



Kajian Manfaat Diet Mediterania

Loury Priskila,¹ Tengku Arief Buana Perkasa,² Yogik Onky Silvana Wijaya³

¹Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta

²Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi, Jambi

³Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Sleman, Indonesia

ABSTRAK

Perkembangan pesat ilmu nutrigenomik dan nutrigenetik telah banyak membantu pemahaman akan pentingnya interaksi faktor genetik, nutrisi, dan lingkungan dalam menjaga kesehatan manusia. Gaya hidup sehat seperti aktivitas fisik yang cukup dan pola diet sehat telah banyak dilaporkan dapat menurunkan risiko berbagai penyakit. Salah satu pola diet sehat yang banyak dipelajari adalah pola diet mediterania (MedDiet). MedDiet merupakan pola diet berbasis nabati yang tinggi komponen serat dan asam lemak tidak jenuh serta rendah konsumsi produk daging dan produk olahan susu. Studi pustaka ini bertujuan untuk merangkum manfaat MedDiet terhadap kesehatan dan mekanismenya.

Kata Kunci: Diet Mediterania, nutrigenetik, nutrigenomik.

ABSTRACT

The rapid growth of nutrigenomics and nutrigenetics has greatly contributed to understanding the importance of genetic, nutrition, and environmental interaction in maintaining human health. Healthy lifestyles such as adequate physical activity and healthy diet patterns have been widely reported may reduce the risk of various diseases. One of the health diet patterns that has been widely studied is the Mediterranean diet (MedDiet). MedDiet is a plant-based diet pattern high in fiber, high in unsaturated fatty acids, and low in meat and dairy products. This literature study aims to summarize the health benefits of the MedDiet pattern and its biomechanisms. **Loury Priskila, Tengku Arief Buana Perkasa, Yogik Onky Silvana Wijaya. Review of the Benefits of the Mediterranean Diet.**

Keywords: Mediterranean diet, nutrigenetic, nutrigenomic.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Berdasarkan laporan Badan Pusat Statistik (BPS), rerata angka harapan hidup masyarakat Indonesia meningkat secara umum antara tahun 2019 hingga 2021. Secara nasional, rerata angka harapan hidup pada laki-laki meningkat dari 69,44 tahun menjadi 69,67 tahun, sedangkan pada perempuan meningkat dari 73,33 tahun menjadi 73,55 tahun pada tahun 2019 hingga 2021.¹

Peningkatan angka harapan hidup memiliki makna bahwa risiko terjadinya berbagai penyakit degeneratif dapat meningkat apabila tidak disertai dengan pola gaya hidup sehat. Interaksi faktor genetik, lingkungan, dan pola hidup, sangat erat kaitannya terhadap patomekanisme berbagai penyakit; di lain pihak, faktor lingkungan dan pola hidup dapat dimodifikasi sebagai upaya preventif.²

Faktor lingkungan seperti ketersediaan air

bersih dan tempat tinggal yang layak dapat menurunkan risiko penyakit menular ataupun penyakit tidak menular, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup.^{3,4} Faktor gaya hidup yang tidak kalah penting sebagai upaya preventif adalah pola diet sehat.⁵ Penerapan pola diet tinggi lemak, tinggi gula, dan rendah serat telah dilaporkan berhubungan erat dengan peningkatan risiko penyakit tidak menular termasuk penyakit kardiovaskular.⁶ Sebaliknya, penerapan pola diet tinggi serat berkaitan erat dengan penurunan risiko penyakit kardiovaskular.⁷

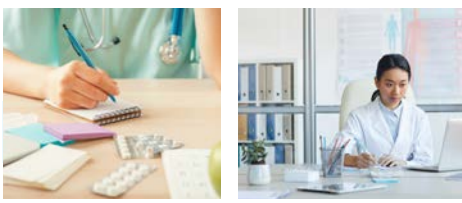
Pola diet sehat dan pemenuhan kecukupan gizi penting untuk diterapkan sebagai upaya preventif berbagai penyakit tidak menular agar kualitas hidup dapat menjadi lebih baik di tengah peningkatan angka harapan hidup. Salah satu pola diet sehat yang banyak dilaporkan memiliki manfaat kesehatan adalah *Mediterranean diet* (MedDiet).⁷ Pola MedDiet

ini dikembangkan dari daerah penghasil minyak zaitun di daerah Mediterania. Karakteristik utama pola diet ini adalah tingginya komponen serat serta rendahnya produk daging dan susu.^{7,8} Studi pustaka ini berfokus membahas MedDiet dan manfaatnya bagi kesehatan manusia, terutama dalam mencegah penyakit kardiovaskular, gangguan mental, hingga penyakit metabolik seperti diabetes melitus.

Mediterranean Diet (MedDiet)

Pola diet Mediterania dikembangkan dari pola diet tradisional masyarakat di area Mediterania yang banyak menggunakan minyak zaitun dalam komponen dietnya. MedDiet juga dikenal sebagai pola diet berbasis nabati (*plant-based diet*) dengan sayur, buah, dan sereal merupakan komponen utama dan memiliki proporsi besar dalam komposisi diet. Secara umum, MedDiet memiliki karakteristik utama: 1) Konsumsi tinggi sayur, buah, dan

Alamat Korespondensi email: loury@staff.ukdw.ac.id



sereal (terutama mentah), 2) Konsumsi rendah daging dan produk olahan daging, 3) Konsumsi rendah hingga moderat produk susu dan olahannya, 4) Konsumsi ikan yang moderat hingga tinggi, dan 5) Konsumsi lemak tidak jenuh yang bersumber dari minyak zaitun.⁹

Konsumsi makanan tinggi gula seperti pencuci mulut sekitar 2 porsi kecil/1 kepalan tangan (a), diikuti dengan konsumsi daging merah, daging yang telah diproses dengan 2-3 porsi (b), telur, ayam, dan makanan laut serta gandum sekitar 3-4 porsi (c). (a), (b), dan (c) dikonsumsi seminggu sekali saja. Produk olahan susu dapat dikonsumsi setiap hari dengan rekomendasi rendah lemak (d), beserta garam dan gula dengan takaran yang sedikit, bumbu-bumbu dapat diberikan sebagai penambah rasa (e). Konsumsi air putih minimal 2 L/hari (f) serta diimbangi dengan aktivitas fisik yang adekuat minimal 30 menit/hari. Konsumsi anggur diizinkan sesuai kepercayaan dengan porsi sangat minimal (*occasional*) (Gambar).

