Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Interdisciplinaridade na resposta a intervenções em hábitos de vida
para redução de risco cardiometabólico
e a influência da depressão**

Adriana Cezaretto

**Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Nutrição em Saúde Pública para
obtenção do título de Doutora em Ciências**

**Área de concentração: Nutrição em Saúde
Pública**

**Orientadora: Prof^a Tit. Sandra Roberta G.
Ferreira Vivolo**

**Dezembro
2014**

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Interdisciplinaridade na resposta a intervenções em hábitos de vida para redução
de risco cardiometabólico
e a influência da depressão**

Adriana Cezaretto

**Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Nutrição em Saúde Pública para
obtenção do título de Doutora em Ciências**

**Área de concentração: Nutrição em Saúde
Pública**

**Orientadora: Prof^a Tit. Sandra Roberta G.
Ferreira Vivolo**

**Dezembro
2014**

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida **exclusivamente** para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese.

*“Todo mundo tem dentro de si um fragmento de boas notícias. A boa notícia é que
você não sabe quão extraordinário você pode ser! O quanto você pode amar!
O que você pode executar! E qual é o seu potencial!”*

Anne Frank

A minha querida avó Rosa, meu terno e eterno espelho.

*Aos meus pais, Adelice e Sérgio,
pelo amor e por nunca medirem esforços
em minha educação.*

*À Clere, parceira de vida, pela escuta afetuosa,
paciência, e apoio às minhas escolhas
durante a realização deste trabalho.*

AGRADECIMENTOS

Receio que me faltem palavras para dizer de minha enorme gratidão e carinho a todos aqueles que ao longo destes quatro anos de doutorado estiveram ao meu lado, colaborando, direta ou indiretamente, com este trabalho e fazendo parte dos vários momentos durante este importante trajeto da minha caminhada.

A Sandra RG Ferreira Vivolo, minha orientadora, pelo respeito, carinho e por todo o tempo investido em me orientar, sempre com muita ética e zelo. Um especial agradecimento pela paciência e compreensão em ajudar-me a transformar os números de minha pesquisa em coerentes palavras.

A todos os participantes desta pesquisa, pela paciência e colaboração, e por acreditarem que fosse possível traduzir vivência em ciência.

A todos os funcionários do Laboratório do Centro de Saúde Paula Souza, pela competência, gentileza e auxílio, e a todos os demais funcionários do Centro de Saúde, por acolherem nossa equipe e todos os participantes da pesquisa colaborando para o bom desenvolvimento da intervenção.

A todos os profissionais do grupo de pesquisa “Aboriginal and Global Health Research”, da University of Alberta, em Edmonton, Canadá. Em especial Dra Fariba, Dr Peyman e Dra Sharma pelo acolhimento, cuidado e carinho e por toda a experiência partilhada durante meus seis meses de estágio neste grupo.

Aos funcionários desta instituição Vânia, Alessandra e Diego pela compreensão e prontidão em me auxiliar e esclarecer minhas dúvidas sempre que precisei.

Aos queridos funcionários do Departamento de Nutrição, Roseli, Zé, Eduardo e Larissa respectivamente, pelo acolhimento, pelo delicioso café que me mantinha acordada manhã e tarde, pelo auxílio com burocracias sempre presentes e necessárias e pelo apoio técnico da informática.

Aos meus pais, irmãos e famílias, e a minha tia Val, que me acolheram nos momentos mais conturbados transformando-os em deliciosos momentos de descanso.

Aos pequeninos: Letícia, Nicolas, Breno, Gustavo e Vitor que da maneira mais gostosa a cada reencontro cansavam meus músculos e descansavam minha mente e minha alma com um olhar simples da vida.

Às queridas Antonela, Bianca, Camila, Daiana, Paula, Carol, Luciana e Milena, por partilharem as minhas e as suas alegrias, e também as minhas e as suas angústias durante nossa caminhada enquanto pós-graduandas. Sou grata e muito feliz porque destas parcerias fui presenteada com singulares amizades.

As minhas eternas amigas, Regininha, Trícia, Jana Brasil, Jana Barbosa, Ana P, Tia Rose, e também aos afilhados Diego e Fernanda pelo apoio e carinho que transcendem o tempo e a distância.

À FAPESP pelo apoio financeiro tanto durante o doutorado no Brasil, como em estágio no exterior, proporcionando o bom desenvolvimento desta pesquisa.

APRESENTAÇÃO

A pesquisa matriz que deu origem a esta tese de doutorado intitulou-se “*Análise do Perfil de Risco Cardiometabólico de Amostra Populacional do Município de São Paulo e Implementação de Programa de Prevenção de Diabetes Mellitus Tipo 2*”. Esta foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (Of. COEP 150/08) e contou com o apoio financeiro da FAPESP (Auxílio à Pesquisa Nº 07/55120-0). A mesma Fundação concedeu bolsa de doutorado (processo Nº 11/06376-7) e Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior – BEPE (processo Nº 13/03430-6) viabilizando que um sub-projeto resultasse na presente tese.

A **Introdução** desta obra permite entender, em linhas gerais, a motivação para a pesquisa matriz e fornece a base científica do tema de interesse da tese que conduziu à **Justificativa** para sua realização. As **Hipóteses** deste trabalho estão explicitadas para melhor compreensão do trabalho desenvolvido. O capítulo dos **Objetivos** reúne aqueles que nortearam cada um dos artigos que compuseram harmonicamente esta tese. O primeiro objetivo, por se tratar de revisão sistemática com metanálise, apresentou metodologia própria, enquanto os demais compartilharam do mesmo método.

No item “**Material e Métodos**” da tese estão detalhadas as intervenções realizadas, além da revisão sistemática e metanálise. O capítulo dos **Resultados** foi substituído pela inclusão dos **artigos científicos** que procuraram responder aos objetivos desta obra. Nas **Considerações Finais** consolidam-se as principais contribuições ao conhecimento na área, incluindo as **conclusões** da tese.

As **Referências** dos capítulos iniciais, os **Anexos** e 1ª página do **Currículo Lattes** (da pesquisadora e da orientadora) encontram-se ao final.

RESUMO

Cezaretto, A. Interdisciplinaridade na resposta a intervenções em hábitos de vida para redução de risco cardiometabólico e a influência da depressão [tese de doutorado] Faculdade de Saúde Pública, USP, São Paulo; 2014.

Introdução: Doenças crônicas não transmissíveis representam as principais morbidades da atualidade, dentre estas o diabetes mellitus (DM) tipo 2 e a depressão, as quais encontram-se frequentemente associadas. Ambas contribuem para complicações cardiovasculares e mortalidade. Há evidências de que intervenções comportamentais trazem benefícios cardiometabólicos e psicológicos. **Objetivos:** Para avaliar intervenção no estilo de vida, este estudo incluiu: **1)** revisão sistemática e metanálise destinada a investigar os efeitos de intervenções no estilo de vida na melhora da depressão em indivíduos de risco ou com diabetes mellitus tipo 2; **2)** comparação do efeito de duas intervenções no estilo de vida sobre o risco cardiometabólico e na retenção dos indivíduos ao programa; **3)** análise do papel da depressão na resposta cardiometabólica às intervenções, mediada pela inflamação e; **4)** avaliação do efeito residual 9 meses após término das intervenções quanto às respostas de variáveis clínicas, qualidade de vida (QV) e depressão. **Métodos:** Para revisão sistemática os principais bancos de dados bibliográficos foram pesquisados, sendo a meta-análise conduzida por modelos de efeito aleatório. O estudo longitudinal incluiu adultos pré-diabéticos, submetidos a 18 meses de intervenção tradicional (TRD) ou interdisciplinar com psicoeducação (INT) para mudanças em hábitos de vida, sendo os dados coletados (antropometria, pressão arterial, perfil bioquímico e marcadores de inflamação – PCR, TNF- α , adiponectina) no momento basal, 9 e 18 meses, bem como 9 meses após o término do acompanhamento (27 meses). Dieta foi avaliada por recordatórios de 24h, atividade física pelo Questionário Internacional de Atividade Física, depressão pelo Inventário de Beck e a QV pelo Medical Outcome Study – Short Form 36 itens. Os momentos e os tipos de intervenção foram comparados por modelos lineares de efeitos mistos. Teste *t* Student foi aplicado para comparações entre médias, qui-quadrado para avaliar frequências e coeficientes de Pearson ou Spearman para correlações, complementados por análise de regressão múltipla. **Resultados:** Revisando sistematicamente o efeito na depressão de intervenções, encontrou-se na meta-análise, que em indivíduos com DM, mudanças no

estilo de vida reduzem significativamente os escores de depressão ($SMD=-0.151$; IC: -0.253, -0.049). Entre os 183 indivíduos que compuseram nossa amostra, 46% tinham sintomas depressivos, e eram predominantemente do sexo feminino, com maior adiposidade e menores escores de QV. Após 18 meses de ambas as intervenções, houve redução nos escores de depressão. Comparada à TRD, a INT provocou maior redução no consumo energético, adiposidade, níveis de pressão arterial, e maior aumento na atividade física e concentrações de adiponectina. Desistentes aos 18 meses apenas da TRD apresentaram pior perfil de saúde e maior escore de depressão, comparados aos que se mantiveram neste subgrupo. Em regressão linear múltipla, a depressão apenas nas mulheres associou-se a não melhora metabólica ao longo de 18 meses e tal associação não foi mediada pela inflamação. Aos 27 meses, apenas a adiposidade diferiu entre as intervenções. A QV e depressão mantiveram-se com melhora aos 27 meses em ambas. **Discussão:** **1)** A metanálise sugere que intervenções no estilo de vida para manejar o DM são efetivas na melhora da depressão. É essencial que este grupo de risco seja rastreado regularmente. **2)** Intervenções interdisciplinares com abordagem psicoeducativa mostraram-se úteis em atenuar o risco cardiometabólico e na retenção de indivíduos com pior perfil de saúde. **3)** Presença de depressão pode predizer menor chance de melhora no perfil cardiometabólico em longo prazo, particularmente entre as mulheres. Maior atenção ao diagnóstico e manejo da depressão deve ser dada a este subgrupo de maior risco. **4)** Intervenções interdisciplinares melhoraram a QV e reduziram a depressão, bem como mantiveram o peso dos participantes após 9 meses da interrupção do programa, contribuindo para a melhora continuada das condições de saúde biopsicossociais. **Conclusão:** Em geral, intervenção no estilo de vida é eficaz para melhorar o perfil metabólico e a depressão, além de ser capaz de manter em tratamento indivíduos com pior estado de saúde. Não se pode comprovar ou afastar que a inflamação media tais benefícios. Esta estratégia é promissora para motivar indivíduos de maior risco na adoção de hábitos saudáveis em longo prazo. Profissionais da saúde e gestores de políticas públicas devem conhecer os efeitos deletérios da depressão no manejo de indivíduos de risco cardiometabólico. Diagnóstico e tratamento da depressão devem contribuir para otimizar o tratamento de distúrbios cardiometabólicos.

DESCRITORES: Depressão; risco cardiometabólico; diabetes mellitus tipo 2; prevenção; inflamação; intervenção no estilo de vida; interdisciplinaridade.

ABSTRACT

Cezaretto, A. Interdisciplinary approach in response to lifestyle interventions for reducing cardiometabolic risk and the influence of depression [PhD thesis], School of Public Health, University of São Paulo, São Paulo; 2014.

Introduction: Nowadays non-communicable chronic diseases, such as diabetes mellitus and depression, are major public health problems worldwide. These conditions are commonly associated and contribute to cardiovascular complications and mortality. Previous studies showed that motivational interviews may improve cardiometabolic and psychological aspects. **Objectives:** In order to assess lifestyle intervention this study includes: **1)** Systematic review and meta-analysis to verify effect of lifestyle interventions on depression; **2)** to compare effects of two lifestyle interventions in the cardiometabolic risk and in retention of at-risk individuals; **3)** to analyze influence of depression in cardiometabolic response to interventions mediated by inflammation and, **4)** to assess residual effect at 9 months after completion of interventions according to clinical variables, quality of life and depression. **Methods:** In the systematic review major bibliographic databases were searched. Meta-analysis was conducted by random-effects model. The effect of method, duration, and frequency of the interventions were determined via subgroup analyses. Our longitudinal study includes prediabetic adults, submitted to one of two lifestyle interventions (TRD:Traditional or INT:Interdisciplinary). Data were collected (anthropometry, blood pressure, biochemical profile and inflammation markers – CRP, TNF- α , adiponectin) at baseline, 9th and 18th month, as well as 9 months after completion of interventions (observational phase). Diet was evaluated by 24h recalls and physical activity by IPAQ. Depression was measured by Beck Inventory and quality of life (QOL) by SF-36. Linear mixed-models were applied for longitudinal analysis. Student *t*-test was used to compare means and chi-square for frequencies. Pearson coefficient was used to select variables for multiple regression analysis. **Results:** Through systematic review and meta-analysis, we found that lifestyle interventions to manage diabetes reduce depression scores (*SMD*= -0.151; *IC*: -0.253, -0.049). Among 183 individuals, 46% had depression,

mostly women, with greater adiposity and lower QOL scores. After 18 months of both interventions, depression scores were reduced. Compared to TRD, the INT had greater reductions in energy intake, adiposity, blood pressure levels, likewise higher adiponectin and physical activity levels. Only in the TRD individuals who dropped out showed worse health profile and increased depression scores, compared to those who non dropped out. In multiple regressions, depression in women increased the chances of non-improvement in blood pressure and glucose levels. This association was not mediated by inflammation. In the observational phase, adiposity, but not other parameters, differed between groups over time. QOL and depression were maintained improved with both interventions.

Discussion: **1)** This meta-analysis suggests that lifestyle interventions intended to manage DM were effective in improving depression. Regular screening for depression is essential for this at-risk subset; **2)** The interdisciplinary psychoeducation-based intervention proved to be useful for reducing cardiometabolic risk profile, and improving retention of individuals with worse profile. This approach represents a feasible strategy for motivating at-risk individuals to adopt a long-term healthy lifestyle; **3)** Depression predicted a lower chance of improving long-term cardiometabolic risk, particularly in women. We suggest that screening and management of depression as part of lifestyle interventions can potentially improve cardiometabolic responses. **4)** Interdisciplinary intervention improved QOL and reduced depression scores, as well as maintained weight loss 9 months after interruption of intervention, which may contributes to the sustained improvement. **Conclusion:** In general, interdisciplinary intervention was effective to improve cardiometabolic risk and depression, likewise to retain individuals with worse health status. It was not found benefits mediated by inflammation reduction. This strategy may motivate individuals at high risk to adopt healthier life habits. Health professionals must be aware about deleterious effects of depression to manage individuals at risk. Diagnosis and treatment of depression may contribute to optimize treatments of cardiometabolic diseases.

Key words: Depression; cardiometabolic risk; diabetes mellitus; prevention; inflammation; lifestyle intervention; interdisciplinary approach.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. Aspectos epidemiológicos da depressão	16
1.2. Bases conceituais e etiológicas da depressão	17
1.3. Depressão e doenças cardiometabólicas	19
1.4. Relações fisiopatológicas da depressão e doenças cardiometabólicas	20
1.5. Intervenções para mudanças do estilo de vida na prevenção de doenças cardiometabólicas: papel da depressão	25
2. JUSTIFICATIVAS E HIPÓTESES	28
3. OBJETIVOS	29
4. MÉTODOS	29
4.1. Revisão Sistemática e Metanálise	29
4.2. Intervenção	30
4.2.1. Material	30
4.2.2. Métodos	32
4.3. Fase Observacional	37
4.4. Aspectos Éticos	37
4.5. Análise Estatística	37
5. RESULTADOS	38
5.1. Artigo 1	39
5.2. Artigo 2	73
5.3. Artigo 3	90
5.4. Artigo 4	111
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	129
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	132
8. ANEXOS	142
9. CURRÍCULO LATTES	150

LISTA DE ABREVIATURAS

DCNTs, Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DSM-V, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition

DM2, Diabetes Mellitus tipo 2

GJA, Glicemia de Jejum Alterada

HDL-c, Lipoproteína de Alta Densidade

HHA, Eixo Hipotálamo – Hipófise – Adrenal

IBD, Inventário Beck para Depressão

IDF, *International Diabetes Federation*

IL, Interleucinas

IMC, Índice de Massa Corporal

IPAQ, *International Physical Activity Questionnaire*

LDL-c, Lipoproteína de Baixa Densidade

NCEP, *National Cholesterol Education Program*

OMS, Organização Mundial da Saúde

PCR, Proteína C Reativa

QV, Qualidade de Vida

SF-36, *Short Form 36 itens Questionnaire*

SM, Síndrome Metabólica

SNC, Sistema Nervoso Central

TGD, Tolerância à Glicose Diminuída

TOTG, Teste Oral de Tolerância à Glicose

WHO, *World Health Organization*

1. INTRODUÇÃO

A busca pela saúde das populações está presente desde o nível individual até o da OMS. Ao longo dos tempos, o cenário das doenças vem se modificando e consequentemente as medidas para promoção da saúde envolvem o bem estar físico, social e mental. Na atualidade, as DCNTs (doenças cardiovasculares, neoplasias, doenças respiratórias, diabetes mellitus, doenças neuropsiquiátricas e outras) são reconhecidas como as principais responsáveis por deteriorar a qualidade de vida dos indivíduos e causar mortes (MOUSSAVI *et al.*, 2007). As DCNTs se caracterizam por apresentarem uma multiplicidade de fatores de risco de natureza genética e ambiental e por extenso período assintomático, levando a incapacidades e até a morte (OPAS/OMS 2008). O reconhecimento do grave impacto de DCNTs na saúde das populações tem motivado identificar fatores determinantes, propor estratégias de controle visando à sua prevenção.

No *WHO Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020* (WHO, 2011) estabeleceu-se meta de reduzir em 25% as mortes por doenças cardiometabólicas, respiratórias e câncer, enfocando o combate a hábitos de vida não-saudáveis. Em consonância com o plano de ação global, o brasileiro é de redução em 2% ao ano na mortalidade por doenças cardiovasculares (SCHMIDT, 2011; MALTA, 2013). A OMS reconhece que outras condições, em particular transtornos mentais, estão intimamente associadas a estas DCNTs e que tal associação decorre do fato de compartilharem fatores determinantes, muitos relacionados ao ambiente. Isso significa que medidas de intervenção sobre o estilo de vida teriam grande potencial de melhorar as condições de saúde, tanto física como mental. É necessário haver evidência de que estratégias de intervenção são efetivas para minimizar o risco de doenças.

No *Mental Health Gap Action Program 2013-2020* (WHO, 2012), a depressão aparece entre as maiores preocupações em decorrência da sua alta prevalência no século XXI e das consequências à saúde mundial. Neste sentido, a OMS desenvolveu um guia para diagnóstico e manejo de transtornos mentais comuns, o *Mental Health Gap Action Program*, com a meta de redução destes transtornos até 2020. Interessante notar que os especialistas consideram que tal condição pode ser diagnosticada de forma

confiável no nível da atenção primária à saúde, incluindo o manejo conjunto de distúrbios mentais com as demais DCNTs (WHO, 2014).

1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA DEPRESSÃO

Inserida no contexto global de crescimento das DCNTs, a depressão tem sido reconhecida como o “mal do século”, estando entre os maiores problemas de saúde pública da atualidade. A depressão afeta cerca de 350 milhões de pessoas no mundo, sendo considerada a principal causa de incapacidades em termos de total de anos perdidos por incapacidades (YLDs) (MARCUS *et al.*, 2012). A depressão maior é o transtorno mental que mais gera dias perdidos por incapacidades (MURRAY *et al.*, 2013). De acordo com o *Global Burden of Disease Study*, entre 1990 e 2010 o número de anos perdidos ajustados por incapacidades (DALYs) por transtornos depressivos aumentou em quase 6% (MURRAY *et al.*, 2013).

A *World Mental Health Survey*, conduzida em 18 países, relatou que um em 20 adultos referiam já ter tido pelo menos um episódio de depressão ao longo da vida (WHO, 2012). A mesma pesquisa encontrou prevalências de depressão maior de 15% e 11% em países de alta e média/baixa renda, respectivamente. A média de idade no aparecimento da depressão foi ao redor de 25 anos (BROMET *et al.*, 2011).

Na atenção primária, tanto de países desenvolvidos como em desenvolvimento, relatam-se taxas da ordem de 10% (OMS, 2001). Estudos de base populacional realizados em países ocidentais apontam percentuais maiores, variando entre 25 a 40% na dependência de comorbidades, como diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial, infarto do miocárdio e câncer (APA, 2008; SUAL *et al.*, 2005). No Brasil, são reportadas taxas de até 37% em mulheres entre 40 e 65 anos (POLISSENI *et al.*, 2009). Segundo a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD, 2008) a depressão destaca-se entre as DCNTS frequentes na população brasileira, com prevalência de 4,1%, que se aproxima daquela encontrada para doenças cardíacas. Estudo multicêntrico realizado em municípios do Estado de São Paulo (ISA-SP) identificou depressão auto-referida em 17,7% dos indivíduos com idade superior a 20 anos (CESAR *et al.*, 2005). Estudo mais

recente encontrou prevalências de 11% de transtornos de humor na população da cidade de São Paulo (ANDRADE *et al.*, 2012)

A presença de depressão impacta negativamente na morbi-mortalidade das populações. Estudo americano de base populacional mostrou que a gravidade da depressão associa-se à redução da qualidade de vida, maior insatisfação com a vida e incapacidade (STRINE *et al.*, 2009). Interessantemente, mesmo quadros de menor gravidade comprometem a qualidade de vida e a produtividade (SPITZER *et al.*, 1995; LECRUBIER, 2000; GAYNES *et al.*, 2002; TRIVEDI *et al.*, 2006). Indivíduos com depressão morrem cinco a dez anos mais cedo que aqueles sem esta condição, geralmente por doenças cardiovasculares, DM e câncer (CHANG *et al.*, 2010; KATON *et al.*, 2011). Estudo americano investigando a mortalidade precoce em indivíduos com câncer revelou que a depressão foi preditor independente de morte em 12 meses de acompanhamento (LLOYD-WILLIAMS *et al.* 2009).

Este cenário tem justificado investimentos no sentido de esclarecer fatores de risco de depressão, buscando estratégias de prevenção e controle.

1.2. BASES CONCEITUAIS E ETIOLÓGICAS DA DEPRESSÃO

O termo “depressão” tem sido empregado leigamente relacionado a emoções de tristeza e luto, em resposta às circunstâncias comuns da vida. É considerada doença quando causa importante impacto na vida em geral – social, profissional, pessoal – acarretando prejuízos como redução da produtividade no trabalho, dificuldades de relacionamento, diminuição de autocuidado. Muitos estados graves de depressão não têm causa externa, como a perda de ente querido, crise financeira ou violência urbana. Depressão é uma doença psicossomática, desencadeada por fatores biológicos, psicológicos e sociais. As características próprias do indivíduo e/ou experiências estressantes da vida diária provocam respostas orgânicas originárias de estimulação psicológica e social que, a partir de certa intensidade e frequência, podem se tornar patológicas (NOVACK *et al.*, 2007). Há formas para se avaliar os sintomas sugestivos de depressão; tais instrumentos, usados por profissionais treinados, servem para rastrear ou

diagnosticar depressão (HAMILTON, 1960; BECK *et al.*, 1961; MONTGOMERY & ÅSBERG, 1979).

De acordo com a 5ª edição do Manual Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) 'depressão maior' caracteriza-se pela presença de clara mudança de humor, manifesta por tristeza, irritabilidade e/ou anedonia (perda de prazer em atividades de vida diária), acompanhadas por, pelo menos, mais quatro alterações psicológicas e funcionais, como distúrbios do apetite, do sono ou do desejo sexual, constipação, diminuição da produtividade e do convívio social, labilidade emocional, pensamentos suicidas e/ou retardamento do discurso e ação. Estas alterações devem persistir por, no mínimo, dois meses (APA, 2013), além de interferir nas relações familiares e de trabalho (WAKEFIELD *et al.*, 2007). Por ser um transtorno do humor, que afeta sentimentos, comportamentos e a saúde física, o tratamento deve ser baseado em estratégias psicossociais, podendo requerer agentes medicamentosos.

Não apenas a depressão maior, mas também a depressão subclínica já acarreta prejuízos à saúde. Esta que se caracteriza pela presença concomitante de dois ou mais sintomas quaisquer de humor depressivo, mostra-se capaz de diminuir produtividade no trabalho e aumentar o risco de doenças como o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (PIBERNIK-OKANOVIC *et al.*, 2009). A depressão geralmente é subdiagnosticada e subtratada, particularmente por médicos da atenção primária (KLINKMAN, 2003). O subdiagnóstico chega a atingir 60% dos casos em alguns estudos (McQUAID *et al.*, 1999). Em indivíduos com DM2, a depressão não é reconhecida em cerca da metade dos casos não sendo, portanto, devidamente tratada (POUWER *et al.*, 2006).

Há evidências de que a morbi-mortalidade associada à depressão poderia ser prevenida em até 70% dos casos se houvesse tratamento adequado (FLECK *et al.* 2003). O prognóstico de diversas doenças fica comprometido na vigência de depressão. Além de ser limitante ao indivíduo, a depressão não tratada determina grande impacto financeiro em termos de saúde pública (FRÁGUAS *et al.*, 2006; KATON e SCHULBERG, 1992).

Sua fisiopatogênese é complexa e multifatorial. Entre os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da depressão destacam-se alterações em neurotransmissores (AAN HET ROT *et al.*, 2009) e no sistema imune-inflamatório (CAPURON *et al.*, 2008). Estas

últimas alterações têm sido mais comumente empregadas para explicar sua frequente associação com outras DCNTs. Uma forte corrente de evidência sugere que a relação fisiopatogênica entre este conjunto de doenças deve ser bidirecional.

1.3. DEPRESSÃO E DOENÇAS CARDIOMETABÓLICAS

Depressão é consideravelmente mais frequente em indivíduos com outras doenças, particularmente DM2 e doença cardiovascular, atingindo até 40% dos portadores (OMS, 2001; FRÁGUAS, 2009). A presença de intolerância à glicose ou DM2 aumenta o risco de doença cardiovascular, em grande parte por ser acompanhado de outros distúrbios como hipertensão arterial e dislipidemia, constituindo a denominada síndrome metabólica. Metanálise concluiu que a presença de SM eleva o risco de DM2 e de evento cardiovascular, (GAMI *et al.*, 2007; FORD *et al.*, 2008). Se portador de DM2 ou de SM, a associação com depressão eleva o risco de evento ou mortalidade cardiovascular (VAN DOOREN *et al.*, 2013; CAPURON *et al.*, 2008; RÄIKÖNEN *et al.*, 2002; KAHL *et al.*, 2011).

Estudos prospectivos anteriores já mostravam que transtorno depressivo predispunha à obesidade, DM2 e SM (BOGNER *et al.*, 2007; MOREIRA *et al.*, 2003). Metanálises indicam que indivíduos deprimidos apresentam aumento de 37 a 60% no risco de desenvolver DM2, quando comparados a não-deprimidos (KNOL *et al.*, 2006, MEZUK *et al.*, 2008). Uma vez diagnosticado DM em indivíduo deprimido não-tratado, a depressão dificulta o controle metabólico (LUSTMAN *et al.*, 2000). Comparando-se a prevalência de SM em indivíduos com e sem depressão, SM foi 2,4 vezes mais prevalente nos deprimidos (LUSTMAN *et al.*, 2000). De forma inversa, também se observa que angústia e incapacidades funcionais decorrentes de DCNTs como o DM2 podem desencadear depressão (KENNEDY *et al.*, 1991; KATON *et al.*, 2009). ANDERSON *et al.* (2001) verificaram que indivíduos com DM2 têm o dobro de risco de desenvolver depressão.

Recente revisão sistemática considerando associação entre depressão e prognóstico de pacientes após infarto agudo do miocárdio sugeriu que a depressão fosse considerada fator de risco no manejo de doenças cardiovasculares (LICHTMAN *et al.*,

2014). Concordantemente, outros autores verificaram associação de depressão maior com risco de morte por doença cardiovascular, enfatizando a necessidade de se tratar a depressão para minimizar o risco (HARE *et al.*, 2014).

Há evidências de que a adiposidade corporal pode ser evento chave comum à depressão e doenças cardiometabólicas. Sintomas depressivos foram associados a ganho de peso, medido pelo IMC, circunferência abdominal e massa gorda (KONTTINEN *et al.*, 2010; ZHAO *et al.*, 2011).

Considerando que aumento da adiposidade corporal é o principal fator de risco para DM2, a depressão poderia assim favorecer sua ocorrência. Em concordância com esta hipótese, em amostra representativa da população da Austrália verificaram-se maiores escores de depressão naqueles com SM comparados a não-portadores da síndrome (DUNBAR *et al.* 2008).

É provável que DCNTs como o DM2, doença cardiovascular e depressão tenham em comum o processo inflamatório subclínico, que pode favorecer tanto a ocorrência como a retroalimentação de tais condições mórbidas. Independente da sequência dos eventos, a coexistência de depressão com doenças cardiometabólicas piora a qualidade de vida, muitas vezes com efeito devastador, e acelera a morte (PAN *et al.*, 2011; KATON *et al.*, 2008; ANDERSON *et al.*, 2001).

1.4. RELAÇÃO FISIOPATOLÓGICA DA DEPRESSÃO E DOENÇAS CARDIOMETABÓLICAS

Estudos têm investigado mecanismos que expliquem a frequente associação de depressão com doenças cardiometabólicas. Dentre as alterações presentes na depressão que poderiam contribuir para deteriorar o metabolismo glicídico e aumentar o risco cardiovascular destaca-se a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Elevação nas concentrações sanguíneas de cortisol contribui para gerar ou agravar um estado de inflamação de baixo grau, também presente nas doenças cardiometabólicas.

Marcadores inflamatórios circulantes encontram-se elevados na SM, em parte devido ao tecido adiposo hipertrofiado que é fonte de citocinas inflamatórias, as quais induzem resistência à insulina. Para compensá-la, há aumento da produção de insulina

pelas células beta, que gradualmente entram em exaustão. Antes do DM2 manifesto, sua história natural contempla o estágio de pré-diabetes.

