HAL
open science

Les effets du régime méditerranéen sur les maladies chroniques: Maladies cardiovasculaires, stress oxydatif, dyslipidémie, diabète sucré, pression artérielle, cancer, maladies neurodégénératives et obésité.

Abdelhay Benyaich

To cite this version:

Abdelhay Benyaich. Les effets du régime méditerranéen sur les maladies chroniques: Maladies cardiovasculaires, stress oxydatif, dyslipidémie, diabète sucré, pression artérielle, cancer, maladies neurodégénératives et obésité.. Nutrition Research Reviews, A paraître. hal-01629438

HAL Id: hal-01629438

https://hal.science/hal-01629438v1

Submitted on 6 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Revue :

Les effets du régime méditerranéen sur les maladies chroniques: Maladies cardiovasculaires, stress oxydatif, dyslipidémie, diabète sucré, pression artérielle, cancer, maladies neurodégénératives et obésité

Universté Abdelmalek Essaâdi, Faculté des Sciences de Tétouan

Abdelhay Benyaich

Email : Abdelhay.beny@gmail.com

Review:

The effects of the Mediterranean Diet on Chronic Diseases: Cardiovascular Diseases, Oxidative Stress, Dyslipidemia, Diabetes Mellitus, Blood Pressure, Cancer, Neurodegenerative Disease and Obesity

Résumé :

Les mauvaises habitudes alimentaires entraînent l'émergence des maladies chroniques tels que les maladies coronaires, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'hypertension, le diabète sucré, dyslipidémie, le cancer, la démence, l'obésité et le stress oxydatif impliqué via l'agression des cellules par les radicaux libres, Sachant que ces maladies causant un fardeau mondial tant sur le plan individuel que sur le plan économique,

Plusieurs études s'intéressent à la relation entre l'alimentation et les maladies chroniques.

Des études suggèrent que le régime méditerranéen, (RM) traditionnels, les habitudes alimentaires et le mode de vie propres à la région méditerranéenne, réduisent l'incidence des maladies chroniques et améliorent la longévité.

le RM est connu pour être l'un des régimes alimentaires les plus sains, ce régime est à la base des herbes, épices, les légumes, les fruits, huiles d'olive, les céréales (de préférence en grains entiers), les légumineuses et les noix, poissons et de crustacés, viande blanche, ainsi la principale source de lipides diététiques du RM est l'huile d'olive. Une consommation modérée d'œufs et de produits laitiers, et une consommation réduite des viandes rouges, des viandes transformées et d'aliments riches en sucres et en graisses.

RM présente un profil d'acides gras bénéfiques avec une teneur élevée en acides gras monoinsaturés (AGM) et un rapport AGM / acides gras saturés (AGS) plus élevé que les régimes non méditerranéens. Une consommation élevée des fibres alimentaires. un indice glycémique bas, des effets anti-inflammatoires, et des composés antioxydants, peuvent agir ensemble pour produire des effets favorables sur l'état de santé.

Le RM est riche en vitamines et en minéraux, tels que : vitamine B (B1, B2, niacine, B6, folates et

B12) et les vitamines antioxydantes (vitamines E et C), et polyphénol, flavonoïdes, phytostérols, acides gras n-3 (acide alpha linoléique), resvératrol, quercétine, l'acide oléique, caroténoïdes et lutéine.

Le but de cette revue est de fournir une mise à jour sur l'état actuel de la science concernant les relations entre le régime méditerranéenne traditionnel et style de vie en rapport avec les maladies chroniques, et de discuter les mécanismes misent en jeux et des opportunités dans ce domaine de recherche, afin de clarifier et augmenter la confiance du rôle de la nutrition dans l'étiologie des maladies chroniques.

Mots clés: régime méditerranéen, Maladies chroniques, Maladies cardiovasculaires, Stress oxydatif, Dyslipidémie, Diabète sucré, Pression artérielle, Cancer, Maladies neurodégénératives, Démence et obésité.

Abstract :
Poor dietary habits lead to the emergence of chronic diseases such as coronary heart disease, stroke, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, cancer, dementia, obesity and oxidative stress involved throuth the aggression of cells by free radicals, Knowing that these diseases cause a global burden both individually and economically,

Several studies focus on the relationship between diet and chronic disease.

Studies suggest that the Mediterranean diet, (MD) traditional eating habits and lifestyle specific to the Mediterranean region, reduce the incidence of chronic diseases and improve longevity.

the MD is known to be one of the healthiest diets, this diet is based on herbs, spices, vegetables, fruits, olive oils, cereals (preferably whole grains), legumes and nuts, fish and shellfish, white meat, so the main source of dietary fat from MD is olive oil. Moderate consumption of eggs and dairy products, and reduced consumption of red meats, processed meats and foods rich in sugars and fats.

MD has a beneficial fatty acid profile with a higher content of monounsaturated fatty acids (MSFA) and a higher MSFA / saturated fatty acid (SFA) ratio than non-Mediterranean diets. High consumption of dietary fiber. a low glycemic index, anti-inflammatory effects, and antioxidant compounds, can work together to produce favorable effects on health status

MD is rich in vitamins and minerals, such as: vitamin B (B1, B2, niacin, B6, folate and B12) and antioxidant vitamins (vitamins E and C), and polyphenol, flavonoids, phytosterols, n-fatty acids 3 (alpha linoleic acid), resveratrol, quercetin, oleic acid, carotenoids and lutein.

The purpose of this review is to provide an update on the current state of science regarding the relationship between the traditional Mediterranean diet and lifestyle related chronic diseases, and discuss the mechanisms involved and opportunities. in this area of research, to clarify and increase the confidence of the role of nutrition in the etiology of chronic diseases.

Keywords: Mediterranean diet, Chronic diseases, Cardiovascular diseases, Oxidative stress, Dyslipidemia, Diabetes mellitus, Blood pressure, Cancer, Neurodegenerative disease, Dementia and Obesity

I)Introduction :

Actuellement, plus d'un adulte sur trois (environ 92,1 millions) ayant au moins un type de maladie cardiovasculaire en USA. [1], ainsi les maladies cardiovasculaires (MCV) tuent environ 17,7 millions de personnes chaque année, soit 31% de tous les décès dans le monde [2].

L'OMS prévoit que le diabète sera la septième cause de décès en 2030 [3] [4]. La pandémie de diabète de type 2 est un énorme problème de santé publique, avec 380 millions de cas dans le monde d'ici 2025 [5] [6] Le nombre de personnes atteintes de diabète est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014 [7]. La prévalence mondiale du diabète chez les adultes de plus de 18 ans est passée de 4,7% en 1980 à 8,5% en 2014 [7]. En 2015, 1,6 million de décès à cause du diabète [7], la pharmacothérapie échoue souvent avec le temps [8], et certains médicaments ont des risques cardiovasculaires [9] [10] une cause majeure de cécité, d'insuffisance rénale, de crises cardiaques, d'AVC et d'amputation des membres inférieurs [11]

Environ 47 millions de personnes sont atteintes de démence et il y a près de 10 millions de nouveaux cas chaque année. [12] des preuves suggérant que plus de 115 millions de personnes seront touchées d'ici 2050 [13]. la démence est un syndrome caractérisée par une détérioration globale progressive des capacités cognitives dans de multiples domaines : mémoire, apprentissage, orientation, comportement, langage, compréhension et jugement et de la capacité d'effectuer des activités quotidiennes. Bien qu'il existe plusieurs types de démence, le plus fréquent est la maladie d'Alzheimer (MA) [14] [15] [16] La démence est l'une des principales causes d'invalidité et de dépendance dans le monde entier. La démence a un impact physique, psychique, économique et social sur les aidants, les familles et la société. [17]
Le fardeau de la démence, à la fois de la maladie elle-même et financièrement, est grand sur les individus, les familles et les services de santé publique, de plus, l'efficacité des traitements pharmacologiques actuels est incohérente [27] [28]

L'hypercholestérolémie augmente les risques de maladie cardiaque et d'accident vasculaire cérébral. Globalement, un tiers des cardiopathies ischémiques est attribuable à un taux élevé de cholestérol. La hausse du cholestérol total est une cause majeure du fardeau de la maladie dans les pays développés et en développement, en tant que facteur de risque de cardiopathie ischémique et d'accident vasculaire cérébral.
En Irlande, une réduction de 30% du taux de mortalité due aux maladies cardiaques a été attribuée à une réduction de 4,6% de la moyenne de la population pour le cholestérol total. En Finlande, 50% de la baisse de la mortalité par cardiopathie ischémique a été expliquée par la réduction du taux de cholestérol sanguin dans la population. [18]

L'obésité, est un trouble chronique dont la prévalence augmente chez les adultes, les adolescents et les enfants, est maintenant considérée comme une épidémie mondiale et un véritable problème pour les établissements de santé [19] [20] .Dans de nombreuses populations, la prévalence du surpoids et de l'obésité a rapidement augmenté au cours des 20 dernières années. Aux États-Unis, plus de 35% des adultes et près de 17% des jeunes ont été classés obèses en 2009-2010 [21] et le risque de surpoids ou d'obésité était estimé à 50 et 25% respectivement [22] entraînant des coûts de santé élevés dans le monde entier [23] L'obésité mondiale a presque triplé depuis 1975. En 2016, plus de 1,9 milliard d'adultes de 18 ans et plus étaient en surpoids. Parmi ceux-ci, plus de 650 millions étaient obèses.39% des adultes de 18 ans et plus étaient en surpoids en 2016 et 13% étaient obèses. La majorité de la population mondiale vit dans des pays où le surpoids et l'obésité tuent plus de personnes que d'insuffisance pondérale. [24]

Le fardeau mondial du cancer se doublera au cours des deux prochaines décennies [25] , ce qui soulève la perspective d'un énorme problème de santé publique et, par conséquent, de soins médicaux. [25] [26]

- L'hypertension est un problème de santé publique important, avec une prévalence mondiale de 40,8% [29] Dans le monde, 9,4 millions de décès sont attribués aux complications de l'hypertension, dont 45% de tous les décès dus à une maladie coronarienne et 51% de tous les décès dus à un accident vasculaire cérébral [30] En 2003, le Comité national mixte sur la prévention, la détection, l'évaluation et le traitement de l'hypertension artérielle a estimé que l'hypertension touche environ 1 milliard de personnes dans le monde [31] En fait, plusieurs études ont démontré des augmentations mondiales de la prévalence de l'hypertension au fil du temps en raison de la croissance de la population, le vieillissement et les modifications des risques comportementaux [151].Cette affection est un facteur de risque majeur d'AVC, de cardiopathie ischémique et d'autres maladies cardiovasculaires chroniques [32] En raison de sa forte prévalence et de ses affections apparentées, l'hypertension est le facteur de risque individuel de mortalité il est responsable de 7,6 millions de décès par an [33]

L'hypertension est plus fréquent dans les pays à faibles revenus [34] où près de 80% des décès dus aux maladies cardiovasculaires surviennent [35] . L'hypertension est un facteur de risque majeur pour un certain nombre de problèmes de santé graves, y compris les maladies cardiovasculaires [36] les maladies cérébro-vasculaires [37] et les maladies rénales chroniques [38]

Le régime méditerranéen est connu comme l'un des régimes alimentaires les plus sains [39] Le RM est un régime à base de plantes, où les légumes, les fruits, les céréales (de préférence en grains entiers), les légumineuses et les noix, les poissons et les crustacés, de viande blanche est consommés en grande quantité et fréquemment. La principale source de lipides diététiques du RM est l'huile d'olive et une consommation quotidienne d'eau adéquate doit être garantie. Le régime alimentaire méditerranéen comprend également une consommation modérée d'œufs et de produits laitiers, au contraire, la consommation de viandes rouges, de viandes transformées et d'aliments riches en sucres et en graisses est réduite en quantité et en fréquence.. La saisonnalité, la biodiversité, l'utilisation de produits alimentaires traditionnels et locaux sont également des éléments importants de cette tendance. En outre, la diète méditerranéenne comporte également des éléments culturels et de vie qualitatifs, tels que la convivialité, les activités culinaires, l'activité physique et un repos adéquat [40] Elle présente un profil d'acides gras bénéfiques avec une teneur élevée en acides gras monoinsaturés (AGM) et un rapport AGM / acides gras saturés (AGS) plus élevé que les régimes non méditerranéens [41] [42] Une consommation élevée de fibres alimentaires [43] un indice glycémique bas [44] des effets anti-inflammatoires [45] et des composés antioxydants [46] [47] peuvent agir ensemble pour produire des effets favorables sur l'état de santé.
une incidence plus faible de mortalité due à toutes les causes [48] [49] et est également liée à une plus faible incidence de maladies cardiovasculaires [50] de diabète de type 2 [51] de certain types de cancer [52] et de maladies neurodégénératives [53] [54]

