta senza causare direttamente ipoglicemia, il rischio aumenta all'aumentare della quantità consumata [3 (IV)].

Prevenzione del diabete

Raccomandazioni

- Evitare il sovrappeso e un'attività fisica regolare rappresentano i mezzi più appropriati per ridurre il rischio d'insorgenza del diabete tipo 2. *Grado A*
- Nei soggetti in sovrappeso, la perdita di peso ed il mantenimento di tale perdita, rappresentano il punto centrale delle modifiche dello stile di vita atte a ridurre il rischio di insorgenza di diabete tipo 2. *Grado A*
- La composizione in macronutrienti della dieta per ridurre il rischio di diabete tipo 2 è la seguente: grassi totali <30% dell'apporto energetico, grassi saturi <10% dell'apporto energetico, fibre >15g/1000 Kcal. *Grado A*

Commento

Numerosi studi longitudinali mostrano un ridotto rischio di diabete tipo 2 nei soggetti normopeso, in quelli che seguono una dieta ricca in fibre (specie fibre da cereali), con basso indice glicemico e con ridotto consumo di grassi saturi, e che svolgono un'attività fisica regolare [85, 234-243 (III)]. Un alto consumo di bevande zuccherate è risultato associato ad aumento del peso corporeo e ad un aumentato rischio di diabete tipo 2 nelle donne [244 (III)]. Un studio randomizzato e controllato ha dimostrato che la sostituzione di acidi grassi saturi con grassi vegetali insaturi, in una dieta contenente una quantità di grassi totali inferiore al 37% dell'energia totale, migliora la sensibilità-insulinica [66 (Ib)]. Tre studi randomizzati e controllati, condotti in Cina, Finlandia e Stati Uniti, in soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati (RTG), hanno mostrato che una modesta perdita di

peso induce una riduzione del 60% nella progressione da RTG a diabete tipo 2 in circa 3 anni e mezzo [245, 6, 7 (Ib)]. Il beneficio sembra essere più importante nello studio finlandese [246 (Ib)]. In due dei tre studi (6, 7) la perdita di peso è stata ottenuta dalla combinazione di dieta ed esercizio, la dieta raccomandata era caratterizzata da un ridotto apporto di grassi totali e saturi e da un alto apporto di fibre. Nel terzo (245) i partecipanti sono stati randomizzati in 4 gruppi: 3 gruppi d'intervento sullo stile di vita, in cui veniva modificata solo l'attività fisica, solo la dieta o entrambe e un gruppo di controllo senza alcuna modifica dello stile di vita. Gli effetti benefici sono stati comparabili in tutti e 3 i gruppi d'intervento. I benefici sembrano essere spiegati principalmente dalla perdita di peso e dall'attività fisica [247 (Ib)]. Quindi per i soggetti in sovrappeso od obesi, specialmente se c'è una grossa familiarità di diabete tipo 2 o se hanno una ridotta tolleranza ai carboidrati, la perdita di peso dovrebbe essere fortemente consigliata. Per i soggetti in sovrappeso od obesi il raggiungimento di un IMC nell'intervallo di normalità dovrebbe essere consigliato, ma un approccio più pratico, quello usato nello studio Finlandese, è di consigliare una riduzione del 5-7% del peso iniziale o una perdita di peso di 5-10 kg a secondo del grado di obesità. Sia nello studio Finlandese che Americano la corretta composizione in macronutrienti della dieta è stata ottenuta aumentando il consumo di prodotti integrali, vegetali, frutta, latte scremato, margarina soffice e oli vegetali ricchi in MUFA. Anche la tradizionale dieta mediterranea ed altre diete tradizionali possono essere adeguate. L'attività fisica moderata (per esempio camminare a passo svelto) per almeno 30 minuti al giorno è una importante componente delle modifiche dello stile di vita per la riduzione del rischio di diabete tipo 2 ed insieme all'aumentato consumo di fibre con la dieta ha dimostrato una riduzione del rischio di diabete indipendentemente dalla perdita di peso. Un'attività fisica e un regime dietetico simili a quelli descritti hanno dimostrato di migliorare l'insulino- sensibilità in soggetti insulino-resistenti ma senza intolleranza ai carboidrati (248). Non ci sono evidenze scientifiche che la perdita di peso ottenuta con diete ad alto contenuto in grassi o proteine e a basso contenuto in carboidrati possano ottenere dei risultati simili in pazienti con insulino- resistenza o intolleranza ai carboidrati.

Un'assunzione regolare di supplementi o un alto apporto dietetico di vitamina D nei bambini ha dimostrato di essere associato con un più basso rischio di diabete mellito tipo 1 [249 (III)]. Tre studi prospettici hanno dimostrato una consistente correlazione inversa tra magnesio ed insulinemia a digiuno e rischio di diabete tipo 2 (250-253). Bassi livelli di magnesio sono stati associati ad altre caratteristiche della sindrome metabolica in soggetti non diabetici (254). Un alto consumo di magnesio con l'acqua potabile (>2.61 mg/l) sembra essere protettivo per diabete tipo 1 nell'infanzia (255). Un'associazione negativa è stata dimostrata tra consumo di caffè e rischio di diabete tipo 2 (256-260). Comunque, al momento, l'assenza di studi clinici non permette raccomandazioni

definitive sul ruolo del magnesio o della vitamina D per la prevenzione del diabete. Studi clinici non hanno confermato un possibile beneficio della nicotinamide nella prevenzione del diabete tipo 1 (261).

Integratori e alimenti funzionali

- Nessuna raccomandazione è proposta per gli integratori e gli alimenti funzionali. Numerosi prodotti di questo genere sono oggi a disposizione.

Commento

Si ipotizza al momento che molti alimenti funzionali ed integratori possano essere utili per il trattamento di pazienti con diabete o per ridurre il rischio d'insorgenza del diabete e delle sue complicanze.

Tra questi ricordiamo gli alimenti arricchiti in fibre, le margarine con steroli vegetali o stanoli e gli integratori contenenti vari tipi di fibre, acidi grassi n-3, minerali, elementi traccia ed alcune erbe. Molti di questi prodotti hanno dimostrato di avere funzioni rilevanti ma non sono stati valutati in studi a lungo termine. Il gruppo di studio ritiene che, alla luce delle attuali conoscenze, i principali benefici dell'approccio nutrizionale nel trattamento e prevenzione del diabete possano derivare da un'appropriata assunzione dei cibi comuni. Poiché gli alimenti funzionali e gli integratori dietetici non sono componenti delle diete tradizionali, il gruppo di studio ritiene che studi clinici a lungo termine debbano essere effettuati prima di dare una raccomandazione sul loro consumo.

Bibliografia

1. Mann J., Toeller M., Riccardi G., et al. on behalf of the Diabetes and Nutrition Study Group of the European Association for the Study of Diabetes Statement: Nutritional recommendations for individuals with diabetes mellitus. *Diab. Nutr. Metab.* 1: 145, 1988.
2. Slama G., Lean M., Mann J., et al. on behalf of the Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD): Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus. *Diab. Nutr. Metab.* 8: 186, 1995.
3. Mann J., Lean M., Toeller M., Slama G., Uusitupa M., Vessby B. on behalf of the Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD): Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus. *Eur. J. Clin. Nutr.* 54: 353, 2000.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (1999) SIGN Guidelines: An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines. 1999, www.show.scot.nhs.uk/sign/home.htm
5. Moore H., Summerbell C., Hooper L., et al: Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, Issue 3, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, UK 6, 2004
6. Tuomilehto J., Lindström J., Eriksson J.G., et al. for the Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 344: 1343, 2001.
7. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., et al. for the Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 346: 393, 2002.
8. Lew E.A., Garfinkel L.: Variation in mortality by weight among 750,000 men and women. *J. Clin. Dis.* 32: 563, 1979.
9. Manson J.E., Rimm E.G., Stampfer M.J., et al.: Physical activity and incidence of non insulin dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 338: 774, 1991.
10. Royal College of Physicians: Obesity. *J. R. Coll. Physicians Lond.* 17: 1, 1983.
11. European Association for the Study of Obesity: Guidelines for the management of obesity in adults European Project for Primary Care, 2002. www.who.int/dietphysicalactivity/easo
12. Hauner H., Hamann A., Husemann B., et al. für die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG), Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) und Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE): Evidenz-basierte Leitlinie. Prävention und Therapie der Adipositas. *Diabetes und Stoffwechsel* 12 (Suppl. 2): 35, 2003.
13. Astrup A., Grunwald G.K., Melanson E.L., Saris W.H.M., Hill J.O.: The role of low-fat diets in the body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *Int. J. Obes.* 24: 1545, 2001.