Estudos transversais mostraram associação de depressão e resistência à insulina (PEARSON *et al.*, 2010) a qual foi confirmada em estudo longitudinal (SHOMAKER *et al.*, 2011). A presença de sintomas depressivos na infância foi fator de risco para resistência à insulina, independentemente do IMC.

Depressão e SM compartilham anormalidades pró-aterogênicas, dentre estas a inflamação subclínica e resistência à insulina, que agravam o prognóstico dos portadores destas condições. A hiperativação do eixo HHA pela depressão, além de predispor à inflamação, pode contribuir para elevar a pressão arterial e deteriorar o metabolismo glicolipídico (ANAGNOSTIS *et al.*, 2009; TENTOLOURIS *et al.*, 2008), elevando o risco cardiovascular de indivíduos deprimidos (FORD *et al.*, 2008). Espera-se, portanto, que a abordagem terapêutica da depressão também reverta em benefícios cardiometabólicos.

Várias linhas de evidências sustentam a associação entre depressão com ativação do sistema imune-inflamatório (RAISON, 2006) e estudos têm tentado estabelecer relação de causalidade (BRYANT-HOWREN *et al.*, 2009). Metanálise de 24 estudos confirma maiores concentrações de citocinas pró-inflamatórias em indivíduos deprimidos comparados a não-deprimidos (DOWLATI *et al.*, 2010).

Entre os biomarcadores inflamatórios mais frequentemente usados estão a proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas (IL). A PCR, proteína de fase aguda produzida pelo fígado, é o marcador inflamatório mais empregado na predição de doenças cardiovasculares (RIDKER *et al.*, 2003). O TNF- α e IL são produzidas especialmente por macrófagos e adipócitos. Na obesidade, há aumento da produção destas citocinas. Há evidências de que a IL-6 seja potente ativador do eixo HHA e que a hipercortisolinemia se associe a humor deprimido (JEHN *et al.*, 2010).

Uma corrente de pesquisadores defende que depressão determina um estado de inflamação subclínica. Estudo prospectivo verificou que a depressão provocou incremento em vários mediadores inflamatórios, além de elevar a atividade simpática e reduzir a parassimpática. Concomitantemente, notou-se que indivíduos deprimidos apresentavam comportamentos deletérios à saúde como tabagismo, alimentação não-saudável e

sedentarismo (STEWART *et al.*, 2008). Assim, ambos, hiperativação simpática e hábitos não-saudáveis, poderiam estar contribuindo para elevar marcadores inflamatórios, como a IL-6 e PCR (EMPANA *et al.*, 2005; STEWART *et al.*, 2008).

Também é possível supor que a inflamação preceda a depressão uma vez que é frequentemente desencadeada por estresse psicológico que, reconhecidamente, interfere no estado imune-inflamatório (DANTZER *et al.*, 2001; DANTZER *et al.*, 2008). A maioria dos episódios iniciais de depressão maior é precedida por um estressor identificável (KENDLER *et al.*, 2000). Ao mesmo tempo que o estresse ativa o sistema nervoso central (SNC), também aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias. Modelos animais comprovam que estressores (isolamento) aumentam as concentrações de citocinas inflamatórias, tais como a IL-1b e TNF- α , em regiões cerebrais envolvidas na regulação das emoções (MADRIGAL *et al.*, 2002; O'CONNOR *et al.*, 2003).

Sustentando um papel da inflamação na gênese da depressão, observou-se que a administração de citocinas inflamatórias era capaz de induzir distúrbios de comportamento, como anedonia e alterações do sono e apetite, à semelhança da depressão (DANTZER *et al.*, 2001; DANTZER *et al.*, 2008). Tais manifestações têm sido atribuídas em parte ao aumento da IL-1 e TNF- α que interferem na ação de neurotransmissores (JIANG *et al.*, 2008). A observação de que indivíduos doentes se tornam deprimidos levou a denominar esta condição de um transtorno psiconeuroimunológico, na qual citocinas liberadas em decorrência da doença principal predisporiam à depressão (TULNER *et al.*, 2011). Coerente com esta sequência fisiopatológica, outros estudos mostraram que o tratamento de doenças com citocinas como o interferon levou ao desenvolvimento de depressão em até 45% dos participantes (MUSSELMAN *et al.*, 2001; CAPURON *et al.*, 2002).

Estudo prospectivo em idosos testou a hipótese de que inflamação precederia a depressão e o declínio cognitivo (VAN DEN BIGGELAAR *et al.*, 2007). Maiores concentrações circulantes de PCR e IL-1 no basal foram preditivas de agravamento dos sintomas depressivos após cinco anos de acompanhamento.

Uma metanálise sugere que a associação positiva entre inflamação e depressão possa resultar de um processo bidirecional, no qual as anormalidades do SNC próprias da

depressão alterariam o sistema imune-inflamatório e vice-versa (BRYANT-HOWREN *et al.*, 2009). Diminuição da atividade parassimpática está presente na depressão e há evidências de que a primeira resulte em aumento da inflamação (KOP *et al.*, 2005). Uma vez inflamado, citocinas inflamatórias circulantes influenciam diretamente o SNC com hiperativação do eixo HHA (DUNBAR *et al.*, 2008; ZORRILLA *et al.*, 2001). A IL-6 induz liberação hipotalâmica de hormônio liberador de corticotropina (PENNINX *et al.*, 2003) e a ativação do eixo HAA provoca síntese e elevação das concentrações de cortisol, conhecido por iniciar e/ou piorar sintomas de depressão (KIECOLT-GLASER *et al.*, 2002). Cortisol cronicamente elevado predispõe à deposição abdominal de gordura, distribuição da adiposidade típica da síndrome de hipercortisolismo.

Estudos revelam que pacientes com depressão apresentam níveis elevados de cortisol no plasma (BURKE *et al.*, 2005), sugerindo que tanto o cortisol como a corticotropina possam estar envolvidos na gênese desta doença (MERALI *et al.*, 2004; MacMASTER *et al.*, 2006). De fato, a supressão do eixo com dexametasona causa resposta parcial do quadro de depressão grave (MERALI *et al.*, 2004).

Indivíduos deprimidos com hipercortisolinemia respondem inadequadamente ao estresse, promovendo inflamação (JURUENA *et al.*, 2004). Apesar da maioria dos estudos (MAIER and WATKINS, 1998; CAPURON *et al.*, 2004) não permitir afirmar sobre o evento básico, é possível concluir que as anormalidades fisiopatológicas se retroalimentam perpetuando o quadro (Figura 1).

Figura 1: Interrelações fisiopatológicas da depressão com doenças cardiometabólicas.

A inflamação subclínica também participa na etiopatogênese da SM. Citocinas inflamatórias alteram a sinalização insulínica intracelular comprometendo a captação de glicose (DE LUCA e OLEFSKY, 2008; NIETO-VASQUEZ *et al.*, 2008). A resistência à insulina é considerada o elemento-chave para ocorrência do DM2, hipertensão arterial, dislipidemias e doença cardiovascular.

Considerando que hábitos de vida não-saudáveis são capazes de ativar cronicamente vias inflamatórias, tornando indivíduos predispostos à depressão e SM, mudanças de estilo de vida têm potencial para prevenção destas DCNTs.

1.5. INTERVENÇÕES NO ESTILO DE VIDA NA REDUÇÃO DO RISCO CARDIOMETABÓLICO: PAPEL DA DEPRESSÃO

Doenças associadas ao aumento da adiposidade corporal representam os principais problemas de saúde pública da atualidade. Dentre as consequências da obesidade destaca-se o DM2, devido à sua prevalência e debilitantes complicações crônicas que comprometem a qualidade de vida e a sobrevivência. Muito tem sido investido na prevenção do DM2 com resultados bastante satisfatórios de intervenções em fases pré-diabéticas (ALBERTI *et al.*, 2007).

Estudos prospectivos controlados, com indivíduos de alto risco para DM, mostraram que modificações na dieta e atividade física são eficazes na redução no risco de DM2 (TUOMILEHTO, 2001; KNOWLER *et al.*, 2002; RAMACHANDRAN *et al.*, 2006; LAATIKAINEN *et al.*, 2007). Apesar da eficácia, a adesão a comportamentos não saudáveis são um grande desafio no dia-a-dia das populações. Em parte, tal dificuldade pode decorrer da associação de hábitos não saudáveis com distúrbios psicológicos.

Neste sentido, pesquisadores têm investigado a associação entre atividade física e depressão (DINAS *et al.*, 2010). Estudos da década de 1990 já mostravam que homens americanos fisicamente ativos apresentavam menores níveis de depressão que os classificados como inativos (PAFFENBARGER, 1994). Analisando-se 5.877 indivíduos entre 15 e 54 anos, constataram-se menores níveis de depressão naqueles fisicamente ativos comparados aos inativos, havendo associação inversa entre a intensidade da depressão e frequência de atividade física (GOODWIN, 2003). Seguimento de oito anos de uma população idosa revelou que aqueles que permaneceram ativos na velhice apresentaram menos sintomas depressivos (LAMPINEN *et al.*, 2000).

Concordantemente, estudando indivíduos deprimidos verifica-se que estes são fisicamente mais inativos comparados àqueles sem depressão (BONNET *et al.*, 2005; ROSHANAIEI-MOGHADDAM *et al.*, 2009). Em amostra de 1612 indivíduos de risco para doença cardiovascular, ter depressão ou ansiedade associou-se a comportamentos não-saudáveis, incluindo inatividade física, tabagismo e alimentação inadequada (BONNET *et al.*, 2005). Em revisão sistemática de estudos longitudinais que investigou o efeito da

depressão na atividade física verificou-se que ter depressão no momento basal era fator de risco para baixos níveis de atividade física (ROSHANAEI-MOGHADDAM *et al.*, 2009).

Também há evidências de efeito favorável da atividade física na depressão, o que poderia reverter em melhora do perfil de risco cardiovascular (FUCKS, 2001). Recentemente, estudo longitudinal de indivíduos de risco para DM2, mostrou que intervenção com exercícios de resistência comparada a grupo não treinado foi eficaz em diminuir os sintomas depressivos (LEVINGER *et al.*, 2011). Portanto, tanto o bem estar psicológico tem implicações favoráveis no bem estar físico, como cuidados físicos – como prática regular de exercício – contribuem para atenuar distúrbios psicológicos.

Considerando-se que o adoecimento envolve não apenas aspectos biológicos, mas também psicológicos e sociais (NOVACK *et al.*, 2007), não ponderar estes aspectos em conjunto é desconsiderar a complexidade que envolve a compreensão do adoecer no ser humano. O ambiente e as relações interpessoais contribuem para o aparecimento de doenças. Ao mesmo tempo que comportamentos não-saudáveis aumentam o risco cardiometabólico, características individuais de personalidade influenciam na maneira como cada um lida com as adversidades da vida e situações de estresse. Certos fatores socioeconômicos, como baixa renda, escolaridade e suporte social e maus hábitos de vida são comuns em indivíduos deprimidos. Assim, buscar intervenções interdisciplinares, que valorizem os aspectos psicossociais e a complexidade do indivíduo, pode ser a melhor estratégia para estimular autocuidado e prevenção de DCNTs.

Há evidência de que o controle da depressão pode contribuir para prevenção da SM (McCAFFERY *et al.*, 2002; RAIKKONEN *et al.*, 2002). Em intervenções psicossociais, comprovou-se o potencial de diminuir o risco tanto de depressão como de doenças somáticas. Uma intervenção psicoeducativa em indivíduos com DM melhorou o controle metabólico e também os sintomas depressivos (PEYROT *et al.*, 1997; MARCUS *et al.*, 1991). Em estudo prospectivo, 214 indivíduos com DM2 e/ou doença cardíaca, além de depressão, foram alocados para cuidados usuais ou para intervenção na qual médico e enfermeiro orientavam suas múltiplas condições patológicas. Participantes da intervenção obtiveram maiores benefícios nos níveis de pressão arterial, hemoglobina glicada, LDL-

colesterol e nos sintomas de depressão, comparados aos controles (KATON e CIECHANOWSKI *et al.*, 2010).

Deve ser ressaltado que a terapêutica da depressão favorece a adesão a medidas não-farmacológicas para uma vida saudável, contribuindo para diminuir complicações do DM e de outras doenças e melhorar a qualidade de vida (QV) (MOREIRA *et al.*, 2003). Experiência de nosso grupo reforça os benefícios de intervenção interdisciplinar para mudanças em hábitos de vida em indivíduos de alto risco para DM2 (CEZARETTO *et al.*, 2012). Quando comparada a uma intervenção tradicional (apenas acompanhamento médico) houve melhora da QV nos aspectos emocionais e físicos. Além disso, os sintomas depressivos diminuíram no seguimento e o subgrupo que obteve melhora destes sintomas foram os que obtiveram os maiores benefícios em parâmetros metabólicos.

Em relação à capacidade de intervenções desta natureza de mudar hábitos de vida, a avaliação da QV tem sido útil para ponderar custo-efetividade (CAMPOLINA, 2006; ACKERMANN *et al.*, 2009). Percepção de melhora na QV pode auxiliar na manutenção de comportamento saudável adquirido em intervenções. Com base em questionários padronizados que fornecem escores de QV, alguns estudos de intervenção para prevenção de DM têm investigado, além da melhora metabólica, também QV. O *Look AHEAD* verificou que piores escores de QV em indivíduos diabéticos no momento basal estavam associados a maiores melhoras na QV após um ano de intervenção intensiva (WILLIAMSON *et al.*, 2009). O mesmo estudo, após 10 anos de acompanhamento, mostrou que os participantes da intervenção intensiva diminuíram sintomas de depressão e mantiveram elevados os escores do componente físico da qualidade de vida (The Look AHEAD Research Group, 2014). Outro estudo americano com indivíduos diabéticos encontrou que IMC e hábitos de vida (alimentação saudável e atividade física) foram preditivos de melhor QV (HU *et al.*, 2010). No *Diabetes Prevention Program* – DPP, após 12 meses, houve maior benefício na qualidade de vida dos indivíduos alocados para intervenção intensiva nos hábitos de vida, comparados àqueles submetidos à intervenção farmacológica (ACKERMANN *et al.*, 2009). Associação entre QV e perda de peso foi encontrada, independente do tipo de intervenção; análise custo-efetividade do DPP concluiu que ambas as intervenções são recomendadas considerando resultados em longo prazo na prevenção de DM2. Após seguimento médio de 3,2 anos, o DPP

encontrou que adultos com excesso de peso e maior risco para DM2 apresentavam melhora pronunciada no componente físico da QV e nos escores de vitalidade após perda de peso e atividade física alcançados via intervenção intensiva.

Há consenso de que a prática integrada de profissionais de saúde via uma abordagem interdisciplinar permite melhor compreensão da saúde, assim como proporciona questionamentos acerca de métodos mais efetivos de assistência. Interdisciplinaridade pode ser definida como a articulação de saberes considerando-se aspectos biológicos, culturais, econômicos, psicológicos e sociais, os quais são envolvidos no cotidiano do indivíduo (GOMES, 1994). Na área da saúde, a ação interdisciplinar coloca em discussão teorias, conceitos e métodos relacionados às ciências sociais, epidemiologia, planejamento em saúde e psicologia, visando dar conta da complexidade e da biodiversidade do indivíduo (COSTA, 2007).

O conhecimento atual sobre as inter-relações entre fatores psicológicos e orgânicos na gênese de doenças ressaltam a importância da interdisciplinaridade na prevenção e controle, o que deve reverter em redução da morbi-mortalidade.

2. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

A realização do presente estudo justifica-se considerando:

- as graves consequências da coexistência da depressão e DCNTs, como DM2 e SM, para morbi-mortalidade das populações;
- as evidências de que a ligação entre depressão e DCNTs pode ser mediada pela inflamação;
- a relevância de intervenção interdisciplinar para controle de transtornos mentais e físicos;
- as evidências da associação entre melhora da depressão e comportamentos mais saudáveis.

Este estudo testou a hipótese de que uma intervenção interdisciplinar no estilo de vida é mais benéfica que a tradicional contra distúrbios cardiometabólicos e psicossociais e que tal benefício é mediado pela inflamação subclínica.

3. OBJETIVOS

- **GERAL**

Avaliar se distúrbios cardiometabólicos e psicossociais – mediados pela inflamação subclínica – podem ser atenuados por intervenção interdisciplinar em indivíduos de alto risco para DM2.

- **ESPECÍFICOS**

- 1) Revisão sistemática e metanálise com o objetivo de investigar os efeitos de intervenções no estilo de vida na melhora da depressão em indivíduos de risco ou com DM2;
- 2) Comparação do efeito de duas intervenções no estilo de vida sobre o risco cardiometabólico e na retenção dos indivíduos ao programa;
- 3) Análise do papel da depressão na resposta cardiometabólica às intervenções, mediada pela inflamação e;
- 4) Avaliação do efeito residual das intervenções, 9 meses após término, na manutenção de resposta quanto a variáveis clínicas, qualidade de vida e depressão.

4. MÉTODOS

4.1. REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Para revisão sistemática os principais bancos de dados bibliográficos foram pesquisados, tais como PubMed/Medline, EMBASE, CINAHL, COCHRANE, PsycINFO and Scopus, por dois pesquisadores que independentemente avaliaram títulos e resumos dos estudos. Foram usados os seguintes termos médicos de busca e/ou conjunto de palavras pertinentes à pesquisa: “*depression*”, “*major depression*”, “*depressive symptoms*”, “*depressive disorder*”, “*diabetes*”, “*lifestyle intervention*”, “*diet*” e “*dietary intervention*”. Os estudos foram metanalisados com o objetivo de encontrar resposta mais acurada dos efeitos dos cuidados à saúde a partir de análise agrupada dos resultados dos estudos primários incluídos na revisão sistemática.

Foram seguidos os métodos propostos pelo Instituto Cochrane, incluindo avaliação do risco de viés (COCHRANE HANDBOOK; HIGGINS & GREEN, 2011; <http://handbook.cochrane.org/>). A metanálise foi conduzida por modelo de efeito aleatório. O tamanho de efeito padronizado foi calculado pela divisão da diferença média nos escores de depressão entre grupo controle e intervenção através de seu desvio padrão (DUPONT, 2009). O cálculo da Diferença Média Padronizada (*Standardised Mean Difference*) foi usado para combinar resultados das diversas ferramentas usadas para medir depressão nos diferentes estudos (HIGGINS & GREEN, 2011). Análises estatísticas foram feitas usando STATA versão 11.

4.2. INTERVENÇÃO

4.2.1. MATERIAL

O presente estudo foi baseado na análise de dados previamente coletados dos participantes de programas de intervenção no estilo de vida conduzidos por este grupo de pesquisadores (www.fsp.usp.br/prevsm; CEZARETTO *et al.*, 2012; BARROS *et al.*, 2013) e daqueles obtidos com o prolongamento do acompanhamento. Dessa forma, os critérios de inclusão foram os mesmos do estudo matriz. Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 79 anos, de alto risco para DM2, acompanhados pelo Sistema Único de Saúde, no Município de São Paulo. “Alto risco” foi definido pela presença de pré-diabetes, ou seja, as categorias de glicemia de jejum alterada – GJA ou tolerância à glicose diminuída – TGD, segundo critérios da *American Diabetes Association* (ADA, 1997). A seleção dos participantes foi feita pelo teste oral de tolerância à glicose com 75 gramas (TOTG). Os elegíveis foram aqueles com GJA (glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL e < 126 mg/dL e glicemia pós-sobrecarga < 140 mg/dL) ou TGD (glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL e glicemia pós-sobrecarga ≥ 140 mg/dL e < 200 mg/dL).

Os critérios de exclusão foram: 1) residir fora da cidade de São Paulo ou região da Grande São Paulo; 2) mulheres gestantes; 3) problemas neurológicos ou psiquiátricos graves não-estabilizados no momento da primeira entrevista; 4) uso de medicação anti-obesidade e antidiabética; 5) portadores de neoplasias, doenças crônicas transmissíveis, insuficiência hepática ou renal, disfunção tireoidiana não-tratada.

As fontes de obtenção dos participantes foram: 1) participantes do Inquérito Alimentar de São Paulo – ISA-Capital (FISBERG *et al.*, 2006); 2) campanhas de detecção de DM; 3) encaminhamento de pacientes de risco por clínicos gerais da rede básica de saúde. O tamanho da amostra para o estudo matriz foi calculado em 200 indivíduos, os quais foram alocados para um de dois grupos de intervenção no estilo de vida.

Foram rastreados 438 indivíduos entre 2007 e 2008 por questionário de risco e glicemia capilar sendo, posteriormente, agendados para TOTG no Centro de Saúde da FSP-USP. Destes, 230 indivíduos preenchiam os critérios de elegibilidade, os quais foram convidados para participar do estudo. Um total de 183 concordou com a participação, e foram alocados por tempo, por conveniência, para uma de duas intervenções (Figura 2). Inicialmente foram incluídos na intervenção interdisciplinar 97 indivíduos elegíveis que aceitaram participar da pesquisa. Os 86 seguintes foram alocados para a tradicional até esgotar o prazo de ingresso. Entre os não-participantes houve um maior número de indivíduos do sexo masculino, porém, participantes e não-participantes não diferiram quanto aos demais parâmetros demográficos e clínicos.

Figura 2. Casuística do estudo.

4.2.2. MÉTODOS

A. DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo de intervenção, longitudinal, de 18 meses, envolvendo dois tipos de intervenção em hábitos de vida (**Tradicional** ou **Interdisciplinar**), seguida de período de observação de mais nove meses.

B. PROTOCOLO DE PESQUISA

Os indivíduos foram alocados para participar da intervenção tradicional ou interdisciplinar, iniciando em abril de 2008, sendo que ambas enfocaram mudanças na dieta e atividade física. Estes foram examinados no momento inicial do estudo, aos nove meses e ao final de 18 meses de acompanhamento. Ao término das intervenções, estes indivíduos foram convidados a retornar ao Centro de Saúde para reavaliação após nove meses. Nestes momentos, integrantes da equipe (nutricionista, endocrinologista, educador físico e psicólogo) aplicaram questionários, realizaram exame físico e foram coletadas amostras de sangue.

Questionários padronizados enfocaram aspectos psicológicos, dietéticos e de atividade física. Três recordatórios de 24h foram obtidos não consecutivamente (dois dias da semana e um dia do fim de semana) por entrevistadores treinados, de acordo com o método *Multi-Pass USDA* (CONWAY, 2003). Para o registro padronizado das porções, quantidades e medidas caseiras descritas pelos participantes, foi utilizado o Registro Fotográfico para Inquéritos Dietéticos (ZABOTO, 1996). A atividade física foi avaliada pelo Questionário Internacional de Atividade Física, versão longa (CRAIG *et al.*, 2003; FLORINDO *et al.*, 2008). Foram obtidos peso e altura, com o mínimo de roupas, sem sapatos, usados para o cálculo do índice de massa corporal (IMC) e a circunferência da cintura. Foram obtidas três medidas de pressão arterial, em aparelho automático, após cinco minutos na posição sentada, e foram considerados como valores finais de pressão sistólica e diastólica, as médias aritméticas das duas últimas medidas.

As amostras de sangue foram coletadas após 12 horas de jejum; as determinações bioquímicas foram realizadas no laboratório do CS da FSP/USP e alíquotas de soro foram congeladas a -80°C para posteriores dosagens de hormônios e marcadores inflamatórios. A glicose plasmática foi determinada pelo método da glicose-oxidase e as concentrações de colesterol total, HDL-colesterol e triglicérides por métodos colorimétricos enzimáticos, processados em analisador automático. As concentrações de LDL-colesterol e VLDL-colesterol foram obtidas por diferença, utilizando-se a equação de Friedewald. A PCR, IL-6 e TNF- α foram dosados por quimioluminescência (aparelho Immulite da Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA). Alíquotas de soro foram estocadas a -80°C

para posterior determinação de insulina por ensaio imunofluorimétrico baseado em anticorpo monoclonal (AutoDelfia, Perkin Elmer Life Sciences Inc, Norton, OH, USA) e de adiponectina por ELISA (Linco Research, St. Charles, Missouri, USA). A resistência à insulina foi avaliada pelo cálculo do HOMA-IR (MATTHEWS *et al.*, 1985).

C. ESTRATÉGIAS DE INTERVENÇÃO E CRITÉRIO DE ADESÃO

Na intervenção **tradicional**, os indivíduos receberam orientações sobre dieta saudável e prática de atividade física durante consulta com médica-endocrinologista, as quais são comumente fornecidas em Centro de Saúde do SUS, além de material impresso. Estes participantes retornavam exclusivamente em consultas médicas em frequência trimestral para reavaliação e reforço à adesão ao programa.

Na intervenção **interdisciplinar**, os participantes, além de passarem por consulta médica trimestral, receberam orientações dietéticas por meio de uma consulta individual com nutricionista. Posteriormente, participavam de 16 sessões em grupo com equipe interdisciplinar – médico, nutricionista, psicólogo e educador físico – nas quais eram abordados temas relacionados à alimentação saudável, atividade física, manejo do estresse e relação do paciente com sua saúde (estratégias de enfrentamento de problemas e identificação de sentimentos relacionados às dificuldades de mudanças nos hábitos). Os grupos eram formados por, no máximo, 17 indivíduos e as sessões tinham cerca de duas horas de duração, sendo quatro encontros semanais no primeiro mês, dois encontros quinzenais no segundo mês, sete encontros mensais e três trimestrais até completar dezoito meses de intervenção. Para as sessões em grupo foi utilizada a técnica de psicoeducação baseada na sistematização de informações sobre prevenção ou promoção de saúde, considerando os aspectos psicológicos e sociais do indivíduo, com o objetivo de melhorar a compreensão e iniciativa diante de dificuldades decorrentes de mudanças em hábitos cotidianos (MERHY, 1997). Tal técnica pode ser facilitadora no processo de mudanças de comportamento e na adesão a tratamentos.

Em cada sessão os participantes eram estimulados, por meio de dinâmicas de grupo à discussão de dúvidas e crenças relacionadas aos temas abordados. Estavam presentes nas sessões sempre o profissional de Psicologia e aquele responsável pelo

tema abordado na sessão. Após a dinâmica o profissional ministrava aula com as questões de maior relevância. Ao final de cada encontro eram estabelecidas metas curtas para incentivar a mudança de hábitos cotidianos. Tais metas eram revisadas e discutidas sempre no início da sessão seguinte. Os participantes receberam material educativo, a cada sessão, contendo dicas para mudança de hábitos de acordo com o tema do encontro. A coordenação dos grupos coube ao profissional de psicologia que, como mediador das relações intergrupais, atuou promovendo integração entre os participantes e deles com a equipe, facilitando o processo de aprendizagem e compreensão das informações transmitidas para mudanças nos hábitos. Apesar destes encontros não terem abordagem psicoterapêutica, a vivência em grupo proporcionou trocas de experiências relacionadas às adversidades da vida, favorecendo a busca no alívio de sofrimentos e de enfrentamento de problemas, melhorando o bem-estar individual e coletivo. Contatos telefônicos no intervalo entre uma sessão e outra eram feitos com intuito de lembrá-los o dia do encontro e visando à motivação e fortalecimento de vínculo, fundamentais para a adesão ao programa.

As intervenções buscaram como desfecho a melhora do quadro metabólico dos participantes, particularmente no que se refere ao perfil glicêmico. Foram estabelecidas metas, baseadas naquelas previamente usadas na literatura (TUOMILEHTO *et al.*, 2001; KNOWLER *et al.*, 2002):

- redução $\geq 5\%$ do peso inicial (para indivíduos com excesso de peso);
- ingestão de fibras ≥ 20 g por dia;
- ingestão de gorduras saturadas $\leq 10\%$ do valor calórico total;
- prática de ≥ 150 minutos de atividade física moderada por semana.

Foram considerados indivíduos aderentes ao programa aqueles que tiveram mínimo de 70% de participação na totalidade nos grupos psicoeducativos.

D. AVALIAÇÃO PSICOLÓGICA

A avaliação psicológica foi realizada por meio de entrevista com o profissional de psicologia (autora deste projeto) em conjunto com questionários padronizados e previamente validados para avaliação da depressão e da qualidade de vida. Para afastar

possível viés do entrevistador na resposta aos questionários, a aplicação do questionário de QV foi repetida por entrevistadora sem vínculo com os pacientes, em 30% da amostra, de ambas as intervenções. Os escores de qualidade de vida no momento basal obtidos por ambas as entrevistadoras não diferiram entre si ($p > 0,05$). Porém, após nove meses do programa intervenção, apenas no grupo de intervenção psicoeducativa, houve diferença significativa entre as respostas dadas às entrevistadoras, sendo menor o escore obtido pela pesquisadora. Este resultado sugere que houve criação de vínculo dos participantes com a pesquisadora, possivelmente levando a menos sub-relatos ao final do acompanhamento, uma vez que responderam com pior escore de QV.

- **Inventário Beck para Depressão – IBD**

O IBD (CUNHA, 2001) foi usado no rastreamento de sintomas depressivos (ANEXO 1). Este instrumento inclui 21 perguntas que pontuam de 0 a 3 cada, com pontuação global determinada pela soma das respostas, variando de 0 a 63. Os itens referem-se a atitudes e sentimentos de tristeza, crises de choro, irritabilidade, sensação de culpa e ou punição, pessimismo, autodepreciação, auto-acusação, ideação suicida, retração social, indecisão, distúrbio do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, distorção da imagem corporal, diminuição da libido, inibição para o trabalho e preocupação excessiva com a saúde. Os pontos de corte para intensidade dos sintomas depressivos na classificação brasileira são: de 0 a 11 – mínimo; 12 a 19 – leve; 20 a 35 – moderado e 36 a 63 – grave (GORENSTEIN *et al.*, 1998). No presente estudo, escore ≥ 12 foi considerado ponto de corte para estabelecer presença de depressão (CUNHA, 2001).

- **Medical outcomes study 36-item short-form health survey – SF-36**

O SF-36 (ANEXO 2) possibilita uma avaliação genérica da qualidade de vida relacionada à saúde, validado no nosso meio (CICONELLI, 1997). Este questionário satisfaz padrões psicométricos mínimos, necessários para comparação de grupos (AGUIAR *et al.*, 2008). É composto por 11 questões e 36 itens, subdividido em oito categorias: capacidade funcional (CF); aspecto físico (AF); dor (DOR), estado geral de saúde (EGS); vitalidade (VIT); aspecto social (AS); aspecto emocional (AE) e saúde mental (SM). Duas medidas resumo considerando escore T baseado em distribuição normal (escala média de 50 e desvio padrão de 10) podem também derivar do SF-36. São

elas o resumo do componente físico (PCS – *physical component summary*) e o resumo do componente mental (MCS – *mental component summary*), com escores mais altos indicando qualidade de vida mais favorável. O PCS é proveniente das escalas CF, AF, Dor e EGS, e o MCS das escalas VIT, AS, AE e SM. Apenas as duas medidas resumo foram utilizadas nas análises do presente estudo.