Le régime méditerranéen est hypocalorique et riche en vitamines et en minéraux dérivés des légumes et des fruits, des céréales complètes, des noix, de l'huile d'olive vierge et des poissons, ce qui garanti des apports suffisants de micronutriments. Ceci explique pourquoi les apports insuffisants en vitamine B (B1, B2, niacine, B6, folates ou B12) étaient rares dans le bassin méditerranéen et les apports de vitamines antioxydantes (vitamines E et C) et de carotènes étaient également élevés [55] [56]

La mortalité attribuée aux maladies chroniques s’augmente à surtout chez la population âgée. En parallèle avec des mauvaises habitudes alimentaires, en plus que la population adopte des modes de vie plus sédentaires. Ensemble de ces facteurs ont contribué à l'augmentation des maladies chroniques

non transmissibles [57]

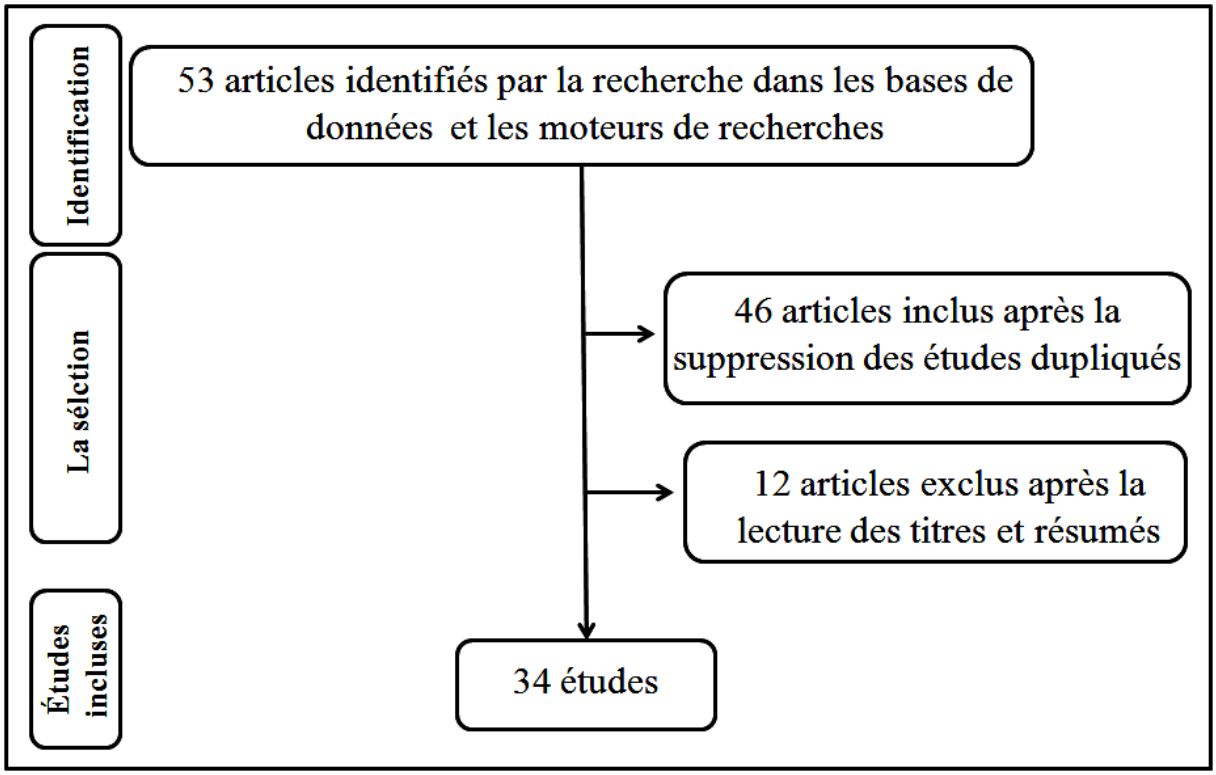
Au cours des trois dernières décennies, diverses stratégies alimentaires ont été développés pour promouvoir l'adéquation diététique et pour réduire le fardeau des maladies chroniques. Comparé aux habitudes alimentaires occidentales, le RM favorise la production alimentaire locale et saisonnière dans une plus grande mesure.
Les études ont contribué à chercher le lien entre le RM et la réduction de risque des maladies chroniques comme le cancer, les maladies cardiovasculaires, le diabète, la dyslipidémie et les maladies neurodégénératives [57]

I-1) Objectifs de la revue:
Cette revue met en évidence certaines opportunités et défis pour l'adoption d'un régime alimentaire méditerranéen traditionnel, et sert à fournir une mise à jour sur l'état actuel de la science concernant les relations entre le régime méditerranéenne traditionnel et le style de vie en rapport avec les maladies chroniques, et de discuter les mécanismes misent en jeux et des opportunités dans ce domaine de recherche, afin de clarifier et augmenter la confiance dans le rôle de la nutrition dans l'étiologie des maladies chroniques, et ainsi promouvoir un vieillissement en bonne santé.

II)Matériels et méthodes :

II-1Stratégie de recherche
Cette revue se base sur des recherches bibliographiques qui ont été effectuées sur divers bases de données et des moteurs de recherches : PubMed, Sciencesdirect, Google Scholar, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov et Psychinfo. On a réduit la recherche à des études publiées en anglais, des publications supplémentaires ont été identifiées à partir des références des articles recherchées, et celles les études publiés de 1 Janvier 2008 jusqu'à 23 Octobre 2017, et qui mettaient l'accent sur le régime méditerranéen et son relation avec la prévention et le traitement des maladies chroniques, comme :les maladies cardiovasculaires, la dyslipidémie, le diabète sucré, l'hypertension, l'obésité et le stress oxydatif et les maladies neurodigénératives.
Les études épidémiologiques et cliniques ont été incluses. Les principaux mots clés de recherche avec divers combinaisons ont été utilisés : «Régime méditerranéen», «Micronutriments», «Macronutriments», «style de vie» , «Maladies chroniques»,«Diabète sucré», «Intolérance au glucose», «Prévention», «Traitement», «Pression sanguine» , «Dyslipidémie»,«Maladies cardiovasculaires», «stress oxydatif»,«maladies neurodégénératives», «démence», «Hypertension», «Syndrome métabolique», «Obésité», «Essais cliniques», «Cohorte»,«Cas/Témoins»
On a arrivé à 53 études, après l'exclusion des études dupliquées (7 études) et l'exclusion des études après la lecture de titre et du résumé (12 études). 34 études ont été sélectionnées traitant le régime alimentaire méditerranéen et son lien avec les maladies chroniques.

III)Résultats :



III-1) Le régime méditerranéen :

Le régime alimentaire méditerranéen traditionnel es caractérisé par la consommation élevée de fruits et légumes, l'huile d'olive comme principale source de graisse, une faible consommation de viande et de produits laitiers.

Le régime méditerranéen traditionnel, est un modèle nutritionnel inspiré des régimes alimentaires traditionnels des pays du bassin méditerranéen. Il est entré dans le patrimoine culturel immatériel de l'Unesco. se caractérise par une forte consommation des acides gras insaturés , d'huile d'olive non raffinés, de fruits, de noix, de légumes, de légumineuses et de céréales, et d'une consommation élevée de poisson, et une consommation modérée avec les repas des produits laitiers, de viande rouge, d'acides gras saturés de charcuterie et de bonbons, [58] [59] .
De même, apport adéquat des micronutriments tels que les vitamines C, E et B-12; folate [60] [61] les flavonoïdes, [62], et les carotènes [61]

Tableau 1 : Les composés du RM et leurs effets sur la santé

Le composé	nutriment	Mécanisme impliqué	Effet sur la santé
Polyphénol [225] [226]	Légumes et fruits	Effet antioxydant, et réduction de l'inflammation	Protecteur contre le diabète de type 2
	Huile d'olive		Protecteur contre les maladies cardiovasculaires
			Réduction du risque de cancer du poumon
Flavonoïdes [226] [227]	La graisse des graines	Antiprolifératif	Prévention de cancer du sein

Phytostérols [225] [228]	Soja	Réduit le taux de cholestérol sérique	Réduction de risque des maladies cardiovasculaires
	Légumes	Réduit le stress oxydatif et l'inflammation	Prévention de l'obésité
Acides gras n-3 (acide alpha linoléique) [225] [226]	Poissons	Anti-angiogenèse	Prévention des AVC
	La graine de lin	Réduit le stress oxydatif	Protecteur du système cardiovasculaire
	Huile de soja	Réduit l'agrégation des thrombocytes	
	Le noyer	Anti-lipidémiant	Prévention des morts subites
		Antiplaquettaire	
	Légumes à feuilles vertes	Anti-inflammatoire	Réduction du risque de cancer du colon et du rectum
		Anti-arythmique	
Resvératrol [228] [226]	La graisse des graines	Réduit l'agrégation des thrombocytes	Protecteur du système cardiovasculaire
		Réduit le taux de cholestérol sérique	
Quercétine [226]	Grain de raisin	Vasodilatation	Anti-coagulation
		Effet anti-agrégant	Réduction du rique d'hypertension
L'acide oléique [228] [226]	Huile d'olive	Inhibe HER2 qui joue un rôle dans l'étiologie de la métastase	Effet anti-hypertenseur
		Protège contre l'athérosclérose	Réduction des risques des maladies cardiovasculaires
			Réduction du risque de cancer du sein
Caroténoïdes [226]	Les fruits rouges, jaunes et oranges	Antioxydant	Réduction du risque de cancer du poumon
	Légumes		
	Tomate		
Lutéine [225] [253]	Légumes verts	Antioxydant	Réduction du risque de diabète
	Grains		Réduction du risque de cancer

Le RM semble fournir une alimentation équilibrée, adaptée à tous les catégories d'âge et réduit considérablement le risque des maladies chroniques [63]

Plusieurs études [64] [65] a prouvé les rôles cardioprotecteur et neuroprotécteur du RM t ses rôles protecteurs vis-à-vis les troubles métaboliques, certains cancers et d'autres maladies dégénératives liées à l'âge. Ainsi plusieurs publications ont mis en évidence la corrélation entre le RM et la longévité [66] [67]. Sofi et al. [68] [69] [70] [71] [72] ont montré qu'une plus grande adhésion au RM est associée à une amélioration significative de l'état de santé, comme en témoigne une réduction significative de la mortalité globale (9%), de la mortalité due aux maladies cardiovasculaires (9%), 6%) et l'incidence de la maladie de Parkinson et de la maladie d'Alzheimer (13%) [69] [70] [71] [72] [73] :. Plusieurs études ont montré que l'adhésion au RM traditionnel est associée à une réduction significative de l'incidence du cancer, à partir de l'examen des différents composants du RM [73]. [74] ainsi des avantages de RM liés au rôle protecteur des composants phénoliques, réduisant le stress oxydatif quotidien, et les effets du RM dans la modulation de l'inflammation [75].

III-1-1)Les acides gras polyinsaturés : Omega-3 :

le régime méditerranéen contenant plusieurs nutriments tels que les poissons, qui sont riches en acides gras polyinsaturés, oméga-3, qui sont recommandés par American Heart Association (AHA) comme un cardio-protecteur [77] surtout pour les patients soufrant des maladies cardiovasculaires [76]. Ainsi les effets bénéfiques des poissons comprennent l'amélioration des profils lipidiques [78] : et la réduction de la pression artérielle [79] [80] par le biais de la réduction de l'inflammation, l'oxydation, et la coagulation [81] [82]

III-1-2)Les acides gras insaturés, (tels que l'huile d'olive) :
l'un des plus importants aspects du régime méditerranéen est la concentration élevée en acides gras insaturés dans ses sources de fibres et protéines, couplé à un manque de graisses saturées [83] [84] ainsi, AHA et l'European Society of Cardiology (ESC) approuvent fortement la substitution des graisses mono- et polyinsaturés en place des graisses saturés et les acides gras de type trans [85] [77].