14. Eriksson K.F., Lindgarde F.: Prevention of type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. *Diabetologia* 34: 891, 1991.
15. Goldstein D.J.: Beneficial health effects of modest weight loss. *Int. J. Obes.* 16: 397-415, 1992.
16. Lean M.E.J., Powrie J.K., Anderson A.S., Garthwaite P.H.: Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 7: 228, 1990.
17. Williamson D.F., Pamuk E., Thun M., Flanders D., Byers T., Heath C.: Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. *Am. J. Epidemiol.* 141: 1128, 1995.
18. Perri M., Sears S.J., Clark J.: Strategies for improving maintenance of weight loss. Towards a continuous care model of obesity management. *Diabetes Care* 16: 200, 1993.
19. Anderson J.W., Konz E.C., Frederich R.C., Wood C.L.: Longterm weight loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 74: 579, 2002.
20. Van Gaal L., Rillaerts E., Creten W., De Leeuw I.: Relationship of body fat distribution pattern to atherogenic risk factors in NIDDM. *Diabetes Care* 11: 103, 1988.
21. Lean M.E.J., Han T.S., Morrison C.E.: Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Br. Med. J.* 311: 158, 1995.
22. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Guidelines No. 69: Obesity in children and young people. SIGN, 2003. www.show.scot.nhs.uk/guidelines/fulltext/69.html
23. WHO Technical Report Series 916. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. World Health Organisation, Geneva, 2003.
24. Brage S., Wedderkopp N., Ekelund U., et al. the European Youth Heart Study (EYHS): Features of the metabolic syndrome are associated with objectively measured physical activity and fitness in Danish children. *Diabetes Care* 27: 2141, 2004.
25. St-Onge M.P., Janssen I., Heymsfield S.B.: Metabolic syndrome in normal-weight Americans. *Diabetes Care* 27: 2222, 2004.
26. Humphreys M., Cronin C.C., Barry D.G., Ferriss J.B.: Are the nutritional recommendations for insulin-dependent diabetic patients being achieved? *Diabet. Med.* 11: 79, 1994.
27. Eeley E.A., Stratton I.M., Hadden DR., Turner R.C., Holman RR. UKPDS 18: estimated dietary intake in type 2 diabetic patients randomly allocated to diet, sulphonylurea or insulin therapy. UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabet Med* 13: 656, 1996.
28. Toeller M., Klischan A., Heitkamp G., et al. and the EURODIAB IDDM Complications Study Group: Nutritional intake of 2868 IDDM patients from 30 centres in Europe. *Diabetologia* 39: 929, 1996.
29. Thanopoulou A., Karamanos B., Angelico F., et al.: Nutritional habits of subjects with type 2 diabetes mellitus in the Mediterranean Basin: comparison with the non-diabetic population

and the dietary recommendations. Multi-Centre Study of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes (MGSD). *Diabetologia* 47: 367, 2004.

30. Watts G.F., Gregory L., Naoumova R., Kubal C., Shaw K.M.: Nutrient intake in insulin-dependent diabetic patients with incipient nephropathy. *Eur J Clin Nutr* 42: 697, 1988.

31. Kalk W.J., Osler C., Constable J., Kruger M., Panz V.: Influence of dietary protein on glomerular filtration and urinary albumin excretion in insulin-dependent diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 56: 169, 1992.

32. Riley M.D., Dwyer T.: Microalbuminuria is positively associated with usual dietary saturated fat intake and negatively associated with usual dietary protein intake in people with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 67: 50, 1998.

33. O'Hayon B.E., Cummings E.A., Daneman D., Ossip M.G., Lawson M.L., Sochett E.B.: Does dietary protein intake correlate with markers suggestive of early diabetic nephropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus? *Diabet. Med.* 17: 708, 2000.

34. Toeller M., Buyken A., Heitkamp G., et al. and the EURODIAB IDDM Complications Study Group: Protein intake and urinary albumin excretion rates in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 40: 1219, 1997.

35. Nyberg G., Norden G., Attman P.O., et al.: Diabetic nephropathy: is dietary protein harmful? *J Diabetes Complications* 1: 37, 1987.

36. Bouhanick B., Suraniti S., Berrut G., et al.: Relationship between fat intake and glomerular filtration rate in normotensive insulin-dependent diabetic patients. *Diabet Med* 21: 168, 1995.

37. Jameel N., Pugh J.A., Mitchell B.D., Stern M.P.: Dietary protein intake is not correlated with clinical proteinuria in NIDDM. *Diabetes Care* 15: 178, 1992.

38. Pijls L.T., de Vries H., Kriegsman D.M., Donker A.J., van Eijk J.T.: Determinants of albuminuria in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 52: 133, 2001.

39. Pedrini M.T., Levey A.S., Lau J., Chalmers T.C., Wang P.H.: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124: 627, 1996.

40. Ciavarella A., Di Mizio G., Stefoni S., Borgnino L.C., Vannini P.: Reduced albuminuria after dietary protein restriction in insulin-dependent diabetic patients with clinical nephropathy. *Diabetes Care* 10: 407, 1987.

41. Bending J.J., Dodds R.A., Keen H., Viberti G.C.: Renal response to restricted protein intake in diabetic nephropathy. *Diabetes* 37: 1641, 1988.

42. Zeller K., Whittaker E., Sullivan L., Raskin P., Jacobson H.R.: Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 324: 78, 1991.

43. Raal F.J., Kalk W-J., Lawson M., et al.: Effect of moderate dietary protein restriction on the progression of overt diabetic nephropathy: a 6-mo prospective study. *Am. J. Clin. Nutr.* 60: 579, 1994.
44. Hansen H.P., Tauber-Lassen E., Jensen B.R., Parving H.H.: Effect of dietary protein restriction prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 62: 220, 2002.
45. Nair K.S., Garrow J.S., Ford C., Mahler R.F., Halliday D.: Effect of poor diabetic control and obesity on whole body protein metabolism in man. *Diabetologia* 25: 400, 1983.
46. Gougeon R., Pencharz P.B., Marliss E.B.: Effect of NIDDM on the kinetics of whole-body protein metabolism. *Diabetes* 43: 318, 1994.
47. Gougeon R., Pencharz P.B., Sigal R.J.: Effect of glycemic control on the kinetics of whole-body protein metabolism in obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus during iso- and hypoenergetic feeding. *Am. J. Clin. Nutr.* 65: 861, 1997.
48. Gougeon R., Marliss E.B., Jones P.J., Pencharz P.B., Morais J.A.: Effect of exogenous insulin on protein metabolism with differing nonprotein energy intakes in type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Obes.* 22: 250, 1998.
49. Cohen D., Dodds R., Viberti G.: Effect of protein restriction in insulin dependent diabetics at risk of nephropathy. *Br. Med. J.* 294: 795, 1987.
50. Dullaart R.P., Beusekamp B.J., Meijer S., van Doormaal J.J., Sluiter W.J.: Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension. *Diabetes Care* 16: 483, 1993.
51. Holler C., Abrahamian H., Auinger M.: Effect of nutrition on microalbuminuria in patients with type 1 diabetes: prospective data evaluation over 5 years. *Acta Med Austriaca* 26: 168, 1999.
52. Rudberg S., Dahlquist G., Aperia A., Persson B.: Reduction of protein intake decreases glomerular filtration rate in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients mainly in hyperfiltering patients. *Diabetologia* 31: 878, 1988.
53. Pedersen M.M., Mogensen C.E., Jorgensen F.S., Moller B., Lykke G., Pedersen O.: Renal effects from limitation of high dietary protein in normoalbuminuric diabetic patients. *Kidney Int.* 27 (Suppl): S115, 1989.
54. Pijls L.T., de Vries H., Donker A.J., van Eijk J.T.: The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Nephrol. Dial. Transplant* 14: 1445, 1999.
55. Meloni C., Morosetti M., Suraci C., et al.: Severe dietary protein restriction in overt diabetic nephropathy: benefits or risks? *J. Ren. Nutr.* 12: 96, 2002.
56. Pomerleau J., Verdy M., Garrel D.R., Nadeau M.H.: Effect of protein intake on glycaemic control and renal function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 36: 829, 1993.