4.3 FASE OBSERVACIONAL

Nove meses após a interrupção das intervenções, os participantes de ambas foram convidados a uma reavaliação, baseada em exames físicos (antropometria e pressão arterial), laboratoriais (para avaliação de perfil glicêmico e lipídico), e questionários de qualidade de vida e depressão.

4.4 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto preenche os requisitos éticos em atenção à resolução nº196 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta pesquisas em seres humanos. Os indivíduos assinaram TCLE (ANEXO 3), o qual contempla os propósitos da intervenção, incluindo avaliação psicológica, e os métodos do estudo-matriz intitulado “*Análise do Perfil de Risco Cardiometabólico de Amostra Populacional do Município de São Paulo e Implementação de Programa de Prevenção de Diabetes Mellitus Tipo 2*” que foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da FSP-USP (Of. COEP 150/08). A pesquisa matriz contou com apoio financeiro da FAPESP (Auxílio à Pesquisa Nº 07/55120-0).

Participantes que em avaliação psicológica apresentavam diagnóstico de depressão maior foram encaminhados para consulta psiquiátrica e psicológica.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis contínuas foram descritas em média e desvio padrão e foi testada normalidade através de histogramas e do teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Variáveis contínuas com distribuição normal foram analisadas com teste *t* de *Student* e àquelas não paramétricas foram analisadas por Wilcoxon (comparação de dois momentos) ou Mann-

Whitney (comparação de grupos). Para avaliação do efeito das intervenções nos três momentos foi utilizada regressão linear de modelos mistos, considerando diferenças em variâncias nos diferentes momentos do estudo e o intercepto individual como parte aleatória do modelo. Frequências foram comparadas pelo teste do qui-quadrado.

Correlações das variáveis psicológicas, inflamatórias e antropométricas foram testadas pelo coeficiente de correlação de Pearson ou de Spearman, dependendo da natureza da variável.

Análise de regressão logística múltipla foi aplicada para avaliar associações de respostas cardiometabólicas (variáveis dependentes, alternadamente) com depressão com (variável independente de principal interesse). Foram consideradas variáveis dependentes nos diferentes modelos: redução $\geq 5\%$ no IMC e/ou circunferência abdominal; redução $\geq 10\%$ pressão arterial, glicemia e triglicérides e aumento $\geq 10\%$ nos níveis de HDL. Além da depressão, foram incluídas como variáveis de controle que na análise univariada apresentaram valor de $p < 0,20$. Marcadores inflamatórios (PCR, TNF- α , IL-6 e adiponectina) entraram no modelo alternadamente como variáveis independentes, possíveis mediadores da associação. Por fim, idade, sexo e atividade física foram incluídos nos modelos como variáveis de ajuste.

Análise de variância para medidas repetidas foi usada para comparar as respostas ao longo do tempo, dentro de cada intervenção e entre as intervenções, incluindo a fase observacional. O teste de comparações múltiplas de Bonferroni foi empregado para localizar as diferenças significantes.

A análise estatística foi realizada com o auxílio do programa SPSS®, versão 17.0 e o nível de significância de “p” foi estabelecido em 5%.

5. RESULTADOS

Os resultados desta tese estão descritos em formato de artigos científicos, que abordam cada um dos quatro objetivos aos quais se propôs a investigar.

5.1. Artigo 1 – Sob revisão no *International Journal of Epidemiology*

Effectiveness of lifestyle interventions on depression in individuals at-risk of,
or with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis
of randomized controlled trials

Adriana Cezaretto¹, Sandra Roberta Gouvea Ferreira¹, Sangita Sharma²,
Behnam Sadeghirad³, *Fariba Kolahtooz²

¹School of Public Health, Department of Nutrition, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

² Aboriginal and Global Health Research Group, Department of Medicine, Faculty of Medicine & Dentistry, University of Alberta, Edmonton, Canada

³ Research Center for Modeling in Health, Institute for Futures Studies in Health, Kerman, Iran

***Corresponding Author and for reprints**

Fariba Kolahtooz, Aboriginal and Global Health Research Group, Department of Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Unit 5-10 University Terrace, 8303 - 112 Street, Edmonton, Alberta T6G 2T4 Tel: (780) 492-3214; Fax: (780) 492-3018; Email: fariba.kolahtooz@ualberta.ca

ABSTRACT

Background: One in four individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM) has depression during their lifetime. Lifestyle interventions may be effective in the prevention and management of T2DM but the effectiveness of such interventions and their impact on depression is unclear. This systematic review and meta-analysis aims to examine the effectiveness of lifestyle interventions on depression in individuals at-risk or with T2DM.

Methods: Major bibliographic databases were searched for studies published in English from 1990-2013. Meta-analysis was conducted by random-effects model. The effect of method, duration, and frequency of the interventions were determined via subgroup analyses.

Results: Twenty-nine studies were eligible for systematic review; however, only 18 could be included in the meta-analyses. The overall pooled analysis showed a significant effect of lifestyle intervention on improved depression scores (Standardized Mean Difference (SMD) -0.151; 95%CI -0.253, -0.049; I^2 : 68.3%). Stratified analysis limited to individuals with T2DM found a robust intervention effect (SMD -0.187; 95%CI -0.305, -0.070; I^2 : 73.3%), but not individuals at risk for T2DM (SMD 0.004; 95%CI -0.163, 0.171; I^2 : 0.0%). In stratified analysis of intervention method, *face-to-face* individual consultations most effectively improved depression scores (SMD -0.241; 95%CI: -0.403, -0.078, I^2 : 50.8%). Stratifying by intervention duration showed a decrease in depression scores in ≤ 6 months category (SMD -0.203; 95%CI: -0.381, -0.026, I^2 : 59.9%). Interventions were most effective when delivered *four times a month* (the highest frequency category studied) (SMD -0.247, 95%CI -0.441, -0.053, I^2 : 76.3%).

Conclusions: This meta-analysis suggests that lifestyle interventions intended to prevent or manage T2DM were effective in improving depression. Consequently, it is essential that these vulnerable groups be screened regularly for depression.

Keywords: Diabetes mellitus, depression, meta-analysis, systematic review, intervention

INTRODUCTION

Depression is a global health concern which affects approximately 350 million people and by 2030 will be the leading cause of disease burden worldwide ¹. According to the World Mental Health Survey, one in 20 people reported having an episode of depression in their lifetime ^{2,3}. Depression is a major contributor to Disability Adjusted Life Years (DALYs) in developed countries ^{4,5}. Depressive individuals experience reduced quality of life and productivity, highlighting the importance of depression management ^{6,7}. Although depression is the most prevalent mental disorder in primary health care ⁵, it has not been appropriately recognized and treated ^{3,8,9}, which leads to high costs for the public health care system and individuals ¹⁰. Unhealthy lifestyles, including inadequate diet and/or physical inactivity, are common among individuals with depression and favor the development of chronic diseases, such as type 2 diabetes mellitus (T2DM) ¹¹⁻¹³. A meta-analysis reported a 1.8-fold higher mortality rate among people with depression ¹⁴.

Globally, 347 million people suffer from diabetes of whom 90% have T2DM ¹⁵. By 2025, the T2DM prevalence in adults is expected to increase by 122% and in developing countries, it is projected to increase by 170% ¹⁵. Its influence on health care systems includes lost days of work, premature mortality ¹⁶, physical disability ¹⁷, and excessive hospital admissions mainly due to cardiovascular complications ¹⁸. To decrease the adverse impact on health care systems, there has been substantial investment in T2DM prevention ^{11-13,19}. However, implementing interventions to improve lifestyle ^{12,13} and to promote long-term maintenance of healthy behaviors remains a challenge for health professionals.

There is a bidirectional association between depression and T2DM ²⁰. Depressed individuals may have up to a 60% higher risk of developing T2DM ^{21,22}. Concurrently, 25% of individuals with T2DM have depression during their lifetime ²³. Both conditions negatively influence quality of life²⁴, treatment adherence ²⁵, and survival rates ²⁶. This association may also affect self-care and health care costs ²⁷. Previous studies suggest that management of depression may help to improve outcomes of diabetes treatment ^{28,29}. Moreover, integrating screening and management of depression with diabetes treatment has been recommended in international diabetes guidelines ³⁰. This approach

allows patients with these chronic diseases to receive person-centered care and information on both conditions ³¹.

There is a consensus on the deleterious impact of depression associated with T2DM. A meta-analysis evaluating the impact of exercise on depression showed an increase in physical activity improved response to treatment for depression ³². A recent systematic review assessing the effect of exercise on psychological aspects, particularly in diabetic people, found only one in four studies that showed improved depression symptoms after intervention when compared with control group ³³. However, the importance of lifestyle interventions, considering also dietary changes, used to improve depression in at-risk adults or with T2DM is unclear. This review comprehensively examines the effect of lifestyle interventions on depression management in individuals at-risk or with T2DM by investigating: 1) the effect of lifestyle interventions on depression outcomes; 2) the effect of lifestyle interventions on dietary habits; 3) the degree of heterogeneity among the studies; 4) the potential sources of heterogeneity using subgroup analyses by methods, duration and frequency of interventions.

METHODS

This systematic review followed the methods proposed by the Cochrane Collaboration ³⁴ and was in accordance with the PRISMA statement for reporting meta-analyses of studies that evaluate health care interventions ³⁵. Risk of bias was assessed by the Cochrane Risk of Bias Tool (**Table 1**) ³⁴. Studies focused on lifestyle interventions directed at adults (≥ 18 years) at-risk or with T2DM. Adults received a minimum of four weeks intervention, a depression assessment at baseline, and a post-intervention. Participants “at-risk” were defined by the presence of impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose ¹¹. T2DM was diagnosed by biochemical tests (75-gram oral glucose tolerance test, fasting plasma glucose or glycated hemoglobin) according to the American Diabetes Association criteria ³⁶. All studies used standard and validated instruments with pre-established cut-offs from literature to identify depression.

Search strategy

We searched bibliographic databases PubMed/Medline, EMBASE, CINAHL, COCHRANE, PsycINFO, and Scopus, and identified studies on dietary/lifestyle

interventions for individuals at-risk or with T2DM published in the English language from January 1990 to August 2013. We used the following medical subject heading (MeSH) terms and/or pertinent text words for the search: “depression,” “major depression,” “depressive symptoms,” “depressive disorder,” “diabetes,” “lifestyle intervention,” “diet,” and “dietary intervention.” Two reviewers independently assessed study titles and abstracts. In addition, the reference lists of all reviews and selected papers were screened for additional studies. For some studies, additional information was requested from the first author by email.

Data extraction

The following information was extracted from relevant studies: i) study information (author’s name, year of data collection, and study location), ii) participants (sample size, baseline age, diagnosis of diabetes or pre-diabetes, methods of depression assessment, and use of antidepressants), and iii) intervention details (type, frequency and duration of intervention, method of supervision, and duration of follow-up). The number of participants with measures of depression was recorded. Extracted data were inspected for concordance by two authors. If a study used more than one intervention in addition to a control group, the most complete intervention was used for meta-analysis.

Statistical analysis

For each study, the standardized effect size was calculated by dividing the mean difference in depression scores between the control and intervention groups by its standard deviation (SD) ³⁷. When the SD of changes in scores was not reported, we applied the imputation method based on reported mean and SD at follow-up. A correlation was assumed for a correlation coefficient of $r=0.5$. The Standardized Mean Difference calculation was used to combine the results from the different tools used to measure depression.

We chose a fixed- or random-effects model to estimate the combined effects based on the results of the heterogeneity test (Cochrane-Q). Stratified analyses were conducted according to key features of study design including methods of the lifestyle intervention (group or individual face-to-face sessions, telephone, and internet), duration (≤ 6 months, 7–12 months, and >12 months) and frequency of intervention (4x/month, 1x/month, and

<1x/month). A sensitivity analyses was performed to assess the contribution of each study to the overall effect. We assessed publication bias using Begg's rank correlation test and Egger's regression method. The statistical analyses were performed using Stata version 11.

RESULTS

The search identified 578 potentially relevant articles (**Figure 1**). After assessing titles and abstracts, 480 publications were considered irrelevant. Following full review of the remaining 98 articles, 15 duplicates, 21 studies with incomplete depression data and 33 non-interventional studies were excluded. We identified 29 eligible studies that evaluated the effect of lifestyle interventions on depression in individuals at-risk of or with T2DM. Of these, 11 studies (**Table 2**) did not present sufficient information for meta-analysis, leaving 18 studies for final analyses. These studies evaluated the impact of lifestyle intervention on depression in participants at risk³⁸⁻⁴¹ or with⁴²⁻⁵⁵ T2DM (**Table 3**).

The meta-analyses included 9020 individuals (4642 receiving an intervention and 4378 control) aged 18 to 84 years at baseline. One study included only women⁴³. The studies were conducted in North American^{39,42-45,47-48,50-54}, European^{38,46}, Asian^{49,55}, Australian⁴⁰, and Brazilian⁴¹ populations. Ten studies showed that lifestyle interventions improved depression scores^{42,44-48,50,52,53,55}. Antidepressant use was assessed in four studies^{38,41,44,45}.

Sixteen interventional studies focused on both diet and physical activity, one study implemented only dietary interventions⁴⁸, and one did not report intervention features⁴⁹. Ten studies showed that lifestyle interventions had a positive impact reporting changes on dietary habits, such as saturated fat^{43,48,50}, fiber and energy intake^{38,41,48,50}, improvements in healthy eating (measured by the Food Choices Questionnaire or questions related to general food consumption)^{39,40,52,53,55}, and/or higher fruit and vegetable consumption⁴². One study demonstrated a correlation between reduced energy intake and reduced depression scores³⁸. In all of the studies, trained health professionals applied behavioral strategies to help participants achieve their desired lifestyle changes. Three studies reported the presence of psychiatrist or psychologist during the interventions^{41,45,53}. In other studies, interventions were supervised by trained

nurses, physician and/or nutritionists (**Table 3**) Seven studies structured the interventions as group sessions ^{40,41,43,44,48,50,52} and four performed individual consultations ^{41,44,48,50}. Seven studies relied on individual, face-to-face consultations, ^{38,39,42,45,46,54,55} four used telephone or internet orientations ^{39,47,51,53}, and one did not describe the lifestyle intervention ⁴⁹.

The duration of the interventions ranged from two to 36 months (median: six months). One study examined three components of the intervention (coaches, primary care providers, and personal decision-making process) ⁴⁷; only the results of including all three components in the intervention was considered in this meta-analysis. The frequency of sessions was most common during the first six months of the intervention (mean=2.08, SD=1.41 sessions/month). Computer or mobile phone software was utilized by health coaches for diabetes management in four studies ^{42,47,51,53}. Among included studies, five studies analyzed the interventions at various time points ^{39,43,45,50,54}. From these, one study showed that benefits in short term were lost in the completion of intervention ⁵⁰. Contrarily, one study found that the benefit of the intervention was maintained over 24 months ⁴⁵.

The overall pooled analysis of 18 studies ³⁸⁻⁵⁵ showed a significant small effect of lifestyle intervention on improved depression scores (SMD= -0.151; 95%CI -0.253, -0.049; I²:68.3%). Stratified analysis revealed a robust effect on depression in individuals with T2DM (SMD= -0.187; 95%CI -0.305, -0.070; I²:73.3%). However, no effect was found in individuals at-risk of T2DM (SMD= 0.004; 95%CI -0.163, 0.171; I²:0.0%) (**Table 4; Figure 2a**).

The stratified analyses by method of intervention showed that individual sessions had a significant beneficial effect on depression (SMD= -0.241; 95%CI -0.40, -0.08; I²: 50.8%). However, depression scores were unaffected by group sessions (SMD= -0.18; 95%CI -0.36, 0.001; I²:70.7%) and internet and telephone interventions (SMD=0.06; 95%CI -0.18,0.30; I²:26.0%) (**Table 4; Figure 2b**).

In stratified analyses by intervention duration, the *≤6-months* category had the strongest effect (SMD= -0.20; 95%CI -0.38, -0.03; I²:59.9%) compared to the *7-12-months* or *>12-months* categories (**Table 4; Figure 2c**). Analyses by frequency of the interventions showed a significant beneficial effect on depression in association with sessions

provided *four times a month* (SMD= -0.247; 95%CI -0.441, -0.053; I²:76.3%) and *once a month* (SMD= -0.166; 95%CI -0.305, -0.027; I²:26.7%). Depression was not affected by less frequent intervention (**Table 4; Figure 2d**).

Meta-analysis of four studies^{38,48,50,41} assessed the effect of intervention on energy and fiber intake. A statistically significant reduction in energy intake was found (SMD= -1.191; 95%CI -2.243, -0.139; *P* for heterogeneity <0.001; I²:93.9%). Intervention had no effect on fiber intake (data not shown).

Five studies did not control for bias^{38,39,46,48,54}. Some studies did not report about blinding and randomization (**Table 1**). Details about loss to follow-up, were unclear in three studies^{38,39,48} and absent in two studies^{46,54}. In sensitivity analysis, exclusion of the women-only study⁴³ did not change the overall pooled effect. Similarly, exclusion of the study considering only depressed diabetic individuals did not alter both the overall pooled effect of lifestyle intervention and the effect of depression in the analyses of with-T2DM subset. Publication bias was not apparent in the analyzed studies.

DISCUSSION

Promoting healthy diets and physical activity have been considered key strategies for diabetes prevention⁵⁶⁻⁵⁸. However, lifestyle modification is more challenging among diabetic patients with psychiatric co-morbidities, such as depression^{59,60}. Interdisciplinary interventions focused on behavioral change are being utilized effectively to control depression symptoms, improve quality of life, and enhance self-care by maintaining a healthy lifestyle^{61,62}. This systematic review assessed the impact of dietary and lifestyle interventions on depression scores in individuals at risk of or diagnosed with T2DM. In general, interventions resulted in decreased depression scores regardless of the intensity and duration of intervention. In the meta-analysis, the interventions using an individualized person-centered approach were associated with significant depression score improvements. Results were null for group sessions or telephone interventions.

The diverse nature of various preventive interventions paired with the wide range of study durations should prompt caution in the interpretation of pooled data. To partially address this issue, the meta-analyses included different subsets to analyze intervention methods. For interventions that used face-to-face methods a significant reduction in

depression was found. Among short, intermediate, and longer-term intervention durations, it was evident, upon meta-analysis, that all durations were useful in reducing depression scores. Furthermore, when the frequency of interventions was considered, substantial depression score improvement was found within the weekly frequency subset. These findings further validate previous studies^{28,63}, that demonstrate providing increased attention to individuals with chronic diseases could result in a greater sense of care and in turn improvements in depression outcomes.

Improving physical activity may reduce symptoms of depression^{32,64,65} but the impact of changes in dietary habits on depression outcomes is unclear. In this study, it was not possible to analyze the effect of diet on depression because studies investigated different dietary parameters. Some studies however, did demonstrate decreased depression scores in participants with improved dietary habits^{42,48,52,53,55}. Previous studies have shown that dietary intakes of certain nutrients^{66,67} may contribute to improved mental health. These findings indicate that adopting a healthy diet could result in reduced symptoms of depression. Just as obesity is widely acknowledged as a major risk factor in the development of diabetes, researchers have found an association between obesity and depression⁶⁸. Despite some controversial reports⁶⁹, foods rich in simple carbohydrates have been associated with developing a negative mood⁷⁰. Furthermore, adopting a healthy and conscious diet may lead to physical fitness, which in turn may result in an enhanced sense of well-being consequently decreasing depressive symptoms.

The relationship between depression and diabetes is complex. In addition to the association between unhealthy life habits and depression and diabetes, there is extensive literature speculating a link between depression, diabetes, and subclinical inflammation⁷¹. Changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, present in depression, could impair glucose metabolism, ultimately contributing to the generation or deterioration of the pro-inflammatory state and in turn raise cardiovascular risk⁷². Several studies support the association between depression and activation of the immune-inflammatory system⁷³. A recent meta-analysis revealed that inflammatory markers have a small but significant association with the subsequent development of depression⁷⁴. Furthermore specific nutrients, such as omega-3 fatty acids, may be

linked to the reduction of depression and the attenuation of inflammation ⁶⁷. This suggests a physiological link between diet and both depression and T2DM.

The ever-increasing burden of chronic diseases such as depression and T2DM continue to be a challenge to global health. The increased frequency paired with a considerable impact on social, health care, and costs have made depression and T2DM priorities for policy makers around the world ⁷⁵. Individuals with both conditions may have a reduced life expectancy by 5-6 years, mainly due to the cardiovascular complications ⁷⁶. A recent meta-analysis found that diabetic individuals who are depressed have a 1.5-fold increased risk of mortality compared to those who are not depressed ²⁶. Even individuals with diabetes with subclinical depression exhibit an increased risk of mortality ¹⁴. In this review, we found that lifestyle intervention to prevent or manage T2DM is also effective in decreasing depression scores. Overall healthy lifestyle can contribute to improvement in depression, or *vice-versa* ⁷⁷. The meta-analysis revealed substantial heterogeneity of results with regards to the effect of lifestyle interventions on depression.

The current study has limitations. The assessment of depression in most studies was a secondary interest; therefore some studies failed to provide necessary information such as randomization process, assessment of bias, and intervention designs, and therefore may raise concerns about the quality of studies included in this review. Also, due to differing methods of analysis or types of variables presented among studies, a meta-analysis could only be conducted on 18 of the 29 studies; nevertheless, the number of studies is considered satisfactory and added new results to literature. One study was excluded from the meta-analysis as it focused on only one nutrient rather than the total diet; and this may misrepresent our results ⁷⁸; this report suggested that low protein intake increased depression. Including only studies published in English may have excluded some relevant studies. A secondary search for non-English publications identified 12 additional papers; five did not provide abstracts in English and six were deemed irrelevant. Finally one remaining ⁷⁸ study was retrieved in the original search but excluded as indicated in Table 2. Despite being considered methodologically robust trials for this meta-analysis, our results show a small effect in favor of lifestyle interventions in depression among individuals at risk of or with T2DM. The majority of studies considered weight loss as a main outcome and improvement in depression as a

secondary result of the interventions. The confounding effect of obesity and weight loss on depression might have influenced the results of our study. Moreover, studies included in this review utilized various depression assessment tools, which may examine different aspects of depression. Some of these instruments are highly sensitive, emphasizing more emotional and social aspects of depressive symptoms than somatic symptoms, and are targeted for individuals with chronic diseases such as T2DM. Investigating the impact of various intervention methods on depression was beyond the scope of this current review. Future studies should evaluate whether different strategies used in lifestyle interventions have different impacts on depression among individuals at risk for, or with, T2DM.

CONCLUSION

Overall, the meta-analyses suggested that lifestyle interventions intended to prevent or manage T2DM are effective in improving depression. Negative consequences of depression in at-risk individuals or with T2DM are known to include poor dietary intake, low physical activity levels, increased mortality, and health care costs. Consequently, it is essential that these vulnerable groups be screened regularly for depression. Once diagnosed, these individuals may benefit from treatment by an interdisciplinary team. Future studies need to investigate if different strategies used in lifestyle interventions for individuals at risk of or with T2DM for individuals at risk of or with T2DM can help improve or prevent depression.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors acknowledge Simone Enns for her contribution in data extraction.

AUTHOR'S CONTRIBUTIONS

AC: performed the meta-analyses and drafted the manuscript.

SRGF, SS, and BS critically reviewed the manuscript.

FK: oversaw the meta-analyses and finalized the manuscript.

Each listed author approved the final version submitted for publication.

CONFLICTS OF INTEREST:

The authors declare no conflicts of interest.

FUNDING

This work was supported by São Paulo Research Foundation (FAPESP) for a student (AC) and for a researcher (SRGF).

ETHICAL STANDARDS:

The manuscript does not contain clinical studies or patient data.

Figure Legend

Fig. 1 Summary of published study selection process

Fig. 2 Forest plots of the effect of dietary and lifestyle interventions on depression **a)** in individuals at-risk or diagnosed with type 2 diabetes mellitus, stratified by **b)** methods **c)** duration and **d)** frequency of interventions. The center of each square indicates the standardized mean differences (SMD) of that study, and the horizontal lines indicate 95% CIs; the area of the square is proportional to the amount of data from that study; diamonds indicate pooled estimates.

REFERENCES

1. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 update. *World Health Organization* 2008 [cited 6 Nov 2013]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html.
2. Kessler RC, Ustun TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 2004;**13**:93-121.
3. Marcus M, Yasamy MT, van Ommeren M, Chisholm D, Saxena S. Depression: A Global Public Health Concern. *World Health Organization* 2012 [cited 13 May 2014]. Available from: http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf.
4. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP *et al*. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA* 2004;**291**:2581-2590.
5. Simon GE. Long-term prognosis of depression in primary care. *Bull World Health Organ* 2000;**78**:439-445.
6. Lecrubier Y. Depressive illness and disability. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;**10 Suppl 4**:S439-S443.

7. Spitzer RL, Williams JB, Kroenke K, Linzer M, deGruy FV, Hahn SR *et al.* Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *JAMA* 1994;**272**:1749-1756.
8. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;**62**:617-627.
9. McQuaid JR, Stein MB, Laffaye C, McCahill ME. Depression in a primary care clinic: the prevalence and impact of an unrecognized disorder. *J Affect Disord* 1999;**55**:1-10.
10. Chisholm D. Dollars, DALYs and Decisions: economic aspects of the mental health system. *World Health Organization* 2006 [cited 13 May 2014]. Available from: http://www.who.int/mental_health/evidence/dollars_dalys_and_decisions.pdf.
11. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med* 2007;**24**:451-463.
12. Laatikainen T, Dunbar JA, Chapman A, Kilkkinen A, Vartiainen E, Heistaro S *et al.* Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention in an Australian primary health care setting: Greater Green Triangle (GGT) Diabetes Prevention Project. *BMC Public Health* 2007;**7**:249.
13. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;**344**:1343-1350.
14. Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord* 2002;**72**:227-236.
15. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *World Health Organization* 1999 [cited 13 May 2014]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf.
16. Katon W, Russo J, Lin EH, Heckbert SR, Ciechanowski P, Ludman EJ *et al.* Depression and diabetes: factors associated with major depression at five-year follow-up. *Psychosomatics* 2009;**50**:570-579.
17. Strine TW, Kroenke K, Dhingra S, Balluz LS, Gonzalez O, Berry JT *et al.* The associations between depression, health-related quality of life, social support, life satisfaction, and disability in community-dwelling US adults. *J Nerv Ment Dis* 2009;**197**:61-64.
18. Williams R, Van Gaal L, Lucioni C. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. *Diabetologia* 2002;**45**:S13-S17.
19. Schwarz PE, Gruhl U, Bornstein SR, Landgraf R, Hall M, Tuomilehto J. The European perspective on diabetes prevention: development and Implementation of A European Guideline and training standards for diabetes prevention (IMAGE). *Diab Vasc Dis Res* 2007;**4**:353-357.
20. Renn BN, Feliciano L, Segal DL. The bidirectional relationship of depression and diabetes: a systematic review. *Clin Psychol Rev* 2011;**31**:1239-1246.

21. Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 2006;**49**:837-845.
22. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008;**31**:2383-2390.
23. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K *et al.* Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2010;**53**:2480-2486.
24. Egede LE, Hernandez-Tejada MA. Effect of comorbid depression on quality of life in adults with Type 2 diabetes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2013;**13**:83-91.
25. Simon GE, Katon WJ, VonKorff M, Unutzer J, Lin EH, Walker EA *et al.* Cost-effectiveness of a collaborative care program for primary care patients with persistent depression. *Am J Psychiatry* 2001;**158**:1638-1644.
26. Park M, Katon WJ, Wolf FM. Depression and risk of mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2013;**35**:217-225.
27. Bogner HR, Morales KH, Post EP, Bruce ML. Diabetes, depression, and death: a randomized controlled trial of a depression treatment program for older adults based in primary care (PROSPECT). *Diabetes Care* 2007;**30**:3005-3010.
28. Bogner HR, Morales KH, de Vries HF, Cappola AR. Integrated management of type 2 diabetes mellitus and depression treatment to improve medication adherence: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2012;**10**:15-22.
29. Pibernik-Okanovic M, Begic D, Ajdukovic D, Andrijasevic N, Metelko Z. Psychoeducation versus treatment as usual in diabetic patients with subthreshold depression: preliminary results of a randomized controlled trial. *Trials* 2009;**10**:78.
30. Nimalasuriya K, Compton MT, Guillory VJ. Screening adults for depression in primary care: A position statement of the American College of Preventive Medicine. *J Fam Pract* 2009;**58**:535-538.
31. Kodner DL, Spreeuwenberg C. Integrated care: meaning, logic, applications, and implications--a discussion paper. *Int J Integr Care* 2002;**2**:e12.
32. Silveira H, Moraes H, Oliveira N, Coutinho ES, Laks J, Deslandes A. Physical exercise and clinically depressed patients: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychobiology* 2013;**67**:61-68.
33. van der Heijden MM, van Dooren FE, Pop VJ, Pouwer F. Effects of exercise training on quality of life, symptoms of depression, symptoms of anxiety and emotional well-being in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetologia* 2013;**56**:1210-1225.
34. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester: John Wiley and Sons; 2006.
35. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;**339**:b2700.

36. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;**36 Suppl 1**:S67-S74.
37. Dupont WD. Statistical modeling for biomedical researchers: a simple introduction to the analysis of complex data. Cambridge, UK : New York Cambridge University Press; 2009.
38. Ruusunen A, Voutilainen S, Karhunen L, Lehto SM, Tolmunen T, Keinanen-Kiukaanniemi S *et al*. How does lifestyle intervention affect depressive symptoms? Results from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabet Med*. 2012;**29**:e126-e132.
39. Whittemore R, Melkus G, Wagner J, Dziura J, Northrup V, Grey M. Translating the diabetes prevention program to primary care: a pilot study. *Nurs Res* 2009;**58**:2-12.
40. Moore SM, Hardie EA, Hackworth NJ, Critchley CR, Kyrios M, Buzwell SA *et al*. Can the onset of type 2 diabetes be delayed by a group-based lifestyle intervention? A randomised control trial. *Psychol Health* 2011;**26**:485-499.
41. Cezaretto A, Siqueira-Catania A, de Barros CR, Salvador EP, Ferreira Sr. Benefits on quality of life concomitant to metabolic improvement in intervention program for prevention of diabetes mellitus. *Qual Life Res* 2012;**21**:105-113.
42. Glasgow RE, Nutting PA, Toobert DJ, King DK, Strycker LA, Jex M *et al*. Effects of a brief computer-assisted diabetes self-management intervention on dietary, biological and quality-of-life outcomes. *Chronic Illn* 2006;**2**:27-38.
43. Toobert DJ, Glasgow RE, Strycker LA, Barrera M, Jr., Ritzwoller DP, Weidner G. Long-term effects of the Mediterranean lifestyle program: a randomized clinical trial for postmenopausal women with type 2 diabetes. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2007;**4**:1.
44. Faulconbridge LF, Wadden TA, Rubin RR, Wing RR, Walkup MP, Fabricatore AN *et al*. One-year changes in symptoms of depression and weight in overweight/obese individuals with type 2 diabetes in the Look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)* 2012;**20**:783-793.
45. Katon W, Russo J, Lin EH, Schmittdiel J, Ciechanowski P, Ludman E *et al*. Cost-effectiveness of a multicondition collaborative care intervention: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2012;**69**:506-514.
46. Siebolds M, Gaedeke O, Schwedes U. Self-monitoring of blood glucose--psychological aspects relevant to changes in HbA1c in type 2 diabetic patients treated with diet or diet plus oral antidiabetic medication. *Patient Educ Couns* 2006;**62**:104-110.
47. Quinn CC, Shardell MD, Terrin ML, Barr EA, Ballew SH, Gruber-Baldini AL. Cluster-randomized trial of a mobile phone personalized behavioral intervention for blood glucose control. *Diabetes Care* 2011;**34**:1934-1942.
48. Ma Y, Olendzki BC, Merriam PA, Chiriboga DE, Culver AL, Li W *et al*. A randomized clinical trial comparing low-glycemic index versus ADA dietary education among individuals with type 2 diabetes. *Nutrition* 2008;**24**:45-56.
49. Araki A, Iimuro S, Sakurai T, Umegaki H, Iijima K, Nakano H *et al*. Long-term multiple risk factor interventions in Japanese elderly diabetic patients: the Japanese Elderly Diabetes

Intervention Trial--study design, baseline characteristics and effects of intervention. *Geriatr Gerontol Int* 2012;**12 Suppl 1**:7-17.

50. Rosal MC, Olendzki B, Reed GW, Gumieniak O, Scavron J, Ockene I. Diabetes self-management among low-income Spanish-speaking patients: a pilot study. *Ann Behav Med* 2005;**29**:225-235.

51. Maljanian R, Grey N, Staff I, Conroy L. Intensive telephone follow-up to a hospital-based disease management model for patients with diabetes mellitus. *Dis Manag* 2005;**8**:15-25.

52. Lorig K, Ritter PL, Villa FJ, Armas J. Community-based peer-led diabetes self-management: a randomized trial. *Diabetes Educ* 2009;**35**:641-651.

53. Sacco WP, Malone JI, Morrison AD, Friedman A, Wells K. Effect of a brief, regular telephone intervention by paraprofessionals for type 2 diabetes. *J Behav Med* 2009;**32**:349-359.

54. Gabbay RA, Anel-Tiangco RM, Dellasega C, Mauger DT, Adelman A, Horn DH. Diabetes Nurse Case Management and Motivational Interviewing for Change (DYNAMIC): Results of a 2-year Randomized Controlled Pragmatic Trial. *J Diabetes* 1-2-2013.

55. Kim CJ, Kim DJ, Park HR. Effects of a cardiovascular risk reduction intervention with psychobehavioral strategies for Korean adults with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *J Cardiovasc Nurs* 2011;**26**:117-128.

56. Colagiuri R. A Guide to National Diabetes Programmes. *International Diabetes Federation* 2010 [cited 1 Aug 2013]. Available from: http://www.idf.org/webdata/Guide-to-NDP_web.pdf.

57. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K *et al*. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;**368**:1673-1679.

58. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q *et al*. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;**371**:1783-1789.

59. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000;**23**:934-942.

60. Mathew CS, Dominic M, Isaac R, Jacob JJ. Prevalence of depression in consecutive patients with type 2 diabetes mellitus of 5-year duration and its impact on glycemic control. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;**16**:764-768.

61. Ludman EJ, Peterson D, Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, Ciechanowski P *et al*. Improving confidence for self care in patients with depression and chronic illnesses. *Behav Med* 2013;**39**:1-6.

62. Pazzagli C, Mazzeschi C, Laghezza L, Reboldi GP, De Feo P. Effects of a multidisciplinary lifestyle intervention for obesity on mental and physical components of quality of life: the mediatory role of depression. *Psychol Rep* 2013;**112**:33-46.

63. Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young B *et al.* Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med* 2010;**363**:2611-2620.
64. Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. Effects of exercise and physical activity on depression. *Ir J Med Sci* 2011;**180**:319-325.
65. Roshanaei-Moghaddam B, Katon WJ, Russo J. The longitudinal effects of depression on physical activity. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;**31**:306-315.
66. Bae YJ, Kim SK. Low dietary calcium is associated with self-rated depression in middle-aged Korean women. *Nutr Res Pract* 2012;**6**:527-533.
67. Lin PY, Su KP. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *J Clin Psychiatry* 2007;**68**:1056-1061.
68. Faith MS, Butryn M, Wadden TA, Fabricatore A, Nguyen AM, Heymsfield SB. Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies. *Obes Rev* 2011;**12**:e438-e453.
69. Benton D, Nabb S. Carbohydrate, memory, and mood. *Nutr Rev* 2003;**61**:S61-S67.
70. Macht M. How emotions affect eating: a five-way model. *Appetite* 2008;**50**:1-11.
71. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord* 2013;**150**:736-44.
72. Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2005;**30**:846-856.
73. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006;**27**:24-31.
74. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord* 2013;**150**:736-44.
75. Molosankwe I, Patel A, Jose GJ, Knapp M, McDaid D. Economic aspects of the association between diabetes and depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2012;**142 Suppl**:S42-S55.
76. Das-Munshi J, Stewart R, Ismail K, Bebbington PE, Jenkins R, Prince MH. Diabetes, common mental disorders, and disability: findings from the UK National Psychiatric Morbidity Survey. *Psychosom Med* 2007;**69**:543-550.
77. Williamson DA, Rejeski J, Lang W, Van Dorsten B, Fabricatore AN, Toledo K. Impact of a weight management program on health-related quality of life in overweight adults with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2009;**169**:163-171.
78. Ciarambino T, Ferrara N, Castellino P, Paolisso G, Coppola L, Giordano M. Effects of a 6-days-a-week low protein diet regimen on depressive symptoms in young-old type 2 diabetic patients. *Nutrition* 2011;**27**:46-49.

79. Ockene IS, Tellez TL, Rosal MC, Reed GW, Mordes J, Merriam PA *et al.* Outcomes of a Latino community-based intervention for the prevention of diabetes: the Lawrence Latino Diabetes Prevention Project. *Am J Public Health* 2012;**102**:336-342.
80. Giel KE, Enck P, Zipfel S, Schrauth M, Bury A, Graf M *et al.* Psychological effects of prevention: do participants of a type 2 diabetes prevention program experience increased mental distress? *Diabetes Metab Res Rev* 2009;**25**:83-88.
81. Rubin RR, Knowler WC, Ma Y, Marrero DG, Edelstein SL, Walker EA *et al.* Depression symptoms and antidepressant medicine use in Diabetes Prevention Program participants. *Diabetes Care* 2005;**28**:830-837.
82. Anderson DR, Christison-Lagay J, Villagra V, Liu H, Dziura J. Managing the space between visits: a randomized trial of disease management for diabetes in a community health center. *J Gen Intern Med* 2010;**25**:1116-1122.
83. Davies MJ, Heller S, Skinner TC, Campbell MJ, Carey ME, Cradock S *et al.* Effectiveness of the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2008;**336**:491-495.
84. Steinhardt MA, Mamerow MM, Brown SA, Jolly CA. A resilience intervention in African American adults with type 2 diabetes: a pilot study of efficacy. *Diabetes Educ* 2009;**35**:274-284.
85. Kempf K, Kruse J, Martin S. ROSSO-in-praxi: a self-monitoring of blood glucose-structured 12-week lifestyle intervention significantly improves glucometabolic control of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2010;**12**:547-553.
86. Laatikainen T, Dunbar JA, Chapman A, Kilkkinen A, Vartiainen E, Heistaro S *et al.* Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention in an Australian primary health care setting: Greater Green Triangle (GGT) Diabetes Prevention Project. *BMC Public Health* 2007;**7**:249.
87. Glasgow RE, Nutting PA, King DK, Nelson CC, Cutter G, Gaglio B *et al.* A practical randomized trial to improve diabetes care. *J Gen Intern Med* 2004;**19**:1167-1174.
88. Katon WJ, Von Korff M, Lin EH, Simon G, Ludman E, Russo J *et al.* The Pathways Study: a randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;**61**:1042-1049.

Table 1. Risk-of-bias of the randomized controlled trials

Author, Country	Sequence Generation	Allocation Concealment	Blind Outcome Assessor	Incomplete Outcome Data	Reporting to loss to follow up	Selective Outcome Reporting	Other Bias	Comment
³⁸ Finland	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Good quality study; concise data analysis
³⁹ U.S.A.	Low	Low	Unclear	Low	Unclear	Low	Low:small sample	Good quality study; analysis difficult to interpret
⁴² U.S.A.	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Good quality study
⁴³ U.S.A.	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Good quality study; methods concisely described
⁴⁴ U.S.A.	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Good quality study; very concise description of non-completers
⁴⁵ U.S.A.	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Good quality study
⁴⁶ Germany	Unclear	Unclear	High	Unclear	High	Low	Unclear	Possibly a good quality; Non reported missing on follow-up
⁴⁷ U.S.A.	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Good quality study; methods concisely described
⁴⁸ U.S.A.	Low	Low	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Good quality study
⁴⁹ Japan	High	High	Unclear	High	Low	High	Unclear	Possibly a good quality; methods not concisely described.
⁴⁰ Australia	Low	Low	High	Low	Low	Low	Unclear	Good quality study
⁵⁰ U.S.A.	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low:small sample	Good quality study; methods concisely described
⁵¹ U.S.A.	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Good quality study
⁵² U.S.A.	Unclear	Unclear	High	Low	Low	Low	Low	Good quality study; concise data analysis
⁵³ U.S.A.	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low: small sample	Good quality study; concise data analysis
⁴¹ Brazil	Unclear	Unclear	High	Low	Low	Low	Low	Good quality study
⁵⁴ U.S.A.	Unclear	Unclear	High	High	High	Low	Low	Possibly a good quality; Non reported missing on follow-up
⁵⁵ South Korea	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low:small sample	Good quality study; methods concisely described

Table 2. General characteristics of the studies excluded^a from the meta-analyses on the effectiveness of lifestyle intervention for diabetes prevention among people with depressive symptoms

Author, Country	Age (yrs)	Sample Size	Population with or at-risk of Diabetes Mellitus (DM)	Depression Assessment	Duration of the Intervention (months)	Reason for exclusion
⁷⁹ U.S.A.	25-79	M=80 F=232	At-risk of DM confirmed by predictive algorithm ^d	CES-D	12	Mean difference not reported
^{80 b} Germany	46.1 ^c	M=70 F=125	At-risk of DM confirmed by OGTT	SCL-90-R	9	No control group
⁸¹ U.S.A.	≥25	M=1,029 F=2,158	At-risk of DM confirmed by OGTT	BDI and/or antidepressant use	12	Results reported in percentage
⁷⁸ Italy	65-74	M=30 F=22	DM confirmed by FBS	BDI and GDS-15	2	Intervention used low protein diet
⁸² U.S.A.	≥18	M=124 F=171	DM confirmed by physician	PHQ-9	12	Mean difference not reported
⁸³ United Kingdom	59.5 ^c	M= 453 F= 371	DM confirmed by physician	HADS	12	Mean difference not reported
^{84 b} U.S.A.	43-66	M=6 F=6	DM confirmed by physician	CES-D	6	No control group
^{85 b} Germany	58.8 ^c	M=136 F=191	DM confirmed by physician	CES-D	3	No control group
^{86 b} Australia	40-75	M=65 F=172	At-risk of DM confirmed by Diabetes Risk Score too	HADS	8	No control group
⁸⁷ U.S.A.	63 ^c	M=665 F=221	DM confirmed by Welborn criteria	PHQ-9	6	Results reported in percentage
⁸⁸ U.S.A	58.5 ^c	M=115 F=214	DM confirmed by physician	SCL-20	12	Results reported in percentage

^a Studies excluded due to missing data or did not report in means and standard deviation or error or confidence interval.

OGTT, Oral Glucose Tolerance Test; FBS, Fasting Blood Sugar; BDI, Beck Depression Inventory; CES-D, Centre for Epidemiological Studies-Depression Scale; SCL-90-R, Self-reported Symptom Checklist; PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; GDS-15, 15-item Geriatric Depression Scale; SCL-20, Hopkins Symptom Checklist-20; WBQ22, patient Well-Being Questionnaire; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; DASS-21, Depression, Anxiety and Stress Scale

^b non-Randomized trial

^c Mean age in years

^d Validated predictive algorithm based on age, gender, ethnicity, fasting blood glucose, systolic blood pressure, HDL cholesterol, BMI and family history of diabetes.

Table 3. General characteristics of the studies included in the meta-analyses on the effectiveness of lifestyle intervention for diabetes prevention among people with depressive symptoms

Author, Country	Age (yrs)	Sample Size n (%male)	Population with or at-risk of Diabetes Mellitus (DM)	Depression Assessment	Duration (months)	Intervention		
						Type and Strategies	Frequency and consultant	Goals
³⁸ Finland	57.6	522 (33%)	At-risk of DM confirmed by OGTT	BDI	36	In-person nutrition counseling and individualized exercise sessions.	<ul style="list-style-type: none"> • 7 in-person sessions with nutritionist in the 1st year • 1 session every 3 months until end of the study • Nutritionist + Personal Trainer 	Weight reduction of $\geq 5\%$; $<30\%$ daily energy intake from fat; $<10\%$ of energy intake from saturated fat; fiber intake to $\geq 15\text{g}/1000\text{kcal}$; moderate exercise for $\geq 30\text{min}/\text{day}$
³⁹ U.S.A.	45.7	58 (10.3%)	At-risk of DM confirmed by OGTT	CES-D	6	Culturally relevant education from a nutritionist and nurse practitioner, on healthy lifestyles and strategies for overcoming barriers to change.	<ul style="list-style-type: none"> • 620min in-person sessions • 5 telephone sessions • Nurse practitioners (NP) 	Limit calories, fat and processed foods and increase exercise to at least 30min, 5 days/week to lose 5-7% of initial weight

⁴² U.S.A.	61.5	335 (49.9%)	DM confirmed by physician	PHQ-9	2	Use of a tailored self-management intervention (TSM) through a CD_ROM program that focuses on healthy eating, physical activity and identifies benefits and barriers to change while providing customized goal-setting and action-planning.	<ul style="list-style-type: none"> • 1 session prior to next diabetes-related doctor appointment • 2 follow-up phone calls (1 week and 1 month after first visit) • Health newsletter 6 weeks after first visit. • Computer program + Health educators 	Decrease dietary fat and increase fruit and vegetable intake.
⁴³ U.S.A.	60.9	279 female	DM confirmed by Welborn criteria	CES-D	24	Mediterranean Lifestyle Program (emphasis on vegetables, legumes and fish while discouraging consumption of red meat, butter and cream), stress-management (yoga, meditation, progressive deep relaxation, and directed or receptive imagery), social support (support groups) and physical activity.	<ul style="list-style-type: none"> • An initial 3 day retreat • 6 months of weekly, 4-hour meetings. • 2-months weekly meetings • 4 meetings over the remaining 18 months. • Dietitian + exercise physiologist + stress-management instructor 	Decrease % daily calories from saturated fat. 1 hour of moderate aerobic activity at least 3 days/week. At least 1 hour/day of stress management (yoga, meditation, directed or receptive imagery and progressive deep relaxation).
⁴⁴ U.S.A.	58.7	5129 (40.5%)	DM confirmed by physician	BDI	12	Intensive behaviorally-oriented diet and physical activity counseling. First 4 months consumed a diet of 1200-1800 kcal/d and replaced 2 meals and 1	<ul style="list-style-type: none"> • 3 group + 1 individual meeting each month during months 1-6 • 2 group and 1 individual session per month during months 	Mean weight loss $\geq 7\%$ of initial weight. Increase physical activity to ≥ 175 min/week

						snack per day with liquid shakes and meal bars.	7-12	
							<ul style="list-style-type: none"> • Dietitian + Physical educator + stress-management instructor 	
⁴⁵ U.S.A.	57.4	214 (43%)	DM confirmed by HbA1C	SCL-20	24	Nurse care managers helped identify clinical goals and develop individualized care plans and strategies for self-care activities	<ul style="list-style-type: none"> • Initial individual visit • Phone calls 2-3 times/month during the maintenance • Phone calls every 4-6 weeks • Nurses trained and supervised by physicians and psychiatrists 	Depression improvements Medication adherence, diet, exercise regimens, monitoring blood pressure
⁴⁶ Germany	58.7	223 (52%)	DM confirmed by physician and HbA1C	WBQ22	6	Instruction for a blood glucose device, documentation of daily blood glucose levels and eating/exercise habits, and state of well-being. During counseling, questions based on self-perception, self-reflection and self-regulation were discussed.	<ul style="list-style-type: none"> • Visits once every 4 weeks • Family practitioner 	Daily diary to become more familiar with their diabetes in terms of eating habits, well-being and the significance of SMBG. Promotion of self-reflection and enhancement of self-regulation.

⁴⁷ U.S.A.	52.6	163 (49.7%)	DM confirmed by physician	PHQ-9	12	<p>Patients receive coaching via Smartphone and enter their blood glucose, carbohydrates consumed, and diabetes medication taken. From this, real time feedback if provided.</p> <p>Primary care providers have access to patients' online logbook</p> <p>Physicians are provided with data analysis reports and treatment recommendations and all received ADA Guideline for diabetes care.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Contact every 2-3 months • Physician + Diabetes educator 	N/A
⁴⁸ U.S.A.	53.5	40 (47.5%)	DM confirmed by physician	CES-D	6	<p>Individuals were placed on a tailored low-glycemic index (GI) diet and received comprehensive education on following a low-GI diet.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 2 group sessions • 1 individual session • 3 telephone counseling sessions (with 1 contact occurring each month) • Dietitians 	<p>Obtain 55% of daily energy intake from carbohydrates. Reduction of daily GI score to 55.</p> <p>Consume <10% daily calories from saturated fat and <300mg/d of dietary cholesterol.</p>

⁴⁹ Japan	72	1173 (46.3%)	DM confirmed by physician	Short form 36 of GDS-15	Non-reported	<ul style="list-style-type: none"> • Frequency non-reported • Physician 	HbA1c < 6.9%, BMI < 25 kg/m ² Systolic blood pressure <130 mmHg Diastolic blood pressure <85 mmHg HDL-C > 40 mg/dL Serum triglycerides <150 mg/dL Serum total cholesterol <180mg/dL (or LDL-C <100 mg/dL if patients had CHD) or <200 mg/dL (or LDL-C <120 mg/dL if patients did not have CHD).
⁴⁰ Australia	61.3	307 (41%)	At-risk of DM confirmed by OGTT	Short form 6 of DASS-21	Sessions encouraging healthy lifestyle change including, weight-loss goals, self-management and problem-solving skills.	<ul style="list-style-type: none"> • 1 session per month • General practitioner 	Increase physical activity and healthy eating to lose weight
⁵⁰ U.S.A.	62.6	25 (20%)	DM confirmed by physician	CES-D 6	Diabetes-related knowledge and attitudes were assessed and strategies to improve diabetes self-management skills were initiated	<ul style="list-style-type: none"> • 1 hour individual session • 10 weekly 2.5-3 hour group sessions • Two-15min individual sessions • Nutritionist + Nurse + Intervention assistant 	Healthy diet, increase physical activity and improve adherence to daily blood glucose self-monitoring and all medications.

⁵¹ U.S.A.	58.0 2	336 (46.7%)	DM confirmed by physician	Short form 3 of CES-D		Phone calls to reinforce education and self-management skills learned in standard diabetes disease management programs.	<ul style="list-style-type: none"> • Weekly phone call (initially 15-20 min and subsequently 5-7 min in length) • Nurse + Nutritionist + Primary Care Provider 	Glycemic control Prevention of diabetic complications.
⁵² U.S.A.	66.7	345 (33.9%)	DM confirmed by physician	PHQ-9	6	Action planning and problem solving in the areas of healthy eating, fitness, stress management and relaxation techniques.	<ul style="list-style-type: none"> • 2.5 hours of group education during 6 weeks to implement DSMP (Diabetes Self-Management Program) • Trained 2 peer leaders + diabetes educators 	Decrease weight and fatigue. And increase exercise and healthy eating
⁵³ U.S.A.	52	62 (41.9%)	DM confirmed by physician	PHQ-9	6	Coaches provided information on nutrition, physical activity, stress management, blood sugar testing and medication management.	<ul style="list-style-type: none"> • 1 phone call per week for the first 3 months (15min) • 1 bi-weekly phone call for the final 3 months. • Coaches trained and supervised by Psychologist 	Increase physical activity, healthy eating Glycemic control Medication management
⁴¹ Brazil	55.4	177 (32.2%)	At-risk of DM confirmed by impaired FBS or OGTT	BDI	9	Counseling and print materials on dietary habits, physical activity and stress management.	<ul style="list-style-type: none"> • 3 medical visits • 1 counseling session with a Dietitian • 2 hour group sessions (4 in month 1, 2 in month 2, and 1 each month until month 9) • Endocrinologist + Nutritionist + Physical 	Weight loss $\geq 5\%$, dietary fiber intake $\geq 20\text{g/d}$, saturated fat $\leq 10\%$ of total energy, and moderate physical activity $\geq 150\text{min}$ per week.

⁵⁴ U.S.A.	58	549 (43%)	DM confirmed by physician	CES-D	24	Diabetes self-management and lifestyle change counseling through motivational interviewing	educator + Psychologist <ul style="list-style-type: none">• 1-hour individual visit at week 2 and 6• 1-hour individual visit month 3, 6, and 12• 1-hour individual visit every 6 months thereafter• Primary care provider + Nurse	Glycemic control Blood pressure control Stress management
⁵⁵ South Korea	55.6	43 (62.8%)	DM confirmed by physician	CES-D	4	Exercise, diet, and process of change and self-efficacy counseling.	<ul style="list-style-type: none">• One 1-hour counseling every 2 months• 1 (10-30min) telephone counseling every week during intervention• Nurse	Complete 150min moderate exercise/week; 200-300kcal reduction in daily calories.

OGTT= Oral Glucose Tolerance Test; FBS= Fasting Blood Sugar; BDI= Beck Depression Inventory; CES-D= Centre for Epidemiological Studies-Depression Scale; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9; GDS-15= 15-item Geriatric Depression Scale; SCL-20= Hopkins Symptom Checklist-20; WBQ22= patient Well-Being Questionnaire; DASS-21= Depression, Anxiety and Stress Scale; HbA1C= glycosylated hemoglobin A1

^a Mean age in years

Table 4. Pooled results of the point estimates (95% confidence intervals) of the depression improvements after lifestyle intervention in at-risk of, or with T2DM individuals

	Pooled effect estimate (95%CI)	P heterogeneity	I ² (%)	No of studies
Effect on depression				
Overall	-0.151 (-0.253; -0.049)	<0.001	68.3	18
By disease condition				
At-risk of T2DM	0.004 (-0.163; 0.171)	0.905	0.0	4
Diagnosed with T2DM	-0.187 (-0.305; -0.070)	<0.001	73.3	14
By methods of intervention				
Group sessions	-0.178 (-0.357; 0.001)	0.002	70.7	7
Individual sessions	-0.241 (-0.403; -0.078)	0.058	50.8	7
Individual sessions by phone or internet ^a	0.061 (-0.177; 0.299)	0.259	26.0	3
By duration of intervention				
≤ 6 months	-0.203 (-0.381; -0.026)	0.008	59.9	10
7 – 12 months	-0.085 (-0.311; 0.140)	0.096	57.4	3
> 12 months	-0.148 (-0.366; 0.070)	<0.001	81.1	5
By frequency of intervention				
Less than once a month	0.061 (-0.112; 0.234)	0.807	0.0	3
Once a month	-0.166 (-0.305; -0.027)	0.225	26.7	7
Four times a month	-0.247 (-0.441; -0.053)	<0.001	76.3	7
Effect on energy intake				
Overall	-1.191 (-2.243; -0.139)	<0.001	93.9	4
By T2DM				
At-risk of T2DM	-0.326 (-0.565; -0.087)	0.380	0.0%	2
Diagnosed with T2DM	-2.440 (-6.949; 2.069)	<0.001	97.3%	2

^a Software installed in the mobile phone

Fig. 1.

Fig. 2a

Fig. 2b

Fig. 2c

Fig. 2d

5.2. Artigo 2 – Submetido para *Medical Care*

Lifestyle intervention using the psychoeducational approach is associated with greater cardiometabolic benefits and retention of individuals with worse health status

Adriana Cezaretto, Camila R Barros, Bianca de Almeida-Pititto, Antonela Siqueira-Catania, Milena Monfort-Pires, Sandra Roberta G Ferreira
Epidemiology Department, School of Public Health, University of São Paulo, Brazil

Correspondence

Sandra Roberta G. Ferreira

Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Arnaldo, 715 – São Paulo, SP, Brasil – CEP 01246-904

Tel. 55 11 3061-7870 Fax 55 11 3061-7926

e-mail: sandrafv@usp.br

SOURCES OF FUNDING

Funding was provided by the São Paulo Research Foundation (FAPESP process number: 11/06376-7) for a student (Adriana Cezaretto) and for a researcher (Sandra Roberta G. Ferreira; process number: 07/55120-0)

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no potential conflicts of interest.

Running title: Greater retention by psychoeducation

Key words: diabetes prevention, depression, lifestyle, psychoeducation, retention

Word count: 2,872 words

Abstract: 235 words

Tables: 2 **Figures:** 2

Number of text pages: 22

Number of references: 42

Abstract

Introduction: Obesity-related diseases represent a major global health problem. Efficacy of lifestyle interventions for type 2 diabetes mellitus (T2DM) prevention has been demonstrated but long-term compliance to healthy behaviors poses a challenge, in part due to psychological issues. **Objectives:** To assess the effects of 2 lifestyle interventions for type 2 diabetes mellitus prevention and the role of the psychoeducational approach for retention of individuals in the program. **Methods:** Between 2008 and 2010, in a Brazilian public health service, 183 pre-diabetic individuals were allocated to two 18-month interventions involving diet, physical activity and stress management. Physical activity, diet, quality of life (QOL) and depression, as well as biochemical measurements were obtained. Linear mixed-effect models were used to assess the effect of the interventions over time. Interactions between time and type of intervention were tested. Student *t* test was used to compare dropouts versus non-dropouts. **Results:** Improvements in energy and saturated fat intakes and in physical activity were greater in the interdisciplinary than traditional intervention. Moreover, a decrease in fat mass and blood pressure was more pronounced with interdisciplinary intervention. Comparing dropouts and non-dropouts within each intervention, only dropouts from traditional intervention had higher BMI, and lower fiber intake and QOL than non-dropouts. **Conclusion:** The interdisciplinary psychoeducation-based intervention proved useful for reducing cardiometabolic risk profile, and improving retention of individuals with worse health profile. This approach represents a feasible strategy for motivating at-risk individuals to adopt a long-term healthy lifestyle.

Introduction

Modern lifestyle of populations, characterized by high consumption of energy-dense foods and physical inactivity, predisposes to weight gain and favors a growth in obesity-related diseases. In particular, abdominal obesity increases the risk of cardiometabolic disturbances which in turn decrease the quality of life (QOL) and increase mortality (1;3).

Lifestyle interventions have yielded satisfactory results in preventing type 2 diabetes mellitus (T2DM) (4;6). In the Diabetes Prevention Program (5), modifications in dietary habits and physical activity were able not only to prevent T2DM but also to induce greater improvement in QOL than the pharmacological arm, especially in individuals with considerable weight loss (7;8). However, long-term adherence to healthy behaviors remains a challenge for health professionals in real life settings. This difficulty arises in part from the association of unhealthy habits with psychological problems. Among the latter, depression is highly prevalent and considered the number one cause of disability worldwide. This combination of unhealthy habits, excessive adiposity and mental disorders triggers a state of chronic low-grade inflammation and insulin resistance (9;11), which are underlying mechanisms of cardiometabolic diseases. Therefore, management of psychological problems could facilitate achieving intervention goals and enhance QOL.

Psychoeducation is a therapeutic approach based on cognitive-behavioral theory which involves the patients in solving their problems through communication and self-assertiveness training (12). Its effectiveness has been tested in prevention programs at the primary care level in developed countries (13;14) and was shown to be particularly effective when applied in interdisciplinary group sessions (15). Psychoeducational intervention was found to maintain benefits of psychiatric diseases management with fewer relapses and higher levels of functioning (16;17), as well as to improve the retention of alcohol-addicted individuals in a detoxification program (18). In clinical practice, the most disturbed patients and/or chronically ill, such as those with T2DM, are who often fails to keep under treatment in healthcare systems.

In pre-diabetic conditions, psychoeducation was rarely been applied in group sessions to promote a healthy lifestyle, being unclear whether this approach could improve retention of individuals at higher risk for T2DM.

Our group has reported benefits in QOL from lifestyle interventions in individuals at cardiometabolic risk treated under the Brazilian public health system (19). Psychoeducational techniques were applied in the interdisciplinary group sessions, whose participants showed greater improvement in QOL domains than those submitted to the traditional doctor-based intervention. A proportion of individuals interrupted participation in the interventions what is worrisome since they are at risk for T2DM.