Pola MedDiet mempromosikan konsumsi *extra virgin olive oil* (EVOO) yang banyak mengandung *monounsaturated fatty acid* (MUFA) daripada *saturated fatty acid* (SFA). Selain kandungan MUFA yang tinggi, minyak zaitun atau EVOO juga banyak mengandung mikronutrien penting lain seperti fenol, karoten, hingga tokoferol yang memiliki efek baik pada metabolisme lipid, sehingga menambah nilai lebih pola MedDiet.¹⁰

Pola MedDiet dapat dimodifikasi sesuai dengan sumber daya dan budaya lokal tanpa mengurangi esensi dari prinsip MedDiet yaitu diet tinggi serat. Misalnya, pemilihan sumber serat sayur dan buah dapat disesuaikan dengan komoditas setiap daerah.¹¹ Konsumsi alkohol juga masih diperbolehkan dalam pola diet ini meskipun dalam jumlah terbatas.⁷ Modifikasi lebih lanjut juga dapat diterapkan untuk mencapai tujuan spesifik khusus seperti untuk penurunan berat badan. Dalam hal ini, pola MedDiet tradisional dapat dimodifikasi dengan cara meningkatkan pembatasan asupan karbohidrat dan SFA, serta mengonsumsi protein dan lemak secara moderat. Kombinasi ini menunjukkan pencapaian penurunan berat badan yang efektif hingga 10%.^{11,12}

MedDiet dan Mikrobiota Usus

Sistem gastrointestinal manusia dihuni oleh jutaan mikrobiota dari berbagai spesies mikroorganisme mulai dari bakteri, ragi, hingga virus.¹³⁻¹⁵ Mikrobiota usus ini mulai terbentuk semenjak manusia lahir dan sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor perinatal dan masa anak-anak seiring pertumbuhan dan perkembangan manusia. Faktor perinatal seperti umur gestasi kelahiran, metode persalinan, hingga pemberian air susu ibu secara eksklusif pada masa laktasi memiliki peranan penting terhadap diversitas mikrobiota usus seseorang yang dapat memengaruhi kesehatan selanjutnya. Selain faktor-faktor tersebut, penggunaan antibiotik juga menjadi faktor penentu diversitas mikrobiota usus.¹⁴

Diversitas mikrobiota usus terus mengalami perubahan dan peningkatan densitas seiring pertambahan usia, dan menjadi relatif stabil terhadap perubahan saat usia dewasa.¹⁴ Meskipun demikian, diversitas mikrobiota usus setiap individu akan berbeda-beda dan dipengaruhi oleh berbagai hal seperti gaya hidup, pola diet, enterotipe, etnisitas, hingga

lingkungan geografis tempat tinggal.^{14,16-18}

Faktor lingkungan, geografis, dan budaya dapat membentuk kebiasaan pola diet masyarakat yang dalam jangka panjang memengaruhi diversitas mikrobiota usus.^{14,16,19} Pola diet yang diterapkan dalam jangka panjang telah diketahui berperan terhadap diversitas mikrobiota usus.¹⁸ Meskipun demikian, perubahan pola diet secara ekstrim juga dapat mengubah enterotipe mikrobiota usus dalam waktu relatif lebih cepat. Sebagai contoh, perubahan pola dari diet berbasis hewani menjadi berbasis nabati secara total telah dilaporkan dapat mengubah komposisi atau enterotipe mikrobiota seseorang dalam kurun waktu cepat.¹⁹ Temuan ini menjadi salah satu hal yang dapat menjelaskan mengapa manfaat kesehatan dapat cepat dirasakan saat mengubah pola diet menjadi lebih sehat, sehingga dapat mendorong implementasi MedDiet sebagai alternatif pola diet sehat.

Penelitian-penelitian pengaruh MedDiet terhadap modifikasi mikrobiota usus menyebutkan bahwa diet ini dapat memodifikasi diversitas mikrobiota usus ke



Gambar. Piramida pola hidup MedDiet.⁹



arah yang positif bagi kesehatan manusia.^{20,21} Secara umum, MedDiet dapat menginduksi pertumbuhan bakteri komensal yang menguntungkan bagi kesehatan. Selain itu, MedDiet dapat menurunkan populasi bakteri yang merugikan bagi kesehatan seperti *Enterobacteriaceae*.²²⁻³¹

Modifikasi MedDiet dengan cara memperbanyak proporsi asupan nabati dan mengurangi proporsi asupan daging secara lebih ketat bahkan dapat mengubah komposisi mikrobiota usus secara spesifik, populasi mikrobiom dari genus *Prevotella* akan meningkat, sedangkan populasi mikrobiom dari genus *Bifidobacterium* menurun.²⁰ *Prevotella* merupakan kelompok bakteri gram-negatif *4-arabinox* komensal yang dapat memfermentasi polisakarida kompleks yang tidak dapat dicerna oleh enzim pencernaan manusia.³² *Prevotella spp* dapat memproduksi asam propionat, yaitu salah satu *short chain fatty acid* (SCFA) yang dibutuhkan oleh tubuh dari hasil fermentasi polisakarida kompleks alami pada sel tanaman.³³⁻³⁵ Bakteri-bakteri genus *Prevotella* ini memiliki kemampuan spesifik mencerna jenis polisakarida kompleks yang berbeda-beda, sehingga peningkatan diversitas *Prevotella spp.* dapat meningkatkan utilitas berbagai jenis polisakarida dari makanan nabati yang dikonsumsi.³⁶ Peningkatan diversitas *Prevotella spp.* berhubungan erat dengan penurunan berat badan, penurunan kadar kolesterol, dan penghambatan efek bifidogenik melalui aktivitas enzimatis dan metaboliknya.³⁷⁻³⁹