57. Kontessis P.A., Bossinakou I., Sarika L., et al.: Renal, metabolic and hormonal responses to proteins of different origin in normotensive, nonproteinuric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 18: 1233, 1995.
58. Jibani M.M., Bloodworth L.L., Foden E., Griffiths K.D., Galpin O.P. : Predominantly vegetarian diet in patients with incipient and early clinical diabetic nephropathy: effects on albumin excretion rate and nutritional status. *Diabet. Med.* 8: 949, 1991.
59. Wheeler M.L., Fineberg S.E., Fineberg N.S., Gibson R.G., Hackward L.L.: Animal versus plant protein meals in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: effects on renal, glycemic, and lipid parameters. *Diabetes Care* 25: 1277, 2002.
60. Teixeira S.R., Tappenden K.A., Carson L., et al.: Isolated soy protein consumption reduces urinary albumin excretion and improves the serum lipid profile in men with type 2 diabetes mellitus and nephropathy. *J. Nutr.* 134: 1874, 2004.
61. Anderson J.W., Blake J.E., Turner J., Smith B.M.: Effect of soy protein on renal function and proteinuria in patients with type 2 diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 68(suppl): S1347, 1998.
62. Mollsten A.V., Dahlquist G.G., Stattin E.L., Rudberg S.: Higher intakes of fish protein are related to a lower risk of microalbuminuria in Swedish type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 24: 805, 2001.
63. Pecis M., de Azevedo M.J., Gross J.L.: Chicken and fish diet reduces glomerular hyperfiltration in IDDM patients. *Diabetes Care* 17: 665, 1994.
64. Gross J.L., Zelmanovitz T., Moulin C.C., et al.: Effect of a chicken-based diet on renal function and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *Diabetes Care* 25: 645, 2002.
65. Astrup A., Ryan L., Grunwald G.K., et al.: The role of dietary fat in body fatness: evidence from a preliminary metaanalysis of ad libitum low-fat dietary intervention studies. *Br. J. Nutr.* 83 (Suppl. 1): S25, 2000.
66. Vessby B., Uusitupa M., Hermansen K., et al.: Substituting dietary saturated fat with monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU Study. *Diabetologia* 44: 312, 2001.
67. Katan M.B., Zock P.L., Mensink M.P.: Dietary oils, serum lipoproteins, and coronary heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 61: 1368S, 1995.
68. Howell W.H., McNamara D.J., Tosca M.A., Smith B.T., Gaines J.A.: Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: meta analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 65: 1747, 1997.
69. Mensink R.P., Zock P.L., Kester A.D.M., Katan M.B.: Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL-cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 1146, 2003.
70. Heine R.J., Mulder C., Popp-Snijders C., van der Meer J., van der Veen E.A.: Linoleic-acid-enriched diet: long term effects on serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and

insulin sensitivity in non-insulin dependent diabetic patients *Am. J. Clin. Nutr.* 49: 448, 1989.

71. Vessby B., Gustafsson I-B., Boberg J., Karlström B., Lithell H., Werner I.: Substituting polyunsaturated for saturated fat as a single change in a Swedish diet: effects on serum lipoprotein metabolism and glucose tolerance in patients with hyperlipoproteinaemia. *Eur. J. Clin. Invest.* 10: 193, 1980.

72. Pérez-Jiménez F., López-Miranda J., Pinillos M.D., et al.: A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons. *Diabetologia* 44: 2038, 2001.

73. Summers L.K.M., Fielding B.A., Bradshaw H.A., et al.: Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* 45: 369, 2002.

74. Storm H., Thomsen C., Pedersen E., Rasmussen O., Christiansen C., Hermansen K.: Comparison of a carbohydrate-rich diet and diets rich in stearic or palmitic acid in NIDDM patients. *Diabetes Care* 20: 1807, 1997.

75. Cox C., Mann J., Sutherland W., Chisholm A., Skeaff M.: Effects of coconut oil, butter, and safflower oil on lipids and lipoproteins in persons with moderately elevated cholesterol levels. *J. Lipid Res.* 36: 1501, 1995.

76. Thomsen C., Rasmussen O., Lousen T., et al.: Differential effects of saturated and monounsaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 69: 1135, 1999.

77. Thomsen C., Storm H., Holst J.J., Hermansen K.: Differential effects of saturated and monounsaturated fats on postprandial lipemia and glucagon-like peptide 1 response in patients with type 2 diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 605, 2003.

78. Christiansen E., Schnider S., Palmvig B., Tauber-Lassen E., Pedersen O.: Intake of a diet high in trans monounsaturated fatty acids or saturated fatty acids. Effects on postprandial insulinemia and glycemia in obese patients with NIDDM. *Diabetes Care* 20: 881, 1997.

79. Soinio M., Laakso M., Lehto S., Hakala P., Ronnema T.: Dietary fat predicts coronary heart disease events in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26: 619, 2003.

80. Tanasescu M., Cho E., Manson J.E., Hu F.B.: Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 79: 999, 2004.

81. Vessby B., Aro A., Skarfors E., Berglund L., Salminen I., Lithell H.: The risk to develop NIDDM is related to the fatty acid composition of the serum cholesterol esters. *Diabetes* 43: 1353, 1994.

82. Laaksonen D.E., Lakka T.A., Lakka H-M., et al.: Serum fatty acid composition predicts development of impaired fasting glycaemia and diabetes in middle-aged men. *Diabetic Med.* 19: 456, 2002.

83. Wang L., Folsom A.R., Zheng Z., Pankow J.S., Eckfeldt J.H., ARIC Study Investigators: Plasma fatty acid composition and incidence of diabetes in middle-aged adults: the Atherosclerosis

Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 78: 91, 2003.

84. Feskens E.J.M.: Can diabetes be prevented by vegetable fat? *Diabetes Care* 24: 1517, 85, 2001.

85. Hu F.B., van Dam R.M., Liu S.: Diet and risk of type 2 diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia* 44: 805, 2002.

86. Meyer K.A., Kushi L.H., Jacobs D.R., Folsom A.R.: Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women. *Diabetes Care* 24: 1528, 2001.

87. Salméron J., Hu F.B., Manson J.A., et al.: Dietary fat intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 73: 1019, 2001.

88. Marshall J.A., Bessesen D.H.: Dietary fat and the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25: 620, 2002.

89. Van Dam R., Willet W., Rimm E.K., Stampfer M.J., Hu F.B.: Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 25: 417, 2002.