Huile d'olive extra vierge contenant de puissant propriétés antioxydantes, y compris les phénols simples et complexes, qui sont présents dans ses composés phénoliques ,comprennent principalement : l'hydroxytyrosol et l'oleuropein qui sont des puissants antioxydants[86]

III-1-3)Fruits et légumes :
L'utilisation diététique des fruits et légumes se considère comme pierre angulaires du régime Méditerranéen. En fait, l'European Society of Cardiology encourage la consommation quotidienne de plusieurs portions de fruits et de légumes [77], l'AHA recommande fortement l'apport d'une variété de composés phytochimiques, dont les fruits et les légumes en grandes quantités [87]

III-1-4)Aliments à grains complets riches en fibres :
Beaucoup de données suggèrent les effets bénéfiques des grains entiers sur les maladies cardiovasculaires, la morbidité et la mortalité, ainsi Les lignes directrices AHA indiquent que les régimes riches en fibres, comme les céréales complets, l'avoine et l'orge, réduisent la morbidité et la mortalité liées aux maladies cardiovasculaires hypolipidémiant, et recommande un apport total en fibres alimentaires de 25 à 30 g par jour [88]

La consommation de grains entiers, grantie la consommation d'aliments à haute teneur en fibres alimentaires pour favoriser la santé [77]

Des essais de contrôles randomisés montrent des améliorations significatives des niveaux de CRP, de profil du cholestérol, et des effets bénéfiques sur l'indice de masse corporel et le tour de taille dans le groupe randomisé consommant les grains entiers hypocaloriques opposé à ceux consommant des grains raffinés hypocaloriques [89] Ainsi, des études observationnelles montrent que les bénéfices vont jusqu'à l'amélioration du métabolisme du glucose [90] [91] la réduction du poids [92], et la renforcement des capacités antioxydantes [93]

III-1-5)noix et légumineuses :
le remplacement de la consommation d'hydrates de carbone et graisses saturées par des noix, arachides, amandes, réduit le taux des lipides sanguins et le risque des maladies cardiovasculaires de 30% à 45% [94] [95] en outre, l'augmentation de la consommation de noix conduit à une réduction significative dans le cholestérol LDL, les protéines inflammatoires et les médiateurs d'oxydation [96] ainsi la consommation de soja à des effets bénéfiques concernant les fonctions endothéliales [97]

III-2) Les maladies chroniques :

Le régime méditerranéen est considéré comme un facteur de protection contre de nombreuses maladies chroniques. En réduisant les facteurs de risque importants et les comorbidités des maladies cardiovasculaires, telles que l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et le diabète, l'effet cardio-protecteur fournit par le régime méditerranéen pourrait être une voie importante pour l'effet protecteur du régime méditerranéen sur la cognition et la démence [98] [99] [101] [102] le RM a également été associée à un risque faible de syndrome cardio-métabolique [100]

III-2-1) Les maladies cardiovasculaires :

L'adhésion au régime méditerranéen traditionnel a toujours été bénéfique pour le risque cardiovasculaire. [103] [104] et se considére comme le modèle alimentaire le plus probable pour fournir une protection contre les maladies coronariennes. [105]

Une caractéristique clé de ce régime est sa faible teneur en acides gras trans . [85] [77]. L'huile d'olive extra vierge, la principale source de graisse dans le RM, avec les aliments végétaux et les noix, rend ce régime diététique bénéfiques pour la santé car ces aliments frais subissent un traitement minimal. Ils sont donc riches en fibres, en polyphénols antioxydants et en oligo-éléments et macronutriments essentiels. Récemment, des essais de prévention primaire ont montré des intervention diététique destinée à favoriser l'adhérence au DM traditionnel réduisant significativement le risque des maladies cardiovasculaires [106]

III-2-2) La fonction cognitive et la démence :

L’effet neuro-protecteurs peuvent servir à améliorer les mesures préventives et à modifier de façon critique la façon dont les personnes à risque élevé de démence sont prises en charge. Les interactions entre la nutrition et le cerveau vieillissant sont nombreuses et complexes, mais il y a 3 caractéristiques principales susceptibles de jouer un rôle pivot [107] : réduction du flux sanguin [108] , que l'on pense être liée à l'athérosclérose et à la formation des plaques artérielles [108] ; Le dysfonctionnement mitochondrial, résultant de l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène dans le cerveau; et l'inflammation, qui est généralement considérée comme un processus naturel de vieillissement [109] . Une caractéristique distincte de la Maladie d’Alzheimar est l'accumulation de b-amyloïdes et la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires composés de formes hautement phosphorylées de la protéine tau associée aux microtubules [107], ainsi les b-amyloïdes augmentent la production d'espèces réactives de l'oxygène, ce qui exacerbe la formation d'enchevêtrements de tau comme mécanisme compensatoire du stress oxydatif [107].

Parmi d'autres avantages, l'adhésion au RM a été associée à un risque plus faible de diverses maladies chroniques [110] [111], et ses propriétés protectrices sont considérées comme une combinaison de la consommation élevée d'acides gras monoinsaturés et de polyphénols de l'huile d'olive et d'acides gras polyinsaturés de poisson; et des antioxydants provenant des fruits, des légumes [112]

Les études observationnelles à long terme montrent que le RM en tant que régime alimentaire, réduisent les biomarqueurs du stress oxydatif et affecte positivement la cognition. La prise d'Acides gras insaturés (à la fois les acides gras monoinsaturés et les acides gras polyinsaturés) a été associée à une amélioration des performances cognitives et à une diminution du risque de déclin cognitif lié à l'âge [113] De même, la consommation de micronutriments tels que les vitamines C, E, B12 et folate

[60] [61] les flavonoïdes [62] et les carotènes [61] ont été associés à une diminution du risque de déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimar dans les études observationnelles humaines.

RM pourrait réduire le stress oxydatif [114] et l'inflammation [115] associés à un risque accru de déclin cognitif [116] En outre, un nombre croissant de preuves, provenant principalement d'études prospectives, suggère que le RM ralentit le déclin cognitif lié à l'âge et la progression de la démence.

une méta-analyse, également publiée en 2013, a évalué les effets de la maladie de Parkinson sur les accidents vasculaires cérébraux, la déficience cognitive et la dépression et comprenait un total de 22 études, dont 8 sur les troubles cognitifs [119] Il a été démontré que l'adhésion élevée et modérée au régime méditérranéane était associée à un risque réduit de déficience cognitive. [119]

Malgré le fait que les causes de la démence sont multifactorielles, de plus en plus de preuves montrent que des facteurs de risque modifiables tels que les maladies cardio-métaboliques et le style de vie jouent un rôle important; Ainsi, la nutrition constitue un rôle primordial[120] [121] [117] [118]

Les mécanismes typiques de vieillissement des cellules du cerveau montrent des signes d'atrophie, dont la plupart des cas sont liés à 3 principaux mécanismes, comme expliqué (au dessus) dans la mise en place, à savoir, la baisse de flux d'approvisionnement sanguin et, le dysfonctionnement mitochondriale (causée par le stress oxydatif), augmentant l'inflammation du cerveau du patient. [107].

Il ya plusieurs mécanismes qui pourraient expliquer les effets positifs du RM sur la fonction cognitive. La première est la réduction des facteurs de risque vasculaires et améliorant ainsi la circulation sanguine pour le cerveau, ainsi l'adhésion au RM augmente favorablement le cholestérol HDL et réduit le risque vasculaire lié au cholestérol LDL [111] qui est fortement corrélés avec la dysfonction cognitive [122]

Deuxièmement, le RM peut protéger la cognition grâce à son effet sur le stress oxydatif. le RM est connu pour être un riche source d'antioxydants tels que la vitamine E, vitamine C, folate, et les polyphénols [123] ainsi des études épidémiologiques suggèrent que la vitamine E sert à la protection contre les troubles cognitifs [124] et les éléments nutritifs, tels que le folate [125]. Troisièmement, l'effet u RM sur la fonction cognitive peut être médiée par l'abaissement de l'inflammation dans le cerveau. le RM ayant la capacité de réduire les biomarqueurs de l'inflammatoires tels que protéines réactives C (CRP) dans les plaques neuritiques et nfts dans le cerveau et le sérum [126] [127]

Donc le régime alimentaire, tel que les fruits, les légumes, les céréales, et les acides gras insaturés dans le régime méditerranéen, est associé à un risque plus faible de déclin cognitif [128] [129]

III-2-3) Le diabète de type 2 :

Des études préventives de diabètes se concentrent sur le mode de vie [136] ont montré de fortes réductions du risque de diabète de type 2 [137] [138] au profit de cet effet bénéfique, l'American Diabetes Association recommande que les patients atteints d'un diabète de type 2 nouvellement

diagnostiqués soient traités par la pharmacothérapie associée aux changements de mode de vie [139] et recommande également des régimes pauvres en glucides ou faibles en gras pour perdre du poids pour les patients soufrant de surcharge pondéral ou d'obésité associé au diabète de type 2 [140] car la pharmacothérapie toute seule échoue souvent avec le temps [141], et certains médicaments ont des risques des maladies cardiovasculaires et autres complications graves [142] [143]. Pour ces raisons, la combinaison de la pharmacothérapie et les changements de style de vie se révèlent les plus efficaces.

Concernant le style de vie en prenant l'exemple du régime méditerranéen caractérisé par sa teneur hypoglucidique et sa forte proportion des acides gras monoinsaturés procurent des bienfaits cardiovasculaires et augmentent la sensibilité à l'insuline [144] [145] en plus les changements de mode de vie favorisent la perte de poids et augmentent les niveaux d'activité ce qui facilite la prise en charge du diabète [139]. Une étude publiée par United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) évaluant l'effet du régime méditerranéen sur le poids corporel chez 190 femmes en surpoids qui ont été suivies pendant 2 ans un régime méditerranéen, ont perdu le poids d'une façon signficative [146] également des études prospectives ont montré que les habitudes alimentaires méditerranéennes sont associées à une réduction du risque de diabète de type 2, chez les participants en bonne santé [147]

Des essais ont montré que les régimes méditerranéens protègent contre la résistance à l'insuline et le syndrome métabolique, ainsi, un mécanisme à travers lequel les régimes Méditerranéens peuvent améliorer le contrôle glycémique peut être par l'amélioration de la sensibilité à l'insuline médiée par des niveaux accrus d'adiponectine en circulation [144] [148] [174].

III-2-4) La pression artérielle :

Selon le diagnostic médical basé sur les directives du Comité National Mixte [152] l'hypertension est définie comme une augmentation de la pression sanguine ; systolique au delà de 140 mmHg ou pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg [152].

L'hypertension artérielle est un facteur capital de risque des maladies cardiovasculaires et est indépendant des autres facteurs [31]. Par conséquent, du point de vue de la santé publique, il est urgent de trouver des moyens de lutter contre cette maladie.

Le régime alimentaire méditerranéen ayant la plus haute importance dans la prévention et le traitement de l'hypertension [149] et la réduction de ses complications tels que les maladies cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux. En fait, plusieurs publications rapportant des résultats d'études cliniques qui confirment le rôle protecteur du régime méditerranéen vis-à-vis la pression artérielle systémique à la fois systolique et diastolique [150] .Ainsi une étude de Beitz R, et al. a montré une chute de pression artérielle systolique de 3,0 mmHg chez les femmes qui ont consommé une quantité élevé de fruits, de légumes ou de vitamine C [153]. également, une étude prospective de cohorte a montré que la consommation des fruits et de légumes est inversement associée à la pression artérielle chez la population du bassin méditerranéen avec un apport élevé en matières grasses végétales [154].

III-2-5) L'obésité

L'obésité prédispose à un certain nombre de pathologies, dont les maladies cardiovasculaires [155] [156], le diabète de type 2 [157] [158] , le syndrome métabolique [159] , la stéatose hépatique non alcoolique [160], certains types de cancers [161] [162], l'apnée obstructive du sommeil [163],

l'arthrose [164] et l'asthme [165] et augmente le risque de décès prématuré [166], entraînant des coûts de santé élevés dans le monde entier [23]. Les facteurs prédisposant à l'obésité comprennent la prise alimentaire excessive, le manque d'activités physiques et la susceptibilité génétique [167]. Cependant, l'obésité est un état hétérogène et ainsi l'accumulation intra-abdominale de tissu adipeux a un impact plus important sur le développement des facteurs de risque cardio-métaboliques et des répercussions notables sur le profil lipidique[168]. La disponibilité accrue d'acides gras libres, la libération des cytokines pro-inflammatoires et les adipokines du tissu adipeux, la résistance à l'insuline hépatique, l'inflammation, et la dyslipidémie qui en résulte sont parmi des nombreux troubles métaboliques associés à cette affection, également le statut hormonal et les traitements médicamenteux peuvent également jouer un rôle important [169]

l'alimentation hypocalorique représente toujours l'étape principale et essentielle du traitement de l'obésité, associée à une activité physique accrue et à des changements de style de vie [170].