Pola MedDiet juga dapat menstimulasi pertumbuhan bakteri baik lainnya seperti *Lactobacillus sp.*, *Akkermansia sp.*, *Faecalibacterium sp.*, *Roseburia sp.*, dan lain-lain. Mikrobiom-mikrobiom tersebut secara bersama dapat menghasilkan SCFA yang baik untuk kesehatan seperti asam asetat dan asam butirat selain asam propionat.^{30,31,40,41} Data menunjukkan bahwa asam butirat terlibat dalam menjaga homeostasis metabolisme glukosa, memiliki efek anti-inflamasi, imunomodulator, serta dapat memengaruhi fungsi sistem saraf pusat.^{42,43} Oleh karena itu, implementasi MedDiet akan memberikan efek positif bagi kesehatan.

Mekanisme bagaimana pola MedDiet dapat mengubah diversitas mikrobiota usus masih menjadi topik penelitian lebih lanjut. Salah satu

mekanisme yang dapat menjelaskan adalah komposisi MedDiet tinggi serat polisakarida berfungsi sebagai prebiotik, sehingga koloni mikrobiota yang dapat memfermentasinya akan tumbuh baik dan dapat menghambat pertumbuhan bakteri lain.^{34,35}

MedDiet dan Fungsi Sistem Saraf Pusat

Diversitas mikrobiota usus tampaknya juga dapat menjelaskan keterkaitan antara pola diet dengan kesehatan mental dan sistem saraf.^{44,45} Beberapa spesies mikrobiota usus dapat menghasilkan SCFA yang baik bagi kesehatan seperti asetat, propionat, dan butirat dari hasil fermentasi polisakarida tanaman. Penelitian lebih lanjut melaporkan bahwa SCFA tersebut dapat bersirkulasi dan berikatan dengan *free fatty acid receptor* (FFA) ataupun transporter monokarboksilat di neuron sistem saraf pusat (SSP), sehingga mengaktifkan kaskade pensinyalan untuk sintesis faktor neurotropik seperti *brain derived neurotrophic factor* (BDNF).⁴⁶⁻⁴⁹ Neurotropik BDNF dari sistem gastrointestinal ini merupakan modulator neurotransmitter dan berperan penting dalam plastisitas neuron dan pembentukan memori.⁵⁰

Metabolit SCFA juga diketahui dapat menstimulus sintesis beberapa neurotransmitter seperti glutamat, glutamin, dan asam gama amino butirat yang berperan penting dalam meregulasi pertumbuhan, diferensiasi, dan pertumbuhan sinapsis di SSP.^{46,48,51,52} Proses dinamika pensinyalan neurotransmitter tersebut pada akhirnya akan memengaruhi emosi, memori, dan peningkatan fungsi kognitif.^{48,52}

Butirat dan metabolit SCFA lain memiliki potensi sebagai *inhibitor* non-spesifik *histone deacetylases* (HDACs) yang kuat.^{51,53} HDAC merupakan enzim yang mengkatalisis proses deasetilasi pada residu lisin protein histon ataupun non-histon. Deasetilasi residu lisin pada protein histon menyebabkan penutupan benang kromatin, sehingga dapat menginhibisi ekspresi gen-gen tertentu.⁵⁴ Modifikasi epigenetik melalui regulasi HDAC dapat memengaruhi berbagai fungsi tubuh termasuk fungsi SSP.⁵³ Sebuah studi *in vivo* menunjukkan bahwa diet tinggi serat maternal dapat memperbaiki perkembangan neurokognitif fetus melalui penghambatan HDAC-4 oleh butirat yang dihasilkan oleh mikrobiota usus.⁵⁵

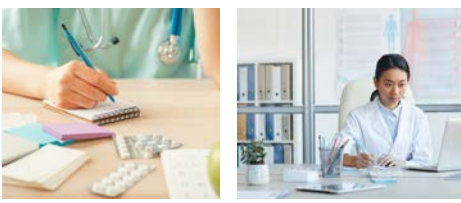
Berdasarkan pemaparan di atas, MedDiet dapat memengaruhi fungsi SSP melalui mekanisme yang diperantarai oleh mikrobiota usus. Pola MedDiet akan meningkatkan jumlah mikrobiota usus yang dapat memproduksi metabolit penting untuk sel neuron seperti BDNF.

MedDiet dan Risiko Penyakit Kardiovaskular

Pola MedDiet juga memiliki potensi manfaat besar untuk kesehatan sistem kardiovaskular.⁵⁶⁻⁵⁸ Pola MedDiet memiliki banyak komponen-komponen diet yang dapat memodulasi risiko penyakit kardiovaskular, seperti penyakit jantung koroner, sehingga dapat digunakan sebagai prevensi primer ataupun sekunder.^{56,57} Namun, uji validitas efek setiap komponen MedDiet masih sangat terbatas untuk menyimpulkan apakah manfaat perlindungan MedDiet terhadap penyakit kardiovaskular diakibatkan oleh komponen diet secara individual atau integrasi dari semua komponen yang ada.⁵⁷

Efek protektif MedDiet terhadap penyakit kardiovaskular salah satunya dapat dihubungkan dengan asupan lipid yang mengutamakan sumber lipid dari nabati seperti kacang-kacangan, biji-bijian, hingga EVOO.^{10,57} Sumber lipid pada MedDiet menyebabkan tingginya asupan MUFA dan *poly unsaturated fatty acid* (PUFA) dan menyumbangkan sekitar 25%-30% pemenuhan kalori. Proporsi ini melebihi komponen asupan lemak jenuh yang hanya 8% dari keseluruhan sumber kalori pada MedDiet.⁵⁶ MedDiet dengan karakteristik tersebut berhubungan erat dengan efek protektif terhadap penyakit kardiovaskular dan memiliki *multivariable-adjusted hazard ratios* (HRs) antara 0,719 (95% CI 0,541-0,957) hingga 0,753 (0,568-0,998).^{59,60} Penurunan risiko penyakit kardiovaskular ini bahkan lebih tinggi daripada modifikasi diet rendah-lemak (*low-fat diet*) tradisional.⁶⁰ Perbedaan utama kedua pola diet tersebut adalah jumlah lipid total dan proporsi jenis lipid yang dikonsumsi setiap hari bahwa MUFA menyusun hingga 22% komponen lipid MedDiet, sedangkan pada *low-fat diet* hanya sekitar 12%.⁶⁰