90. Katan M.B., Zock P.L., Mensink R.P.: Trans fatty acids and their effects on lipoproteins in humans. *Ann. Rev. Nutr.* 15: 473, 1995.

91. Garg A.: High-monounsaturated fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 67 (suppl.): 577S, 1998.

92. Bonanome A., Visona A., Lusiani L., et al.: Carbohydrate and lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effects of a low-fat, high carbohydrate diet vs a diet high in monounsaturated fatty acids. *Am. J. Clin. Nutr.* 54: 586, 1991.

93. Luscombe N.D., Noakes M., Clifton P.M.: Diets high and low in glycemic index versus high monounsaturated fat diets: effects on glucose and lipid metabolism in NIDDM. *Eur. J. Clin. Nutr.* 53: 473, 1999.

94. Thomsen C., Rasmussen O., Christiansen C., et al.: Comparison of the effects of a monounsaturated fat diet and a high carbohydrate diet on cardiovascular risk factors in first degree relatives to type-2 diabetes. *Eur. J. Clin. Nutr.* 53: 818, 1999.

95. Rodrigues-Villar C., Manzaneres J.M., Casals E., et al.: High monounsaturated fat, olive oil-rich diet has effects similar to a high-carbohydrate diet on fasting and postprandial state and metabolic profiles of patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 49: 1511, 2000.

96. Toeller M., Buyken A.E., Heitkamp G., Cathelineau G., Ferriss J.B., Michel G., and the EURODIAB IDDM Complications Study Group: Nutrient intakes as predictors of body weight in European people with type 1 diabetes. *Int. J. Obes.* 25: 1815, 2001.

97. Poppitt S.D., Keogh G.F., Prentice A.M., et al.: Long term effects of ad libitum low-fat high-carbohydrate diets on body weight and serum lipids in overweight subjects with metabolic syndrome. *Am. J. Clin. Nutr.* 75: 11, 2002.

98. Swinburn B.A., Metcalf P.A., Ley S.J.: Long-term (5-year) effects of a reduced-fat diet intervention in individuals with glucose intolerance. *Diabetes Care* 24: 619, 2001.
99. Thomsen C., Rasmussen O.W., Hansen K.W., Vesterlund M., Hermansen K.: Comparison of the effects on the diurnal blood pressure, glucose, and lipid levels of a diet rich in monounsaturated fatty acids with a diet rich in polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetic subjects. *Diabet. Med.* 12: 600, 1995.
100. Rasmussen O.W., Thomsen C., Hansen K.W., Versterlund M., Winther E., Hermansen K.: Effects on blood pressure, glucose, and lipid levels of a high-monounsaturated fat diet compared with a high-carbohydrate diet in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 16: 1565, 1993.
101. Katsilambros N., Kostalas G., Michalakakis N., et al.: Metabolic effects of long-term diets enriched in olive oil or sunflower oil in non-insulin-dependent diabetes. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 6: 164, 1996.
102. Toeller M., Buyken A.E., Heitkamp G., Berg G., Scherbaum W.A. and the EURODIAB IDDM Complications Study Group: Prevalence of chronic complications, metabolic control and nutritional intake in type 1 diabetes: Comparison between different European regions. *Horm. Metab. Res.* 31: 680, 1999.
103. Hu F.B.: The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Drugs Today* 37: 49, 2001.
104. Harris W.S., Park Y., Isley W.L.: Cardiovascular disease and long-chain omega-3 fatty acids. *Curr. Opin. Lipidol.* 14: 9, 2003.
105. Farmer A., Montori V., Dinneen S., Clar C.: Fish oil in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* CD003205. (metaanalys, lipider. TG ner, LDL chol upp) 2001.
106. Friedberg C.E., Janssen M.J., Heine R.J., Grobbee D.E.: Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 21: 494, 1998.
107. Montori V.M., Farmer A., Wollan P.C., Dinneen S.F.: Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review. *Diabetes Care* 23: 1407, 2000.
108. Hu F.B., Cho E., Rexrode K.M., Albert C.M., Manson J.E.: Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and mortality in diabetic women. *Circulation* 107: 1852, 2003.
109. Weggemans R.M., Zock P.L., Katan M.B.: Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to highdensity lipoprotein cholesterol in humans: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 73: 885, 2001.
110. Romano G., Tilly-Kiesi M.K., Patti L., et al.: Effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins and their subclasses in IDDM patients. *Diabetologia* 41: 193, 1998.
111. Toeller M., Buyken A., Heitkamp G., Scherbaum W.A., Krans H.M.J., Fuller J.H. and the EURODIAB IDDM Complications Study Group: Associations of fat and cholesterol intake with serum lipid levels and cardiovascular disease: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 107: 512, 1999.

112. Riccardi G., Rivellese A.A.: Dietary treatment of the metabolic syndrome: the optimal diet. *Br J Nutr* 83 (Suppl.1): 143, 2000.
113. Toeller M., Mann J.I.: Nutrition in the etiology and management of type 2 diabetes. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland D (Eds), *Textbook of type 2 diabetes*. Martin Dunitz, London, New York, pp 51, 2003.
114. Garg A., Bonanome A., Grundy S.M., Zhang Z.J., Unger R.H.: Comparison of a high-carbohydrate diet with a highmonounsaturated-fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 319: 829, 1988.
115. Rivellese A.A., Giacco R., Genovese S., et al.: Effects of changing amount of carbohydrate in diet on plasma lipoproteins and apolipoproteins in type II diabetic patients. *Diabetes Care* 13: 446, 1990.
116. Garg A., Grundy S.M., Unger R.H.: Comparison of effects of high and low carbohydrate diets on plasma lipoproteins and insulin sensitivity in patients with mild NIDDM. *Diabetes* 41: 1278, 1992.
117. Parillo M., Rivellese A.A., Ciardullo A.V., et al.: A high monounsaturated fat/low-carbohydrate diet improves peripheral insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetes patients. *Metabolism* 41: 1373, 1992.
118. Campbell L.V., Marmot P.E., Dyer J.A., Borkman M., Storlien L.H.: The high-monounsaturated fat diet as a practical alternative for NIDDM. *Diabetes Care* 17: 177, 1994.
119. Garg A., Bantle J.P., Henry R.R., et al.: Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J.A.M.A.* 271: 1421, 1994.
120. Lerman-Garber I., Ichazo-Cerro S., Zamora-Gonzalez J., Cardoso-Saldana G., Posadas-Romero C.: Effect of a high monounsaturated fat diet enriched with avocado in NIDDM patients. *Diabetes Care* 17: 311, 1994.
121. Parillo M., Giacco R., Ciardullo A.V., Rivellese .A., Riccardi G.: Does a high-carbohydrate diet have different effects in NIDDM patients treated with diet alone or hypoglycaemic drugs? *Diabetes Care* 19: 498, 1996.
122. Gerhard GT., Ahmann A., Meeuws K., McMurry M.P., Barton Duell P., Conner W.E.: Effects of a low-fat diet compared with those of a high-monounsaturated fat diet on body weight, plasma lipids and lipoproteins, and glycaemic control in type 2 diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 80: 668, 2004.
123. Georgopoulos A., Bantle J.P., Noutsou M., Swaim W.R., Parker S.J.: Differences in the metabolism of postprandial lipoproteins after a high-monounsaturated fat versus a high-carbohydrate diet in patients with type 1 diabetes mellitus. *Arterioscler .Thromb. Vasc. Biol.* 18: 773, 1998.
124. Buyken A.E., Toeller M., Heitkamp G., et al. and the EURODIAB IDDM Complications Study Group: Carbohydrate sources and glycaemic control in type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 17: 351, 2000.