We hypothesized that an interdisciplinary psychoeducation-based intervention could be associated with greater clinical and psychological benefits and retention of individuals at cardiometabolic risk, compared with a traditional intervention. Therefore, this study examined the effects of two lifestyle intervention programs for T2DM prevention – traditional or interdisciplinary psychoeducation-based intervention – and the role of the latter intervention for the retention of Brazilians at higher risk.

Subjects and Methods

- ***Sample***

A total of 438 individuals, treated under the public health system in Sao Paulo, Brazil, were screened for T2DM using a locally developed questionnaire and capillary glycemia test, between 2008 and 2010. At-risk individuals were submitted to clinical examination and laboratory tests including a 75-g oral glucose tolerance test. Inclusion criteria were age range 21 to 79 years and presence of pre-diabetic conditions (impaired fasting glycemia and/or impaired glucose tolerance). Exclusion criteria were medical history of severe neurological or psychiatric disturbances, liver, renal or infectious diseases. The institutional ethics committee approved the study and written consent was obtained from all participants. This trial was registered (RBR #65N292) on the ReBEC (www.ensaiosclinicos.gov.br), the Brazilian registry center of the WHO International Clinical Trials Registry Platform.

Of the 230 eligible, 183 individuals agreed to participate in the interventions (www.fsp.usp.br/prevsm). Those who refused to participate were predominantly men whereas non-participants did not differ from participants in terms of baseline socio-demographic, anthropometric and metabolic variables. Of these 183 individuals, 129

completed the study (Figure 1). The reasons for refusals were distance and time constraints to attend the intervention during business hours.

- ***Protocol***

In this 18-month interventional study, individuals were randomly assigned to one of two programs of modifications in dietary habits, physical activity and stress management. They were examined at baseline and again after nine and 18 months of follow-up.

The traditional intervention consisted of quarterly medical visits with an endocrinologist, in which participants received usual written guidelines for changing diet and physical activity, advocated by the Brazilian public health system. In addition to the medical visits, the interdisciplinary intervention with the psychoeducational approach included an individual appointment with a nutritionist and 16 group sessions conducted by a multiprofessional team (endocrinologist, psychologist, nutritionist and physical educator). Four 2-hour group sessions were given in the first month, two sessions in the second, followed by seven monthly sessions until the ninth month, and three quarterly sessions up to the 18th month of the intervention (endpoint). Participants undergoing the interdisciplinary intervention also received printed materials to reinforce a healthy lifestyle. Group sessions dealt with issues related to daily routine, focusing on diet, physical activities and stressful situations and defining short-term targets. To enhance retention of the participants in the interventions, visits were arranged according to their convenience and public transportation tickets were provided. Only for the interdisciplinary intervention, phone calls were made between sessions aimed at motivating and strengthening the participant-professional link.

Compliance was defined as 70% attendance to the interdisciplinary group sessions. Intervention goals were weight loss $\geq 5\%$ (from baseline), dietary fiber intake ≥ 20 grams/day, saturated fat $\leq 10\%$ of total energy, moderate physical activity ≥ 150 minutes/week. Outcomes were improvement in risk profile, including blood pressure (BP) levels and glucose and lipid parameters.

- ***Measures and variables***

Measures were obtained by trained professionals at baseline, 9 and 18 months. Physical activity level was assessed by the long version of the International Physical Activity

Questionnaire (22;23) and three 24-h nonconsecutive dietary recalls (R24h) (two weekdays and one weekend day) were obtained by trained specialists. Dietary data were analyzed using the Nutrition Data System for Research software (24). Beck Depression Inventory (BDI) was applied to detect depression symptoms; scores range from 0 to 63, and value > 11 is indicative of the presence of depression (26). QOL was assessed using the Medical Outcome Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). This questionnaire includes 8 QOL domains (physical function, physical role, bodily pain, general health, vitality, social functioning, emotional role and mental health). Combined scores allowed calculation of the SF-36 physical and mental component summary health scales (27).

Height was taken using a fixed stadiometer and weight with individuals wearing light clothes and no shoes on a Filizola digital scale. Body mass index (BMI) was calculated as weight divided by height in meters squared. Waist circumference was measured at the midpoint between the bottom of the rib cage and above the top of the iliac crest during minimal respiration. Fat mass was measured by bioelectrical impedance analysis using a Quantum II - BIA Analyzer (RJL Systems, Inc., Clinton Township, Michigan, USA). BP was measured in sitting position, three times with a 5-minute interval, using an automatic blood pressure device (Omron HEM-712C, Omron Health Care, USA). The average of the last two measurements was used in analyses. Mean arterial pressure was calculated as “systolic BP + (2 * diastolic BP) / 3” (25).

Participants were submitted to a 75-gram oral glucose tolerance test. Plasma glucose and lipid profile were immediately determined in the local laboratory using enzymatic methods. Aliquots were frozen at -80 °C for further determinations. Insulin was determined by immunometric assay using a quantitative chemiluminescent kit (AutoDelfia, Perkin Elmer Life Sciences Inc, Norton, OH, USA) and adiponectin by ELISA (Human Adiponectin ELISA Kit, Millipore Corporation, MA, USA). Homeostasis model assessment (HOMA-IR) was used to assess insulin resistance (28).

- ***Statistical analysis***

Physical activity, dietary intake, depression, QOL and clinical data were expressed as mean and standard error or deviation. Student *t* test (or the Mann-Whitney test when indicated) was used to compare baseline variables between genders, intervention

groups, as well as for comparing individuals who dropped out from each intervention *versus* those retained. Chi-square test was employed to compare retention rates.

Generalized Linear Mixed Models (GLMMs) were used to examine the change differences of outcomes between the intervention groups, considering an unstructured covariance matrix, which has the advantage of analyzing repeated measures over time even when incomplete. This method assumes the random effects following a normal distribution and that missing data are missing at random. The personal intercept randomly deviating from the mean intercept for each moment in the interventions. Mixed-effect models were built for each dependent variable (lifestyle, anthropometric and biochemical variables and QOL), considering the interaction between time and interdisciplinary intervention, at 9 or 18 months of follow-up. All models were adjusted for sex and age, as well as for the interdisciplinary intervention in order to control for differences between interventions at baseline.

Statistical analyses were performed using SPSS version 17.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) and the R statistical package (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). A p-value < 0.05 was considered significant.

Results

In the sample of 183 participants, 65% were women and mean age was 54.7 ± 12.3 years. At baseline, 86% had a BMI ≥ 25 kg/m², 61% pre-diabetes and 46% depressive symptoms. Stratifying according to sex, women had significantly higher BMI (31.7 *versus* 29.1, $p = 0.011$), HDL-cholesterol (44.7 *versus* 37.4, $p < 0.001$), adiponectin concentrations (16.7 *versus* 10.8, $p < 0.001$) and depression scores (14.8 *versus* 6.5, $p < 0.001$), and lower QOL in both physical (47.0 *versus* 51.8, $p < 0.001$) and mental (41.9 *versus* 49.4, $p < 0.001$) components than men, respectively. Seven participants (three in the traditional and four in the interdisciplinary intervention) became diabetic during the period and were excluded from this analysis.

Table 1 depicts data from the 129 participants who completed the entire follow-up. At baseline, participants allocated to the interdisciplinary intervention had a worse clinical profile (higher mean values of anthropometric measurements and diastolic BP, and lower adiponectin concentration) than those allocated to the traditional intervention.

Interdisciplinary intervention induced lower energy intake along 18 months, (Table 2). Both groups exhibited similar patterns of change concerning dietary intake, with a reduction in saturated fat and increase in fiber intake during the follow-up. However, participants of the interdisciplinary intervention had greater increase in leisure physical activity levels than those of the traditional one at end of follow-up (Table 2).

Considering psychosocial measures, both physical ($\beta = 3.91$, $p < 0.001$) and mental ($\beta = 5.69$, $p < 0.001$) QoL components increased and, depression scores ($\beta = -5.04$, $p < 0.001$) had decreased after 18 months, but no difference was found when analyzing interaction between time and intervention.

Greater reductions in BMI ($\beta = -0.79$, $p < 0.001$) and waist circumference ($\beta = -1.66$, $p = 0.023$) were observed after nine months of the interdisciplinary intervention but difference between interventions lost statistical significance after 18 months. A greater decrease in fat mass in the interdisciplinary intervention was maintained until the end of the follow-up (Table 2). Systolic and diastolic blood pressure reduced significantly over time and these reductions were consistently greater in the interdisciplinary intervention than in the traditional intervention when considering interaction between time and intervention (Table 2).

The interdisciplinary intervention induced greater decreases in fasting plasma glucose than the traditional one only after nine months (Table 2). LDL-cholesterol and triglyceride concentrations did not change over time while significant elevations in HDL-cholesterol were observed for both intervention groups. HOMA-IR values decreased after 18 months ($\beta = -0.88$, $p < 0.001$) but no difference was found between interventions. Only participants of the interdisciplinary intervention had adiponectin concentrations increased at the 9th month (Table 2).

The percentage of individuals retained at the end of the follow-up was similar between interventions (traditional 70.7% and interdisciplinary 71.1%, $p = 0.95$). However, comparing baseline profiles, individuals who dropped out of the traditional intervention had worse depression scores, QOL, anthropometric measurements and dietary habits (lower fiber intake) than non-dropouts (Figure 2). On the other hand, lifestyle data and clinical profile of dropouts and non-dropouts from the interdisciplinary intervention did not differ.

Discussion

Translating research evidence derived from lifestyle interventions into practice poses a challenge, particularly in populations of developing country, due to economic and social limitations. The strategies used to address the challenges identified in our intervention among Brazilians may facilitate the adoption of preventive programs in similar healthcare settings. The present study was able to demonstrate the superiority of an interdisciplinary intervention involving dietary and physical activity habits, which induced more pronounced benefits in body fatness, blood pressure levels and adiponectin concentrations than the traditional medical-centered intervention in individuals at cardiometabolic risk. Additionally, the psychoeducational approach retained individuals who most needed treatment, since this intervention was associated with greater retention of those exhibiting a worse metabolic profile at baseline.

By changing physical activity level and dietary habits, we sought to promote weight loss among the at-risk participants, given the evidence of a protective effect against T2DM (29). In our study, the majority of the participants from the interdisciplinary intervention had increased time to do physical activity, and decreased energy intake, suggesting that its approach could have encouraged this group to adopt healthier habits, resulting in favorable effects in body adiposity and blood pressure levels. During group sessions, participants had the opportunity to share problems and solutions creating a forum for mutual help (30).

A beneficial effect of interdisciplinary intervention on anthropometric variables was seen at the ninth month; the rate of decline in fat mass but not in BMI was maintained until the end of the follow-up. The same pattern of changes, albeit to a smaller magnitude was seen in the traditional intervention. This parallelism of the behaviors of both interventions could partially reflect a physiological defense against weight loss, mediated by a decrease in leptin levels (31). Although individuals from the interdisciplinary intervention started treatment with greater body adiposity than that of participants from the traditional group, they showed more pronounced weight loss after follow-up. Previous studies have shown that motivational interviewing, such as psychoeducational groups, could be useful for achieving the goal of weight loss (32;33). The inclusion in our team of a professional who was aware of psychological concerns may have facilitated the maintenance of

weight loss in the long term. This hypothesis is reinforced upon examining the clinical profile of individuals who completed each intervention.

Our lifestyle intervention, based on a multiprofessional team with interdisciplinary approach, was shown to be more effective to retain a higher number of individuals with a worse clinical profile than those seen only during medical consultations. In that traditional intervention, individuals with lower fiber consumption, more severe obesity and worse QOL dropped out more frequently. These findings were interpreted as evidence that our psychoeducational approach improved motivation through life experience exchanges and mutual help. This probably helped participants to manage their emotions thereby facilitating behavioral changes. Healthier behavior and better clinical profile were harder to be maintained in the traditional group. Difficulties sustaining weight loss among obese individuals have been frequently reported, particularly in some specific populations such as low-income groups (34;36).

Benefits in cardiometabolic risk profile were achieved at mid-point of our intervention but were attenuated by the end of the study. The same pattern has been described in other lifestyle interventions (37;38). Notably, we observed a sustained reduction in blood pressure for the interdisciplinary intervention only. This finding is in agreement with a 6-month trial adopting a similar approach to change lifestyle, in which significant blood pressure reduction was accompanied by weight loss (39). Such outcomes are relevant considering that even small decreases in these clinical parameters are able to lower the risk of chronic diseases such as T2DM, cardiovascular disease, osteoporosis and cancer (40;41).

Favorable effects in glucose and lipid metabolism were detected for both interventions. Plasma glucose and lipid concentrations decreased during the follow-up period, although no clear advantage of the interdisciplinary intervention was evident. Other behavioral population-based interventions have found clinical benefits, which were attributed to the mere fact that individuals had been followed-up (42). Unexpectedly, an increase in plasma glucose was detected after 18 months in the interdisciplinary group. Differences in the clinical characteristics of those retained in each intervention may have contributed to the more unfavorable outcomes of the participants in the interdisciplinary intervention. A relatively better metabolic profile of individuals from the traditional intervention at

baseline might also have influenced the results. We speculate that this scenario may have attenuated the real benefits of the interdisciplinary intervention.

Limitations of our study include the small sample size and short duration of follow-up, precluding evaluation of the incidence of concrete outcomes. Our reference group – the traditional intervention – is not representative of regular medical consultation under public healthcare systems since a specialist in endocrinology is not usually available in primary care units of developing countries. This could have reduced differences between the types of interventions, masking the real impact of the interdisciplinary intervention in its ability to change life habits. On the other hand, the results of the present study point to the importance of a traditional intervention having access to a diabetes specialist as an effective preventive strategy for high-risk individuals.

In conclusion, the interdisciplinary psychoeducation-based intervention proved useful for reducing cardiometabolic risk profile, most likely mediated by beneficial effects on daily habits. Moreover, this approach improves retention of at-risk individuals with worse health profile. Interdisciplinary intervention including group sessions represents a feasible strategy for motivating individuals at higher risk to adopt a long-term healthy lifestyle.

Acknowledgments

This study was supported by a grant from the São Paulo Foundation for Research Support – FAPESP, Sao Paulo, Brazil.

Table 1. Baseline data according to type of intervention. Data expressed as mean (standard deviations) or percentages.

	Traditional N = 59	Interdisciplinary N = 70	p-value
Women (%)	63.9	65.2	0.871
Schooling $\leq$ 8 yrs (%)	53.8	52.2	0.879
Employed (%)	65.0	59.8	0.106
QOL mental summary	45.4 (12.3)	44.3 (12.1)	0.555
QOL physical summary	49.1 (8.9)	48.2 (8.5)	0.476
Depression score [#]	8.7 (7.8)	12.5 (9.4)	0.014
Total energy intake (kcal)	1,753 (659)	1,863 (773)	0.315
Saturated fat intake (% total energy)	9.6 (2.7)	10.0(2.9)	0.338
Total fiber intake (per 1000 kcal)	8.9 (3.5)	9.3 (4.4)	0.891
Leisure physical activity (min/week) [#]	44.6 (73.4)	31.6 (61.7)	0.215
Body mass index (kg/m ²)	29.9 (5.7)	31.8 (5.6)	0.030
Waist circumference (cm)	98.5 (13.3)	103.9 (11.7)	0.004
Fat mass (%)	32.9 (9.4)	35.6 (9.0)	0.053
Systolic blood pressure (mmHg)	134.4 (17.7)	136.3 (17.3)	0.468
Diastolic blood pressure (mmHg)	80.2 (9.9)	84.6 (9.7)	0.040
Fasting plasma glucose (mg/dL)	99.3 (10.9)	99.1 (11.9)	0.919
Post-load plasma glucose (mg/dL)	113.7 (26.2)	119.4 (26.9)	0.163
LDL-cholesterol (mg/dL)	123.8 (42.5)	128.3 (36.1)	0.465
HDL-cholesterol (mg/dL)	41.5 (11.7)	42.8 (11.9)	0.485
Triglycerides (mg/dL)	151.7 (72.4)	152.6 (67.7)	0.932
HOMA-IR [#]	2.4 (1.8)	2.5 (1.6)	0.874
Adiponectin (ng/mL) [#]	18.3 (17.9)	11.4 (6.8)	0.001
QOL, quality of life			
# Mann-Whitney test used for comparisons			

Table 2. Changes after 9 and 18 months in each clinical and psychological measure (outcomes) considering interaction between time and interdisciplinary intervention, in generalized linear mixed models.

	Coefficient (SE)	P-value
<i>Total energy intake (kcal)</i>		
Change at 9 months	-191.8 (56.7)	<0.001
Change at 18 months	-131.1 (58.1)	0.025
Interaction time 9 mo X intervention	-137.6 (78.1)	0.079
Interaction time 18 mo X intervention	-268.4 (80.2)	<0.001
<i>Physical Activity (min/week)</i>		
Change at 9 months	28.1 (11.1)	0.012
Change at 18 months	-9.07 (11.7)	0.439
Interaction time 9 mo X intervention	1.69 (15.3)	0.912
Interaction time 18 mo X intervention	35.9 (16.1)	0.026
<i>Fat Mass (percentage)</i>		
Change at 9 months	0.71 (0.50)	0.161
Change at 18 months	0.31 (0.55)	0.574
Interaction time 9 mo X intervention	-1.56 (0.69)	0.026
Interaction time 18 mo X intervention	-1.65 (0.74)	0.027
<i>Systolic Blood Pressure (mmHg)</i>		
Change at 9 months	0.48 (2.11)	0.819
Change at 18 months	-1.98 (2.17)	0.362
Interaction time 9 mo X intervention	-6.62 (2.92)	0.024
Interaction time 18 mo X intervention	-8.78 (3.01)	0.004
<i>Diastolic Blood Pressure (mmHg)</i>		
Change at 9 months	-0.46 (1.17)	0.691
Change at 18 months	-1.43 (1.21)	0.234
Interaction time 9 mo X intervention	-5.72 (1.62)	<0.001
Interaction time 18 mo X intervention	-6.06 (1.67)	<0.001
<i>Fasting Glicemia (mg/dL)</i>		
Change at 9 months	-1.89 (1.66)	0.256
Change at 18 months	-5.72 (1.71)	<0.001
Interaction time 9 mo X intervention	-2.11 (2.29)	0.357
Interaction time 18 mo X intervention	4.98 (2.35)	0.040
<i>Adiponectin (ng/mL)</i>		
Change at 9 months	0.18 (1.43)	0.899
Change at 18 months	2.71 (1.48)	0.067
Interaction time 9 mo X intervention	4.96 (1.98)	0.013
Interaction time 18 mo X intervention	2.11 (2.04)	0.301

*All models were adjusted for gender and age

Figure 1. Flowchart of individuals in each stage of the study.

Figure 2. Mean values of baseline data for dropouts and non-dropouts according to type of intervention.

References

1. Marks R, Allegrante JP, Lorig K. A review and synthesis of research evidence for self-efficacy-enhancing interventions for reducing chronic disability: implications for health education practice (part II). *Health Promot Pract* 2005;6:148-56.
2. Taylor LM, Spence JC, Raine K, Plotnikoff RC, Vallance JK, Sharma AM. Physical activity and health-related quality of life in individuals with prediabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90:15-21.
3. Tapp RJ, Dunstan DW, Phillips P, Tonkin A, Zimmet PZ, Shaw JE. Association between impaired glucose metabolism and quality of life: results from the Australian diabetes obesity and lifestyle study. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;74:154-61.
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
5. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
6. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
7. Florez H, Pan Q, Ackermann RT et al. Impact of lifestyle intervention and metformin on health-related quality of life: the diabetes prevention program randomized trial. *J Gen Intern Med* 2012;27:1594-601.
8. Ackermann RT, Edelstein SL, Narayan KM et al. Changes in health state utilities with changes in body mass in the Diabetes Prevention Program. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:2176-81.
9. Empana JP, Sykes DH, Luc G et al. Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2005;111:2299-305.
10. Capuron L, Su S, Miller AH et al. Depressive symptoms and metabolic syndrome: is inflammation the underlying link? *Biol Psychiatry* 2008;64:896-900.
11. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446-57.
12. Anderson CM, Hogarty GE, Reiss DJ. Family treatment of adult schizophrenic patients: a psycho-educational approach. *Schizophr Bull* 1980;6:490-505.
13. Allart-van DE, Hosman CM, Hoogduin CA, Schaap CP. Prevention of depression in subclinically depressed adults: follow-up effects on the 'Coping with Depression' course. *J Affect Disord* 2007;97:219-28.
14. Cuijpers P, Munoz RF, Clarke GN, Lewinsohn PM. Psychoeducational treatment and prevention of depression: the "Coping with Depression" course thirty years later. *Clin Psychol Rev* 2009;29:449-58.
15. Pibernik-Okanovic M, Begic D, Ajdukovic D, Andrijasevic N, Metelko Z. Psychoeducation versus treatment as usual in diabetic patients with subthreshold depression: preliminary results of a randomized controlled trial. *Trials* 2009;10:78.

16. Scott J, Colom F, Vieta E. A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:123-9.
17. Colom F, Vieta E, Tacchi MJ, Sanchez-Moreno J, Scott J. Identifying and improving non-adherence in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2005;7 Suppl 5:24-31.
18. Odenwald M, Semrau P. Reducing dropout among traumatized alcohol patients in detoxification treatment: a pilot intervention study. *Eur Addict Res* 2012;18:54-63.
19. Cezaretto A, Siqueira-Catania A, de Barros CR, Salvador EP, Ferreira SR. Benefits on quality of life concomitant to metabolic improvement in intervention program for prevention of diabetes mellitus. *Qual Life Res* 2012;21:105-13.
20. Gami AS, Witt BJ, Howard DE et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-14.
21. Ford ES, Schulze MB, Pischon T, Bergmann MM, Joost HG, Boeing H. Metabolic syndrome and risk of incident diabetes: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study. *Cardiovasc Diabetol* 2008;7:35.
22. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381-95.
23. Florindo AA, Guimaraes VV, Cesar CL, Barros MB, Alves MC, Goldbaum M. Epidemiology of leisure, transportation, occupational, and household physical activity: prevalence and associated factors. *J Phys Act Health* 2009;6:625-32.
24. Nutrition Coordinating Center (NCC) Nutrition data system for research-NDS-R. 2005. Minneapolis, University of Minnesota.
Ref Type: Computer Program
25. Cywinski J. *The essentials in pressure monitoring*. Boston, MD: Martinus Nijhoff., 1980.
26. Beck AT, Steer RA, and Garbin MG. Psychometric properties of the Beck depression inventory: twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 8, 77-100. 1988.
Ref Type: Journal (Full)
27. Ware JE, Jr., Gandek B, Kosinski M et al. The equivalence of SF-36 summary health scores estimated using standard and country-specific algorithms in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1167-70.
28. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
29. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2102-7.

30. Bauml J, Frobose T, Kraemer S, Rentrop M, Pitschel-Walz G. Psychoeducation: a basic psychotherapeutic intervention for patients with schizophrenia and their families. *Schizophr Bull* 2006;32 Suppl 1:S1-S9.
31. Considine RV, Caro JF. Leptin and the regulation of body weight. *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29:1255-72.
32. Smith DE, Heckemeyer CM, Kratt PP, Mason DA. Motivational interviewing to improve adherence to a behavioral weight-control program for older obese women with NIDDM. A pilot study. *Diabetes Care* 1997;20:52-4.
33. West DS, DiLillo V, Bursac Z, Gore SA, Greene PG. Motivational interviewing improves weight loss in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1081-7.
34. Ockene IS, Hayman LL, Pasternak RC, Schron E, Dunbar-Jacob J. Task force #4--adherence issues and behavior changes: achieving a long-term solution. 33rd Bethesda Conference. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:630-40.
35. Glasgow RE, Vogt TM, Boles SM. Evaluating the public health impact of health promotion interventions: the RE-AIM framework. *Am J Public Health* 1999;89:1322-7.
36. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2008;148:295-309.
37. Pan XR, Li GW, Hu YH et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
38. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J et al. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2008;31:805-7.
39. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003;289:2083-93.
40. Adami PE, Negro A, Lala N, Martelletti P. The role of physical activity in the prevention and treatment of chronic diseases. *Clin Ter* 2010;161:537-41.
41. Reimers CD, Knapp G, Reimers AK. Does physical activity increase life expectancy? A review of the literature. *J Aging Res* 2012;2012:243958.
42. Almeida-Pititto B, Hirai AT, Sartorelli DS, Harima HA, Gimeno SG, Ferreira SR. Predictive factors of non-deterioration of glucose tolerance following a 2-year behavioral intervention. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:52.

5.3. Artigo 3 – Aceito para Publicação em *Journal of Affective Disorders*

Date: Dec 11, 2014
To: "Sandra Roberta Gouvea Ferreira" sandrafv@usp.br,sandravivolo@gmail.com
From: Nisreen Mobayed n.o.mobayed@gmail.com
Subject: Your Submission

Ms. Ref. No.: JAD-D-14-01402R1

Title: Influence of depression on cardiometabolic responses to a lifestyle intervention in at-risk individuals
 Journal of Affective Disorders

Dear Prof. Sandra Roberta Gouvea Ferreira,

I am pleased to confirm that your paper "Influence of depression on cardiometabolic responses to a lifestyle intervention in at-risk individuals" has been accepted for publication in the Journal of Affective Disorders.

Comments from the Editor and Reviewers can be found below.

When your paper is published on ScienceDirect, you want to make sure it gets the attention it deserves. To help you get your message across, Elsevier has developed a new, free service called AudioSlides: brief, webcast-style presentations that are shown (publicly available) next to your published article. This format gives you the opportunity to explain your research in your own words and attract interest. You will receive an invitation email to create an AudioSlides presentation shortly. For more information and examples, please visit <http://www.elsevier.com/audioslides>.

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards,

Hagop Akiskal
 Editor-in-Chief
 Journal of Affective Disorders

Comments from the Editors and Reviewers:

Reviewed in the editorial office, no external reviewers. No need for any revision.

Congratulations!

**Influence of depression on cardiometabolic responses to a lifestyle
intervention in at-risk individuals**

**Adriana Cezaretto¹, Mohammadreza Pakseresht², Sangita Sharma², Fariba
Kolahdooz², Antonela Siqueira-Catania¹, Camila Risso de Barros¹, Sandra
Roberta Gouvea Ferreira¹**

¹ School of Public Health, Department of Nutrition, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

² University of Alberta, Department of Medicine, Edmonton, Canada

Correspondence

Sandra Roberta Gouvea Ferreira

Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo

Av. Dr. Arnaldo, 715 – São Paulo, SP, Brasil – CEP 01246-904

Tel. 55 11 3061-7870 Fax 55 11 3061-7926

e-mail: sandrafv@usp.br

Running title: Depression and response to intervention

Word count: 2 976 words

Abstract: 250 words

Tables: 3

Figures: 1

Summary

Background: Cardiometabolic diseases and depression are public health problems that are often related. The benefits of behavioral interventions on lifestyle are well documented. However, the influence of depression in these interventions is unclear. **Objective:** To evaluate whether depression affects the impact of a lifestyle intervention on cardiometabolic response in an at-risk sample. **Methods:** 129 individuals identified by the public health system to be at risk for cardiometabolic disease were allocated to 18-month interventions on diet and physical activity. Socio-demographic and clinical data were obtained. Depressive symptoms were assessed by the Beck Depression Inventory. Changes by at least 10% in each of 6 cardiometabolic risk factors were used to define responses to intervention. Logistic regression models were employed for each gender. **Results:** Approximately 42% of individuals had depressive symptoms. They had higher adiposity, cholesterol, and blood pressure levels and lower quality of life and physical activity levels than non-depressed individuals. In adjusted models, only women with depression at baseline had lower chance of improving plasma glucose (OR: 0.32) and lower chance of improving mean blood pressure (OR: 0.29) after the follow-up, compared with non-depressed women. **Limitations:** The small sample size may have diminished the power of the results and the instrument used to measure depression does not provide clinical diagnosis according to DSM criteria. **Conclusion:** Depression at baseline of lifestyle interventions predicted a lower chance of improving long-term cardiometabolic risk, particularly in women, suggesting that screening and management of depression as part of lifestyle interventions can potentially improve cardiometabolic risk profile.

Key words: depression, lifestyle intervention, obesity, cardiometabolic diseases

Introduction

Depression may affect quality of life (QoL) including social relationships, occupational productivity, and general well-being. Prospective studies have shown that even subclinical depression can impair health and interfere in daily living

activities (Lecrubier, 2000; Spitzer et al., 1994). The worldwide prevalence rates for depression ranges from 0.8% to 9.6%, affecting a greater proportion of women than men (Demyttenaere et al., 2004; Simon, 2000). By 2030, depression is expected to be the leading cause of disease burden worldwide (Chisholm, 2006). Disease severity is inversely proportional to QoL (Strine et al., 2009) and directly linked to disability. Even mild depression reduces QoL and productivity this highlighting the importance of depression management (Lecrubier, 2000; Spitzer et al., 1994).

A substantial number of depressed patients are not appropriately diagnosed and treated despite frequently accessing primary health care services (Kessler et al., 2005; McQuaid et al., 1999). Their risk of coronary heart disease is high (Whang et al., 2009) and mortality rates are 1.8-fold greater than in the general population (Chang et al., 2010).

As a result of economic and technological progress, a number of lifestyle modifications among general population have taken place. These changes have contributed to an increase in cardiometabolic disturbances. It is generally accepted that changes in dietary habits and physical activity can reduce the risk associated with cardiometabolic diseases (Alberti et al., 2007; Tuomilehto et al., 2001). Difficulties of adherence to a healthy lifestyle may be partially explained by the presence of psychological disorders, such as depression. Associations between depression and cardiometabolic diseases such as obesity (Simon et al., 2008), type 2 diabetes mellitus (T2DM) (Renn et al., 2011; Gois et al., 2012a; Gois et al., 2011) and others have been described. One in four individuals with T2DM has suffered from depression during their lifetime (Pouwer et al., 2006). Depressed individuals are 2.4 times more likely to develop metabolic syndrome than non-depressed individuals (Kahl et al., 2012). Coexistence of diseases increases morbidity, health care costs, and mortality (Bogner et al., 2007; Katon et al., 2009).