Efek protektif MedDiet terhadap penyakit kardiovaskular juga didukung oleh rendahnya proporsi asam lemak trans terhidrogenasi parsial yang dikenal terlibat dalam patogenesis koronaropati.^{57,61} Asam lemak trans dikaitkan erat dengan peningkatan kadar kolesterol LDL,



apolipoprotein B, trigliserida, lipoprotein, serta penurunan kadar HDL dan apolipoprotein A plasma yang secara kolektif meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular.^{56,61-63}

Sumber lemak nabati pada MedDiet juga memberikan tambahan asupan serat yang secara kolektif bersinergi dalam menurunkan risiko penyakit kardiovaskular. Komponen serat pada MedDiet dapat mencapai 14 g setiap 1.000 kkal setiap harinya; jumlah ini mencapai dua kali lipat lebih banyak dibandingkan diet lain.⁶⁴ Serat telah lama diketahui memiliki efek anti-kolesterol yang signifikan, setiap penambahan satu gram serat larut air dalam diet dapat menurunkan kadar kolesterol LDL plasma hingga sekitar 1,12 mg/L.⁶⁴ Serat dapat menurunkan kadar LDL plasma dengan cara menghambat sekresi garam empedu yang dibutuhkan untuk mencerna lipid dan menghambat reabsorpsi kolesterol di usus.⁶⁴⁻⁶⁶

Pembahasan di atas mengindikasikan adanya integrasi antara komponen-komponen MedDiet yang saling bersinergi sebagai faktor preventif penyakit kardiovaskular, di antaranya serat, MUFA, dan PUFA. Meskipun MedDiet mengandung proporsi lipid yang cukup banyak, namun pemilihan sumber lipid, utamanya sumber nabati, menjadi poin krusial pada pola MedDiet.

MedDiet dan Diabetes Melitus

Diabetes melitus tipe 2 (DM-2) atau dikenal sebagai *non-insulin dependent diabetes* merupakan jenis diabetes terbanyak dengan proporsi hingga 90%-95% dari semua jenis diabetes. Secara umum, DM-2 terjadi akibat 2 mekanisme patogenesis, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif. Pada tahap awal DM-2, pasien biasanya tidak mengalami defisiensi insulin relatif dan tidak membutuhkan terapi insulin. Namun, seiring dengan perjalanan tingkat keparahannya, banyak pasien DM-2 yang pada akhirnya membutuhkan terapi insulin untuk menjaga kadar gula darah.^{67,68}

Penyakit DM-2 merupakan penyakit multifaktorial dengan peran faktor genetik ataupun non-genetik dalam patogenesis DM-2.^{67,69,70} Faktor non-genetik terkait gaya hidup seperti aktivitas yang rendah, obesitas, merokok, hingga pola diet tidak sehat dapat meningkatkan risiko DM-2.^{67,68,71-73} Faktor non-genetik ini merupakan faktor risiko yang dapat

dimodifikasi dan diintervensi, sehingga dapat membantu menurunkan risiko DM-2.

Pendekatan pola diet yang lebih sehat salah satunya dengan implementasi MedDiet dapat menurunkan risiko DM-2.⁷⁴ Studi jangka panjang menunjukkan bahwa ketaatan tinggi dalam menerapkan MedDiet dapat menurunkan risiko DM-2 hingga 11% (HR 0,89, 95%CI 0,83-0,95).⁷⁵ Studi serupa juga melaporkan bahwa ketaatan penerapan MedDiet pada masa prekonsepsi atau pada trimester awal kehamilan memiliki efek protektif terhadap diabetes gestasional.^{76,77}

Efek protektif MedDiet terhadap DM-2 kemungkinan erat disebabkan oleh sinergi antar komponen diet yang memiliki jalur fisio-patofisiologi serupa.⁷⁸ Implementasi MedDiet secara ketat sebenarnya tidak hanya menurunkan risiko kejadian DM-2, tetapi juga dapat digunakan sebagai terapi diet untuk mencapai target glikemia pada pasien DM-2, sehingga mampu mencegah komplikasi jangka panjang ataupun jangka pendek DM-2.^{78,79} Ketaatan MedDiet terbukti mampu menurunkan kadar hemoglobin A1c (HbA1c) pasien DM-2 dan kadar gula darah puasa yang menjadi indikator pada pasien DM-2. Perbaikan profil glikemia seperti penurunan HbA1c, kadar insulin, dan indeks resistensi insulin (HOMA-IR) juga ditunjukkan oleh orang normoglikemia yang taat menerapkan MedDiet. Hal ini mengindikasikan efek protektif nyata MedDiet dalam menjaga homeostatis glikemia, baik pada individu normal maupun pasien DM-2.^{78,80}

MedDiet merupakan sebuah pola diet yang tersusun dari banyak komponen nutrisi. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa nutrisi-nutrisi penting, seperti minyak zaitun, fenol, dan MUFA secara terpisah dapat menurunkan HbA1c.⁸¹⁻⁸³ MedDiet memiliki proporsi asupan minyak zaitun yang kaya akan fenol dan MUFA, sehingga dapat memperbaiki profil glikemia. Meskipun demikian, masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk menguji mekanisme molekuler interaksi komponen-komponen nutrisi MedDiet tersebut.