125. Strychar I., Ishac A., Rivard M., et al.: Impact of a high monounsaturated fat diet on lipid profile in subjects with type 1 diabetes. *J. Am. Diet. Assoc.* 103: 467, 2003.
126. Shah M., Garg A.: High fat and high carbohydrate diets and energy balance: a review. *Diabetes Care* 19: 1142, 1996.
127. Foster G.D., Wyatt H.R., Hill J.O., et al.: A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N. Engl. J. Med.* 348: 2082, 2003.
128. Samaha F.F., Iqbal N., Sheshadri P., et al.: A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N. Engl. J. Med.* 348: 2074, 2003.
129. Toeller M., Buyken A.: Protein intake - new evidence for its role in diabetic nephropathy. Editorial comment. *Nephrol. Dial. Transplant* 13: 1926, 1998.
130. Karamanos B., Thanopoulou A., Angelico F., et al.: Nutritional habits in the Mediterranean Basin: The macronutrient composition of diet and its relation with the traditional Mediterranean diet. Multi-centre study of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes (MGSD). *Eur. J. Clin. Nutr.* 56: 983, 2002.
131. Buyken A., Toeller M., Heitkamp G., et al. and the EURODIAB IDDM Complications Study Group: Relation of fibre intake to HbA1c and the prevalence of severe ketoacidosis and severe hypoglycaemia. *Diabetologia* 41: 882, 1998.
132. Buyken AE., Toeller M., Heitkamp G., et al. and the EURODIAB IDDM Complications Study Group: Glycemic index in the diet of European outpatients with type 1 diabetes: relations to HbA1c and serum lipids. *Am. J. Clin. Nutr.* 73: 574, 2001.
133. Mann J., Hermansen K., Vessby B., Toeller M.: Evidence based nutritional recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. A European perspective (letter). *Diabetes Care* 25: 1256, 2002.
134. Toeller M.: Fibre consumption, metabolic effects and prevention of complications in diabetic patients: epidemiological evidence. *Digest. Liver Dis.* 34: S145, 2002.
135. European Diabetes Policy Group: A desktop guide to type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 106: 240, 1998.
136. European Diabetes Policy Group: A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med.* 16: 716-730, 1999. Chantelau EA., Frenzen A., Gösseringer G., Hansen I., Berger M.: Intensive insulin therapy justifies simplification of the diabetes diet: a prospective study in insulin-dependent diabetic patients. *Am. J. Clin. Nutr.* 45: 958, 1987.
138. Toeller M.: Diet and diabetes. *Diabetes Metab. Rev.* 9: 93-108, 1993.
139. Wolever T.M., Hamad S., Chiasson J.L., et al.: Day-to-day consistency in amount and source of carbohydrate associated with improved blood glucose control in type 1 diabetes. *J. Am. Coll. Nutr.* 18: 242, 1999.

140. Daly M.E., Vale C., Walker M., Alberti K.G., Mathers J.C.: Dietary carbohydrates and insulin sensitivity: a review of the evidence and clinical implications. *Am. J. Clin. Nutr.* 66: 1072, 1997.
141. Wolever T.M., Mehling C.: Long-term effect of varying the source or amount of dietary carbohydrate on postprandial plasma glucose, insulin, triacylglycerol, and free fatty acid concentrations in subjects with impaired glucose tolerance. *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 612, 2003.
142. Joshipura K.J., Hu F.B., Manson J.E., et al.: The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.* 134: 1106, 2001.
143. Sargeant L.A., Khaw K.T., Bingham S., et al.: Fruit and vegetable intake and population glycosylated haemoglobin levels: the EPIC-Norfolk Study. *Eur. J. Clin. Invest.* 55: 342, 2001.
144. Rivellese A., Riccardi G., Giacco A., et al.: Effect of dietary fibre on glucose control and serum lipoproteins in diabetic patients. *Lancet* 2: 447, 1980.
145. Riccardi G., Rivellese A., Pacioni D., Genovese S., Mastranzo P., Mancini M.: Separate influence of dietary carbohydrate and fibre on the metabolic control in diabetes. *Diabetologia* 26: 116, 1984.
146. Simpson H.C.R., Simpson R.W., Lousley S., et al.: A high carbohydrate leguminous fibre diet improves all aspect of diabetic control. *Lancet* 1: 1, 1981.
147. Lousely S.E., Jones D.B., Slaughter P., Carter R.D., Jelfs R., Mann J.I.: High carbohydrate-high fibre diets in poorly controlled diabetes. *Diabet. Med.* 1: 21, 1984.
148. Simpson R.W., Mann J., Eaton J., Carter R.D., Hockaday T.D.R.: High-carbohydrate diets and insulin dependent diabetics. *Br. Med. J.* 2: 523, 1979.
149. Simpson H.C.R., Carter R.D., Lousley S., Mann J.L.: Digestible carbohydrate – an independent effect on diabetic control in type II (non-insulin dependent) diabetic patients? *Diabetologia* 23: 235, 1982.
150. Perrotti N., Santoro D., Genovese S., Giacco A., Rivellese A., Riccardi G.: Effect of digestible carbohydrates on glucose control in insulin dependent patients with diabetes. *Diabetes Care* 7: 354, 1984.
151. Mann J.: Lines to legumes: changing concepts of diabetic diets. *Diabetic Med.* 1: 191, 1984.
152. Mann J.: Dietary fibre and diabetes revisited. *Eur. J. Clin. Nutr.* 55: 919, 2001.
153. Giacco R., Parillo M., Rivellese A.A., et al.: Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low glycemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycemic events in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 23: 1461, 2000.
154. Chandalia M., Garg A., Lutjohann D., von Bergmann K., Grundy S.M., Brinkley L.J.: Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 342: 1392, 2000.

155. Hollenbeck C.B., Coulston A.M., Reaven G.M.: To what extent does increased dietary fiber improve glucose and lipid metabolism in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)? *Am. J. Clin. Nutr.* 6: 16, 1986.
156. Toeller M., Buyken A.E., Heitkamp G., de Pergola G., Giorgino F., Fuller J.H.: Fiber intake, serum cholesterol levels, and cardiovascular disease in European individuals with type 1 diabetes. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 22 (suppl.2): B21, 1999.
157. Rimm E.B., Ascherio A., Giovannucci E., Spiegelman D., Stampfer M.J., Willet W.C.: Vegetable, fruit and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *J.A.M.A.* 275: 447, 1996.
158. Bazzano .L.A., He J., Ogden L.G., Loira C.M., Whelton P.K., National Health and Nutrition Survey I Epidemiological Follow-up Study: Dietary fiber intake and reduced risk of coronary heart disease in US men and women: The National Health and Nutrition Survey I Epidemiological Follow-up Study. *Arch. Intern. Med.* 163: 1897, 2003.
159. Wu H., Dwyer K.M., Fan Z., Shircore A., Fan J., Dwyer J.H.: Dietary fiber and progression of atherosclerosis: the Los Angeles Atherosclerosis Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 78: 1085, 2003.
160. Pereira M.A., O'Reilly E., Augustsson K., et al.: Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. *Arch. Intern. Med.* 164: 370, 2004.
161. Appleby P.N., Thorogood M., Mann J.I., Key T.J.: Low body mass index in non-meat eaters: the possible roles of animal fat, dietary fibre and alcohol. *Int. J. Obes.* 22: 454, 1998.
162. McKeown N.M., Meig S.J.B., Liu S., Saltzman E., Wilson P.W.F., Jacques P.F.: Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the Metabolic Syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 27: 538, 2004.
163. Venn B.J., Mann J.I.: Cereal grains, legumes and diabetes. *Eur. J. Clin. Nutr.* 58 : 1443, 2004.
164. Willett W.C., Manson J., Liu S.: Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 274S, 2002.
165. Franz M.J.: Meta-analysis of low-glycemic index diets in the management of diabetes. (Letter) *Diabetes Care* 26: 3364, 2003.
166. Franz M.J.: The glycemic index: not the most effective nutrition therapy intervention (editorial). *Diabetes Care* 26: 2466, 2003.
167. Fontvieille A.M., Acosta M., Rizkalla S.W., et al.: A moderate switch from high to low glycaemic-index foods for 3 weeks improves the metabolic control of type 1 (IDDM) diabetic subjects. *Diab. Nutr. Metab.* 1: 139, 1988.
168. Brand J., Colagiuri S., Crossman S., Allen A., Roberts D., Truswell A.: Low-glycemic index foods improve long-term glycemic control in NIDDM. *Diabetes Care* 14: 95, 1991.
169. Fontvieille A., Rizkalla S., Penformis A., Acosta M., Bornet F., Slama G.: The use of low glycaemic index foods improve metabolic control of diabetic patients over five weeks. *Diabet. Med.* 9: 444, 1992.