Inflammation could be the underlying mechanism involved with both depression and cardiometabolic diseases (Valkanova et al., 2013). Depression-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis increases cortisol

secretion and enhances cortisol concentration. This contributes to the development of a pro-inflammatory state increasing abdominal obesity and insulin resistance, which in turn increases the risk of cardiometabolic diseases.

A lifestyle intervention for the prevention of T2DM was shown to improve emotional and physical aspects of QoL (Cezaretto et al., 2012). In addition, depressive symptoms decreased during follow-up, and individuals with reduced depression scores had the most metabolic benefit. However, whether the presence of depression at baseline of intervention programs influences cardiometabolic profile is unclear. This study evaluated whether depression affects the impact of a lifestyle intervention on cardiometabolic profile in a sample of the Brazilian population.

Material and Methods

A total of 438 individuals aged 21 to 79 years, treated under the public health system of the São Paulo city, Brazil, between 2008 and 2010, were screened for T2DM using a locally developed questionnaire aiming to develop a prevention-based program. Those individuals who were found to be at risk were invited to a clinical examination and laboratory tests including a 75-gram oral glucose tolerance test. Those with prediabetes (fasting glycemia between 100 and 125 mg/dL or 2-hour glucose between 140 and 200 mg/dL) were invited to participate in the 18-month lifestyle intervention for diabetes prevention (www.fsp.usp.br/prevsm). Individuals with metabolic syndrome were considered for this study, since the presence of the condition has been associated with a 4.6-fold greater risk of T2DM (Ford et al., 2008; Gami et al., 2007). Individuals with a medical history of neurological or severe psychiatric disturbances, thyroid, liver, renal or infectious diseases were excluded. The Institutional Ethics Committee approved the study and written consent was obtained from all participants. This trial was registered (RBR #65N292) in the Brazilian registry center of the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (www.ensaiosclinicos.gov.br).

For this study, 230 individuals were eligible and 183 agreed to participate in one of the two types of 18-month interventions on lifestyle. Ninety seven subjects were allocated to the interdisciplinary intervention and 86 to the traditional intervention (de Barros et al., 2013). Among those who refused to participate, there was a predominance of men; however, non-participants did not differ from participants in terms of baseline socio-demographic, anthropometric, metabolic variables, or average depression scores. The reasons for refusals were related to distance and timing as the intervention occurred during business hours. Of the 183 individuals enrolled, 129 completed the intervention (**Figure.1**). Individuals who dropped out during the follow-up were younger than those who remained for the whole period (50.6 SD12.9 vs. 56.3 SD11.8 years, $P = 0.006$).

The methodology of the two intervention plans was previously described elsewhere (Cezaretto et al., 2012; Siqueira-Catania et al., 2013). Briefly, the traditional intervention consisted of quarterly medical visits with an endocrinologist, in which participants received usual written guidelines for changing diet and physical activity, advocated by the Brazilian public health system. In addition to medical visits, the Interdisciplinary intervention with the psychoeducational approach included an individual appointment with a nutritionist and 16 group sessions conducted by a multiprofessional team (endocrinologist, psychologist, nutritionist, and physical educator). The present analysis is based on a sample pooled from both the intervention groups. Results comparing clinical, behavioural, and psychological data between interventions have been described elsewhere (Cezaretto et al., 2012; Siqueira-Catania et al., 2013).

Standardized questionnaires were used for studying socio-economic and general health status. Physical activity level was evaluated by utilizing long version of the International Physical Activity Questionnaire (Craig et al., 2013). Dietary habits were assessed using three 24-hour recalls (two weekdays and one weekend day) and data was analyzed by using the Nutrition Data System for Research software (Nutrition Coordinating Center (NCC), 2005). Depression symptoms were assessed using the Beck Depression Inventory (BDI), of which depression scores ranged from between 0 and 63 (Beck et al., 1988) BDI scores greater than or equal

to 12 were interpreted as indicating the presence of depression. QoL was assessed by the Medical Outcome Study 36-Item Short-Form Health Survey (Ware et al., 1998). This questionnaire includes eight QoL domains (physical function, physical role, bodily pain, general health, vitality, social functioning, emotional role, and mental health). The scores obtained were combined to calculate the SF-36 physical and mental component summaries. These health scales are scored from 0 to 100, indicating worse to better QoL, respectively (Ware et al., 1998).

Biochemical tests (i.e. plasma glucose, lipid profile, and adiponectin, C - reactive protein – CRP, and TNF- α) in conjunction with clinical examinations were performed at the study baseline and after 18 months of follow-up. Height was measured using a fixed stadiometer and weight was taken with individuals wearing light clothes and no footwear on a Filizola digital scale. Waist circumference was measured at the midpoint between the bottom of the rib cage and above the top of the iliac crest during minimal respiration. Blood pressure (BP) was measured at rest in a sitting position, three times with a five minute interval, using an automatic blood pressure device (Omron HEM-712C, Omron Health Care, USA). The average of the last two measurements was used in the analysis. Mean arterial blood pressure was calculated by the formula: "Systolic BP + (2 * Diastolic BP) / 3".

Statistical analysis

Mean and standard deviation (SD) were reported for continuous variables including; depression scores, QoL, dietary intake, physical activity, and clinical data. Nutrient value per 1000 kcal was calculated for dietary fibre and saturated fatty acid intakes (Stampfer et al., 2000). Normality of distributions was verified with histograms and Kolmogorov-Smirnov test. Student *t*-test (or non-parametric test) and chi-squared test were used to compare continuous and categorical variables, respectively, between depressed and non-depressed individuals at baseline. Any statistically significant difference of variables between the two study stages (at baseline and after 18 months follow-up) were examined by the paired *t*-test (or non-parametric tests).

Multiple logistic regressions were used to analyze the association between depression at baseline (independent variable) and changes in metabolic syndrome components (waist circumference, blood pressure levels, plasma glucose, triglycerides, and HDL-cholesterol) after interventions. As an extra outcome, “general improvement in cardiometabolic profile” was defined as changes in at least three out of these five components: $\geq 5\%$ decrease in waist circumference and/or BMI, $\geq 10\%$ decrease in mean blood pressure, $\geq 10\%$ decrease in either fasting or post-load glycemia, $\geq 10\%$ decrease in triglycerides, and $\geq 10\%$ increase in HDL-cholesterol. Depression was categorized using BDI scores < 12 and ≥ 12 for absence and presence of depression, respectively. Forward stepwise multiple regression models were adjusted for age, sex, physical activity, and type of intervention, as well as for those variables selected based on univariate analyses (marital status, education, energy, fiber, and saturated fatty acid intake). Additionally, inflammatory markers such as mediators of cardiometabolic profile, CRP, adiponectin, and TNF- α were added into the models. The likelihood ratio test (LRT) was employed to compare the results of a logistic regression model with interaction term and a logistic regression model without interaction term. When the p value of LRT is less than 0.05, the LRT indicates that the baseline depression status impacts the intervention on cardiometabolic profiles.

For the analysis of baseline data, only individuals who completed the 18-months intervention were included. Considering the gender differences in depression experience and manifestations, the regression analyses were conducted for each gender independently.

Due to the possibility of false-positive results (type I errors) by conducting multiple pair wise significance tests on the study data, P -values were considered statistically significant at $\alpha < 0.01$ for two-sided tests. Statistical analysis was performed using Stata, version 11 software.

Results

At baseline, the sample ($n = 129$) predominantly consisting of women ($n=85$) with a mean age of 54.7 SD 12.3 years/ While approximately half of the participants had ≤ 8 years of schooling and 41.9% exhibited depression symptoms.

On the stratified analysis, according to the presence of depression at baseline (**Table 1**), depression was more frequent among women. Depressed individuals spent less time on physical activity, had slightly higher BMI ($p = 0.037$), and cholesterol values ($p = 0.014$) than non-depressed individuals. Both mental and physical components of QoL were worse in subjects with depression.

Post intervention energy and saturated fat intake were significantly lower than baseline (**Table 2**). These changes were accompanied by reduced body adiposity, blood pressure, and increased HDL-cholesterol concentrations. QoL and depression scores improved significantly after interventions. In a multiple linear model, post-load plasma glucose levels were higher (9 mg/dL) after intervention among women with depression than those without depression (data not shown).

On fully adjusted multiple regression analysis (**Table 3**), a general improvement in cardiometabolic profile was not associated with a presence of depression at baseline. However, in specific models developed for each of the cardiometabolic profile components, depressed women at baseline had a 68% lower chance of improving plasma glucose levels than non-depressed women. Reduced body adiposity levels ($\geq 5\%$ reduction in BMI and/or waist circumference) as an independent variable in this model, contributed significantly to an increase in the chance of improving glycemia (OR 3.71). In the blood pressure model, depressed women had a 71% lower chance of reducing mean blood pressure (by $\geq 10\%$) at 18 months, compared to non-depressed women. An indirect link between education and blood pressure improvement was observed only for men. No association was found between baseline depression status and other outcomes (improvement in body adiposity or serum levels of triglycerides and HDL-cholesterol) after 18 months of intervention. Inclusion of inflammatory markers into

the models did not influence the association between depression and improvement in cardiometabolic profile.

No differences in results were found after comparing models with or without the interaction variable (depression*interdisciplinary intervention). The LRT showed that the interdisciplinary intervention did not influence the association of depression with lack of glycemia improvement ($p = 0.12$) and blood pressure ($p = 0.13$) observed among the women.

Discussion

This study expands on previous research by investigating the influence of pre-existing depression symptoms on cardiometabolic response to a lifestyle intervention in at-risk Brazilians. We confirmed that women were more frequently depressed than men and depressed women may have a lower chance of improving blood pressure and glycemia during the intervention program than non-depressed women. Depression is known to facilitate both unhealthy habits and non-adherence to medical recommendations (Cassano, Fava, 2002). Depression also is an important risk factor for cardiovascular morbidity and mortality (Huffman et al., 2013). Our results reinforced the importance of depression screening and management, especially among women, when conducting lifestyle interventions for the prevention of cardiometabolic diseases.

Taking the entire sample and composite of outcomes together, a deleterious role of depression on the response to the lifestyle intervention was not suggested in our study. Only when stratifying by sex and considering isolated components of the metabolic syndrome, a deleterious effect of depression to lifestyle intervention has been suggested.

In accordance with our finding, it is commonly reported that women are more likely than men to be affected by depression (Demyttenaere et al., 2004; Simon, 2000; Moldin et al., 1993). Moreover, studies have shown that women with cardiovascular diseases are more likely to suffer from depression than men with the same condition (Möller-Leimkühler, 2010). Women with major depressive episode were shown to be twice as likely to have metabolic syndrome compared to

women without the condition, but not men without the condition (Kinder et al., 2004). Hormonal and psychological factors may explain this phenomenon (Rubinow et al., 1998; Wright et al., 2014). A severe form of premenstrual syndrome was linked to depressive symptoms. An association between estrogen and serotonin, a hormone responsible for mood regulation, was also described (Rubinow et al., 1998). Additionally, daily stress, such as commuting to work, child care and everyday chores may render women more prone to depression. Unhealthy lifestyles (increased energy and saturated fat intakes and physical inactivity) enhance the risk of obesity and comorbidities, which are more commonly found among depressed women (Wronka et al., 2013). However, one study reported that metabolic syndrome was associated with depression only in males (Gil et al., 2006). In spite of some contradictory results, depression *per se* may lead to an increase in cardiovascular risk. Our study further found that depressed women participated in lifestyle interventions also had a lower chance of improving on components of the metabolic syndrome (plasma glucose and blood pressure levels).

Association between depression and diabetes mellitus is well documented and a bidirectional association has been proposed (Pan et al., 2010). Depression seems to increase the risk for diabetes onset (Chen et al., 2013; Gois et al., 2012b) and the presence of depression may lead to a more severe diabetes status (Doyle et al., 2013). Along the same lines, in our study, the presence of depression decreased the chance of improving glycemic levels in women, even after adjusting for body adiposity, whose reduction was strongly associated with plasma glucose improvement. A recent study is in concordance with our investigation in that high hemoglobin A1C over time was predicted by the presence of depression (Musselman et al., 2014).

In our study, depression also had a deleterious impact on blood pressure response to the intervention, which is another major cardiovascular risk factor. Other authors had previously shown that depressed individuals have a higher risk for developing hypertension (Yan et al., 2003). The biological plausibility for this association may be depression-induced adrenergic hyperactivity resulting in blood

pressure elevation (Yeragani et al., 1995; Davidson et al., 2000). In agreement, a cohort study found that depression symptoms were predictive of hypertension after 5 years of follow-up (Davidson et al., 2000). Further meta-analysis reinforced that depression increases the risk of hypertension (Meng et al., 2012).

Another pathway that could explain associations of depression with components of the metabolic syndrome is a pro-inflammatory status. Several studies have identified subclinical inflammation as an intermediate pathway among depression, obesity, T2DM and hypertension (Valkanova et al., 2013). However, our results failed to support this hypothesis because inflammatory markers did not influence the association between depression and cardiometabolic responses in multiple regression models. Our findings are similar to some (Soderlund et al., 2011; McDade et al., 2013) but in disagreement with other studies (Valkanova et al., 2013; Huffman et al., 2013).

We also examined the association between depressive status and cardiometabolic outcomes. However, we were unable to demonstrate its association with general improvement in cardiometabolic profile. This lack of association was previously described in a Finnish cohort study in which no clear relationship between depression and metabolic syndrome was found (Herva et al., 2006). On the other hand, two meta-analyses indicated the existence of this association (Pan et al., 2010; Nabe et al., 2008).

The strength of the present study is its longitudinal nature, which allowed for assessment of the influence of depression on cardiometabolic risk over time. However, the study has a number of limitations. Owing to its longitudinal nature, it was hard to ensure compliance during 18 months of follow-up. While 71% is an acceptable completion rate considering the difficulties outlined, the small sample size may have diminished the power of the results in relation to men in the sex stratified analysis. The instrument used to measure depression does not provide clinical diagnosis according to CID 10 or DSM-IV criteria. Nevertheless, studies have demonstrated that even subclinical depression may decrease QoL and

increase morbidity and mortality, especially in individuals with other medical illnesses (Lecrubier, 2000; Spitzer et al., 1994).

In summary, depression at baseline of a lifestyle intervention may predict a lower chance of improving long-term cardiometabolic profile particularly among women. This points to the need raising the awareness of health professionals and public health policy makers' with regard to depressed individuals at high cardiometabolic risk. We suggest focusing on screening and management of depression as part of the intervention programs for lifestyle changes in at-risk individuals.

Acknowledgments

This study was supported by São Paulo Foundation for Research Support – FAPESP, Sao Paulo, Brazil, with a Doctorate Scholarship for Adriana Cezaretto (process number: 11/06376-7) and a grant to Research for Sandra RG Ferreira (process number: 07/55120-0).

Conflict of Interest Statement

The authors declare that there are no potential conflicts of interest.

Original Publication

This manuscript contains original unpublished work and is not being submitted for publication elsewhere at the same time.

Figure 1. Flowchart of individuals at each stage of the study.

Table 1. Baseline data of study participants, stratified according to presence of depression.

	Depressed n = 54	Non-depressed n = 75	P-value
Gender, n (%)			
Women (n=85)	45 (83.3)	40 (53.3)	<0.001
Men (n=44)	9 (16.7)	35 (46.7)	
Marital status, n(%)			
Single	12 (22.2)	8 (10.7)	0.201
Married	31 (57.4)	49 (65.3)	
Divorced or widowed	11 (20.4)	18 (24.0)	
Schooling, n (%)			
≤ 8 years	34 (63.0)	33 (44.0)	0.031
9 to 12 years	10 (18.5)	12 (16.0)	
>12 years	10 (18.5)	30 (40.0)	
Employment, n (%)			
Employee	16 (29.6)	34 (45.3)	0.071
Housework or retired or unemployed	38 (70.4)	41 (54.7)	
Life habits			
Energy (kcal), mean (SD)	1677 (722)	1923 (628)	0.043
Saturated fatty acids (g/1000 kcal), mean (SD)	19.5 (12.1)	21.6 (11.2)	0.312
Dietary fiber (g/1000 kcal), mean (SD)	9.2 (3.5)	9.4 (3.9)	0.808
Physical activity (hours/week), mean (SD)	0.27 (0.63)	0.84 (1.26)	0.004 [#]
Smoking, n(%)	6 (11.1)	5 (6.7)	0.525
Age (years), mean (SD)	54.5 (12.2)	57.4 (11.0)	0.153
Body mass index (kg/m ²), mean (SD)	31.3 (5.7)	29.6 (5.0)	0.037
Waist circumference (cm), mean (SD)	102.6 (13.9)	99.6 (12.4)	0.204
Systolic blood pressure (mmHg), mean (SD)	136.9 (23.0)	136.1 (18.3)	0.836
Diastolic blood pressure (mmHg), mean (SD)	85.0 (12.9)	80.9 (9.8)	0.045
Mean blood pressure (mmHg), mean (SD)	102.3 (14.9)	99.3 (10.7)	0.192
Fasting plasma glucose (mg/dL), mean (SD)	98.3 (12.7)	99.5 (10.9)	0.560
Post-load plasma glucose (mg/dL), mean (SD)	121.9 (29.2)	116.9 (27.7)	0.323
Triglycerides (mg/dL), mean (SD)	159.2 (67.0)	154.1 (66.3)	0.640 [#]
Cholesterol total (mg/dL), mean (SD)	214.3 (45.2)	195.3 (40.8)	0.014
LDL-cholesterol (mg/dL), mean (SD)	139.1 (43.4)	121.4 (36.3)	0.014
HDL-cholesterol (mg/dL), mean (SD)	42.2 (11.8)	42.7 (12.9)	0.820
Adiponectin (μg/mL), mean (SD)	16.3 (17.9)	14.6 (12.7)	0.890 [#]
C-reactive protein (mg/mL), mean (SD)	0.35 (0.26)	0.34 (0.24)	0.938 [#]
Tumor necrosis factor-α (pg/mL), mean (SD)	12.8 (7.4)	12.2 (5.5)	0.867 [#]
Quality of life, mean(SD)			
Physical component summary	45.8 (10.2)	51.5 (7.0)	<0.001
Mental component summary	39.7 (10.7)	49.0 (10.9)	<0.001

[#] Analysis using Mann Whitney test

Table 2. Dietary, clinical and psychological data at baseline and after interventions, expressed as mean (SD).

	Baseline	Post-intervention	P-value
Energy (kcal)	1811 (716)	1543 (540)	<0.001 [#]
Saturated fatty acids (g/1000 kcal)	20.6 (11.5)	17.3 (9.3)	<0.001 [#]
Dietary fiber (g/1000 kcal)	9.1 (4.1)	10.2 (4.3)	0.030
Physical activity (hours/week)	0.63 (1.12)	0.78 (1.35)	0.361 [#]
Body mass index (kg/m ²)	30.8 (5.8)	29.6 (5.5)	<0.001
Waist circumference (cm)	101.2 (12.8)	98.5 (12.4)	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	136.1 (19.1)	129.6 (17.4)	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	82.8 (10.9)	77.5 (8.9)	<0.001
Mean blood pressure (mmHg)	100.5 (11.9)	94.9 (10.1)	<0.001
Fasting plasma glucose (mg/dL)	99.3 (11.5)	97.2 (14.4)	0.108
Post-load glycemia (mg/dL)	118.3 (27.4)	117.5 (39.8)	0.343
Triglycerides (mg/dL)	150.9 (68.9)	148.5 (80.1)	0.067 [#]
Total cholesterol (mg/dL)	199.1 (42.3)	199.5 (43.0)	0.377
LDL-cholesterol (mg/dL)	126.0 (38.6)	121.4 (39.4)	0.032
HDL-cholesterol (mg/dL)	42.2 (11.7)	49.3 (14.4)	<0.001
Adiponectin (μg/mL)	14.7 (13.5)	18.9 (11.3)	<0.001 [#]
C-reactive protein (mg/mL)	0.32 (0.25)	0.04 (0.05)	0.001 [#]
Tumor necrosis factor-α (pg/mL)	12.5 (6.7)	10.4 (6.8)	<0.001 [#]
Physical component of QoL	48.7 (8.9)	52.6 (7.5)	<0.001
Mental component of QoL	44.4 (12.6)	50.6 (10.1)	<0.001
Depression score between 0 and 63	11.9 (9.9)	5.8 (6.3)	<0.001 [#]

[#] Pairwise analysis by Wilcoxon signed-rank test

Table 3. Logistic regression analyses for association between depression at baseline and intervention-induced improvement in cardiometabolic outcomes, adjusted for baseline variables [¶].

	Total		Women		Men	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
General improvement in cardiometabolic profile [†]						
Depression at baseline (BDI ≥ 12)	0.91	0.41;2.01	0.76	0.29;1.98	1.78	0.35;9.18
Adiponectin ($\mu\text{g/mL}$)	0.99	0.97;1.02	0.99	0.96;1.03	0.99	0.92;1.07
Interdisciplinary intervention	1.10	0.51;2.36	0.94	0.35;2.52	0.93	0.23;3.76
Plasma glucose improvement [#]						
Depression at baseline (BDI ≥ 12)	0.45	0.19;1.03	0.32	0.12;0.87	3.59	0.44;29.4
Adiponectin ($\mu\text{g/mL}$)	1.02	0.99;1.06	1.01	0.97;1.05	1.06	0.95;1.18
Interdisciplinary intervention	0.53	0.24;1.17	0.46	0.17;1.28	0.50	0.11;2.35
Outcome: Blood pressure improvement [§]						
Depression at baseline (BDI ≥ 12)	0.51	0.20;1.34	0.29	0.10;0.94	81.7	0.87;769.8
TNF- α (pg/mL)	0.98	0.92;1.04	0.98	0.92;1.06	0.91	0.66;1.27
Educated	0.75	0.44;1.28	0.91	0.45;1.85	0.21	0.04;0.96
Interdisciplinary intervention	5.07	2.01;12.7	8.05	2.32;27.9	2.57	0.22;29.8
Body adiposity (at least $\downarrow 10\%$)	4.01	1.33;12.1	4.17	0.91;19.0	0.89	0.06;13.1

[†] Improvement on at least 3 out of 5 measures of metabolic syndrome components (Body, Glycemia, Blood Pressure, Triglycerides and/or HDL-cholesterol)

[#] Improvement on at least 10% on fasting or post-load glycemia after follow-up

[§] Improvement on at least 10% on mean blood pressure

All models adjusted by age, physical activity and energy.

Reference

Alberti, K. G., Zimmet, P., Shaw, J., 2007. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet. Med.* 24, 451-463.

Beck, A. T., Steer, R. A., Garbin, M. G., 1988. Psychometric properties of the Beck depression inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin. Psychol. Rev.* 8, 77-100.

Bogner, H. R., Morales, K. H., Post, E. P., Bruce, M. L., 2007. Diabetes, depression, and death: a randomized controlled trial of a depression treatment program for older adults based in primary care (PROSPECT). *Diabetes Care.* 30, 3005-3010.

Cassano, P., Fava, M., 2002. Depression and public health: an overview. *J. Psychosom. Res.* 53, 849-57.

Cezaretto, A., Siqueira-Catania, A., de Barros, C. R., Salvador, E. P., Ferreira, S. R., 2012. Benefits on quality of life concomitant to metabolic improvement in intervention program for prevention of diabetes mellitus. *Qual. Life Res.* 21, 105-113.

Chang, C. K., Hayes, R. D., Broadbent, M., Fernandes, A. C., Lee, W., Hotopf, M., Stewart, R., 2010. All-cause mortality among people with serious mental illness (SMI),

substance use disorders, and depressive disorders in southeast London: a cohort study. *BMC Psychiatry*. 10, 1-7.

Chen, P. C., Chan, Y. T., Chen, H. F., Ko, M. C., Li, C. Y., 2013. Population-based cohort analyses of the bidirectional relationship between type 2 diabetes and depression. *Diabetes Care*. 36, 379-382.

Chisholm, D., 2006. Dollars, DALYs and decisions: economic aspects of the mental health system. World Health Organization Press, Geneva.

Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjoström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., Pratt, M., Ekelund, U., Yngve, A., Sallis, J. F., Oja, P., 2013. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 35, 1381-1395.

Davidson, K., Jonas, B. S., Dixon, K. E., Markovitz, J. H., 2000. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Arch. Intern. Med.* 160, 1495-1500.

de Barros, C. R., Cezaretto, A., Salvador, E. P., dos Santos, T. C., Siqueira-Catania, A., Ferreira, S. R., 2013. Implementation of a structured healthy lifestyle program to reduce cardiometabolic risk. *Arq Bras. Endocrinol. Metabol.* 57, 7-18.

Demyttenaere, K., Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, Angermeyer MC, Bernet, S., de Girolamo, G., Morosini, P., Polidori, G., Kikkawa, T., Ono, Y., Takeshima, T., Uda, H., Karam, E., Fayyad, J., Karam, A. N., Mneimneh, Z., Medina-Mora, M. E., Borges, G., Lara, C., de Graaf, R., Ormel, J., Gureje, O., Shen, Y., Huang, Y., Zhang, M., Alonso, J., Haro, J. M., Vilagut, G., Bromet, E. J. G. S., Webb, C., Kessler, R. C., Merikangas, K. R., Anthony, J. C., Von Korff, M. R., Wang, P. S., Brugha, T. S., Aguilar-Gaxiola, S., Lee, S., Heeringa, S., Pennell, B. E., Zaslavsky, A. M., Ustun, T. B., Chatterji, S., WHO World Mental Health Survey Consortium, 2004. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA*. 291, 2581-2590.

Doyle, T. A., de Groot, M., Harris, T., Schwartz, F., Strotmeyer, E. S., Johnson, K. C., Kanaya, A., 2013. Diabetes, depressive symptoms, and inflammation in older adults: results from the health, aging, and body composition study. *J. Psychosom. Res.* 75, 419-424.

Ford, E. S., Schulze, M. B., Pischon, T., Bergmann, M. M., Joost, H. G., Boeing, H., 2008. Metabolic syndrome and risk of incident diabetes: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study. *Cardiovasc. Diabetol.* 7, 1-20.

Gami, A. S., Witt, B. J., Howard, D. E., Erwin, P. J., Gami, L. A., Somers, V. K., Montori, V. M., 2007. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49, 403-414.

Gil, K., Radzillowicz, P., Zdojewski, T., Pakalska-Korcala, A., Chwojncki, K., Piwonski, J., Ignaszewska-Wyrzykowska, A., Zaluga, K., Mielczarek, M., Landowski, J., Wyrzykowski, B., 2006. Relationship between the prevalence of depressive symptoms and metabolic syndrome. Results of the SOPKARD project. *Kardiol. Pol.* 64, 464-469.

Gois, C., Akiskal, H., Akiskal, K., Figueira, M. L., 2012a. The relationship between temperament, diabetes and depression. *J. Affect. Disord.* 142, S67-S71.

Gois, C., Aksikal, H., Akiskal, K., Figueira, M. L., 2012b. Depressive temperament, distress, psychological adjustment and depressive symptoms in type 2 diabetes. *J. Affect. Disord.* 143, 1-4.

Gois, C., Barbosa, A., Ferro, A., Santos, A. L., Sousa, F., Akiskal, H., Askiskal, K., Figueira, M. L., 2011. The role of affective temperaments in metabolic control in patients with type 2 diabetes. *J. Affect. Disord.* 134, 52-58.

Herva, A., Räsänen, P., Miettunen, J., Timonen, M., Läksy, K., Veijola, J., Laitinen, J., Ruukonen, A., Joukamaa, M., 2006. Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Psychosom. Med.* 68, 213-216.

Huffman, J. C., Celano, C. M., Beach, S. R., Motiwala, S. R., Januzzi, J. L., 2013. Depression and cardiac diseases: epidemiology, mechanisms, and diagnosis. *Cardiovasc. Psychiatry Nuerol.* 2013, 1-14.

Kahl, K. G., Greggersen, W., Schweiger, U., Cordes, J., Balijepalli, C., Losch, C., Moebus, S., 2012. Prevalence of the metabolic syndrome in unipolar major depression. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 262, 313-320.

Katon, W., Russo, J., Lin, E. H., Heckbert, S. R., Ciechanowski, P., Ludman, E. J., Von Korff, M., 2009. Depression and diabetes: factors associated with major depression at five-year follow-up. *Psychosomatics.* 50, 570-579.

Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., Merikangas, K. R., Walters, E. E., 2005. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry.* 62, 617-627.

Kinder, L. S., Carnethon, M. R., Palaniappan, L. P., King, A. C., Fortmann, S. P., 2004. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. *Psychosom. Med.* 66, 316-322.

Lecrubier, Y., 2000. Depressive illness and disability. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 10, S439-S443.

McDade, T. W., Borja, J. B., Adair, L. S., Kuzawa, C., 2013. Depressive symptoms are not associated with inflammation in younger and older adults in the Philippines. *Evol. Med. Public Health.* 2013, 18-23.

McQuaid, J. R., Stein, M. B., Laffaye, C., McCahill, M. E., 1999. Depression in a primary care clinic: the prevalence and impact of an unrecognized disorder. *J. Affect. Disord.* 55, 1-10.

Meng, L., Chen, D., Yang, Y., Zheng, Y., Hui, R., 2012. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J. Hypertens.* 30, 842-851.

Moldin, S. O., Scheffner, W. A., Rice, J. P., Nelson, E., Kneesevich, M. A., Akiskal, H., 1993. Association between major depressive disorder and physical illness. *Psychol. Med.* 23, 755-761.

Möller-Leimkühler, A. M., 2010. Higher comorbidity of depression and cardiovascular disease in women: a biopsychosocial perspective. *World J. Biol. Psychiatry.* 11, 922-933.

Musselman, D. L., Ziemer, D. C., McNutt, M. D., Seay, J. S., Royster, E. B., Larsen, B., Barham, T., Brown, A. R., Vogel, O. L., Phillips, L. S., Harvey, P. D., 2014. Depression, deficits in functional capacity, and impaired glycemic control in urban African Americans with type 2 diabetes. *J. Psychiatry Res.* 52, 21-27.

Nabe, K., Nomura, K., Ikeda, H., Honjo, S., Wada, Y., Kinura, T., Aoyama, T., Hamamoto, Y., Koshiyama, H., 2008. Depression is a component of the metabolic syndrome. *Med. Hypotheses Res.* 4, 79-83.