Tantangan MedDiet

Perkembangan industri, berkembangnya restoran cepat saji ditambah dengan persiapan yang cukup lama untuk mengolah

makanan ini membuat pola makan MedDiet makin tergantikan oleh makanan cepat saji yang dapat langsung dinikmati, tidak membutuhkan banyak persiapan dan rasanya juga cenderung lebih nikmat.⁸⁴ Hal ini juga diikuti dengan pola hidup *sedentary* yaitu pola hidup yang minim aktivitas fisik. Kecanggihan teknologi seperti *work from home* (WFH) dan kebiasaan pasca-*social distancing* COVID-19 membuat peluang pola hidup *sedentary* menjadi lebih besar. Pembelajaran dalam jaringan (*daring*) selama masa pandemi juga membatasi gerakan individu bahkan sejak anak-anak; padahal aktivitas fisik memiliki banyak manfaat.

Manfaat peningkatan aktivitas fisik sudah tidak diragukan lagi termasuk peningkatan sensitivitas insulin, lipid darah, dan fungsi pernapasan, serta kekebalan tubuh sekaligus mengurangi peradangan dan adipositas visceral.⁸⁵ Secara khusus, aktivitas fisik meningkatkan sensitivitas insulin dengan meningkatkan kebutuhan energi sel melalui kerja metabolisme.⁸⁶ Aktivitas fisik juga mendorong penurunan adipositas visceral.⁸⁷ Massa lemak yang meningkat baik yang disebabkan diet yang salah maupun karena pola hidup *sedentary* menyebabkan resistensi insulin, peradangan sistemik, dan penurunan fungsi sel β , yang telah terbukti mengganggu respons imun inang terhadap infeksi.⁸⁸

Kemunculan teknologi dan kecenderungan kurang aktivitas fisik dikhawatirkan akan mengurangi angka harapan hidup meskipun dibarengi dengan kemajuan teknologi kedokteran. Studi kohort prospektif oleh Lin, *et al*, menunjukkan bahwa pola hidup *sedentary* memiliki risiko kanker dan angka harapan hidup lebih pendek dibandingkan seseorang yang lebih aktif secara fisik.⁸⁹ Hal ini dapat diperparah jika seseorang tersebut tidak menjaga pola makan.⁹⁰

Berdasarkan paparan di atas, salah satu cara untuk meningkatkan angka harapan hidup adalah dengan memperbaiki pola makan sehat, salah satunya dengan MedDiet, tanpa mengabaikan faktor lain seperti aktivitas fisik, paparan infeksi, genetik, dan faktor-faktor lain yang dapat mengurangi angka harapan hidup.

SIMPULAN

MedDiet merupakan pola diet sehat yang



dicirikan dengan asupan makanan tinggi serat dan MUFA yang berasal dari EVOO, kacang-kacangan, dan biji-bijian. Banyak penelitian menunjukkan bahwa penerapan MedDiet memiliki efek positif bagi kesehatan. MedDiet dapat mengubah mikrobiotipe menjadi lebih baik yang nantinya dapat menghasilkan metabolit penting untuk menjaga kesehatan SSP dan mental. Selain itu, MedDiet juga dapat merubah profil lipid dan glikemia

yang berujung pada efek protektif terhadap penyakit kardiovaskular dan DM-2.

Implementasi MedDiet dapat disesuaikan dengan komoditas setiap daerah, namun dengan tetap menerapkan prinsip MedDiet, yaitu: 1) Mengonsumsi makanan tinggi serat seperti sayur dan buah, 2) Membatasi asupan daging merah dan produk olahannya, serta 3) Memilih sumber asupan lemak yang kaya

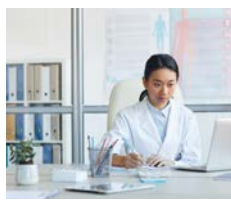
akan MUFA (EVOO, VOO, *canola oil*) atau PUFA (*sunflower oil, soybean, ikan*).

KONFLIK KEPENTINGAN

Penelitian ini tidak memiliki konflik kepentingan dan tidak ada afiliasi atau koneksi dengan atau dengan entitas atau organisasi apa pun, yang dapat menimbulkan *bias* dalam diskusi dan kesimpulan naskah.

DAFTAR PUSTAKA

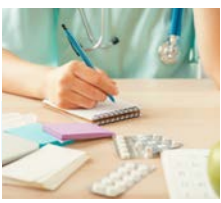
1. Badan Pusat Statistik. Angka harapan hidup (AHH) menurut provinsi dan jenis kelamin tahun 2019-2021 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.bps.go.id/indicator/40/501/1/angkaharapan-hidup-ahh-menurut-provinsi-dan-jenis-kelamin.html>.
2. Lin Y, Chen J, Shen B. Interactions between genetics, lifestyle, and environmental factors for healthcare. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1005:167-91. DOI: 10.1007/978-981-10-5717-5_8.
3. Dhimal M, Neupane T, Lamichhane Dhimal M. Understanding linkages between environmental risk factors and noncommunicable diseases—A review. *FASEB Bioadv*. 2021;3(5):287–94. DOI: 10.1096/fba.2020-00119.
4. Eisenberg JNS, Desai MA, Levy K, Bates SJ, Liang S, Naumoff K, et al. Environmental determinants of infectious disease: A framework for tracking causal links and guiding public health research. *Environ Health Perspect*. 2007;115(8):1216–23. DOI: 10.1289/ehp.9806.
5. Ekmekcioglu C. Nutrition and longevity – From mechanisms to uncertainties. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(18):3063–82. DOI: 10.1080/10408398.2019.1676698.
6. Clifton P. Metabolic syndrome—Role of dietary fat type and quantity. *Nutrients* 2019;11(7):1438. DOI: 10.3390/nu11071438.
7. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1189–96. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29673.
8. Di Daniele N, Noce A, Vidiri MF, Moriconi E, Marrone G, Annicchiarico-Petruzzelli M, et al. Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget*. 2017;8(5):8947–79. DOI: 10.18632/oncotarget.13553.
9. Capra M, Monopoli D, Decarolis N, Giudice A, Stanyevic B, Esposito S, et al. Dietary models and cardiovascular risk prevention in pediatric patients. *Nutrients* 2023;15(16):3664. DOI: 10.3390/nu15163664.
10. Fernandez-Castillejo S, Pedret A, Catalan Ú, Valls R, Farras M, Rubio L, et al. Virgin olive oil phenolic compounds modulate the HDL lipidome in hypercholesterolaemic subjects: A lipidomic analysis of the VOHF study. *Mol Nutr Food Res*. 2021;65(9):2001192. DOI: 10.1002/mnfr.202001192.
11. Gioixari A, Grammatikopoulou MG, Katsarou C, Panagiotakos DB, Toutouza M, Kavouras SA, et al. A modified Mediterranean diet improves fasting and postprandial glucoregulation in adults with overweight and obesity: A pilot study. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(22):15347. DOI: 10.3390/ijerph192215347.
12. Maraki MI, Aggelopoulou N, Christodoulou N, Anastasiou CA, Toutouza M, Panagiotakos DB, et al. Lifestyle intervention leading to moderate weight loss normalizes postprandial triacylglycerolemia despite persisting obesity. *Obesity* 2011;19(5):968–76. DOI: 10.1038/oby.2010.218.
13. Laterza L, Rizzatti G, Gaetani E, Chiusolo P, Gasbarrini A. The gut microbiota and immune system relationship in human graft-versus-host disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8:2016025. DOI: 10.4084/MJHID.2016.025.
14. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggianno G, Gasbarrini A, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms* 2019;7(1):14. DOI: 10.3390/microorganisms7010014.
15. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473(7346):174–80. DOI: 10.1038/nature09944.
16. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;486(7402):222–7.
17. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010;107(33):14691–6. DOI: 10.1073/pnas.1005963107.
18. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334(6052):105–8. DOI: 10.1126/science.1208344.
19. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505(7484):559–63. DOI: 10.1038/nature12820.