170. Wolever T., Jenkins D., Vuksan V., et al.: Beneficial effect of a low glycaemic index diet in type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 9: 451, 1992.
171. Wolever T., Jenkins D., Vuksan V., Jenkins A., Wong G., Josse R.: Beneficial effect of a low-glycemic index diet in overweight NIDDM subjects. *Diabetes Care* 15: 562, 1992.
172. Frost G., Wilding J., Beecham J.: Dietary advice based on the glycaemic index improves dietary profile and metabolic control in type 2 diabetic patients. *Diabet. Med.* 11: 397, 1994.
173. Lafrance L., Rabasa-Lhoret R., Poisson D., Ducros F., Chiasson J.: Effects of different glycaemic index foods and dietary fibre intake on glycaemic control in type 1 diabetic patients on intensive insulin therapy. *Diabet. Med.* 15: 972, 1998.
174. Järvi AE., Karlström BE., Granfeldt YE., Björck IME., Asp N-G., Vessby BOH.: Improved glycemic control and lipid profile and normalized fibrinolytic activity on a low glycemic index diet in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Care* 22: 10-18, 1999.
175. Gilbertson H., Brand-Miller J., Thorburn A., Evans S., Chondros P., Werther G.: The effect of flexible low glycemic index dietary advice versus measured carbohydrate exchange diets on glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24: 1137, 2001.
176. Brand-Miller J., Hayne S., Petocz P., Colagiuri S.: Low glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 26: 2261, 2003.
177. Brand-Miller J., Petocz P., Colagiuri S.: Meta-analysis of low-glycemic index diets in the management of diabetes (letter). *Diabetes Care* 26: 3363, 2003.
178. Mann J.: Meta-analysis of low-glycemic index diets in the management of diabetes (letter). *Diabetes Care* 26: 3364, 2003.
179. Rizkalla S.W., Taghrid L., Laromiguiere M., et al.: Improved plasma glucose control, whole-body glucose utilization, and lipid profile on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic men: A randomised-controlled trial. *Diabetes Care* 27: 1866, 2004.
180. Riccardi G., Clemente G., Giacco R.: Glycemic index of local foods and diets: the Mediterranean experience. *Nutr. Rev.* 61: S56, 2003.
181. Slama G., Haardt M.J., Jean-Joseph P., et al.: Sucrose taken during mixed meal has no additional hyperglycaemic action over isocaloric amounts of starch in well-controlled diabetics. *Lancet* 2: 122, 1984.
182. Bornet F., Haardt M.J., Costagliola D., Blayo A., Slama G.: Sucrose or honey at breakfast have no additional acute hyperglycaemic effect over an isoglucidic amount of bread in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 28: 213, 1985.
183. Peterson D.B., Lambert J., Gerring S., et al.: Sucrose in the diet of diabetic patients-just another carbohydrate? *Diabetologia* 29: 216, 1986.
184. Mann J.I.: Simple sugars and diabetes. *Diabet. Med.* 4: 135, 1987.

185. Mann J.: Free sugars and human health: sufficient evidence for action? *Lancet* 363: 1068, 2004.
186. Brynes A., Mark Edwards C., Ghatei M., et al.: A randomised four-intervention crossover study investigating the effect of carbohydrates on daytime profiles of insulin, glucose, non-esterified fatty acids and triacylglycerols in middle-aged men. *Br. J. Nutr.* 89: 207, 2003.
187. Raben A., Vasilaras T., Moller A., Astrup A.: Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 721, 2002.
188. Bantle J., Raatz S., Thomas W. , Georgopoulos A.: Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 72: 1128, 2000.
189. Grigoresco C., Riskalla S., Halfon P., et al.: Lack of detectable deleterious effects on metabolic control of daily fructose ingestion for 2 months in NIDDM patients. *Diabetes Care* 11: 546, 1988.
190. Fraser G.E., Sabate J., Beeson W.L., Strahan T.M.: A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease: the Adventist Health Study. *Arch. Intern. Med.* 152: 1416, 1992.
191. Gaziano J.M., Manson J.E., Branch L.G., Colditz G.A., Willett W.C., Buring J.E.: A prospective study of consumption of carotenoids in fruits and vegetables and decreased cardiovascular mortality in the elderly. *Ann. Epidemiol.* 5: 255, 1995.
192. Gillmann M.W., Cupples L.A., Gagnon D., et al.: Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *J.A.M.A.* 273: 1113, 1995.
193. Hu F.B., Stampfer M.J., Manson J.E., et al.: Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *B.M.J.* 317: 1341, 1998.
194. Joshipura K.J., Ascherio A., Manson J.E., et al.: Fruit and vegetable intake in relation to risk for ischemic stroke. *J.A.M.A.* 282: 1233, 1999.
195. Liu S., Manson J.E., Lee I.M., et al.: Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women' Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 72: 922, 2000.
196. Joshipura K.J., HU F.B., Manson J.E., et al.: The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.* 134: 1106, 2001.
197. Kris-Etherton P.M., Zhao G., Binkoski A.E., Coval S.M., Etherton T.D.: The effect of nuts on coronary heart disease risk. *Nutr. Rev.* 59: 103, 2001.
198. Liu S., Lee I.M., Ajani U., Cole S.R., Buring J.E., Manson J.E.: Intake of vegetables rich in carotenoids and risk of coronary heart disease in men: the Physicians' Health Study. *Int. J. Epidemiol.* 30: 130, 2001.
199. Albert C.M., Gaziano J.M., Willett W.C., Manson J.E.: Nut consumption and decreased risk of sudden cardiac death in the physicians' health study. *Arch. Intern. Med.* 162: 1382, 2002.

200. Bazzano L.A., He J., Ogden L.G., et al.: Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 93, 2002.
201. Jacobs D.R., Meyer K.A., Kushi L.H., Folsom A.R.: Whole grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 68: 248, 1998.
202. Liu S., Stampfer M.J., Hu F.B., et al.: Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurses' Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 70: 412, 1999.
203. Marckmann P., Groubaek M.: Fish consumption and coronary heart disease mortality: a systematic review of prospective cohort studies. *Eur. J. Clin. Nutr.* 53: 585, 1999.
204. Oomen C.M., Feskens E.J.M., Räsänen L., et al.: Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and the Netherlands. *Am. J. Epidemiol.* 151: 999, 2000.
205. Ceriello A., Bortolotti N., Crescentini A., et al.: Antioxidant defences are reduced during the oral glucose tolerance test in normal and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Eur. J. Clin. Invest.* 28: 329, 1998.
206. Rösen P., Toeller M.: Vitamin E in diabetes. Increase of oxidative stress and its prevention as a strategy to prevent vascular complications? *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 69: 206, 1999.
207. Upritchard J.E., Sutherland W.H., Mann J.I.: Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23: 733, 2000.
208. Manning P.J., Sutherland W.H.F., Walker R.J., et al.: Effect of high-dose vitamin E on insulin resistance and associated parameters in overweight subjects. *Diabetes Care* 27: 2166, 2004.
209. Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parvig H.H., Pedersen O.: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 348: 383, 2003.
210. Dodson P.M., Beevers M., Hallworth R., Webberley M.J., Fletcher R.F., Taylor K.G.: Sodium restriction and blood pressure in hypertensive type II diabetics: randomised blind controlled and crossover studies of moderate sodium restriction and sodium supplementation. *B.M.J.* 289: 227, 1989.
211. Ceriello A., Guigliano D., Quatraro A., Lefebvre P.J.: Antioxidants show an anti-hypertensive effect in diabetic and hypertensive subjects. *Clin. Sci.* 81: 739, 1991.
212. Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M., et al.: Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N. Engl. J. Med.* 344: 3, 2001.
213. Appel L.J., Champagne C.M., Harsha D.W., et al. Writing group of the PREMIER Collaborative Research Group: Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *J.A.M.A.* 289: 2083, 2003.