Le RM représente l'outil le plus répandu pour réduire le poids chez les personnes obèses [171]. Il a été démontré que même une perte de poids modérée d'environ 10% ou moins contribuait à plusieurs avantages pour la santé, notamment l'amélioration des paramètres métaboliques, la réduction de la tension artérielle et l'augmentation de la longévité [172] [173]. la preuve que la restriction calorique améliore la sensibilité à l'insuline et réduit l'inflammation systémique [174] [175] . Plusieurs études ont mis en évidence les avantages du régime méditerranéen concernant la perte de poids chez les obèses, en évaluant les marqueurs physiques et biochimiques après au moins 6 mois après l'adhésion au RM [176] [177] [178] , ainsi le régime méditerranéen s'est avéré être associé à une plus grande amélioration des paramètres de sensibilité à l'insuline [176]

Le tissu adipeux est un organe endocrinien avec un sécrétome important et biologiquement actif [180] [181] et que le tissu adipeux des individus obèses est caractérisé par une augmentation de l'expression et/ou de la sécrétion de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, ainsi que de l'adipokine pour favoriser l'inflammation, l'athérogénèse et la résistance à l'insuline, tandis que la biosynthèse des adipokines anti-inflammatoires, anti-athérogènes et insulino-sensibilisantes comme l'adiponectine diminue [182] [183] .Plusieurs études ont montré une augmentation des taux circulants de leptine et une augmentation de l'adiposité sont associées à la résistance à la leptine et que cette affection peut contribuer à l'apparition et/ou au le maintien de l'obésité [184] [185]

Une étude montre diminution des taux circulants d'Epidermal Growth Factor (EGF) après l'introduction du régime méditerranéen chez les sujets obèses en parallèle avec une amélioration de la sensibilité à l'insuline. [190]. Pendant le jeûne, l'EGF salivaire et plasmatique augmente physiologiquement [191] pour inhiber la sécrétion d'acide gastrique et préserve le système oesophagien et gastro-intestinal (come signe d'adaptation intestinale à l'alimentation). L'augmentation de l'EGF peut entraîner des activités biologiques analogues à l'insuline dans des tissus exprimant un nombre élevé de récepteurs de l'EGF (EGFR), tels que la graisse et le muscle squelettique [192]. En se liant à EGFR, un récepteur appartenant à la famille des récepteurs de la tyrosine kinase, comme le récepteur de l'insuline [201] , l'EGF peut amplifier la signalisation en aval de l'insuline par le recrutement de PI3-kinase supplémentaires, conduisant à une translocation induite par l'EGF de GLUT4 sur les membranes plasmiques et à la stimulation de l'absorption du glucose dans les tissus cibles [192] . Ces mécanismes moléculaires sont importants

dans les états d'insulino-résistance, y compris l'obésité, dans lesquels l'augmentation de l'EGF due à la restriction alimentaire peut déclencher des mécanismes compensatoires de type insuline, donc l'insuline régule l'expression de l'EGF [193] . Ceci explique la diminution parallèle de l'insuline et de l'EGF chez les patients ayant une perte de poids plus constante, dans laquelle l'insulino-sensibilité a été améliorée ou rétabli. [193]

Le Lactate Deshydrogénase (LDH) est une enzyme intracellulaire qui est libérée dans la circulation sanguine lorsque les tissus sont détruits ou blessés. Par conséquent, le LDH est un marqueur clinique important de l'intégrité des tissus ou des cellules. Chez les obèses, le tissu adipeux est dysfonctionnel [194] [195] présente une capacité réduite à stocker et à retenir les acides gras non estérifiés (AGNE), entraînant une augmentation des taux circulants d'AGNE, favorisant ainsi le développement de la lipotoxicité dans les tissus périphériques [196]

III-2-6) Le cancer:

La lutte contre le tabagisme, la réduction de la consommation excessive d'alcool, la vaccination contre le papillomavirus humain et la diminution des expositions aux rayons ultraviolets sont des stratégies évidentes pour réduire les taux d'incidence des cancers [197] [198]. Comme citant le World Cancer Research Fund (WCRF) des exemple tels ; Les aflatoxines avec le cancer du foie, la viande rouge et/ou la viande transformée avec cancer colorectal, l'alcool avec des cancers du tractus gastro-intestinal, et, pour les fumeurs, le β-carotène augmente le risque de cancer du poumon [199] [200]

Des directives proposées par le WCRF et des recommandations sur la nutrition et l'activité physique pour la prévention du cancer [202] [203] . ont été cohérentes avec celles qui visent la prévention d'autres maladies chroniques, telles que le diabète et les maladies cardiaques [203] [204] [205] ce qui soulève la perspective d'un énorme problème de santé publique et, par conséquent, de soins médicaux. [204] [205]

Le vieillissement de la population et l'évolution de la distribution des facteurs de risque contribuent tous les deux à l'augmentation du fardeau du cancer [25] [26] la nutrition et l'activité physique se classent également parmi les déterminants les plus importants du risque de cancer chez les êtres humains, grâce à leurs contributions à l'obésité, qui est un facteur de risque pour de nombreuses malignités [199] [206].

III-2-7) Le stress oxydatif :

Le RM réduit le stress oxydatif [114] et la protéine C-réactive et les interleukines impliqués dans les mécanismes du stress oxydatif conduisant à la physiopathologie chronique [132] [133]. Les effets neuroprotecteurs du régime méditerranéen sont liés à sa capacité à réduire l'inflammation et le stress oxydatif, qui sont également liés à la physiopathologie des maladies dégénératives [134] [135] l'adhérence au RM, avec une consommation plus élevée de fruits et de légumes riches en composés phytochimiques, démontre une augmentation des niveaux d'antioxydants endogènes et exogènes, améliorant l'immunité et protégeant l'échantillon sélectionné contre le stress oxydatif et le maintien d'un état de santé. Ainsi La consommation de légumes a été étroitement associée à un faible risque de maladies dégénératives [241] [242].

Les habitudes alimentaires peuvent jouer un rôle clé dans la régulation de l'état redox du plasma humain améliorant la défense contre l'oxydation. [245] [246] [247] [249]
Le régime alimentaire méditerranéen est associé à une réduction significative de plusieurs facteurs de risque, y compris le risque cardiovasculaire [250] [251] [252]

III-2-8) Le cholestérol et le stress oxydatif :

La quantité biodisponible de molécules bioactives chez les sujets qui ont une consommation élevée de fruits et de légumes favorise leur action protectrice et préventive contre l'oxydation des lipides et donc contre le stress oxydatif [233] [234] Egalement, l'influence du taux de cholestérol plasmatique sur le processus athéroscléreux et les effets du taux de cholestérol apporté par l'alimentation influence la progression et le développement de la maladie cardiovasculaire [235] .
Plusieurs chercheurs ont également suggérés que les régimes alimentaires ayant un effet important sur les mécanismes de la progression de l'athérosclérose et la thrombose[236] [237].
De nombreuses études ont démontré l'activité inhibitrice de plusieurs composés, présents dans les fruits et légumes, sur l'oxydation des LDL in vitro [238] [239].
Ainsi, des résultats intéressants semblent mettre en évidence les taux circulants de caroténoïdes (lutéine, zéaxanthine, cryptoxanthine, lycopène, a et b -carotène), la vitamine A et la vitamine E ont atteint les valeurs les plus élevées chez les sujets ayant une plus grande adhérence au régime méditerranéen [238] [239]

Plusieurs études montrent que la vitamine A réduit la production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-a et l'IL-12 et favorise l'activation de sous-populations lymphocytaires grâce à la sécrétion de cytokines spécifiques (par exemple IL-10), [240], ainsi les composants phytochimiques des fruits et légumes sont constitués de différents éléments phytochimiques bénéfiques pour la circulation systémique, ainsi des antioxydants absorbés atteignent le gros intestin et contribuent à la protection contre les maladies gastro-intestinales induites par l'oxydation [243] [244] .

III-2-7) Recommandations diététiques:
les directives et recommandations publiés dans plusieurs rapports pour maintenir un poids corporel dans la fourchette normale [199] [218].
l'équivalent de 60 min d'exercice par jour pour être physiquement actif ; consommer une alimentation à base de plantes comprenant une variété de fruits et de légumes; choisir des céréales et des céréales non transformées par rapport aux produits transformés; limiter l'apport de viande rouge et de sel; éviter ou limiter la consommation d'alcool, pour répondre aux besoins nutritionnels sans l'utilisation de compléments alimentaires[218] éviter des aliments riches en énergie, des boissons sucrées, des «fast foods» et de la viande transformée, et les aliments génétiquement modifiés augmentant certains types de cancer (tels que le cancer colorectal) par des modification dans les acides nucléiques causant ainsi des modifications de l'activité enzymatique [219] [220] [223] [224]

IV) Discussion :
Adopter un mode de vie sain est la pierre angulaire de la prévention et du traitement des maladies

chroniques et une alimentation saine représente une modification majeure du mode de vie.

Divers études montrent que le traitement diététique est le plus efficace pour la réduction du poids corporel moyenne des personnes soufrantde surcharge pondérale ou obésité, et une réduction statistiquement significative de l'IMC, et montrant ainsi des effets bénéfiques pour la santé. [172] [173] [179]

Le RM traditionnel est un régime à base de plantes, où les légumes, les fruits, les céréales (de préférence en grains entiers), les légumineuses et les noix, les poissons et les crustacés, de viande blanche est consommés en grande quantité et fréquemment. La principale source de lipides diététiques du RM est l'huile d'olive et une consommation quotidienne d'eau adéquate doit être garantie. Le régime alimentaire méditerranéen comprend également une consommation modérée d'œufs et de produits laitiers, au contraire, la consommation de viandes rouges, de viandes transformées et d'aliments riches en sucres et en graisses est réduite en quantité et en fréquence.. La saisonnalité, la biodiversité, l'utilisation de produits alimentaires traditionnels et locaux sont également des éléments importants de cette tendance. En outre, la diète méditerranéenne comporte également des éléments culturels et de vie qualitatifs, tels que la convivialité, les activités culinaires, l'activité physique et un repos adéquat [40]
ainsi le RM est connu comme l'un des régimes alimentaires les plus sains [39]

L'importance capitale de l'alimentation et de la nutrition dans la prévention du cancer est largement reconnue, en raison d'une quantité impressionnante de données provenant de recherches épidémiologiques, cliniques et de laboratoire [199]. Ainsi,
Les enjeux de l'alimentation et du cancer et les problèmes d'alimentation, de nutrition et de cancer proviennent de différents types de recherche, dont les études animales et mécaniques, les études écologiques chez l'homme (études de corrélation au niveau de la population, utiles pour générer des hypothèses), des études d'épidémiologie analytique observationnelle (c'est-à-dire des études de cas-témoins et de cohortes) et des essais d'interventions diététiques. Dans des études de laboratoire utilisant des cultures cellulaires et des modèles animaux expérimentaux, il a été montré que les nutriments et autres composants alimentaires bioactifs affectent les processus biologiques clés impliqués dans la régulation de la croissance cellulaire et de la cancérogenèse . Les aliments sont naturellement complexes et fournissent de nombreuses substances bioactives qui peuvent agir individuellement et / ou en synergie pour influencer des processus tels que la différenciation cellulaire et l'apoptose, ainsi que la régulation hormonale des fonctions cellulaires.

l'alimentation hypocalorique représente toujours l'étape principale et essentielle du traitement de l'obésité, associée à une activité physique accrue et à des changements de style de vie [170]
Egalement, la relation dose-réponse :
Par exemple, le carcinome épidermoïde de l'œsophage est très différent de l'adénocarcinome de l'œsophage: le premier est plus fortement lié au tabagisme et à la consommation d'alcool chez les populations occidentales [207] [208] , ou à l'infection par le papillomavirus humain (VPH) d'autres populations, comme celles de Chine [209] [210]; ce dernier est plus étroitement associé à l'obésité et / ou à la maladie du reflux [211] . De plus, les facteurs alimentaires associés à ces deux cancers ont un certain chevauchement, mais sont également assez distincts [212] [213] . De même, une analyse de l'étude NIH-AARP sur l'alimentation et la santé [214] a souligné que le

risque élevé de cancer de l'endomètre chez les obèses comparé aux femmes non obèses était plus élevé pour les sous-types de tumeurs de type I (endométrioïde). En ce qui concerne les nutriments, une plus grande consommation de phytoestrogènes a été associée à un risque réduit de cancer de l'ovaire mucineux, mais pas d'autres sous-types de cancer de l'ovaire, dans l'étude australienne sur le cancer de l'ovaire [215]

Par exemple, dans le grand projet de mise en commun à long terme des études prospectives sur l'alimentation et le cancer [212] [213], un effet protecteur de la consommation de fruits et légumes sur le cancer du sein œsophagien (RE) négatif, mais pas sur le cancer du sein a été systématiquement démontré dans 20 études ([216] [217]

Plusieurs facteurs et leurs interactions ,soit le tabac , protéines alimentaires, et d'alcool [221] augmentant le risque de cancer des divers types de cancer [221].
et des expositions connu par une personne au cours de sa vie, y compris: métabolisme, hormones, la composition corporelle, l'activité physique, l'intestin microbiome, l'inflammation, le stress oxydatif, le vieillissement, l'alimentation et l'alcool, et plus large psychosociaux et l'environnement [222].