20. Rinott E, Meir AY, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Knights D, et al. The effects of the green-Mediterranean diet on cardiometabolic health are linked to gut microbiome modifications: A randomized controlled trial. *Genome Med.* 2022;14(1):29. DOI: 10.1186/s13073-022-01015-z.
21. Kimble R, Gouinguenet P, Ashor A, Stewart C, Deighton K, Matu J, et al. Effects of a Mediterranean diet on the gut microbiota and microbial metabolites: A systematic review of randomized controlled trials and observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;1–22. DOI: 10.1080/10408398.2022.2057416.
22. Vanegas SM, Meydani M, Barnett JB, Goldin B, Kane A, Rasmussen H, et al. Substituting whole grains for refined grains in a 6-wk randomized trial has a modest effect on gut microbiota and immune and inflammatory markers of healthy adults. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(3):635–50. DOI: 10.3945/ajcn.116.146928.
23. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J.* 2011;5(2):220–30. DOI: 10.1038/ismej.2010.118.
24. Salonen A, Lahti L, Salojarvi J, Holtrop G, Korpela K, Duncan SH, et al. Impact of diet and individual variation on intestinal microbiota composition and fermentation products in obese men. *ISME J.* 2014;8(11):2218–30. DOI: 10.1038/ismej.2014.63.
25. Tap J, Furet J, Bensaada M, Philippe C, Roth H, Rabot S, et al. Gut microbiota richness promotes its stability upon increased dietary fibre intake in healthy adults. *Environ Microbiol.* 2015;17(12):4954–64. DOI: 10.1111/1462-2920.13006.
26. Carvalho-Wells AL, Helmolz K, Nodet C, Molzer C, Leonard C, McKeivith B, et al. Determination of the in vivo prebiotic potential of a maize-based whole grain breakfast cereal: A human feeding study. *British Journal of Nutrition* 2010;104(9):1353–6. DOI: 10.1017/S0007114510002084.
27. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, et al. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: Relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut* 2016;65(3):426–36. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308778.
28. Holscher HD, Caporaso JG, Hooda S, Brulc JM, Fahey GC, Swanson KS. Fiber supplementation influences phylogenetic structure and functional capacity of the human intestinal microbiome: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(1):55–64. DOI: 10.3945/ajcn.114.092064.
29. Kovatcheva-Datchary P, Nilsson A, Akrami R, Lee YS, De Vadder F, Arora T, et al. Dietary fiber-induced improvement in glucose metabolism is associated with increased abundance of *Prevotella*. *Cell Metab.* 2015;22(6):971–82. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.10.001.
30. So D, Whelan K, Rossi M, Morrison M, Holtmann G, Kelly JT, et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2018;107(6):965–83. DOI: 10.1093/ajcn/nqy041.
31. Precup G, Vodnar DC. Gut *Prevotella* as a possible biomarker of diet and its eubiotic versus dysbiotic roles: A comprehensive literature review. *Br J Nutr.* 2019;122(2):131–40. DOI: 10.1017/S0007114519000680.
32. Tett A, Pasolli E, Masetti G, Ercolini D, Segata N. *Prevotella* diversity, niches and interactions with the human host. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(9):585–99.
33. Chen T, Long W, Zhang C, Liu S, Zhao L, Hamaker BR. Fiber-utilizing capacity varies in *Prevotella*- versus *Bacteroides*-dominated gut microbiota. *Sci Rep.* 2017;7(1):2594. DOI: 10.1038/s41598-017-02995-4.
34. Sabater-Molina M, Larque E, Torrella F, Zamora S. Dietary fructooligosaccharides and potential benefits on health. *J Physiol Biochem.* 2009;65(3):315–28. DOI: 10.1007/BF03180584.
35. Zannini E, Bravo Nunez Á, Sahin AW, Arendt EK. Arabinoxylans as functional food ingredients: A review. *Foods* 2022;11(7):1026. DOI: 10.3390/foods11071026.
36. Fehner-Peach H, Magnabosco C, Raghavan V, Scher JU, Tett A, Cox LM, et al. Distinct polysaccharide utilization profiles of human intestinal *Prevotella copri* isolates. *Cell Host Microbe* 2019;26(5):680–90.e5. DOI: 10.1016/j.chom.2019.10.013.
37. Ortega-Santos CP, Whisner CM. The key to successful weight loss on a high-fiber diet may be in gut microbiome *Prevotella* abundance. *J Nutr.* 2019;149(12):2083–4. DOI: 10.1093/jn/nxz248.
38. Eriksen AK, Brunius C, Mazidi M, Hellstrom PM, Riserus U, Iversen KN, et al. Effects of whole-grain wheat, rye, and lignan supplementation on cardiometabolic risk factors in men with metabolic syndrome: A randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(4):864–76. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa026.
39. Chung WSF, Walker AW, Bosscher D, Garcia-Campayo V, Wagner J, Parkhill J, et al. Relative abundance of the *Prevotella* genus within the human gut microbiota of elderly volunteers determines the inter-individual responses to dietary supplementation with wheat bran arabinoxylan-oligosaccharides. *BMC Microbiol.* 2020;20(1):283. DOI: 10.1186/s12866-020-01968-4.
40. Chen T, Chen D, Tian G, Zheng P, Mao X, Yu J, et al. Soluble fiber and insoluble fiber regulate colonic microbiota and barrier function in a piglet model. *Biomed Res Int.* 2019;2019:1–12. DOI: 10.1155/2019/7809171.
41. Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, Flint HJ, Duncan SH. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res.* 2013;69(1):52–60. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.10.020.
42. Machate DJ, Figueiredo PS, Marcelino G, Guimaraes R de CA, Hiane PA, Bogo D, et al. Fatty acid diets: Regulation of gut microbiota composition and obesity and its related metabolic dysbiosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):4093. DOI: 10.3390/ijms21114093.