214. McNair P., Christiansen M.S., Christiansen C., Madsbad S., Transbol I.: Renal hypomagnesaemia in human diabetes mellitus: its relation to glucose homeostasis. *Eur. J. Clin. Invest.* 12: 81, 1982.
215. Tosiello L.: Hypomagnesemia and diabetes mellitus: a review of clinical implications. *Arch. Intern. Med.* 156: 1143, 1996.
216. De Block C., De Leeuw I.: Associated thyrogastric autoimmunity increases the prevalence of low erythrocyte magnesium in type 1 diabetes mellitus. *Magn. Res.* 12: 279, 1999.
217. Sjogren A., Floren C.H., Nilsson A.: Magnesium deficiency in IDDM related to level of glycosylated hemoglobin. *Diabetes* 35: 459, 1986.
218. De Leeuw I., Vertommen J., Abs R.: The magnesium content of the trabecular bone in diabetic subjects. *Biomedicine* 29: 16, 1978.
219. McNair P., Christiansen C., Madsbad S., et al.: Hypomagne-semia, a risk factor in diabetic retinopathy. *Diabetes* 27: 1075, 1978.
220. Engelen W., Bouten A., De Leeuw I., De Block C.: Are low magnesium levels in type 1 diabetes mellitus associated with electromyographical signs of polyneuropathy? *Magn. Res.* 13: 197, 2000.
221. De Leeuw I., De Block C., Van Gaal L.: Long term Mg supplementation influences favourably the natural evolution of neuropathy and retinopathy in Mg depleted type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 46: A396, 2003.
222. Ajani U.A., Gaziano J.M., Lotufo P.A., et al.: Alcohol consumption and risk of coronary heart disease by diabetes status. *Circulation* 102: 500, 2000.
223. Sacco R., Elkind M., Boden-Albala B., et al.: The protective role of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *J.A.M.A.* 281: 51, 1999.
224. Rimm E.B., Klatsky A., Grobbee D., Stampfer M.J.: Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits? *B.M.J.* 312: 731, 1996.
225. Mukamal K.J., Conigrave K.M., Mittleman M.A., et al.: Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N. Engl. J. Med.* 348: 109, 2003.
226. Gaziano J.M., Hennekens C.H., Godfried S.L., et al.: Type of alcoholic beverage and risk of myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 83: 52, 1999.
227. Dallongeville J., Marecaux N., Ducimetiere P., et al.: Influence of alcohol consumption and various beverages on waist girth and waist-to-hip ratio in a sample of French men and women. *Int. J. Obes.* 22: 1178, 1998.
228. Davies M.J., Baer D.J., Judd J.T., Brown E.D., Campbell W.S., Taylor P.R.: Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women. *J.A.M.A.* 287: 2559, 2002.

229. Greenfield J.R., Samaras K., Jenkins A.B., Kelly P.J., Spector T.D., Campbell L.V.: Moderate alcohol consumption, estrogen replacement therapy, and physical activity are associated with increased insulin sensitivity: is abdominal adiposity the mediator? *Diabetes Care* 26: 2734, 2003.
230. Sierksma A., Patel H., Ouchi N., et al.: Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor- α , and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 27:184-189, 2004.
231. Kerr D., Macdonald I.A., Heller S.R., Tattersall R.B.: Alcohol causes hypoglycaemic unawareness in healthy volunteers and patients with Type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 33: 216, 1990.
232. Pownall H.J., Ballantyne C.M., Kimball K.T., Simpson S.L., Yeshurum D., Grotto A.M.: Effect of moderate alcohol consumption on hypertriglyceridemia. *Arch. Intern. Med.* 159: 981, 1999.
233. Burger M., Brönstrup A., Pietrzik K.: Alkohol und Krankheiten. Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben des Bundesgesundheitsministeriums für Gesundheit. Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit Band 134; NOMOS Verlagsgesellschaft Baden-Baden 2000.
234. Feskens E.J.M., Kromhout D.: Habitual dietary intake and glucose tolerance in middle-aged euglycaemic men. The Zutphen Study. *Int. J. Epidemiol.* 19: 953, 1990.
235. Feskens E.J.M., Bowles C.H., Kromhout D.: Inverse association between fish intake and risk of glucose intolerance in normoglycaemic elderly men and women. *Diabetes Care* 14: 935, 1991.
236. Colditz G.A., Manon J.E., Stampfer M.J., Rosner B., Willett W.C., Speizer F.E.: Diet and risk of clinical diabetes in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 55: 1017, 1992.
237. Marshall J.A., Haag S., Shetterly S., Hamman R.F.: Dietary fat predicts conversion from impaired glucose tolerance to NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 17: 50, 1994.
238. Feskens E.J.M., Virtanen S.M., Räsänen L., et al.: Dietary factors determining diabetes and impaired glucose intolerance. A 20-year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetes Care* 18: 1104, 1995.
239. Salmeron J., Manson J.E., Stampfer M.J., Colditz G.A., Wing A.L., Willett W.C.: Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *J.A.M.A.* 277: 472, 1997.
240. Liu S., Manson J.E., Stampfer M.J., et al.: A prospective study of whole-grain intake and risk of type 2 diabetes mellitus in US women. *Am J Public Health* 90: 1409, 2000.
241. Mann J., Toeller M.: Type 2 diabetes: aetiology and environmental factors. In: Ekoe J-M, Zimmet P, Williams R (Eds), *The epidemiology of diabetes mellitus*. John Wiley & Sons, Chichester and New York, pp 133-140, 2001.
242. Janket S-J., Manson J.E., Sesso H., Buring J., Liu S.: A prospective study of sugar intake and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 26: 1008, 2003.