Les bactéries peuvent soit promouvoir ou supprimer la croissance des cellules et les métastases par le biais des toxines bactériennes induite par la sécrétion des protéines bactérienne conduisant à des changements dans l'expression des gènes, en modifiant la tumeur (l'inflammation, les fonctions immunitaires, ou par le modification du métabolisme de l'hôte [229] ; et par la promotion de la production des facteurs endogènes qui provoquent la carcinogenèse (tels que les acides biliaires et hormones stéroïdes) [230], Et puisque le régime alimentaire influence à la fois le type et le nombre de micro-organismes intestinales [230][231] la microbiome dans le développement du cancer, y compris l'hôte génome interactions avec microbiota [232] . ainsi, l'un des principaux étape intermédiaire dans le lien entre l'alimentation et le cancer restent en cous de recherches , et nécessitent des technologies dans la prévention et le développement du cancer pour fournir des nouvelles idées et des données pertinentes aux relations entre l'apport des aliments et le risque et de la progression du cancer.

La capacité antioxydante totale des échantillons biologiques peut également être évaluée dans des études cliniques qui mesurent les produits finaux de la dégradation des composés endogènes tels que les lipides ou l'ADN. Des changements par rapport aux niveaux de base de ces produits pourraient alors être attribués aux changements dans la capacité antioxydante du régime, ainsi la capacité antioxydante des échantillons biologiques peut être contrôlée par une variété de tests, qui ne reflètent pas nécessairement les mécanismes physiologiques humains in vivo [248] .

Plusieurs études décrivent la résistance à l'insuline et à la leptine chez les sujets obèses. Les relations entre ces deux hormones sont complexes et mal comprises, et il existe des preuves qu'elles sont associées à la graisse corporelle par différents mécanismes [186] [187] D'autres études avec des échantillons comparables ou même plus grands avaient obtenu des résultats similaires et ont mis en évidence une diminution statistiquement significative des taux de leptine et non pas de l'adiponectine lors de la perte de poids [188] [189]

Plusieurs nutriments caractérisent le RM et protègent contre divers maladies chroniques, tels que l'huile d'olive, ainsi des études prospectives ont démontré que l'huile d'olive améliore significativement la fonction cognitive [130] [131]

V) Conclusion :

Le régime méditerranéen traditionnel a un effet protecteur contre Maladies cardiovasculaires, stress oxydatif, dyslipidémie, diabète sucré, pression artérielle, cancer, maladies neurodégénératives et l'obésité,
cet effet protecteur du régime méditerranéen est fourni par des antioxydants, des anti-inflammatoires et les composants bioactifs des aliments caractéristiques du bassin méditerranéen, réduisant le risque de développement des maladies chroniques.

VI) Références bibliographiques :

[1] : Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2017;135:e1–e458.

[2] : www.who.int/entity/cardiovascular_diseases/world-heart-day-2017/en

[3] : Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. Mathers CD, Loncar D. PLoS Med, 2006, 3(11):e442.

[4] : www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs312/en

[5] : Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developingworld—a growing challenge. N Engl J Med. 2007;356:213-5. [PMID:17229948]

[6] : International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 3rd ed. Brussels: InternationalDiabetes Federation; 2006.

[7] : Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. Mathers CD, Loncar D. PLoS Med, 2006, 3(11):e442.

[8] : Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control withdiet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetesmellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UKProspective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA. 1999;281:2005-12.[PMID: 10359389]

[9] : Goldfine AB. Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. N EnglJ Med. 2008;359:1092-5. [PMID: 18784098]

[10] : Havas S. The ACCORD Trial and control of blood glucose level in type 2diabetes mellitus: time to challenge conventional wisdom. Arch Intern Med.2009;169:150-4. [PMID: 19171811]

[11] : www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs312/en

[12] : www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs362/en

[13] : Alzheimer's SocietyAlzheimer's Society online information—Aboutdementia—What is dementia? Leading the fight against Dementia [Internet].2014 [cited 2016 Mar 30]. Available from: http://www.alzheimers.org.uk/site/scripts/documents.php?categoryID=200360.

[14] : Gill SS, Seitz D. Lifestyles and cognitive health. What older individualscan do to optimize cognitive outcomes. JAMA 2015;314:774–5.

[15] : Alzheimer's SocietyAlzheimer's Society online information—Aboutdementia—What is dementia? Leading the fight against Dementia [Internet].2014 [cited 2016 Mar 30]. Available from: http://www.alzheimers.org.uk/site/scripts/documents.php?categoryID=200360.

[16] : www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs362/en

[17] : www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs362/en

[18] : http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en

[19] : World Health Organization, "Obesity: preventing and managingthe global epidemic," WHO Technical Report 894, WorldHealth Organization, Geneva. Switzerland, 2000.

[20] : C. L. Ogden, M. M. Lamb, M. D. Carroll, and K. M. Flegal,"Prevalence of Obesity in the United States, 2009-2010," NCHSData Brief, vol. 82, pp. 1–8, 2012.

[21] : C. L. Ogden, M. D. Carroll, L. R. Curtin,M.M. Lamb, and K.M. Flegal, "Prevalence of high body mass index in US childrenand adolescents, 2007-2008," Journal of the American MedicalAssociation, vol. 303, no. 3, pp. 242–249, 2010.

[22] : R. S. Vasan, M. J. Pencina, M. Cobain, M. S. Freiberg, and R.B. D'Agostino, "Estimated risks for developing obesity in theFraminghamHeart Study," Annals of InternalMedicine, vol. 143,no. 7, pp. 473–I12, 2005.

[23] : D. Withrow and D. A. Alter, "The economic burden of obesityworldwide: a systematic review of the direct costs of obesity,"Obesity Reviews, vol. 12, no. 2, pp. 131–141, 2011.

[24] : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en

[25] : Vineis, P. & Wild, C. P. Global cancer patterns: causesand prevention. Lancet 383, 549–557 (2014).

[26] : Siegel, R., Ma, J., Zou, Z. & Jemal, A. Cancer statistics,2014. CA Cancer J. Clin. 64, 9–29 (2014).

[27] : Tricco AC, Soobiah C, Berliner S, Ho JM, Ng CH, Ashoor HM, ChenMH, Hemmelgarn BSS. Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a

systematic review andmeta-analysis. CMAJ 2013;185:1393–401.

[28] : Tan CC, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Meng XF, Wang C, Jiang T, Zhu XC,Tan L. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, andmemantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic reviewand meta-analysis. J Alzheimers Dis 2014;41:615–31.

[29] : C.K. Chow, K.K. Teo, S. Rangarajan, S. Islam, R. Gupta, A. Avezum, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. JAMA, 310 (2013), pp. 959-968

[30] : S.S. Lim, T. Vos, A.D. Flaxman, G. Danaei, K. Shibuya, H. Adair-Rohani, M. Amann, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 Lancet, 380 (2012), pp. 2224-2260.

[31] : Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, JonesDW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, et al: The Seventh Report of theJoint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, andTreatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003,289(19):2560–2572.

[32] : Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A: Global burden of blood-pressure-relateddisease, 2001. Lancet 2008, 371(9623):1513–1518.

[33] : Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global andregional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis ofpopulation health data. Lancet 2006, 367(9524):1747–1757.

[34] : Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence,awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urbancommunities in high-, middle-, and low-income countries. JAMA2013;310:959–68.

[35] : World Health Organization. Global status report on noncommunicablediseases 2010. Geneva: World Health Organization; 2011.

[36] : P.W. Wilson. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study Am J Hypertens, 7 (1994), pp. 7S-12S.

[37] : J.A. Staessen, R. Fagard, L. Thijs, H. Celis, G.G. Arabidze, W.H. Birkenhäger, et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators Lancet, 350 (1997), pp. 757-764

[38] : J. Coresh, G.L. Wei, G. McQuillan, F.L. Brancati, A.S. Levey, C. Jones, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). Arch Intern Med, 161 (2001), pp. 1207-1216.

[39] : Willett, W.C.; Sacks, F.; Trichopoulou, A.; Drescher, G.; Ferro-Luzzi, A.; Helsing, E.;Trichopoulos, D. Mediterranean diet pyramid: A cultural model for healthy eating. Am. J.Clin. Nutr. 1995, 61, 1402–1406.

[40] : Bach-Faig, A.; Berry, E.M.; Lairon, D.; Reguant, J.; Trichopoulou, A.; Dernini, S.; Medina, F.X.;Battino, M.; Belahsen, R.; Miranda, G.; et al. Mediterranean diet foundation expert group.Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. Public Health Nutr. 2011, 14,2274–2784.

[41] : Bos, M.B.; de Vries, J.H.; Feskens, E.J.; van Dijk, S.J.; Hoelen, D.W.; Siebelink, E.; Heijligenberg, R.;de Groot, L.C. Effect of a high monounsaturated fatty acids diet and a Mediterranean diet on serumlipids and insulin sensitivity in adults with mild abdominal obesity. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.2010, 20, 591–598.

[42] : Serra-Majem, L.; Bes-Rastrollo, M.; Román-Viñas, B.; Pfrimer, K.; Sánchez-Villegas, A.;Martínez-González, M.A. Dietary patterns and nutritional adequacy in a Mediterranean country.Br. J. Nutr. 2009, 101, 21–28.

[43] : Estruch, R.; Martínez-González, M.A.; Corella, D.; Basora-Gallisá, J.; Ruiz-Gutiérrez, V.;Covas, M.I.; Fiol, M.; Gómez-Gracia, E.; López-Sabater, M.C.; Escoda, R.; et al. Effects of dietary fibre intake on risk factors for cardiovascular disease in subjects at high risk. J. Epidemiol.Community Health 2009, 63, 582–588.

[44] : Rodríguez-Rejón, A.I.; Castro-Quezada, I.; Ruano-Rodríguez, C.; Ruiz-López, M.D.;Sánchez-Villegas, A.; Toledo, E.; Artacho, R.; Estruch, R.; Salas-Salvadó, J.; Covas, M.I.; et al.Effect of a Mediterranean diet intervention on dietary glycemic index and dietary glycemic load:The PREDIMED study. J. Nutr. Educ. Behav., submitted for publication, 2013.

[45] : Estruch, R.; Martínez-González, M.A.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Ruiz-Gutiérrez, V.;Covas, M.I.; Fiol, M.; Gómez-Gracia, E.; López-Sabater, M.C.; Vinyoles, E.; et al. Effects of aMediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: A randomized trial. Ann. Intern. Med.2006, 145, 1–11.

[46] : Visioli, F.; Galli, C. The role of antioxidants in the Mediterranean diet. Lipids 2001, 36, 49–52.

[47] : Pitsavos, C.; Panagiotakos, D.B.; Tzima, N.; Chrysohoou, C.; Economou, M.; Zampelas, A.;Stefanadis, C. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity inhealthy adults: The ATTICA study. Am. J. Clin. Nutr. 2005, 82, 694–699.

[48] : Sofi, F.; Abbate, R.; Gensini, G.F.; Casini, A. Accruing evidence on benefits of adherence to theMediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. Am. J. Clin. Nutr.2010, 92, 1189–1196.

[49] : Mitrou, P.N.; Kipnis, V.; Thiébaut, A.C.; Reedy, J.; Subar, A.F.; Wirfält, E.; Flood, A.;

Mouw, T.;Hollenbeck, A.R.; Leitzmann, M.F.; et al. Mediterranean dietary pattern and prediction ofall-cause mortality in a US population: Results from the NIH-AARP Diet and Health Study.Arch. Intern. Med. 2007, 167, 2461–2468.

[50] : Estruch, R.; Ros, E.; Salas-Salvadó, J.; Covas, M.I.; Corella, D.; Arós, F.; Gómez-Gracia, E.;Ruiz-Gutiérrez, V.; Fiol, M.; Lapetra, J.; et al. Primary prevention of cardiovascular disease with aMediterranean diet. N. Engl. J. Med. 2013, 368, 1279–1290.

[51] : Salas-Salvadó, J.; Bulló, M.; Estruch, R.; Ros, E.; Covas, M.I.; Ibarrola-Jurado, N.; Corella, D.;Arós, F.; Gomez-Gracia, E.; Ruiz-Gutiérrez, V.; et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets a subgroup analysis of a randomized trial. Ann. Intern. Med. 2013, 160, 1–10.

[52] : Couto, E.; Boffetta, P.; Lagiou, P.; Ferrari, P.; Buckland, G.; Overvad, K.; Dahm, C.C.; Tjønneland, A.;Olsen, A.; Clavel-Chapelon, F.; et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPICcohort. Br. J. Cancer 2011, 104, 1493–1499.

[53] : Sofi, F.; Abbate, R.; Gensini, G.F.; Casini, A. Accruing evidence on benefits of adherence to theMediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. Am. J. Clin. Nutr.2010, 92, 1189–1196.

[54] : Sofi, F.; Macchi, C.; Abbate, R.; Gensini, G.F.; Casini, A. Mediterranean diet and health.Biofactors 2013, 39, 335–342.