43. Blaak EE, Canfora EE, Theis S, Frost G, Groen AK, Mithieux G, et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Benef Microbes*. 2020;11(5):411–55. DOI: 10.3920/BM2020.0057.
44. van de Wouw M, Boehme M, Lyte JM, Wiley N, Strain C, O'Sullivan O, et al. Short-chain fatty acids: Microbial metabolites that alleviate stress-induced brain–gut axis alterations. *J Physiol*. 2018;596(20):4923–44. DOI: 10.1113/JP276431.
45. Tsigalou C, Paraschaki A, Karvelas A, Kantartzi K, Gagali K, Tsairidis D, et al. Gut microbiome and Mediterranean diet in the context of obesity. Current knowledge, perspectives and potential therapeutic targets. *Metabol Open* 2021;9:100081. DOI: 10.1016/j.metop.2021.100081.
46. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun*. 2014;5(1):3611. DOI: 10.1038/ncomms4611.
47. Church JS, Bannish JAM, Adrian LA, Rojas Martinez K, Henshaw A, Schwartzter JJ. Serum short chain fatty acids mediate hippocampal BDNF and correlate with decreasing neuroinflammation following high pectin fiber diet in mice. *Front Neurosci*. 2023;17:1134080. DOI: 10.3389/fnins.2023.1134080.
48. van de Wouw M, Boehme M, Lyte JM, Wiley N, Strain C, O'Sullivan O, et al. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain–gut axis alterations. *J Physiol*. 2018;596(20):4923–44. DOI: 10.1113/JP276431.
49. Wei YB, Melas PA, Wegener G, Mathe AA, Lavebratt C. Antidepressant-like effect of sodium butyrate is associated with an increase in TET1 and in 5-hydroxymethylation levels in the Bdnf gene. *Internat J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(2):pyu032–pyu032. DOI: 10.1093/ijnp/pyu032.
50. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci*. 2015;6:1164–78. DOI: 10.5114/aoms.2015.56342.
51. Chen J, Faller D, Spanjaard R. Short-chain fatty acid inhibitors of histone deacetylases: Promising anticancer therapeutics? *Curr Cancer Drug Targets* 2003;3(3):219–36. DOI: 10.2174/1568009033481994.
52. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. *Nutrients* 2021;13(6):2099. DOI: 10.3390/nu13062099.
53. Volmar CH, Wahlestedt C. Histone deacetylases (HDACs) and brain function. *Neuroepigenetics* 2015;1:20–7. DOI: 10.1016/j.nepig.2014.10.002.
54. Seto E, Yoshida M. Erasers of histone acetylation: The histone deacetylase enzymes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(4):a018713. DOI: 10.1101/cshperspect.a018713.
55. Yu L, Zhong X, He Y, Shi Y. Butyrate, but not propionate, reverses maternal diet-induced neurocognitive deficits in offspring. *Pharmacol Res*. 2020;160:105082. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105082.
56. Tuttolomondo A, Simonetta I, Daidone M, Mogavero A, Ortello A, Pinto A. Metabolic and vascular effect of the Mediterranean diet. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4716. DOI: 10.3390/ijms20194716.
57. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med*. 2015;128(3):229–38. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.10.014.
58. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Pena JD, Quintana-Navarro GM, Fuentes F, García-Ríos A, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): A randomised controlled trial. *Lancet* 2022;399(10338):1876–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00122-2.
59. Guallar-Castillon P, Rodríguez-Artalejo F, Tormo MJ, Sánchez MJ, Rodríguez L, Quiros JR, et al. Major dietary patterns and risk of coronary heart disease in middle-aged persons from a Mediterranean country: The EPIC-Spain cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(3):192–9. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.06.004.
60. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Pena JD, Quintana-Navarro GM, Fuentes F, García-Ríos A, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): A randomised controlled trial. *Lancet* 2022;399(10338):1876–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00122-2.
61. Wan Musa WZ, Abu Bakar NAF, Ahmad A, Naing NN. Association between fatty acids and coronary heart disease: A scoping review. *Med J Malaysia*. 2022;77(1):71–81.
62. Fito M, Konstantinidou V. Nutritional genomics and the Mediterranean diet's effects on human cardiovascular health. *Nutrients* 2016;8(4):218. DOI: 10.3390/nu8040218.
63. Helgadóttir H, Thorisdóttir B, Gunnarsdóttir I, Halldórsson TI, Pálsson G, Thorsdóttir I. Lower intake of saturated fatty acids is associated with improved lipid profile in a 6-year-old nationally representative population. *Nutrients* 2022;14(3):671. DOI: 10.3390/nu14030671.
64. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health benefits of the Mediterranean diet: Metabolic and molecular mechanisms. *J Gerontol: Ser A*. 2018;73(3):318–26. DOI: 10.1093/gerona/glx227.
65. Salas-Salvado J, Farres X, Luque X, Narejos S, Borrell M, Basora J, et al. Effect of two doses of a mixture of soluble fibres on body weight and metabolic variables in overweight or obese patients: A randomised trial. *Br J Nutr*. 2008;99(6):1380–7. DOI: 10.1017/S0007114507868528.
66. Theuvsen E, Mensink RP. Water-soluble dietary fibers and cardiovascular disease. *Physiol Behav*. 2008;94(2):285–92. DOI: 10.1016/j.physbeh.2008.01.001.