Nutrition Coordinating Center (NCC), 2005. Nutrition data system for research-NDS-R. University of Minnesota, Minneapolis.

Pan, A., Lucas, M., Sun, Q., van Dam, R. M., Franco, O. H., Manson, J. E., Willett, W. C., Ascherio, A., Hu, F. B., 2010. Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Arch. Intern. Med.* 170, 1884-1891.

Pouwer, F., Beekman, A. T., Lubach, C., Snoek, F. J., 2006. Nurses' recognition and registration of depression, anxiety and diabetes-specific emotional problems in outpatients with diabetes mellitus. *Patient Educ. Couns.* 60, 235-240.

Renn, B. N., Feliciano, L., Segal, D. L., 2011. The bidirectional relationship of depression and diabetes: a systematic review. *Clin. Psychol. Rev.* 31, 1239-1246.

Rubinow, D. R., Schmidt, P. J., Roca, C. A., 1998. Hormone measures in reproductive endocrine-related mood disorders: diagnostic issues. *Psychopharmacol. Bull.* 34, 289-290.

Simon, G. E., 2000. Long-term prognosis of depression in primary care. *Bull. World. Health. Organ.* 78, 439-445.

Simon, G. E., Ludman, E. J., Linde, J. A., Operskalski, B. H., Ichikawa, L., Rohde, P., Finch, E. A., Jeffery, R. W., 2008. Association between obesity and depression in middle-aged women. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 30, 32-39.

Siqueira-Catania, A., Cezaretto, A., Barros, C. R., Salvador, E. P., Carvalho, T., Ferreira, S. R., 2013. Cardiometabolic risk reduction through lifestyle intervention programs in the Brazilian public health system. *Diabetol. Metab. Syndr.* 5, 21-27.

Soderlund, J., Olsson, S. K., Samuelsson, M., Walther-Jallow, L., Johansson, C., Erhardt, S., Landén, M., Engberg, G., 2011. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1 β in bipolar disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* 36, 114-118.

Spitzer, R. L., Williams, J. B., Kroenke, K., Linzer, M., deGruy, F. V. I., Hahn, S. R., Brody, D., Johnson, J. G., 1994. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *JAMA.* 272, 1749-1756.

Stampfer, M. J., Hu, F. B., Manson, J. E., Rimm, E. B., Willett, W. C., 2000. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N. Engl. J. Med.* 343, 16-22.

Strine, T. W., Kroenke, K., Dhingra, S., Balluz, L., Gonzalez, O., Berry, J. T., Mokdad, A. H., 2009. The associations between depression, health-related quality of life, social support, life satisfaction, and disability in community-dwelling US adults. *J. Nerv. Ment. Dis.* 197, 61-64.

Tuomilehto, J., Lindstrom, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hamalainen, H., Ilanne-Parikka, P., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Louheranta, A., Rastas, M., Salminen, V., Aunola, S., Cepaitis, Z., Moltchanov, V., Hakumaki, M., Mannelin, M., Martikkala, V., Sundvall, J., Uusitupa, M., Finnish Diabetes Prevention Study Group, 2001. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 344, 1343-1350.

Valkanova, V., Ebmeier, K. P., Allan, C. L., 2013. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Affect. Disord.* 150, 736-744.

Ware, J. E. J., Kosinski, M., Gandek, B., Aaronson, N. K., Apolone, G., Bech, P., Brazier, J., Bullinger, M., Kaasa, S., Leplege, A., Prieto, L., Sullivan, M., 1998. The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J. Clin. Epidemiol.* 51, 1159-1165.

Whang, W., Kubzansky, L. D., Kawachi, I., Rexrode, K. M., Kroenke, C. H., Glynn, R. J., Garan, H., Albert, C. M., 2009. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 53, 950-958.

Wright, L., Simpson, W., Van Leishout, R. J., Steiner, M., 2014. Depression and cardiovascular disease in women: is there a common immunological basis? A theoretical synthesis. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 8, 56-69.

Wronka, I., Suliga, E., Pawlińska-Chmara, R., 2013. Evaluation of lifestyle of underweight, normal weight and overweight young women. *Coll. Antropol.* 37, 359-365.

Yan, L. L., Liu, K., Matthews, K. A., Daviglus, M. L., Ferguson, T. F., Kiefe, C. I., 2003. Psychosocial factors and risk of hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA.* 290, 2138-2148.

Yeragani, V. K., Balon, R., Pohl, R., Ramesh, C., 1995. Depression and heart rate variability. *Biol. Psychiatry.* 38, 768-770.

5.4. Artigo 4 – Não submetido

Manutenção de benefícios psicossociais após intervenções no estilo de vida

Adriana Cezaretto, Bianca de Almeida-Pititto, Camila R Barros, Antonela Siqueira-Catania, Luciana D Folchetti, Sandra Roberta RG Ferreira

Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo, Brasil

Correspondência

Sandra Roberta G. Ferreira

Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo

Av. Dr. Arnaldo, 715 – São Paulo, SP, Brasil – CEP 01246-904

Tel. 55 11 3061-7870 Fax 55 11 3061-7926

e-mail: sandrafv@usp.br

Apoio Financeiro:

FAPESP forneceu recursos financeiros com bolsa de doutorado para a aluna (Adriana Cezaretto) e auxílio pesquisa para a pesquisadora principal (Sandra Roberta G. Ferreira)

Palavras chave: prevenção de diabetes, intervenção no estilo de vida, depressão, psicoeducação, manutenção de melhora.

Resumo

Introdução: Doenças cardiometabólica e depressão são reconhecidos problemas de saúde pública da atualidade. Intervenções para mudança de hábitos em condições ideais não são efetivas para manutenção do peso ao longo prazo. Mudar hábitos de vida, para prevenir e/ou tratar doenças crônicas, implica em significativas alterações de comportamento. Presença de depressão com outras doenças crônicas pode diminuir benefícios de intervenções no longo prazo.

Objetivo: Avaliar a manutenção de resposta a intervenções no estilo de vida quanto a variáveis clínicas, qualidade de vida e depressão, nove meses após a interrupção do programa.

Métodos: Entre 2008 e 2010, 183 indivíduos pré diabéticos assistidos em serviço público de saúde, foram alocados para 2 intervenções no estilo de vida (TRD: tradicional; INT: interdisciplinar) de 18 meses. Destes indivíduos que iniciaram o estudo, 129 completaram 18 meses de intervenção e 98 retornaram para reavaliação nove meses após sua interrupção (fase observacional) para reavaliação clínica e laboratorial e aplicação de questionários. ANOVA foi usada para comparar as respostas ao longo do tempo, dentro de cada intervenção e entre as intervenções, incluindo a fase observacional.

Resultados: Dos 98 participantes (44 da tradicional; 54 da interdisciplinar) 61 eram mulheres (62,2%), com média de idade de $56,2 \pm 11,7$ anos e de IMC de $30,1 \pm 5,4$ kg/m². Adiposidade reduziu significativamente após 18 meses na INT e se manteve abaixo do valor inicial após fase observacional.

Qualidade de vida e depressão mantiveram-se diminuindo na fase observacional com ambas as intervenções.

Conclusão: Intervenção interdisciplinar em hábitos de vida promoveu melhor qualidade de vida e menos depressão, bem como manutenção do peso dos participantes após nove meses da interrupção do programa. Treinamento adequado de profissionais, bem como organização dos serviços de saúde voltada para um trabalho interdisciplinar pode contribuir para adesão e melhora das condições de saúde biopsicossocial da população

Introdução

Grandes problemas de saúde pública da atualidade estão relacionados ao estilo de vida e à adiposidade corporal (1;2). Destacam-se as doenças cardiometabólicas e a depressão (3;4). Apesar de intervenções para mudança de hábitos em condições ideais terem se mostrado eficazes na prevenção de doenças crônicas, na vida real as estratégias para alterações nos hábitos alimentares e atividade física não são efetivas para manutenção de peso saudável (5). A perda dos benefícios metabólicos no longo prazo tem motivado pesquisadores a buscar outros efeitos das intervenções, bem como razões para a perda de resposta. Mudar hábitos de vida, para prevenir e/ou tratar doenças crônicas, implica em significativas alterações de comportamento que podem impactar negativamente em aspectos psicológicos e na qualidade de vida (QV) (6). Dessa forma, é desejável que programas de prevenção se atentem para além dos efeitos metabólicos. Nesse sentido, achados do Look AHEAD (7) foram importantes ao revelar que, em paralelo aos benefícios clínicos, os indivíduos submetidos a intervenções intensivas no estilo de vida tiveram também melhora de escores de QV. Transtornos depressivos têm sido aventados como possíveis contribuintes para perda de resposta a intervenções (6).

A depressão aparece entre as maiores preocupações em decorrência da sua alta prevalência no século XXI e das consequências à saúde. A OMS com base em dados de 21 países relatou prevalências de depressão maior de 15% e 11% em países de alta e média/baixa renda, respectivamente (8). Segundo o *World Mental Health Survey*, um em 20 adultos refere já ter tido pelo menos um episódio de depressão ao longo da vida (9). A depressão compromete a QV, diminui autocuidado e dificulta a adoção de hábitos saudáveis. A frequente associação com outras doenças como obesidade e diabetes mellitus torna a preocupação ainda maior, visto que potencializam o risco cardiovascular (10). Entre os mecanismos responsáveis por esta associação destaca-se a inflamação subclínica que desencadeia e retroalimenta estas doenças (11).

Frente a este cenário é importante que programas de prevenção considerem a presença de sintomas depressivos que podem comprometer a adesão e a resposta a intervenções no estilo de vida. O rastreamento e diagnóstico são possíveis de serem feitos na atenção primária com base em instrumentos de fácil aplicação por profissional da saúde mental. Da mesma forma, questionários de avaliação da QV têm sido propostos por agências internacionais para investigar o impacto de intervenções (12).

Há evidências de que muitos quadros de depressão poderiam ser atenuados ou resolvidos por meio de intervenções interdisciplinares no estilo de vida, ainda que não direcionadas para seu tratamento específico. Visando à promoção de saúde e prevenção de doenças na população brasileira, o Sistema Único de Saúde enfatiza a integralidade da atenção, agregando práticas de diferentes profissionais da saúde. Nem sempre isso ocorre de forma interdisciplinar, a qual pressupõe uma interação entre os saberes destes profissionais. A interdisciplinaridade se justifica por reconhecer que não há como melhorar uma condição física, desconsiderando aspectos psicossociais do indivíduo (13).

Para melhorar os resultados de intervenções, tem-se buscado atuar de forma interdisciplinar, considerando o indivíduo quanto aos seus aspectos biológico, psicológico e social. Resultados preliminares do nosso grupo revelam que uma intervenção interdisciplinar com psicoeducação melhorou a QV de indivíduos de risco cardiometabólico comparada a uma intervenção tradicional. Este resultado está concordante com outros estudos de prevenção (12;14). Porém se benefícios da abordagem interdisciplinar quanto a desfechos clínicos e psicossociais perduram após interrupção da intervenção, não foi investigado.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a manutenção de resposta a intervenções no estilo de vida quanto a variáveis clínicas, qualidade de vida e depressão, nove meses após a interrupção de um programa de 18 meses de seguimento.

Métodos

Trata-se de estudo longitudinal, comparativo de duas intervenções no estilo de vida (tradicional e interdisciplinar), com avaliações aos nove e 18 meses do programa, bem como nove meses após sua interrupção (fase observacional). Este foi aprovado pelo comitê de ética institucional e os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi protocolado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos sob o número #65N292 (www.ensaiosclinicos.gov.br)

• Participantes

Foram rastreados 438 indivíduos entre 2007 e 2008 por questionário de risco cardiometabólico e glicemia capilar sendo, posteriormente, agendados para teste oral de tolerância à glicose com 75 gramas, no Centro de Saúde da FSP-USP. Os critérios de inclusão foram idade entre 21 e 79 anos e presença de pré-diabetes (glicemia de jejum alterada e/ou tolerância à glicose diminuída) e os de exclusão história médica de transtorno neurológico ou psiquiátrico grave, doença renal, hepática e infecciosa. Do total de indivíduos rastreados, 230 preenchiam os critérios de elegibilidade e 183 aceitaram participar do estudo. Entre os não-participantes houve maior número de homens, porém participantes e não-participantes não diferiram quanto às demais variáveis demográficas e clínicas. Dos 183 indivíduos que iniciaram o estudo, 129 completaram 18 meses de intervenção e 98 retornaram para reavaliação nove meses após sua interrupção (Figura 1). Apenas os desistentes da intervenção tradicional, comparados aos não desistentes, eram mais jovens, mais obesos e deprimidos e com pior QV (15).

• Intervenções

Os participantes foram aleatoriamente alocados para uma de duas intervenções em hábitos dietéticos e atividade física. Descrição detalhada das intervenções fora previamente publicada (16;17). Resumidamente, a intervenção tradicional consistiu de atendimento médico trimestral com endocrinologista no qual os participantes eram reavaliados e era reforçada a adesão ao programa. Na intervenção interdisciplinar, além das consultas médicas, os indivíduos participavam de grupos psicoeducativos, sendo quatro encontros semanais no

primeiro mês, dois encontros quinzenais no segundo mês, sete encontros mensais até o nono mês, e três trimestrais até 18 meses. Contou com a atuação de psicóloga, médica, nutricionista e educador físico, sendo abordadas questões relacionadas à alimentação saudável, atividade física, manejo do estresse e relação do paciente com sua saúde, usando estratégias para enfrentamento de problemas relacionados às mudanças de hábitos. Os desfechos das intervenções foram redução de peso e melhora do quadro metabólico. Considerando os 129 participantes que finalizaram as intervenções, na interdisciplinar foram detectadas maiores reduções na massa gorda e pressão arterial, comparada à tradicional, mas não nas concentrações de glicose e lípidos, e escores de QV e depressão (15).

- **Protocolo**

No momento basal, após nove e 18 meses de intervenções e após nove meses da interrupção, foram obtidas medidas antropométricas, de pressão arterial e exames bioquímicos (glicemia e perfil lipídico). Peso (mínimo de roupas) e estatura (sem sapatos) foram usados para o cálculo do índice de massa corporal (IMC). A circunferência da cintura foi medida no ponto média entre a última costela e a crista ilíaca durante a expiração. Foram obtidas três medidas de pressão arterial, em aparelho automático (Omron HEM-712C, Omron Health Care, USA), após cinco minutos de repouso na posição sentada. Foram considerados os valores finais de pressão sistólica e diastólica a média das duas últimas medidas. A pressão arterial média foi calculada pela fórmula: $\text{PA Sistólica} + (2 * \text{PA Diastólica}) / 3$ (18)

A QV foi avaliada pelo *Short Form 36 Items* (SF-36) (19), composto por 36 questões abordando 8 domínios da QV: capacidade funcional, aspecto físico, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspecto social, aspecto emocional e saúde mental. Os escores variam de 0 a 100, de pior à melhor qualidade de vida. Os domínios formam duas medidas-resumo, componente físico e mental. O Inventário Beck de depressão foi usado no rastreamento de sintomas depressivos, considerando ponto de corte ≥ 12 para determinar a presença de depressão (20).

- **Análise estatística**

Os dados foram expressos em média e desvio padrão (dp) ou porcentagens. A normalidade das variáveis foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Teste t de Student (ou teste não paramétrico para variáveis sem distribuição normal) foi utilizado para comparar variáveis entre os tipos de intervenção. Teste do qui-quadrado foi usado para comparar frequências. Análise de variância para medidas repetidas foi usada para comparar as respostas ao longo do tempo, dentro de cada intervenção e entre as intervenções, incluindo a fase observacional. O teste de comparações múltiplas de Bonferroni foi empregado para localizar as diferenças significantes. Correlações foram testadas pelo coeficiente de Pearson.

A análise foi realizada com o auxílio do programa SPSS® versão 17.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago Illinois, USA). O nível de significância de “p” foi fixado em 5%.

Resultados

A média de idade dos participantes ao início do estudo (n = 183), daqueles que chegaram ao final dos 18 meses (n = 129) e da fase observacional (n = 98) não diferiu entre as intervenções (Tabela 1). Ao longo do estudo, invariavelmente houve um predomínio de mulheres. De acordo com o perfil dos participantes em cada momento das intervenções, maior proporção de obesos no basal da interdisciplinar se manteve em todos os momentos do estudo (Tabela 1). Considerando os desistentes aos 18 meses, observou-se maior proporção de obesos e deprimidos, e com pior QV quando comparados aos não desistentes da intervenção tradicional, o que não ocorreu na interdisciplinar.

Ao final da fase observacional, entre os 98 participantes (44 da tradicional; 54 da interdisciplinar) 61 eram mulheres (62,2%), com média de idade de $56,2 \pm 11,7$ anos e de IMC de $30,1 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$. Nenhuma diferença sócio-demográfica, clínica e psicológica foi encontrada entre participantes e não participantes da fase observacional.

A comparação dos participantes presentes nos quatro momentos do estudo está apresentada na tabela 2. O IMC e circunferência de cintura entre os grupos comportaram-se de maneira estatisticamente diferente, porém indivíduos da intervenção interdisciplinar, mas não da tradicional, se mantiveram com médias abaixo do valor do momento inicial (Tabela 2, Figura 2), porém tal diferença não foi estatisticamente significativa. As demais variáveis se apresentaram de maneira semelhante nas intervenções, com quedas na glicemia durante os 18 meses, e discreto aumento na fase observacional, além de aumentos significativos das concentrações de HDL-c (Tabela 2, Figura 2). Apenas na intervenção interdisciplinar observou-se redução significativa da pressão arterial ao final dos 18 meses ($103,9 \pm 13,4$ *versus* $93,8 \pm 10,4$ mmHg; $p < 0,001$), mantida na fase observacional ($103,9 \pm 13,4$ *versus* $98,3 \pm 9,6$ mmHg; $p = 0,005$) (Tabela 2).

Considerando medidas de QV, tanto o componente físico quanto o mental se elevaram ao longo do período das intervenções e mantiveram-se significativamente maiores inclusive na fase observacional (Figura 2). As médias dos escores de depressão reduziram de forma similar com ambas as intervenções (Figura 2). Foi detectada correlação inversa entre os escores de depressão e dos componentes físico ($r = -0,258$; $p = 0,013$) e mental ($r = -0,363$; $p < 0,001$) da QV. Estratificando-se indivíduos segundo a presença de depressão, na fase observacional, independente do tipo de intervenção ao qual foram submetidos, aqueles não deprimidos apresentaram maiores escores de QV quanto aos componentes físico ($53,5 \pm 6,6$ vs. $49,1 \pm 8,6$, $p = 0,007$) e mental ($52,6 \pm 9,9$ *versus* $46,8 \pm 12,3$; $p = 0,017$).

Discussão

Intervenções em hábitos de vida demandam sobrecarga emocional para modificar comportamentos que impõem restrições alimentares e prática rotineira de atividades físicas (6). Nosso estudo revela que uma intervenção interdisciplinar ou mesmo uma tradicional é capaz de melhorar aspectos metabólicos e psicológicos de indivíduos assistidos por sistema público de saúde de países em desenvolvimento. Ainda, observamos que benefícios sobre quadros depressivos e

a QV perduram por mais tempo, após a interrupção do acompanhamento. Apesar da perda parcial de resposta à intervenção ao final dos 18 meses, a manutenção de certos parâmetros na fase observacional em valores inferiores aos basais apontam vantagens da abordagem interdisciplinar. Interdisciplinaridade inserida na integralidade da assistência à saúde pode contribuir para o sucesso de intervenções para prevenção de doenças. Para melhora de uma condição física deve-se considerar a condição mental do indivíduo que recebe os cuidados. Mecanismos fisiopatológicos desencadeados por transtornos psíquicos tais como um estado pró-inflamatório subclínico, estão presentes na gênese de doenças crônicas. Assim, é possível que os efeitos mais persistentes sobre a depressão e QV contribuam para atenuar, em última análise, o risco cardiometabólico.

A redução da adiposidade corporal é meta constante em intervenções desta natureza, nas quais este benefício se atenua ao longo do tempo (21). No nosso estudo, uma queda maior ocorreu aos nove meses, estabilizando-se a seguir. À semelhança de ensaios clínicos baseados em mudança no estilo de vida, pode-se considerar que a redução da adiposidade foi discreta em ambas as intervenções (22; 23). Uma comparação direta entre os tipos de intervenção fica um tanto prejudicada considerando que houve maior número de desistentes obesos na tradicional ao longo da intervenção (15). De qualquer forma, nossos achados sugerem que apenas na intervenção interdisciplinar a pequena redução do IMC persiste mesmo após a interrupção do programa. Este fato pode ser relevante uma vez que estudo recente sobre flutuação no peso corporal encontrou que a manutenção da perda de peso ao longo de dois anos foi preditiva de menor risco cardiometabólico, enquanto que a perda cíclica associou-se à incidência de DM (21). Em nosso estudo, a intervenção interdisciplinar, além de reter indivíduos mais obesos, também foi mais eficiente em manter aqueles de maior risco psicossocial, proporcionando melhora significativa na QV e na depressão ao longo do estudo (15; 24). Sob a perspectiva psicossocial, a intervenção tradicional também foi benéfica em reduzir depressão ao longo do tempo, apesar de não reter aqueles com maior escore de depressão e pior qualidade de vida na intervenção.

É conhecido que depressão e QV interferem nos cuidados com a saúde e no risco cardiometabólico (25; 26). Sendo assim, pressupomos que uma intervenção interdisciplinar com abordagem psicoeducativa poderia ser mais eficaz em reter estes indivíduos com pior perfil biopsicossocial e manter seus efeitos benéficos, que se traduziriam menor risco cardiometabólico no longo prazo. Nossos achados mostram discreta melhora da glicemia, particularmente aos 9 meses da intervenção interdisciplinar, momento mais intensivo do programa. Porém, os níveis glicêmicos aumentaram discretamente até o final e durante fase observacional, retornando aos valores basais. Se considerarmos que a deterioração da glicemia é progressiva na história natural do DM, seria razoável especular que algum atraso nesta evolução poderia ter ocorrido. Porém, o presente estudo não se propôs a avaliar incidência desta doença. Estudos delineados para este fim, que reduziram a incidência de DM com mudanças no estilo de vida, obtiveram semelhante resposta em termos de perfil metabólico durante as intervenções (27; 28). No estudo *Diabetes Prevention Study* não houve redução significativa na glicemia após três anos de seguimento, quando comparado ao grupo controle (27). No *Diabetes Prevention Program*, a intervenção intensiva não diminuiu a glicemia dos participantes ao longo dos 4 anos (28). Os autores apontam vantagem mesmo àqueles que se tornaram diabéticos durante a intervenção por terem tido hábitos mais saudáveis, além de diagnóstico e tratamento mais precoces.

Estudos longitudinais revelam que depressão se associa a ganho de peso e obesidade (29; 30) e, em parte, esta associação decorre de hábitos não saudáveis praticados por indivíduos deprimidos. Portadores de obesidade e de DM, por sua vez, apresentam pior QV (31). Dessa forma, é esperado que a depressão esteja inversamente associada à QV (32). Em nosso estudo, ao mesmo tempo em que houve redução dos escores de depressão, houve elevação dos escores de QV, nos componentes físico e mental. É possível que este quadro possa ter favorecido hábitos mais saudáveis que protegeram contra maiores aumentos na adiposidade ao longo do tempo. Estudos de intervenções com focos na redução do risco cardiometabólico e da depressão mostraram-se eficazes para controle de ambas

as condições (33). Metanálise com o objetivo de investigar o custo efetividade de tais intervenções encontrou menores gastos e mais dias livres de depressão comparadas a grupos controle (34).

Interessantemente, a intervenção tradicional, conduzida exclusivamente pelo médico, também induziu melhora em variáveis metabólicas e na depressão. Convém ressaltar que os desistentes desta intervenção apresentavam pior perfil de saúde, fato que pode enviesar a comparação dos efeitos das intervenções. De qualquer forma, é importante assinalar que uma intervenção tradicional pode ser efetiva para induzir mudanças em indivíduos com perfil de risco menos desfavorável, quando atendidos por profissional usando abordagem interdisciplinar em seus atendimentos e orientações. Neste caso, a atenção foi diferenciada por se tratar de especialista em endocrinologia e educação em diabetes. É possível, que no sistema de saúde pública, consultas médicas ou com outros profissionais com o olhar mais integrado à saúde sejam estratégia promissora na redução de risco cardiometabólico.

É consenso que apenas fornecer informação de qualidade não muda comportamento e nem garante que modificação de hábitos seja efetiva, o que reflete a complexidade do processo de educação. Neste sentido, nosso programa de intervenção no estilo de vida utilizou estratégias educativas adaptadas às condições do público alvo e recursos disponíveis. Para tanto, buscou-se abordar também os aspectos psicossociais e considerar que são inerentes ao indivíduo uma história de vida, pensamentos, sentimentos e vontades próprias, o que é essencial para auxiliá-lo no alcance de efetivas mudanças para melhoria de sua saúde psicológica e física. Assim, sugere-se que equipe interdisciplinar com apoio de profissional de saúde mental possa reverter em maiores benefícios à saúde e redução de risco cardiometabólico

Nosso estudo tem limitações. O tamanho da amostra sofreu reduções consideráveis ao longo do tempo. No entanto, por se tratar de intervenção na vida real considera-se razoável a adesão (cerca de 71%) durante os 18 meses das intervenções, sendo que 76% destes retornaram para avaliação aos 27 meses. As características diversas dos desistentes da tradicional comprometem a

comparabilidade das intervenções. Indivíduos com pior perfil de saúde se mantiveram assíduos ao tratamento interdisciplinar, ainda que não obtida uma melhora clínica.

Em conclusão, após a interrupção do programa, as intervenções em hábitos de vida – especialmente aquela com abordagem interdisciplinar – foram capazes de manter melhor qualidade de vida e menos depressão, bem como manutenção do peso dos participantes. Este achado sugere que treinamento adequado de profissionais, bem como organização dos serviços de saúde voltada para um trabalho interdisciplinar pode contribuir para adesão e melhora das condições de saúde biopsicossocial da população.

Agradecimentos

À FAPESP pelo financiamento da pesquisa com bolsa de doutorado à pós-graduanda Adriana Cezaretto e auxílio pesquisa à Profa. Dra. Sandra RG Ferreira

Declaração de Conflito de Interesses

Todos os autores declaram que não há conflitos de interesses

Referências

1. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444: 875–880.
2. Organization for Economic Cooperation and Development Health Data 2010. Statistics and Indicators. Available from URL: http://www.oecd.org/document/11/0,3343,en_21571361_44315115_45549771_1_1_1_1,00.html. Accessed 21 October 2010.
2. The Look AHEAD Research Group. Reduction in weight and cardiovascular disease (CVD) risk factors in subjects with type 2 diabetes (T2DM): one-year results of Look AHEAD. *Diab Care*. 2007; 30:1374–1383
3. Huffman JC, Celano CM, Beach SR, Motiwala SR, Januzzi JL. Depression and cardiac diseases: epidemiology, mechanisms, and diagnosis. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2013; 2013: 1-14. doi: 10.1155/2013/695925
4. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B: Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007, 370:851-858
5. Anderson JW, et al. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr* 2001;74(5):579–84
6. National Task Force on the Prevention and treatment of Obesity. Dieting and the development of eating disorders in overweight and obese adults. *Arch Intern Med*. 2000 Sep 25;160(17):2581-9.

7. Williamson DA, Rejeski J, Lang W, Van Dorsten B, Fabricatore AN, Toledo K. Impact of a weight management program on health-related quality of life in overweight adults with type 2 diabetes. *Look AHEAD Research Group Arch Intern Med.* 2009 Jan 26; 169 (2) :163-71.doi: 10.1001/archinternmed.2008.544.
8. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, *et al.* Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011 Jul 26;9:90. doi: 10.1186/1741-7015-9-90.
9. The World Health Report 2001 - Mental Health: New Understanding, New Hope: Burden of Mental and Behavioral Disorders. 2001 [http://www.who.int/whr/2001/chapter1/en/index.html], Accessed March 15th, 2014
10. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J.* 2014 Jun 1;35 (21): 1365-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehu462. Epub 2013 Nov 25.
11. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord* 2013;150:736-44.
12. Ackermann RT, Edelstein SL, Narayan KM, *et al.*; Diabetes Prevention Program Research Group. Changes in health state utilities with changes in body mass in the Diabetes Prevention Program. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17: 2176–2181
13. Mattos R. Os sentidos da integralidade: algumas reflexões acerca de valores que merecem ser defendidos. In: Pinheiro R. & Mattos R. (Orgs.) *Os Sentidos da Integralidade na Atenção e no Cuidado em Saúde.* 4.ed. Rio de Janeiro: Cepesc/IMS/Uerj/Abrasco, 2005a.
14. Rubin RR, Wadden TA, Bahnson JL, Blackburn GL, Brancati FL, Bray GA *et al.* Look AHEAD Research Group. Impact of intensive lifestyle intervention on depression and health-related quality of life in type 2 diabetes: the Look AHEAD Trial. *Diabetes Care.* 2014 Jun;37(6):1544-53. doi: 10.2337/dc13-1928.
15. Cezaretto A, Barros CR, Curti ML, Ferreira SRG. Depression management may favor healthier lifestyle in individuals at high cardiometabolic risk. Referente ao 3rd International Congress on Abdominal Obesity – Quebec City – Canadá, 2012.
16. Cezaretto A, Siqueira-Catania A, de Barros CR, Salvador EP, Ferreira SR. Benefits on quality of life concomitant to metabolic improvement in intervention program for prevention of diabetes mellitus. *Qual Life Res.* 2012;21:105-13.
17. Barros CR, Cezaretto A, Salvador EP, dos Santos TC, Siqueira-Catania A, Ferreira SR. [Implementation of a structured healthy lifestyle program to reduce cardiometabolic risk]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013;57:7-18.
18. Cywinski J. *The Essentials in Pressure Monitoring.* Boston: Martinus Nijhoff; 1980.
19. Ciconelli RM. Tradução para o português e validação do Questionário Genérico de Qualidade de Vida “Medical outcomes study 36-item short-form health survey (SF- 36)”. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo;1997.
20. Cunha JA. Manual da versão em português das escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo. 2001;171p.
21. Delahanty LM, Pan Q, Jablonski KA, Aroda VR, Watson KE, Bray GA, *et al.* Diabetes Prevention Program Research Group Effects of weight loss, weight cycling, and weight loss maintenance on diabetes incidence and change in cardiometabolic traits

in the diabetes prevention program. *Diabetes Care*. 2014 Oct;37(10):2738-45. doi: 10.2337/dc14-0018. Epub 2014 Jul 14.