[55] : Serra-Majem, L.; Ribas, L.; Ngo, J.; Aranceta, J.; Garaulet, M.; Carazo, E.; Mataix, J.;Pérez-Rodrigo, C.; Quemada, M.; Tojo, R.; et al. Risk of inadequate intake of vitamins A, B1, B6,C, E, folate, iron and calcium in the Spanish population aged 4 to 18. Int. J. Vitam. Nutr. Res. 2001,71, 325–331.

[56] : Serra-Majem, L.; Ribas, L.; Pérez-Rodrigo, C.; García-Closas, R.; Peña-Quintana, L.; Aranceta, J.Factors associated to nutrient intake among children and adolescents: Results from the EnKidstudy. Ann. Nutr. Metab. 2002, 46, 31–38.

[57] : Romagnolo DF, Selmin OI. Mediterranean Diet and Lifestyle ina Modern World Context. In: Mediterranean Diet. DietaryGuidelines and Impact on Health and Disease. AG Switzerland:Springer International Publishing; 2016:15Y26.

[58] : Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A,et al. Mediterranean diet pyramid: a culturalmodel for healthy eating. Am J ClinNutr 1995;61:Suppl:1402S-1406S.

[59] : Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, DerniniS, Medina FX, Battino M, Belahsen R, Miranda G, et al. Mediterraneandiet pyramid today. Science and cultural updates. Public Health Nutr2011;14 12A:2274–84.

[60] : Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A,Witteman JCM, Breteler MMB. Dietary intake of antioxidants and riskof Alzheimer disease. JAMA

2002;287:3223–9.

[61] : Li FJ, Shen L, Ji HF. Dietary intakes of vitamin E, vitamin C, and betacaroteneand risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. J AlzheimersDis 2012;31:253–8.

[62] : Letenneur L, Proust-Lima C, Le Gouge A, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period.Am J Epidemiol 2007;165:1364–71.

[63] : WHO/FAO: Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Tech.Rep. no. 916, Geneva, Switzerland 2003.

[64] : Esposito K, Giugliano D: Diet and inflammation: a link to metabolic andcardiovascular diseases. European Heart Journal 2006, 27(1):15-20.

[65] : di Giuseppe R, Bonanni A, Olivieri M, Di Castelnuovo A, Donati MB, deGaetano G, Cerletti C, Iacoviello L: Adherence to Mediterranean diet and anthropometric and metabolic parameters in an observational study inthe 'Alto Molise' region: the MOLI-SAL project. Nutr Metab Cardiovasc Dis2008, 18(6):415-21.

[66] : Trichopoulou A, Vasilopoulou E: Mediterranean diet and longevity. Br JNutr 2000, 84(2):S205-S209.

[67] : Pérez-López FR, Chedraui P, Haya J, Cuadros JL: Effects of theMediterranean diet on longevity and age-related morbid conditions.Maturitas 2009, 64:67-79.

[68] : Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A: Adherence toMediterranean diet and health status: meta-analysis. BMJ 2008,337:1344.

[69] : Van de Rest, O., Berendsen, A. A., Haveman-Nies, A. & de Groot, L. C. Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: asystematic review. Adv Nutr. 6, 154–168 (2015).

[70] : Lourida, I. et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. Epidemiology. 24, 479–489 (2013).)

[71] : Singh, B. et al. Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review andmeta-analysis. J Alzheimers Dis. 39, 271–282 (2014).

[72] : Psaltopoulou, T. et al. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. Ann Neurol. 74, 580–591(2013).

[73] : Benetou V, Trichopoulou A, Orfanos P, Naska A, Lagiou P, Boffetta P,Trichopoulos D: Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort. Br J Cancer 2008, 99:191-195.

[74] : Bogani P, Galli C, Villa M, Visioli F: Postprandial anti-inflammatory andantioxidant effects

of extra virgin olive oil. Atherosclerosis 2007,190(1):181-186.

[75] : Giugliano D, Ceriello A, Esposito K: The effects of diet on inflammation.Emphasis on the metabolic syndrome. J Am Coll Card 2006, 48(4):677-685.

[76] : Kris-Etherton P, Harris WS, Appel LJ, American Heart Association; Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Circulation. 2002; 106(21):2747–57. [PubMed: 12438303]

[77] : Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2007; 28(19):2375–414. [PubMed: 17726041]

[78] : Balk E, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. Atherosclerosis. 2006; 189(1):19–30. [PubMed: 16530201]

[79] : Appel L, Miller ER 3rd, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. Arch Intern Med. 1993; 153(12):1429–38. [PubMed: 8141868]

[80] : Morris M, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. Circulation. 1993; 88(2):523–33. [PubMed: 8339414]

[81] : Calder P. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. Clin Sci (Lond). 2004; 107(1):1–11. [PubMed: 15132735]

[82] : Harris W, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: Clinical and mechanistic perspectives. Atherosclerosis. 2008; 197:12–24. [PubMed: 18160071]

[83] : Howard B, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz IJ, Snetselaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitolins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA. 2006; 295(6):655–66. [PubMed: 16467234]

[84] : Hu F, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Willett WC. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med. 1997; 337(21):1491–9. [PubMed: 9366580]

[85] : Lichtenstein A, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J, American Heart Association Nutrition Committee. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. Circulation. 2006; 114(1):82–96. [PubMed: 16785338]

[86] : Fuhrman B, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 2001; 12(1):41–8. [PubMed: 11176202]

[87] : Howard B, Kritchevsky D. Phytochemicals and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 1997; 95(11):2591–3. [PubMed: 9184593]

[88] : Van Horn L. Fiber, lipids, and coronary heart disease. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. Circulation. 1997; 95(12):2701–4. [PubMed: 9193441]

[89] : Katcher H, Legro RS, Kunselman AR, Gillies PJ, Demers LM, Bagshaw DM, Kris-Etherton PM. The effects of a whole grain-enriched hypocaloric diet on cardiovascular disease risk factors in men and women with metabolic syndrome. Am J Clin Nutr. 2008; 87(1):79–90. [PubMed: 18175740]

[90] : Jenkins D, Wesson V, Wolever TM, Jenkins AL, Kalmusky J, Guidici S, Csima A, Josse RG, Wong GS. Wholemeal versus wholegrain breads: proportion of whole or cracked grain and the glycaemic response. BMJ. 1988; 297(6654):958–60. [PubMed: 3142566]

[91] : Tarini J, Wolever TM. The fermentable fibre inulin increases postprandial serum short-chain fatty acids and reduces free-fatty acids and ghrelin in healthy subjects. Appl Physiol Nutr Metab. 2010; 35(1):9–16. [PubMed: 20130660]

[92] : Good C, Holschuh N, Albertson AM, Eldridge AL. Whole grain consumption and body mass index in adult women: an analysis of NHANES 1999-2000 and the USDA pyramid servings database. J Am Coll Nutr. 2008; 27(1):80–7. [PubMed: 18460485]

[93] : Adom K, Liu RH. Antioxidant activity of grains. J Agric Food Chem. 2002; 50(21):6182–7. [PubMed: 12358499]

[94] : Hu F, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. J Am Coll Nutr. 2001; 20(1):5–19. [PubMed: 11293467]

[95] : Hu F, Stampfer MJ. Nut consumption and risk of coronary heart disease: a review of

epidemiologic evidence. Curr Atheroscler Rep. 1999; 1(3):204–9. [PubMed: 11122711]

[96] : Banel D, Hu FB. Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis and systematic review. Am J Clin Nutr. 2009; 90(1):56–63. [PubMed: 19458020]

[97] : Li S, Liu XX, Bai YY, Wang XJ, Sun K, Chen JZ, Hui RT. Effect of oral isoflavone supplementation on vascular endothelial function in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Am J Clin Nutr. 2010; 91(2):480–6. [PubMed: 19923372]

[98] : Izadi, V. et al. Adherence to the DASH and Mediterranean diets is associated with decreased risk for gestational diabetes mellitus.Nutrition pii: S0899-9007(16)00132-5, doi: 10.1016/j.nut.2016.03.006 [Epub ahead of print] (2016).

[99] : Salas-Salvadó, J. et al. Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. J Nutr pii: jn218487.[Epub ahead of print] (2016).

[100] : García-Fernández E, Rico-Cabanas L, Rosgaard N, Estruch R, Bach-Faig A. Mediterranean diet and cardiodiabesity: a review. Nutrients2014;6:3474–500.)

[101] : Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP, YaffeK. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinalpopulation based study. BMJ 2005;330:1360.

[102] : Grosso G, Pajak A, Mistretta A, Marventano S, Raciti T, Buscemi S,Drago F, Scalfi L, Galvano F. Protective role of the Mediterraneandiet on several cardiovascular risk factors: evidence from Sicily, southernItaly. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014;24:370–7.

[103] : Sofi F, Abbate R, Gensini GF, CasiniA. Accruing evidence on benefits of adherenceto the Mediterranean diet onhealth: an updated systematic review andmeta-analysis. Am J Clin Nutr 2010;92:1189-96.

[104] : Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterraneandiet, traditional risk factors, andthe rate of cardiovascular complicationsafter myocardial infarction: final reportof the Lyon Diet Heart Study. Circulation1999;99:779-85.

[105] : Mente A, de Koning L, Shannon HS,Anand SS. A systematic review of the evidencesupporting a causal link betweendietary factors and coronary heart disease.Arch Intern Med 2009;169:659-69.

[106] : Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-GraciaE, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, et al: Primary prevention ofcardiovascular disease with a Mediterranean diet. Am J Clin Nutr 2013,368(14):1279–1290.

[107] : Yankner BA, Lu T, Loerch P. The aging brain. Annu Rev Pathol 2008;3:41–66.

[108] : Riddle DR, Sonntag WE, Lichtenwalner RJ. Microvascular plasticity inaging. Ageing Res Rev 2003;2:149–68.

[109] : Wallace DC. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerativediseases? Science 1992;256:628–32.

[110] : Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet andrisk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Cancer 2014;135:1884–97.

[111] : Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevic BS, Buzina R,Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. Prev Med 1984;13:141–54.

[112] : Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to aMediterranean diet and survival in a Greek population. N Engl J Med2003;348:2599–608.

[113] : Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, Rizzo C,Capurso A, Panza F. Dietary intake of unsaturated fatty acids and agerelatedcognitive decline: a 8.5-year follow-up of the Italian LongitudinalStudy on Aging. Neurobiol Aging 2006;27:1694–704.

[114] : Dai J, Jones DP, Goldberg J, Ziegler TR, Bostick RM, Wilson PW,Manatunga AK, Shallenberger L, Jones L, Vaccarino V. Associationbetween adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress.Am J Clin Nutr 2008;88:1364–70.

[115] : Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C.Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulationprocess in healthy adults: the ATTICA study. J Am Coll Cardiol2004;44:152–8.

[116] : Grimm A, Friedland K, Eckert A. Mitochondrial dysfunction: the missinglink between aging and sporadic Alzheimer's disease. Biogerontology2016;17:281–96.

[117] : Féart C, Samieri C, Allès B, Barberger-Gateau P. Potential benefits ofadherence to the Mediterranean diet on cognitive health. Proc NutrSoc 2013;72:140–52.

[118] : Panza F, Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F,Del Parigi A, Capurso S, Capurso A. Mediterranean diet and cognitivedecline. Public Health Nutr 2004;7:959–63.

[119] : Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN,Kosti R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment,and depression: a meta-analysis. Ann Neurol 2013;74:580–91.

[120] : Srisuwan P. Primary prevention of dementia: focus on modifiable riskfactors. J Med Assoc Thai 2013;96:251–8.

[121] : Gill SS, Seitz D. Lifestyles and cognitive health. What older individualscan do to optimize

cognitive outcomes. JAMA 2015;314:774–5.

[122] : Stampfer MJ. Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: commonlinks. J Intern Med 2006;260:211–23.

[123] : Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterraneandiet score and its relation to clinical and biological markers ofcardiovascular disease risk. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006;16:559–68.

[124] : Gemma C, Vila J, Bachstetter A, Bickford PC. Chapter 15 oxidativestress and the aging brain: from theory to prevention. Prevention. In:Riddle DR, editor. Brain Aging: Models, methods, and mechanisms.Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis 2007;(15)1–19.

[125] : Blazer DG, Yaffe K, Karlawish J. Cognitive aging: A report from the instituteof medicine. JAMA 2015;313:2121–2.

[126] : Scarmeas N, Stern Y, Tang M-X, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterraneandiet and risk for Alzheimer's disease. Ann Neurol 2006;59:912–21.

[127] : Gu Y, Luchsinger JA, Stern Y, Scarmeas N. Mediterranean diet, inflammatoryand metabolic biomarkers, and risk of Alzheimer's disease. JAlzheimers Dis 2010;22:483–92.