67. American Diabetes Association. Standards of care in diabetes—2023 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes* 2023;41(1):4–31. DOI: 10.2337/cd23-as01.
68. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl_1):S17–38. DOI: 10.2337/dc22-S002.
69. Shai I, Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, et al. Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29(7):1585–90. DOI: 10.2337/dc06-0057.
70. Scott RA, Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, Rolandsson O, Drogan D, et al. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia* 2013;56(1):60–9. DOI: 10.1007/s00125-012-2715-x.
71. Jayedi A, Soltani S, Motlagh SZ talab, Emadi A, Shahinfar H, Moosavi H, et al. Anthropometric and adiposity indicators and risk of type 2 diabetes: Systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2022;e067516. DOI: 10.1136/bmj-2021-067516.
72. Lao XQ, Deng HB, Liu X, Chan TC, Zhang Z, Chang L yun, et al. Increased leisure-time physical activity associated with lower onset of diabetes in 44828 adults with impaired fasting glucose: A population-based prospective cohort study. *Br J Sports Med*. 2019;53(14):895–900. DOI: 10.1136/bjsports-2017-098199.
73. Spijkerman AMW, van der A DL, Nilsson PM, Ardanaz E, Gavrila D, Agudo A, et al. Smoking and long-term risk of type 2 diabetes: The EPIC-InterAct study in European populations. *Diabetes Care* 2014;37(12):3164–71. DOI: 10.2337/dc14-1020.
74. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2599–608. DOI: 10.1056/NEJMoa025039.
75. Kotzakioulafi E, Bakaloudi DR, Chrysoula L, Theodoridis X, Antza C, Tirodimos I, et al. High versus low adherence to the Mediterranean diet for prevention of diabetes mellitus type 2: A systematic review and meta-analysis. *Metabolites* 2023;13(7):779. DOI: 10.3390/metabo13070779.
76. Tranidou A, Dagklis T, Magriplis E, Apostolopoulou A, Tsakiridis I, Chroni V, et al. Pre-pregnancy adherence to Mediterranean diet and risk of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study in Greece. *Nutrients* 2023;15(4):848. DOI: 10.3390/nu15040848.
77. Mohtashaminia F, Hosseini F, Jayedi A, Mirmohammadkhani M, Emadi A, Takfallah L, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of gestational diabetes: A prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023;23(1):647. doi: 10.1186/s12884-023-05960-4.
78. Martín-Pelaez S, Fito M, Castaner O. Mediterranean diet effects on type 2 diabetes prevention, disease progression, and related mechanisms. A review. *Nutrients* 2020;12(8):2236. DOI: 10.3390/nu12082236.
79. UK Prospective Diabetes Study [UKPDS] Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837–53.
80. Panagiotakos DB, Tzima N, Pitsavos C, Chrysohoou C, Zampelas A, Tousoulis D, et al. The association between adherence to the Mediterranean diet and fasting indices of glucose homeostasis: The ATTICA study. *J Am Coll Nutr*. 2007;26(1):32–8. DOI: 10.1080/07315724.2007.10719583.
81. Santangelo C, Filesi C, Vari R, Scazzocchio B, Filardi T, Fogliano V, et al. Consumption of extra-virgin olive oil rich in phenolic compounds improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: A possible involvement of reduced levels of circulating visfatin. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(11):1295–301. DOI: 10.1007/s40618-016-0506-9.
82. Tierney AC, Roche HM. The potential role of olive oil-derived MUFA in insulin sensitivity. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51(10):1235–48. DOI: 10.1002/mnfr.200700143.
83. Trevisan M. Consumption of olive oil, butter, and vegetable oils and coronary heart disease risk factors. *JAMA*. 1990;263(5):688.
84. Dominguez LJ, Di Bella G, Veronese N, Barbagallo M. Impact of Mediterranean diet on chronic non-communicable diseases and longevity. *Nutrients* 2021;13(6):2028. DOI: 10.3390/nu13062028.
85. Despres JP. Severe COVID-19 outcomes — The role of physical activity. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Aug 10;17(8):451–2. DOI: 10.1038/s41574-021-00521-1.
86. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev*. 2013;93(3):993–1017. DOI: 10.1152/physrev.00038.2012.
87. Vissers D, Hens W, Taeymans J, Baeyens JP, Poortmans J, Van Gaal L. The effect of exercise on visceral adipose tissue in overweight adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(2):e56415. DOI: 10.1371/journal.pone.0056415.
88. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection. *Circulation* 2020;142(1):4–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659.
89. Lin Y, Liu Q, Liu F, Huang K, Li J, Yang X, et al. Adverse associations of sedentary behavior with cancer incidence and all-cause mortality: A prospective cohort study. *J Sport Health Sci*. 2021;10(5):560–9. DOI: 10.1016/j.jshs.2021.04.002.
90. Guallar-Castillon P, Rodríguez-Artalejo F, Tormo MJ, Sanchez MJ, Rodriguez L, Quiros JR, et al. Major dietary patterns and risk of coronary heart disease in middle-aged persons from a Mediterranean country: The EPIC-Spain cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(3):192–9. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.06.004.