243. D'Agostino R.B., Hamman R.F., Karter A.J., Mykkanen L., Wagenknecht L.E., Haffner S.M., for the Insulin Resistance Atherosclerosis Study Investigators: Cardiovascular disease risk factors predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 2234, 2004.
244. Schulze M.B., Manson J.E., Ludwig D.S., et al.: Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *J.A.M.A.* 292: 978, 2004.
245. Pan X.R., Li G.W., Hu Y.H., et al.: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20: 537, 1997.
246. Uusitupa M., Lindi V., Louheranta A., Salopuro T., Lindström, Tuomilehto J. for the Finnish Diabetes Prevention Study Group: Long-term improvement in insulin sensitivity by changing lifestyles of people with impaired glucose tolerance: 4-year results from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 52: 2532, 2003.
247. Laaksonen D., Lindström J., Lakka T. et al.: Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 54: 158, 2004.
248. McAuley K.A., Williams S.M., Mann J.I., et al.: Intensive lifestyle changes are necessary to improve insulin sensitivity: A randomised controlled trial. *Diabetes Care* 25: 445, 2002.
249. Hollick M.F.: Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 79: 362, 2004
250. Fung T.T., Manson J.E., Solomon C.G., Liu S., Willett W.C., Hu F.B.: The association between magnesium intake and fasting insulin concentration in healthy middle-aged women. *J. Am. Coll. Nutr.* 22: 533, 2003.
251. Lopez-Ridaura R., Willett W.C., Rimm E.B.: Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care* 27: 134, 2004.
252. Song Y., Manson J.E., Buring J.E., Liu S.: A prospective study of red meat consumption and type 2 diabetes in middle-aged and elderly women. *Diabetes Care* 27: 2108, 2004.
253. Song Y., Manson J.E., Buring J.E., Liu S.: Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 27: 59, 2004.
254. Guerrero-Romero F., Tamez-Perez H.E., Gonzalez-Gonzalez G., et al.: Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diab. Metab.* 30: 253, 2004.
255. Zhao H.X., Mold M.D., Stenhouse E.A., et al.: Drinking water consumption and childhood-onset type 1 diabetes mellitus in Devon and Cornwall, England. *Diabet. Med.* 18: 709, 2001.
256. Van Dam R.M., Feskens E.J.: Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 360:1477, 2002.
257. Agardh E.E., Carlsson S., Ahlbom A., et al.: Coffee consumption, type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Swedish men and women. *J. Intern. Med.* 255: 645, 2004.

258. Rosengren A., Dotevall A., Wilhelmsen L., Thelle D., Johansson S.: Coffee and incidence of diabetes in Swedish women: a prospective 18-year follow-up study. *J. Intern. Med.* 255: 89, 2004.
259. Salazar-Martinez E., Willett W.C., Ascherio A., et al.: Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 140: 1, 2004.
260. Tuomilehto J., Hu G., Bidel S., Lindstrom J., Jousilahti P.: Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *J.A.M.A.* 291: 1213, 2004.
261. Gale E.A., Bingley P.J., Emmett C.L., Collier T., European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group: European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 363: 925, 2004.

Tabella 1

Classi di evidenza e gradi di raccomandazioni suggerite dallo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Classi di evidenza (SIGN)	Gradi di raccomandazione (SIGN)
Ia - Evidenza ottenuta da metanalisi di studi clinici d'intervento randomizzati e controllati. Ib - Evidenza ottenuta da almeno uno studio clinico di intervento randomizzato e controllato.	A – Richiede almeno uno studio clinico d'intervento randomizzato e controllato di buona qualità sull'argomento della raccomandazione. (Livelli di evidenza Ia, Ib).
IIa – Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato con disegno appropriato ma non randomizzato. IIb - Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio con disegno appropriato “quasi sperimentale”. III - Evidenza ottenuta da studi descrittivi ben disegnati ma non sperimentali, ad esempio studi di confronto, di correlazione, caso-controllo.	B – Richiede la disponibilità di studi clinici ben condotti ma non randomizzati sull'argomento della raccomandazione (Livelli di evidenza IIa, IIb, III)
IV- Evidenza ottenuta da reports o opinioni di commissioni di esperti e/o dall'esperienza clinica di autorità riconosciute.	C – Richiede l'evidenza ottenuta da reports di commissioni di esperti o opinioni e/o esperienze cliniche di autorità riconosciute. Indica l'assenza di studi clinici specifici di buona qualità. (Livello di evidenza IV).

Tabella 2

Endpoints surrogati utilizzati in studi di tipo nutrizionale condotti su pazienti diabetici

Glicemia	Glicemia a digiuno Glicemia postprandiale Emoglobina glicosilata (HbA1c)
Composizione corporea	Adiposità Peso corporeo Indice di Massa Corporea (IMC) Circonferenza vita
Profilo lipidico	Colesterolemia LDL-colesterolo HDL-colesterolo Trigliceridi
Pressione arteriosa	
Insulino-sensibilità	Insulinemia a digiuno Insulinemia postprandiale Indice d'insulino-sensibilità (ISI) Utilizzazione periferica del glucosio
Funzione renale	Microalbuminuria Proteinuria Filtrato glomerulare

Tabella 3

Criteri di valutazione dei singoli studi rilevanti per le raccomandazioni indirizzate ai pazienti diabetici

Gli Endpoints surrogati devono essere appropriati (vedi tabella 2) se i dati di mortalità o gli endpoints clinici non sono disponibili.
Il tipo di diabete e il trattamento deve essere specificato.
I soggetti devono essere rappresentativi di gruppi rilevanti di pazienti.
Negli studi sperimentali i soggetti dovrebbero essere assegnati in modo random alla dieta di controllo o sperimentale.
Negli studi sperimentali il disegno dovrebbe essere a gruppi paralleli o cross-over a seconda dell'obiettivo.
L'intervento nutrizionale deve essere chiaramente specificato e i metodi per la valutazione dell'adesione alla dieta chiaramente indicati quando gli studi sono condotti su popolazioni "free living".
La durata deve essere appropriata all'endpoint che si sta valutando. In generale sono preferibili gli studi d'intervento nutrizionale a medio e lungo termine piuttosto che quelli acuti.
Gli studi epidemiologici (che generalmente saranno studi di coorte o di confronto) devono utilizzare strumenti di rilevazione dietetica validati e, nel caso di studi di coorte, essi dovrebbero basarsi, preferibilmente, su più di un singolo periodo di valutazione.
I metodi statistici devono essere descritti con chiarezza e devono essere appropriati.
I metodi per identificare gli studi appropriati (ad esempio parole chiave e motori di ricerca) devono essere specificati

Tabella 4
RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI (Grado A e B)

Peso Corporeo e Bilancio energetico	• Per gli individui in sovrappeso o obesi riduzione dell'apporto calorico ed aumento del dispendio energetico al fine di ottenere un accettabile decremento ponderale (grado A)
Proteine	• 10-20% ET* (grado B) • Per pazienti tipo 1 con nefropatia 0.8 g/ Kg peso ideale/die (grado A)
Grassi Saturi + <i>trans</i>	• <10% ET*, se colesterolo LDL elevato <8% (grado A)
Grassi Monoinsaturi <i>cis</i>	• 10% - 20% ET* (grado B)
Grassi Poliinsaturi n-3	• 2-3 porzioni di pesce la settimana e vegetali ricchi in n-3 (grado B)
Colesterolo	• < 300 mg/die (grado A)
Carboidrati	• 45%-60%ET in base alle caratteristiche metaboliche dei pazienti (grado A) • Preferire alimenti a basso indice glicemico e/o ricchi in fibre (grado A). • Diete molto povere in carboidrati sono da sconsigliarsi (grado B)
Indice Glicemico	• Alimenti ricchi in carboidrati con basso indice glicemico dovrebbero essere preferiti quando le altre caratteristiche nutrizionali sono appropriate (grado A)
Saccarosio ed altri “zuccheri aggiunti”	• Può essere consentito un apporto limitato (fino ad un massimo di 50g/die), se il controllo glicemico è soddisfacente, in assenza di obesità e di ipertrigliceridemia (grado A)
Fibre	• 40 g /die (20 g/1000 Kcal) o più prevalentemente idrosolubili (grado A) • Effetti benefici anche con quantità minori, più accettabili (grado A) • Tra i cereali preferire quelli integrali e ricchi in fibre (grado A)
Sale	• ≤ 6g/die (grado A)
Alcol	• Accettabile un consumo moderato fino a 10g nelle donne e 20g negli uomini, se non ci sono altre patologie associate (grado B) • Per i pazienti in terapia insulinica è consigliabile assumere alcol nell'ambito di un pasto contenente alimenti ricchi in carboidrati

*ET: energia totale giornaliera; “**Zuccheri aggiunti**”: sono definiti tutti i mono-disaccaridi aggiunti agli alimenti dal produttore e consumatore più quelli naturalmente presenti nel miele, negli sciroppi e nei succhi di frutta.