[128] : H., Nelson, C., Munger, R. G. & Corcoran, C. Prospective study of ready-to-eat breakfast cereal consumption andcognitive decline among elderly men and women. J Nutr Health Aging. 15, 202–207 (2011).

[129] : Loef, M. & Walach, H. Fruit, vegetables and prevention of cognitive decline or dementia: a systematic review of cohort studies. J NutrHealth Aging. 16, 626–630 (2012).

[130] : Solfrizzi, V. et al. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: a 8.5-year follow-up of the ItalianLongitudinal Study on Aging. Neurobiol Aging. 27, 1694–1704 (2006).

[131] : Martinez-Lapiscina, E. H. et al. Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized,trial. J Nutr Health Aging. 17, 544–552 (2013).

[132] : Esposito, K. et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. JAMA. 291,2978–2984 (2004).

[133] : Chrysohoou, C., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Das, U. N. & Stefanadis, C. Adherence to the Mediterranean diet attenuatesinflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. J Am Coll Cardiol. 44, 152–158 (2004).

[134] : Jula, A. et al. Effects of diet and simvastatin on serum lipids, insulin, and antioxidants in hypercholesterolemic men: a randomizedcontrolled trial. JAMA. 28, 598–605 (2002).

[135] : Mecocci, P. Oxidative stress in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: a continuum. J Alzheimers Dis. 6, 159–163 (2004).

[136] : Yamaoka K, Tango T. Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes:a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care. 2005;28:2780-6. [PMID: 16249558]

[137] : Lindstro¨m J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio¨K, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in theincidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the FinnishDiabetes Prevention Study. Lancet. 2006;368:1673-9. [PMID: 17098085]

[138] : Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-termeffect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing DiabetesPrevention Study: a 20-year follow-up study. Lancet. 2008;371:1783-9. [PMID:18502303]

[139] : Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, etal. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm forthe initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.Diabetes Care. 2006;29:1963-72. [PMID: 16873813]

[140] : Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, FranzMJ, et al; American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventionsfor diabetes: a position statement of the American Diabetes Association.Diabetes Care. 2008;31 Suppl 1:S61-78. [PMID: 18165339]

[141] : Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control withdiet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetesmellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UKProspective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA. 1999;281:2005-12.[PMID: 10359389]

[142] : Goldfine AB. Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. N EnglJ Med. 2008;359:1092-5. [PMID: 18784098])

[143] : Havas S. The ACCORD Trial and control of blood glucose level in type 2diabetes mellitus: time to challenge conventional wisdom. Arch Intern Med.2009;169:150-4. [PMID: 19171811]

[144] : Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G,et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markersof vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. JAMA.2004;292:1440-6. [PMID: 15383514]

[145] : Due A, Larsen TM, Mu H, Hermansen K, Stender S, Astrup A. Comparisonof 3 ad libitum diets for weight-loss maintenance, risk of cardiovasculardisease, and diabetes: a 6-mo randomized, controlled trial. Am J Clin Nutr.2008;88:1232-41. [PMID: 18996857]

[146] : Manley SE, Stratton IM, Cull CA, Frighi V, Eeley EA, Matthews DR, et al;United Kingdom Prospective Diabets Study Group. Effects of three months'diet after diagnosis of type 2 diabetes on plasma lipids and lipoproteins (UKPDS45). UK Prospective Diabetes Study Group. Diabet Med. 2000;17:518-23.[PMID: 10972581]

[147] : Martı´nez-Gonza´lez MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nunez-Cordoba JM,Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vazquez Z, et al. Adherence to Mediterraneandiet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. BMJ. 2008;336:1348-51. [PMID: 18511765]

[148] : Estruch R, Martı´nez-Gonza´lez MA, Corella D, Salas-Salvado´ J, Ruiz-Gutie´rrez V, Covas MI, et al; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. AnnIntern Med. 2006;145:1-11. [PMID: 16818923]

[149] : Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, BrayGA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, et al: A clinical trial of the effectsof dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative ResearchGroup. New Engl J Med 1997, 336(16):1117–1124.

[150] : Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA,Panagiotakos DB: The effect of Mediterranean diet on metabolicsyndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and534,906 individuals. J Am Coll Cardiol 2011, 57(11):1299–1313.

[151] : World Health Organization. A global brief on hypertension. Available from:ish-world.com/downloads/pdf/global_brief_hypertension.pdf.

[152] : James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, et al.2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure inadults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint NationalCommittee (JNC 8). JAMA 2014;311:507–20.

[153] : Beitz R, Mensink GBM, Fischer B. Blood pressure and vitamin C and fruit and vegetable intake. Annals of Nutr & Metabolism. 2003; 47:214–20.

[154] : Alonso A, de la Fuente C, Martín-Arnau AM, de Irala J, Martínez JA, Martínez-González MA. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. Brit J Nutr. 2004; 92:311–319. 2004;92:311-9. [PubMed: 15333163].

[155] : S. Klein, L. E. Burke, G. A. Bray et al., "Clinical implicationsof obesity with specific focus on cardiovascular disease: astatement for professionals from the American Heart AssociationCouncil on Nutrition, Physical Activity, andMetabolism,"Circulation, vol. 110, no. 18, pp. 2952–2967, 2004.

[156] : P. Poirier and R. H. Eckel, "Obesity and cardiovascular disease,"Current Atherosclerosis Reports, vol. 4, no. 6, pp. 448–453, 2002.

[157] : P. Zimmet and K. G. M. M. Alberti, “Global and societalimplications of the diabetes epidemic,” Nature, vol. 414, no.6865, pp. 782–787, 2001.

[158] : P. Hossain, B. Kawar, andM. El Nahas, “Obesity and diabetes inthe developing world—a growing challenge,” The New EnglandJournal of Medicine, vol. 356, no. 3, pp. 213–215, 2007.

[159] : G. A. Bray,AGuide toObesity andtheMetabolic Syndrome, CRCPress, 2011.

[160] : H. C. Masouka and N. Chalasani, “Nonalcoholic fatty liverdisease: an emerging threat to obese and diabetic individuals,”Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 1281, pp. 106–122, 2013.

[161] : S. D. Hursting and S. M. Dunlap, “Obesity, metabolic dysregulation,and cancer: a growing concern ad an inflammatory (andmicroenvironmental) issue,” Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 1271, pp. 82–87, 2012.

[162] : I. Vucenik and J. P. Stains, “Obesity and cancer risk: evidence,mechanisms, and recommendations,” Annals of the New YorkAcademy of Sciences, vol. 1271, pp. 37–43, 2012.

[163] : T. Gharibeh and R.Mehra, “Obstructive sleep apnea syndrome:natural history, diagnosis, and emerging treatment options,”Nature and Science of Sleep, vol. 2, pp. 233–255, 2010.

[164] : F. Berenbaum, F. Eymard, and X. Houard, “Osteoarthritis,inflammation an obesity,” Current Opinion in Rheumatology,vol. 25, pp. 114–118, 2013.

[165] : (C. S. Farah and C. M. Salome, “Asthma and obesity: a knownassociation but unknown mechanism,” Respirology, vol. 17, no.3, pp. 412–421, 2012.

[166] : (D.W.Haslam andW. P. T. James, “Obesity,” The Lancet, vol. 366,no. 9492, pp. 1197–1209, 2005.) ,

[167] : M. I. McCarthy, “Genomics, type 2 diabetes, and obesity,” TheNew England Journal of Medicine, vol. 363, no. 24, pp. 2339–2350, 2010.

[168] : J.-P.Despr´es and I. Lemieux, “Abdominal obesity and metabolicsyndrome,” Nature, vol. 444, no. 7121, pp. 881–887, 2006.

[169] : A. Tchernof and J. P. Despr´es, “Pathophysiology of humanvisceral obesity: an update,” Physiological Reviews, vol. 93, pp.359–404, 2013.

[170] : R.H. Eckel, “Nonsurgicalmanagement of obesity in adults,”TheNew England Journal of Medicine, vol. 358, no. 18, pp. 1941–1950,2008.

[171] : V. Hainer, H. Toplak, and A. Mitrakou, “Treatmentmodalitiesof obesity: what fits whom?” Diabetes Care, vol. 31, no. 2, pp.S269–S277, 2008.

[172] : G. Blackburn, “Effect of degreee of weight loss on healthbenefits,” Obesity Research, vol. 3, supplement 2, pp. 211–216,1995.

[173] : D. J. Goldstein, “Beneficial health effects of modest weight loss,”International Journal of Obesity, vol. 16, no. 6, pp. 397–415, 1992.

[174] : E. Heggen, T. O. Klemsdal, F. Haugen, I. Holme, and S.Tonstad, “Effect of a low-fat versus a low-gycemic-load dieton inflammatory biomarker and adipokine concentrations,”Metabolic Syndrome and Related Disorders, vol. 10, no. 6, pp.437–442, 2012.

[175] : S. E. Shoelson, J. Lee, and A. B. Goldfine, “Inflammation andinsulin resistance,” Journal of Clinical Investigation, vol. 116, no.7, pp. 1793–1801, 2006.

[176] : I. Shai, D. Schwarzfuchs, Y. Henkin et al., “Weight loss witha low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet,” The NewEngland Journal of Medicine, vol. 359, no. 3, pp. 229–241, 2008.

[177] : A. C. Fernandez, A. V. Casariego, I. C. Rodreguez, and M. D.B. Pomar, “One-year effectiveness of two hypocaloric diets withdifferent protein/carbohydrate ratios in weight loss and insulinresistance,” Nutricion Hospitalaria, vol. 27, no. 6, pp. 2093–2101,2012.

[178] : K. Esposito, R. Marfella, M. Ciotola et al., “Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markersof vascular inflammation in the metabolic syndrome: arandomized trial,” Journal of the AmericanMedical Association,vol. 292, no. 12, pp. 1440–1446, 2004.

[179] : K. A. Varady, L. Tussing, S. Bhutani, and C. L. Braunschweig,“Degree of weight loss required to improve adipokine concentrationsand decrease fat cell size in severely obese women,”Metabolism: Clinical and Experimental, vol. 58, no. 8, pp. 1096–1101, 2009.

[180] : Y. Deng and P. E. Scherer, “Adipokines as novel biomarkers andregulators of the metabolic syndrome,” Annals of the New YorkAcademy of Sciences, vol. 1212, pp. E1–E19, 2010.

[181] : E. E. Kershaw and J. S. Flier, “Adipose tissue as an endocrineorgan,” Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, vol.89, no. 6, pp. 2548–2556, 2004.

[182] : S. Galic, J. S. Oakhill, and G. R. Steinberg, “Adipose tissue asan endocrine organ,”Molecular and Cellular Endocrinology, vol.316, no. 2, pp. 129–139, 2010.

[183] : Y. Arita, S. Kihara, N. Ouchi et al., “Paradoxical decrease of anadipose-specific protein, adiponectin, in obesity,” Biochemicaland Biophysical Research Communications, vol. 257, no. 1, pp.79–83, 1999.

[184] : J. Wauman and J. Tavernier, “Leptin receptor signaling: pathwaysto leptin resistance,” Frontiers in Bioscience, vol. 16, no. 7,pp. 2771–2793, 2011.

[185] : J. R. Vasselli, P. J. Scarpace, R. B. Harris, and W. A. Banks,“Dietary components in the development of leptin resistance,”Advances in Nutrition, vol. 4, no. 2, pp. 164–175, 2013.

[186] : S. Dagogo-Jack, C. Fanelli, D. Paramore, J. Brothers, and M.Landt, “Plasma leptin and insulin relationships in obese andnonobese humans,” Diabetes, vol. 45, no. 5, pp. 695–698, 1996.

[187] : M. W. Schwartz, R. L. Prigeon, S. E. Kahn et al., “Evidencethat plasma leptin and insulin levels are associated with bodyadiposity via different mechanisms,” Diabetes Care, vol. 20, no.9, pp. 1476–1481, 1997.

[188] : E. Klimcakova, M. Kovacikova, V. Stich, and D. Langin,“Adipokines and dietary interventions in human obesity,” ObesityReviews, vol. 11, no. 6, pp. 446–456, 2010.

[189] : M. C. Klempel and K. A. Varady, “Reliability of leptin, but notadiponectin, as a biomarker for diet-induced weight loss inhumans,” Nutrition Reviews, vol. 69, no. 3, pp. 145–154, 2011.

[190] : G. Carpenter and S. Cohen, “Epidermal growth factor,” TheJournal of Biological Chemistry, vol. 265, no. 14, pp. 7709–7712,1990.

[191] : M. Grau, C. Rodr´ıguez, M. Soley, and I. Ram´ırez, “Relationshipbetween epidermal growth factor in mouse submandibularglands, plasma, and bile: effects of catecholamines and fasting,”Endocrinology, vol. 135, no. 5, pp. 1854–1862, 1994.

[192] : S.Gogg andU. Smith, “Epidermal growth factor and transforminggrowth factor α mimic the effects of insulin in human fatcells and augment downstream signaling in insulin resistance,”Journal of Biological Chemistry, vol. 277, no. 39, pp. 36045–36051, 2002.

[193] : S. Kasayama, Y. Ohba, and T. Oka, “Epidermal growth factordeficiency associated with diabetes mellitus,” Proceedings of theNational Academy of Sciences of the United States of America,vol. 86, no. 19, pp. 7644–7648, 1989.

[194] : K. J. Strissel, Z. Stancheva, H. Miyoshi et al., “Adipocytedeath, adipose tissue remodeling, and obesity complications,”Diabetes, vol. 56, no. 12, pp. 2910–2918, 2007.

[195] : T. Skurk, C. Alberti-Huber, C. Herder, and H. Hauner, “Relationshipbetween adipocyte size and adipokine expression andsecretion,” Journal of Clinical Endocrinology and

Metabolism,vol. 92, no. 3, pp. 1023–1033, 2007.

[196] : C. Lelliott and A. J. Vidal-Puig, “Lipotoxicity, an imbalancebetween lipogenesis de novo and fatty acid oxidation,” InternationalJournal of Obesity, vol. 28, no. 4, pp. S22–S28, 2004.

[197] : American Cancer Society. Cancer prevention &early detection facts & figures 2012. [online], http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveilance/documents/document/acspc-033423.pdf (2012).

[198] : Rey-Ares, L., Ciapponi, A. & Pichon-Riviere, A. Efficacyand safety of human papilloma virus vaccine in cervicalcancer prevention: systematic review and metaanalysis.Arch. Argent. Pediatr. 110, 483–489 (2012).

[199] : World Cancer Research Fund/American Institute forCancer Research. Food, nutrition, physical activity, andthe prevention of cancer: a global perspective. [online], http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second_Expert_Report.pdf (2007).

[200] : Albanes, D. et al. Effects of alpha-tocopherol andbeta-carotene supplements on cancer incidencein the Alpha-Tocopherol Beta-Carotene CancerPrevention Study. Am. J. Clin. Nutr. 62, 1427S–1430S(1995).

[201] : J. Schlessinger and A. Ullrich, “Growth factor signaling byreceptor tyrosine kinases,” Neuron, vol. 9, no. 3, pp. 383–391,1992.

[202] : World Cancer Research Fund International.Our cancer prevention recommendations. [online],http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/our-cancerprevention-recommendations (2016).

[203] : Kushi, L. H. et al. American Cancer Society Guidelineson nutrition and physical activity for cancerprevention: reducing the risk of cancer with healthyfood choices and physical activity. CA Cancer J. Clin.62, 30–67 (2012)

[204] : Franz, M. J. et al. Evidence-based nutrition principlesand recommendations for the treatment andprevention of diabetes and related complications.Diabetes Care 26 (Suppl. 1), S51–S61 (2003).

[205] : Eckel, R. H. et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestylemanagement to reduce cardiovascular risk: a reportof the American College of Cardiology/AmericanHeart Association Task Force on Practice Guidelines.J. Am. Coll. Cardiol. 63, 2960–2984 (2014).

[206] : World Cancer Research Fund/American Institute forCancer Research. Ovarian cancer 2014 report: food,nutrition, physical activity, and the prevention ofovarian cancer 2014. [online], http://www.aicr.org/continuous-update-project/reports/ovarian-cancer-2014-report.pdf (2014).

[207] : Prabhu, A., Obi, K. O. & Rubenstein, J. H. Thesynergistic effects of alcohol and tobacco consumptionon the risk of esophageal squamous cell carcinoma:a meta-analysis. Am. J. Gastroenterol. 109, 822–827(2014).

[208] : Freedman, N. D. et al. A prospective study of tobacco,alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancersubtypes. Am. J. Epidemiol. 165, 1424–1433 (2007).

[209] : He, Z. et al. Prevalence and risk factors for esophagealsquamous cell cancer and precursor lesions in Anyang,China: a population-based endoscopic survey.Br. J. Cancer 103, 1085–1088 (2010).

[210] : Hardefeldt, H. A., Cox, M. R. & Eslick, G. D.Association between human papillomavirus (HPV)and oesophageal squamous cell carcinoma: a metaanalysis.Epidemiol. Infect. 142, 1119–1137 (2014).

[211] : Hoyo, C. et al. Body mass index in relation tooesophageal and oesophagogastric junctionadenocarcinomas: a pooled analysis from theInternational BEACON Consortium. Int. J. Epidemiol.41, 1706–1718 (2012).

[212] : Coleman, H. G. et al. Dietary fiber and the risk ofprecancerous lesions and cancer of the esophagus:a systematic review and meta-analysis. Nutr. Rev. 71,474–482 (2013).

[213] : Larsson, S. C., Giovannucci, E. & Wolk, A. Folateintake, MTHFR polymorphisms, and risk ofesophageal, gastric, and pancreatic cancer: a metaanalysis.Gastroenterology 131, 1271–1283(2006).

[214] : Yang, H. P. et al. Endometrial cancer risk factors by 2main histologic subtypes: the NIH–AARP Diet andHealth Study. Am. J. Epidemiol. 177, 142–151(2013).

[215] : Neill, A. S. et al. Dietary phyto-oestrogens and the riskof ovarian and endometrial cancers: findings from twoAustralian case–control studies. Br. J. Nutr. 111,1430–1440 (2014).

[216] : Thomson, C. A. & Thompson, P. A. Fruit and vegetableintake and breast cancer risk: a case for subtypespecificrisk? J. Natl Cancer Inst. 105, 164–165(2013).

[217] : Jung, S. et al. Fruit and vegetable intake and risk ofbreast cancer by hormone receptor status. J. NatlCancer Inst. 105, 219–236 (2013).

[218] : World Cancer Research Fund/American Institute forCancer Research. Food, Nutrition and the Preventionof Cancer: a Global Perspective. (American Institutefor Cancer Research, Washington, DC, USA 1997).

[219] : Eussen, S. J. et al. Plasma folate, related geneticvariants, and colorectal cancer risk in EPIC.Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 19, 1328–1340(2010).

[220] : Ulrich, C. M. et al. Colorectal adenomas and theC677T MTHFR polymorphism: evidence for gene environment interaction? Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. 8, 659–668 (1999).

[221] : Sharafeldin, N. et al. A candidate-pathway approach to identify gene-environment interactions: analyses of colon cancer risk and survival. J. Natl Cancer Inst.107, djv160 (2015).

[222] : Wild, C. P. The exposome: from concept to utility.Int. J. Epidemiol. 41, 24–32 (2012)

[223] : Youngson, N. A. & Whitelaw, E. Transgenerationalepigenetic effects. Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.9, 233–257 (2008).

[224] : Jimenez-Chillaron, J. C. et al. The role of nutritionon epigenetic modifications and their

implications onhealth. Biochimie 94, 2242–2263 (2012).

[225] : Coşkun, Turgay. “Fonksiyonel besinlerin sağlığımız üzerine etkileri.” Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 48.1(2005): 61-84. :

[226] : Kwan, Hiu Yee, et al. “The anticancer and anti-obesity effects of Mediterranean diet.” Critical Reviews in FoodScience and Nutrition 57.1 (2017): 82-94.

[227] : Hacettepe University, Faculty of Health Sciences, Nutrition and Dietetics Department. Turkey’s Food andNutrition Guide Ankara 2015. TR Ministry of Health, Public Health Institution of Turkey. Turkey Nutrition Guide 2015 (TÜBER). Ankara 2016.

[228] : Barbaros B ve Kabaran S. Mediterranean diet and health protective properties. Beslenme ve Diyet Dergisi 42.2(2014):140-147.

[229] : Garrett, W. S. Cancer and the microbiota. Science348, 80–86 (2015).

[230] : Wu, G. D. et al. Linking long-term dietary patternswith gut microbial enterotypes. Science 334,105–108 (2011).

[231] : Hullar, M. A., Burnett-Hartman, A. N. & Lampe, J. W.Gut microbes, diet, and cancer. Cancer Treat. Res.159, 377–399 (2014).In this paper, the authors provide an overviewof the role of the gut-microbial community incarcinogenesis, including in tissues outside of thegastrointestinal tract, with implications for dietand nutrition.

[232] : Turnbaugh, P. J. et al. The human microbiome project.Nature 449, 804–810 (2007).

[233] : Schloissnig, S. et al. Genomic variation landscape of the human gut microbiome. Nature 493, 45–50(2013).

[234] : Halliwell B, Rafter J, Jenner A: Health promotion by flavonoid,tocopherols, tocotrienols and other phenols: direct or indirect effects?Antioxidant or not? Am J Clin Nutr 2005, 81:68S-76S.) (Betteridge DJ: What is oxidative stress? Metabolism 2000, 49:3-8.

[235] : Robertson RM, Smaha L: Can a Mediterranean-Style Diet Reduce HeartDisease? Circulation 2001, 103:1821-1822.

[236] : Mori TA, Beilin LJ, Burke V, Morris J, Ritchie J: Interactions between dietaryfat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in men at riskof cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997, 17(2):279-286.

[237] : Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, Manor O,Pella D, Berry EM: Berry Effect of an Indo-Mediterranean diet onprogression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. Lancet2002, 360(9344):1455-61.

[238] : Meyer AS, Frankel EN: Antioxidant activity of hydroxycinnamic acids onhuman low-density lipoprotein oxidation. Methods Enzymol 2001,335:256-65.

[239] : Chopra M, O'Neill ME, Keogh N, Wortley G, Southon S, Thurnham DI:Influence of increased fruit and vegetable intake on plasma andlipoprotein carotenoids and LDL oxidation in smokers and nonsmokers.Clin Chem 2000, 46(11):1818-29.

[240] : Pino-Lagos K, Benson MJ, Noelle RJ: Retinoic Acid in the Immune System.Ann N Y Acad Sci 2008, 114:170-87.

[241] : Freese R, Alfthan G, Jauhiainen M, Basu S, Erlund I, Salminen I, Aro A,Mutanen M: High intake of vegetables, berries, and apples combinedwith a hig intake of linoleic or oleic acid only slightly affect markers oflipid peroxidation and lipoprotein metabolism in healthy subjects. Am JClin Nutr 2002, 79:950-960.

[242] : Bazzano LA, Serdula MK, Liu S: Dietary intake of fruits and vegetables andrisk of cardiovascular disease. Curr Atheroscler Rep 2003, 5:492-499.

[243] : Stahl W, van den Berg H, Arthur J, Bast A, Dainty J, Faulks RM, Gärtner C,Haenen G, Hollman P, Holst B, Kelly FJ, Polidori MC, Rice-Evans C,Southon S, van Vliet T, Viña-Ribes J, Williamson G, Astley SB: Bioavailabilityand metabolism. Mol Asp Medicine 2002, 23:39-100.

[244] : Garsetti M, Pellegrini N, Baggio C, Brighenti F: Antioxidant activity inhuman faeces. Br J Nutr 2000, 84:705-710.

[245] : Ghiselli M, Serafini F, Natella , Scaccini C: Total antioxidant capacity as atool to assess redox status: critical view and experimental data. Free RadBiol Med 2000, 29:1106-1114.

[246] : Sies H: Total antioxidant capacity: appraisal of a concept. J Nutr 2007,137:1493-1495.

[247] : Bartosz G: Total antioxidant capacity. Adv Clin Chem 2003, 37:219-92.

[248] : Ndhlala AR, Moyo M, Van Staden J: Natural Antioxidants: Fascinating orMythical Biomolecules? Molecules 2010, 15:6905-6930.

[249] : Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysohoou C, Economou M,Zampelas A, Stefanadis C: Adherence to the Mediterranean diet isasoiated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICAstudy. Am J Clin Nutr 2005, 82(3):694-9.

[250] : Record IR, Dreosti IE, Mcinerney JK: Changes in plasma antioxidant statusfollowing consumption of diets high or low in fruit and vegetables orfollowing dietary supplementation with an antioxidant mixture. Br J Nutr2001, 85:459-464.)

[251] : Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, de la Torre R, Francés F,Cabezas C, López-Sabater Mdel C, Marrugat J, García-Arellano A, Arós F,Ruiz-Gutierrez V, Ros E, Salas-Salvadó J, Fiol M, Solá R, Covas MI, for thePREDIMED Study Investigators: Effect of a traditional Mediterranean dieton lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. Arch Intern Med2007, 167(11):1195-203.)

[252] : Galland L: Diet and inflammation. Nutr Clin Pract 2010, 25(6):634-40.

[253] : Bloomfield, Hanna E., et al. “Effects on health outcomes of a Mediterranean Diet with no restriction on fatintake: A systematic review and meta-analysis: Mediterranean diet with no restriction on fat intake.” Annals ofInternal Medicine 165.7 (2016): 491-500.