22. Almeida-Pititto B, Hirai AT, Sartorelli DS, Harima HA, Gimeno SG, Ferreira SR. Predictive factors of non-deterioration of glucose tolerance following a 2-year behavioral intervention. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:52.

23. Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi S, *et al.* Finnish Diabetes Prevention Study Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomized Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) *Diabetologia*. 2013 Feb;56(2):284-93. doi: 10.1007/s00125-012-2752-5. Epub 2012 Oct 24.

24. Siqueira-Catania A, Cezaretto A, Barros CR, Salvador EP, Carvalho T, Ferreira SR. Cardiometabolic risk reduction through lifestyle intervention programs in the Brazilian public health system. *Diabetol Metab Syndr* 18-4-2013;5:21.

25. Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, Wilson DH. Diabetes, depression, and quality of life: a population study. *Diabetes Care* 2004;27:1066–1070

26. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, *et al.* Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients With Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Mar 25;129(12):1350-69. doi: 10.1161/CIR.0000000000000019. Epub 2014 Feb 24. Review.

27. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, *et al* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Méd*. 2001;344:1343–50.

28. Knowler WC, Barrett-Conner E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, *et al.* Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393–403.

29. Murphy JM, Horton NJ, Burke Jr JD, Monson RR, Laird NM, Lesage A *et al.* Obesity and weight gain in relation to depression: findings from the Stirling County Study. *Int J Obes* 2009; 33(3):335-41.

30. Pine DS, Goldstein RB, Wolk S, Weissman MM. The association between childhood depression and adulthood body mass index. *Pediatrics* 2001; 107: 1049–1056.

31. Väättäin S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Saramies J, Uusitalo H, Tuomilehto J, Martikainen J. Quality of life along the diabetes continuum: a cross-sectional view of health-related quality of life and general health status in middle-aged and older Finns. *Qual Life Res*. 2014 Sep;23(7):1935-44. doi: 10.1007/s11136-014-0638-3. Epub 2014 Feb 8.

32. Baumeister H, Hutter N, Bengel J, Härter M: Quality of life in somatically ill persons with comorbid mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2011, 80:275–286

33. Tully PJ, Baumeister H¹. Collaborative care for the treatment of comorbid depression and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev*. 2014 Oct 28;3(1):127. doi: 10.1186/2046-4053-3-127

34. Katon W, Russo J, Lin EH, Schmittdiel J, Ciechanowski P, Ludman E, *et al.* Cost-effectiveness of a multicondition collaborative care intervention: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 May;69(5):506-14. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1548.

Tabela 1. Características dos participantes presentes em cada momento do estudo segundo tipo de intervenção.

	Basal		18 meses		Fase observacional	
	Tradicional n = 86	Interdisciplinar n = 97	Tradicional n = 59	Interdisciplinar n = 70	Tradicional n = 44	Interdisciplinar n = 54
Idade (anos)	53,6 (13,5)	55,7 (11,1)	55,5 (12,4)	56,9 (11,3)	56,3 (12,4)	55,8 (11,0)
Mulheres % (n)	65,1 (56)	67,0 (65)	61,3 (38)	70,4 (50)	63,0 (29)	63,6 (35)
≤ 9 anos de estudo % (n)	53,0 (44)	51,5 (50)	50,0 (31)	47,9 (34)	45,7 (21)	47,3 (26)
Obesidade % (n)	39,5 (34)	57,7 (56)*	27,1 (16)	55,7 (39)*	26,1 (12)	54,4 (31)*
Depressão [§] % (n)	45,8 (38)	46,2 (43)	11,9 (7)	18,6 (13)	11,9 (5)	20,8 (11)
Qualidade de vida						
– Componente físico	49,1 (9,1)	48,2 (8,8)	52,6 (7,3)	52,5 (7,8)	51,9 (7,0)	52,2 (7,9)
– Componente mental	44,7 (12,9)	44,2 (12,3)	52,2 (9,0)	49,4 (10,9)	50,8 (11,3)	50,7 (10,9)
Pressão arterial média (mmHg)	99 (11)	102 (12)*	98 (8)	93 (10)*	97 (11)	98 (9)
Glicemia de jejum (mg/dL)	99 (11)	99 (12)	94 (11)	99 (15)*	101 (18)	101 (14)
Colesterol total (mg/dL)	196 (45)	201 (39)	203 (46)	195 (39)	213 (48)	212 (45)
HDL-colesterol (mg/dL)	42 (11)	42 (11)	48 (14)	50 (14)	47 (13)	49 (17)
Triglicérides (mg/dL)	150 (71)	151 (66)	151 (84)	145 (76)	154 (88)	151 (78)

Valores expressos em média (dp) ou frequências (n)

* p < interdisciplinar *versus* tradicional

Tabela 2. Comparação de características psicológicas e clínico-laboratoriais entre os 4 momentos do programa segundo tipo de intervenção.

	Tradicional					Interdisciplinar					P [#]
	Basal	9 meses	18 meses	27 meses	P	Basal	9 meses	18 meses	27 meses	P	
IMC (kg/m ²)	28,4 (4,9)	27,7 (5,1)*	27,7 (5,1)*	28,0 (5,2)	0,070	31,5 (5,3)	30,5 (5,3)*	30,7 (5,4)*	30,4 (6,8)	0,001	0,009
Cintura (cm)	95,8 (11,6)	93,7 (11,5)*	93,9 (11,6)*	95,1 (11,9)	<0,001	105,1 (12,4)	100,7 (10,5)*	101,8 (11,6)*	103,5 (11,8) [£]	<0,001	0,001
PA média (mmHg)	99 (10)	100 (10)	98 (8)	97 (11)	0,225	104 (13)	96 (10)*	94 (10)*	98 (10) [£]	<0,001	0,809
Glicose (mg/dL)	101 (12)	97 (13)	93 (12)*	101 (19) [£]	0,007	98 (11)	94 (13)*	98 (13)	101 (15)	0,003	0,972
Colesterol total (mg/dL)	202 (43)	197 (43)	202 (45)	214 (49)	0,050	202 (40,3)	199 (41)	196 (43)	211 (45)	0,055	0,820
HDL-colesterol (mg/dL)	42 (13)	46 (13)	49 (14)*	47 (14)	0,006	44 (13)	47 (14)	51 (15)*	49 (17)*	<0,001	0,589
Triglicérides (mg/dL)	151 (66)	149 (62)	141(69)	155 (90)	0,476	154 (62)	140 (48)	150 (84)	151 (79)	0,436	0,996
Qualidade de vida											
– Componente físico	49,3 (9,2)	49,5 (7,6)	52,6 (6,6)*	51,7 (7,2)	0,011	48,6 (8,1)	51,1 (8,4)	53,5 (7,2)*	52,3 (7,9)*	<0,001	0,645
– Componente mental	47,0 (11,6)	51,0 (11,2)	52,3 (8,8)*	50,6 (11,5)	0,014	43,5 (11,4)	50,9 (10,2)*	50,3 (10,0)*	50,7 (11,1)*	<0,001	0,444
Depressão	8,9 (7,4)	5,1 (4,9)*	4,8 (4,1)*	5,4 (5,0)*	<0,001	11,7 (9,5)	7,9 (7,9)*	6,8 (7,7)*	6,0 (6,9)*	<0,001	0,094

* p < 0,05 vs basal £ p < 0,05 vs 18 meses

comparação entre intervenções

Figura 1. Fluxograma dos participantes em cada momento do estudo.

Figura 2. Mudanças na qualidade de vida (QV), depressão e variáveis clínicas ao longo do estudo segundo tipo de intervenção.

*P < 0,05 vs. basal em cada intervenção

6. COMENTÁRIOS FINAIS

Intervenções no estilo de vida para prevenção e ou manejo do DM2 promoveram redução de sintomas de depressão. Nossa revisão sistemática e metanálise encontrou que tal resultado independe da duração da intervenção, sendo os maiores efeitos observados naquelas com maior frequência de acompanhamento e atendimentos individualizados.

O programa de intervenção interdisciplinar no estilo de vida foi efetivo no controle e na manutenção do peso e da pressão arterial, além de reduzir depressão e melhorar a qualidade de vida. A melhora dos hábitos alimentares e da atividade física neste subgrupo deve ter sido essencial para a perda de peso e a consequente melhora metabólica. Acreditamos que a abordagem psicoeducativa em grupo tenha encorajado a adoção de hábitos mais saudáveis, uma vez que durante as sessões em grupo os participantes tinham a oportunidade de compartilhar os problemas e as estratégias encontradas para solucioná-los facilitando as mudanças comportamentais em longo prazo.

A presença de depressão no início do estudo aumentou o risco de não melhora da pressão arterial e da glicemia, particularmente nas mulheres, ao final das intervenções. É amplamente reconhecido na literatura maior frequência de depressão em mulheres saudáveis e com doença cardiovascular. Maior atenção ao diagnóstico e manejo da depressão deve ser dada a este subgrupo de risco e, tanto profissionais da saúde quanto gestores de políticas públicas, devem se conscientizar sobre os efeitos da depressão no risco cardiometabólico.

Apesar da possibilidade de intervenções para mudanças de hábitos interferirem em aspectos psicológicos devido às restrições comportamentais, em nosso estudo, contrariamente, aquelas foram capazes de melhorar tanto os sintomas depressivos como a qualidade de vida. Tais efeitos foram similares em ambas intervenções e foram mantidos após a interrupção das mesmas.

A despeito da melhora em parâmetros clínicos e psicológicos dos participantes da intervenção tradicional, questiona-se a efetividade da mesma na medida em que tal intervenção não reteve aqueles indivíduos de pior perfil de saúde, ou seja, os mais

deprimidos e obesos e com pior qualidade de vida desistiram deste subgrupo. No entanto, considerando indivíduos com melhor perfil de saúde, sugerimos que atendimento médico com profissional que, para além do conhecimento em prevenção de doenças, tenha um olhar integrado do indivíduo, possa ser eficiente em reduzir o risco de doenças e promover melhor saúde.

A intervenção interdisciplinar, ainda que com maior percentual de participantes obesos, alcançou maior diminuição da adiposidade ao longo do tempo e manteve inclusive aqueles indivíduos sem melhora também em acompanhamento, sugerindo que a inclusão de psicólogo na equipe interdisciplinar, com foco em grupos psicoeducativos, pode ter facilitado a manutenção do peso assim como a melhora dos hábitos de vida. Na Psicologia, o estudo dos grupos é um dos seus temas fundamentais. Desta maneira, o psicólogo é capacitado para coordenar intervenções grupais tendo maior flexibilidade na percepção da dinâmica grupal, atuando enquanto facilitador no processo das trocas de experiências entre os integrantes, assim como auxiliando no entendimento dos conteúdos abordados pela equipe durante os encontros.

Converter em prática nos serviços de atenção primária as evidências derivadas de pesquisas com intervenções no estilo de vida torna-se um particular desafio em países em desenvolvimento. No entanto, nossa intervenção mostrou-se adequada e de fácil implementação em serviços de saúde do SUS, uma vez que contou com profissionais geralmente presentes nestes serviços. Os profissionais e pesquisadores deste estudo desenvolveram um trabalho em equipe, com abordagem interdisciplinar, desde o desenvolvimento à implantação da intervenção. Discussões sobre a saúde de cada participante e os desfechos ocorriam após as sessões em grupos. Cada profissional apreendia o contexto geral da saúde e dificuldades do participante.

Deve-se reforçar a necessidade de treinamento e de profissionais com perfil para o trabalho em equipe interdisciplinar. Além disso, a organização dos serviços de saúde deve ser estruturada e direcionada ao atendimento interdisciplinar visando integralmente à saúde dos indivíduos. Compreender e apreender sobre a importância de se compartilhar saberes entre diferentes áreas do conhecimento, assim como considerar o saber do paciente como

parte da ação é evento chave para se atingir eficiência no tratamento. Consequentemente essas ações poderão reverter em melhor adesão a programas de prevenção e promoção de saúde.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aan Het Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ* 2009;180:305-13. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.080697>
- Ackermann RT, Edelstein SL, Venkat NKM, Zhang P, Engelgau MM, Herman WH, *et al.* Changes in health state utilities with changes in body mass in the Diabetes Prevention Program. *Obesity*. 2009; 17(12):2176-81.
- ADA – American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-97.
- Aguiar CCT, Fernandes-Vieira APG, Carvalho AF, Montenegro-Junior RM. Instrumentos de Avaliação de Qualidade de vida Relacionada à Saúde no Diabetes Melito. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52(6):931-9.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med*. 2007; 24:451-63.
- Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Clinical review: the pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:2692-2701.
- Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24:1069–78.
- Andrade LH, Wang YP, Andreoni S, Silveira CM, Alexandrino-Silva C, Siu ER, Nishimura R, Anthony JC, Gattaz WF, Kessler RC, Viana MC. Mental disorders in megacities: findings from the São Paulo megacity mental health survey, Brazil. *PLoS One*. 2012;7(2):e31879. doi: 10.1371/journal.pone.0031879.
- APA – American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC. 2013. <http://www.psychiatry.org/practice/dsm/dsm5>
- Barros CR, Cezaretto A, Salvador EP, dos Santos TC, Siqueira-Catania A, Ferreira SR. [Implementation of a structured healthy lifestyle program to reduce cardiometabolic risk]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013;57:7-18.
- Bogner HR, Post EP, Morales KH, Bruce ML. Diabetes, depression, and death: a randomized controlled trial of a depression treatment program for older adults based in primary care (PROSPECT). *Diabetes Care*. 2007; 30:3005-10.
- Bonnet F, Irving K, Terra JL, Nony P, Berthezene F, Moulin P. Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2005;178:339-44.
- Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, *et al.* Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*. 2011 Jul 26;9:90. doi: 10.1186/1741-7015-9-90.

- Bryant-Howren M, Lamkin DM and Suls J. Associations of depression with C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*. 2009;71:171-86.
- Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30:846-56.
- Campolina AG, Ciconelli RM. Qualidade de vida e medidas de utilidade: parâmetros clínicos para as tomadas de decisão em saúde. *Rev Panam Salud Pública/ Pan Am J Public Health*. 2006;19(2):128-136.
- Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, *et al*. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26:643-652.
- Capuron L, Ravaud A, Miller AH, Dantzer R. Baseline mood and psychosocial characteristics of patients developing depressive symptoms during interleukin-2 and/or interferon-alpha cancer therapy. *Brain Behav Immun*. 2004;18:205-13
- Capuron L, Su S, Miller AH, Bremner JD, Goldberg J, Vogt GJ, *et al*. Depressive symptoms and metabolic syndrome: is inflammation the underlying link? *Biol Psychiatry*. 2008;6(10):896-900.
- Cesar CLG, Carandina L, Alves MCGP. Saúde e condição de vida em São Paulo. Inquérito multicêntrico de saúde no Estado de São Paulo ISA-SP. 1ª. ed. São Paulo:FSP/USP;2005.
- Cezaretto A, Siqueira-Catania A, Barros CR, EP Salvador, SRG Ferreira. Benefits on quality of life concomitant to metabolic improvement in intervention program for prevention of diabetes mellitus. *Quality of Life Res*. 2012;21:105-113.
- Chang CK HR, Broadbent M, Fernandes AC, Lee W, Hotopf M, Stewart R. All-cause mortality among people with serious mental illness (SMI), substance use disorders, and depressive disorders in southeast London: a cohort study. *BMC Psychiatry*. 2010;10:77.
- Ciconelli RM. Tradução para o português e validação do Questionário Genérico de Qualidade de Vida "Medical outcomes study 36-item short-form health survey (SF- 36)". [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo;1997.
- Conway JM, Ingwersen LA, Vinyard BT, Moshfegh AJ. Effectiveness of the US Department of Agriculture 5-step multiple-pass method in assessing food intake in obese and nonobese women. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1171-1178.
- Costa RP. Interdisciplinaridade e equipes de saúde: concepções. *Mental, Barbacena*, v. 5, n. 8, jun. 2007. Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-44272007000100008&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 07 dez. 2014.
- Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, *et al*. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-95.
- Cunha JA. Manual da versão em português das escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo. 2001;171p.

- Dantzer R, Capuron L, Irwin MR, Miller AH, Ollat H, Perry VH, *et al.* Identification and treatment of symptoms associated with inflammation in medically ill patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33:18–29.
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:46–56
- Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun*. 2001;15:7-14.
- Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. Effects of exercise and physical activity on depression. *Ir J Med Sci*. 2011;180(2):319-25
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, *et al.* A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-57.
- Dupont WD. Statistical modeling for biomedical researchers: a simple introduction to the analysis of complex data. Cambridge, UK : 2009.
- Empana JP, Sykes DH, Luc G, Huhan-Vague I, Arveiler D, Ferrieres J, *et al.* For the PRIME study group. Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men. *Circulation*. 2005;111:2299-305.
- Fisberg RM, Morimoto JM, Slater B, Barros MBA, Carandina L, Goldbaum M, *et al.* Dietary Quality and Associated Factors among Adults Living in the State of São Paulo, Brazil. *J Am Diet Assoc*. 2006;106:2067-72.
- Fleck MP, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, Jurueña MF. Guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (complete version). *Rev. Bras Psiquiatr*. 2003;25(2):114-22.
- Florindo AA, Guimarães VV, Chester LGC, Barros MB, Alves MC, Goldbaum M. Epidemiology of leisure, transportation, occupational and household physical activity: prevalence and associated factors. *J Phys Act Health*. 2009;6(5):625-32.
- Ford ES, Schulze MB, Pischon T, Bergmann MM, Boeing H. Metabolic syndrome and risk of incident diabetes: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Postdam Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2008;12:7-35.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, *et al.* Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:403-14.
- Gomes R, Deslandes SF. Interdisciplinaridade na Saúde Pública: Um Campo em Construção; *Rev. Latino-am. enfermagem* v. 2 – n. 2 – p. 103-114 – julho 1994)
- Goodwin DR. Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. *Prev Med*. 2003;36(6):698-703

- Gorenstein C, Andrade L. Inventário de Depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiq Clin*. 1998;25(5):245-50.
- Hamilton M. Rating Scale for Depression. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 1960;23:56.
- Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J*. 2014;35(21):1365-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehu462. Epub 2013 Nov 25.
- Higgins J, Green S. (Ed.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <<http://www.cochrane-handbook.org>>. Acesso em: 12 junho 2013.
- IDF – International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 3ª ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2006.
- Jehn CF, Kühnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Schmid P, Possinger K, *et al*. Association of IL-6, Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis Function, and Depression in Patients With Cancer. *Integr Cancer Ther*. 2010;9(3):270-95.
- Jiang Y, Deacon R, Anthony DC, Campbell SJ. Inhibition of peripheral TNF can block the malaise associated with CNS inflammatory diseases. *Neurobiol Dis*. 2008;32:125-32.
- Kahl KG, Greggersen W, Schweiger U, Cordes J, Balijepalli C, Löscher C, *et al*. Prevalence of the metabolic syndrome in unipolar major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 Jun;262(4):313-20. doi: 10.1007/s00406-011-0277-4.
- Katon W, Fan MY, Unützer J, Taylor J, Pincus H, Schoenbaum M. Depression and diabetes: a potentially lethal combination. *J Gen Intern Med*. 2008;23:1571-5.
- Katon W. Depression and diabetes: factors associated with major depression at five-year follow-up. *Psychosomatics*. 2009;50:570-9.
- Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the 'kindling' hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1243-51.
- Kennedy GJ, Kelman HR, Thomas C. Persistence and remission of depressive symptoms in late life. *Am J Psychiatry*. 1991;148:174-8.
- Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res*. 2002;53:873-6.
- Klinkman MS. The role of algorithms in the detection and treatment of depression in primary care. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 2:19-23.
- Knowler WC, Barrett-Conner E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, *et al*. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.

Konttinen H, Silventoinen K, Sarlio-Lähteenkorva S, Männistö S, Haukkala A. Emotional eating and physical activity self-efficacy as pathways in the association between depressive symptoms and adiposity indicators. *American Journal of Nutrition*. 2010;92(5):1031-9

Kop WJ, Gottdiener JS. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease. *Psychosom Med*. 2005;67:S37-41.

Laatikainen T, Dunbar JA, Chapman A, Kilkinen A, Vartiainen E, Heistaro S, *et al*. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention in an Australian primary health care setting: Greater Green Triangle (GGT) Diabetes Prevention Project. *BMC Public Health*. 2007;7:249.

Lampinen P, Heikkinen RL, Ruoppila I. Changes in intensity of physical exercise as predictors of depressive symptoms among older adults: an eight-year follow-up. *Prev Med*. 2000;30(5):371-80.

Levinger I, Selig S, Goodman C, Jerums G, Stewart A, Hare DL. Resistance training improves depressive symptoms in individuals at high risk for type 2 diabetes. *J Strength Cond Res*. 2011;25(8):2328-33.

Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, Freedland KE, Jaffe AS, Leifheit-Limson EC, Sheps DS, Vaccarino V, Wulsin L; Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients With Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Mar 25;129(12):1350-69. doi: 10.1161/CIR.000000000000019. Epub 2014 Feb 24. Review.

Lloyd-Williams M, Shiels C, Taylor F, Dennis M. Depression: An independent predictor of early death in patients with advanced cancer. *Journal of Affective Disorders*. 2009;113:127-32.

Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*. 2000;23:434-42.

MacMaster FP, Russell A, Mirza Y, Keshavan MS, Banerjee SP, Bhandari R, *et al*. Pituitary volume in treatment-naïve pediatric major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2006;60:862-6.

Madrigal JL, Hurtado O, Moro MA, Lizasoain I, Lorenzo P, Castrillo A, *et al*. The increase in TNF-alpha levels is implicated in NF-kappaB activation and inducible nitric oxide synthase expression in brain cortex after immobilization stress. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26:155-63.

Maier SF, Watkins LR. Cytokines for psychologists: implications for bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol Ver*. 1998;105:83-107.

Malta DC, Silva Jr JB. Brazilian Strategic Action Plan to Combat Chronic Non-communicable Diseases and the global targets set to confront these diseases by 2025: a review. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Mar. 2013, vol.22, no.1, p.151-164. ISSN 1679-4974

Marcus M, Yasamy MT, van Ommere M, Chisholm D and Saxena S. Depression: A Global Public Health Concern, 2012 [online].2012. [cited 2014 Sep]. Available from: http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf?ua=1

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.

McCaffery JM, Niaura R, Todaro JF, Swan GE, Carmelli D. Depressive symptoms and metabolic risk in adult male twins enrolled in the National Heart, Lung, and Blood Institute twin study. *Psychosom Med*. 2003;65(3):490-7.

McQuaid JR, Stein MB, Laffaye C, McCahill ME. Depression in primary care clinic: the prevalence and impact of an unrecognized disorder. *J Affect Disor*. 1999;55(1):1-10.

Merali Z, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter MO, *et al*. Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. *J Neurosci*. 2004;24:1478-85.

Merhy EE. **Em busca do tempo perdido: a micropolítica do trabalho vivo em saúde**. In: MERHY, E. E. & ONOCKO, R. (Orgs.) *Agir em Saúde: um desafio para o público*. São Paulo: Hucitec, 1997.

Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008;31:2383-90.

Montgomery, A.S.; Åsberg, M. New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *British Journal of Psychiatry*. 1979;134:382.

Moreira RO, Papelbaum M, Appolinario JC, Matos AG, Coutinho WF, Meirelles RMR *et al*. Diabetes mellitus e depressão: uma revisão sistemática. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003;47(1):19-29.

Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B: Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007, 370:851-858

Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, *et al*. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*. 2001;344:961-6.

Novack DH, Cameron O, Epel E, Ader R, Waldstein SR, Levenstein S, *et al*. Psychosomatic medicine: the scientific foundation of the biopsychosocial model. *Acad Psychiatry*. 2007;31:388-401.

O'Connor KA, Johnson JD, Hansen MK, Frank JLW, Maksimova E, Watkins LR, *et al*. Peripheral and central proinflammatory cytokine response to a severe acute stressor. *Brain Res*. 2003;991:123-32.

Olefsky JM and Glass CK. Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance. *Annu. Rev Physiol*. 2010;72:219-46.

Paffenbarger RS Jr, Lee IM, Leung R. Physical activity and personal characteristics associated with depression and suicide in American college men. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1994;377:16-22.

Pan A, Lucas M, Sun Q, van Dam RM, Franco OH, Willett WC, Manson JE, Rexrode KM, Ascherio A, Hu FB. Increased mortality risk in women with depression and diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(1):42-50.

Penninx BW, Kritchevsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, *et al.* Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the health, aging, and body composition study. *Biol Psychiatry*. 2003;54:566-72.

Pibernik-Okanovic M, Begic D, Ajdukovic D, Andrijasevic N, Metelko Z. Psychoeducation versus treatment as usual in diabetic patients with subthreshold depression: preliminary results of a randomized controlled trial. *Trials*. 2009;10:78.

PNAD – Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios – 2008
http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/panorama_saude_brasil_2003_2008/defaulttabzip_2008.shtm - acessado em 20/01/2011.

Polisseni AF, Araújo DAC, Polisseni F, Junior CAM, Polisseni J, Fernandes ES, Guerra MO. Depressão e ansiedade em mulheres climatéricas: fatores associados. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2009;31(3):28-34.

Pouwer F, Beekman ATF, Luback C, Snoek FJ. Nurses recognition and registration of depression, anxiety, and diabetes-specific emotional problems in outpatients with diabetes mellitus. *Patient Educ Couns.* 2006;60:235-40.

Räikkönen K, Matthews KA, Kuller LH. The Relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metabolism*. 2002;51(12):1573-7.

Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006;27:24-31.

Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006;49(2):289-97.

Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363-9.

Roshanaei-Moghaddam B, Katon WJ, Russo J. The longitudinal effects of depression on physical activity. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31:306-15.

Rosmond R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30:1-10.

Sadek N and Bona J. Subsyndromal symptomatic depression: a new concept. *Depression and Anxiety*. 2000;12:30-9.

Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, *et al.* Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. *THE LANCET*. London, p.61-74, maio. 2011. Disponível em: <http://download.thelancet.com/flatcontentassets/pdfs/brazil/brazilpor4.pdf>

Shomaker LB, Tanofsky-Kraff M, Stern EA, Miller R, Zocca JM, Field SE, *et al.* Longitudinal study of depressive symptoms and progression of insulin resistance in youth at risk for adult obesity. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2458-63.

Simon GE. Long-term prognosis of depression in primary care. *Bull World Health Organ* 2000; 78(4): 439-445.

Smith DE, Heckemeyer CM, Kratt PP, Mason DA. Motivational interviewing to improve adherence to a behavioral weight-control program for older obese women with NIDDM. A pilot study. *Diabetes Care* 1997;20:52-4.

Soderlund J, Olsson SK, Samuelsson M, Walther-Jallow L, Johansson C, Erhardt S, *et al.* Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1 β in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2011; **36(2)**: 114-118. doi: 10.1503/jpn.100080

Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Linzer M, deGruy FV, Hahn SR, *et al.* Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME MD 1000 study. *JAMA*. 1994;272(22):1749-56.

Stephoe A. Coronary Heart Disease Epidemiology, In From aetiology to public health. Second Edition, ed. Oxford. 2005.

Stewart JC, Rand KL, Muldoon MF, Kamarck TW. A prospective evaluation of the depression-inflammation relationship: is depression a cause or a consequence? 66th Annual Scientific Meeting of the American Psychosomatic Society, Baltimore, MD. 2008

Strine TW, Kroenke K, Dhingra S, Balluz LS, Gonzalez O, Berry JT, *et al.* The Associations Between Depression, Health-Related Quality of Life, Social Support, Life Satisfaction, and Disability in Community-Dwelling US Adults. *Journal of Nervous & Mental Disease*. 2009;197(1):61-4.

Sual GM, Normandia R, Rodrigues R. Depressive symptoms and risk factors among perimenopausal women. *PRHSJ*. 2005;24(3):207-10

Tentolouris N, Argyrakopoulou G, Katsilambros N. Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome. *Neuromol Med*. 2008;10:169-78.

The Look AHEAD Research Group, 2014. *Diabetes Care* 2014;37:1544–1553 DOI: 10.2337/dc13-1928.

The World Health Report 2001 - Mental Health: New Understanding, New Hope: Burden of Mental and Behavioral Disorders. 2001 [<http://www.who.int/whr/2001/chapter1/en/index.html>], Accessed March 15th, 2010.

Tulner DM, Smith ORF, Schins A, Jonge P, Quere M, DelangheJR, *et al.* Antidepressive Effect of Mirtazapine in Post-Myocardial Infarction Depression Is Associated with Soluble TNF-R1 Increase: Data from the MIND-IT. *Neuropsychobiology*. 2011;63:169-76.

Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Méd*. 2001;344:1343–50.

- Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord* 2013; **150**: 736-744. doi: 10.1016/j.jad.2013.06.004
- van Dooren FE, Nefs G, Schram MT, Verhey FR, Denollet J, Pouwer F. Depression and risk of mortality in people with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(3):e57058. doi: 10.1371/journal.pone.0057058. Epub 2013 Mar 5.
- Wakefield JC, Schmitz MF, First MB, Horwitz AV. Extending the Bereavement Exclusion for Major Depression to Other Losses: Evidence From the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*. 2007;64(4):433-40.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112:1785-8.
- West DS, DiLillo V, Bursac Z, Gore SA, Greene PG. Motivational interviewing improves weight loss in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1081-7.
- WHO – Draft comprehensive mental health action plan 2013—2020.http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_10Rev1-en.pdf. (accessed Nov 4th, 2014).
- WHO – mhGAP Mental Health Gap Action Programme: scaling up care for mental, neurological and substance use disorders. Geneva: World Health Organization, 2008.
- WHO – World Health Organization and Calouste Gulbenkian Foundation. Integrating the response to mental disorders and other chronic diseases in health care systems. Geneva, World Health Organization, 2014
- WHO – World Health Organization Desjarlais R: World Health Report. Geneva: World Health Organization. 2001.
- WHO – World Health Organization. Chisholm D. Dollars, DALYs and decisions: economic aspects of the mental health system [report on the Internet]. Geneva: World Health Organization Press; 2006 [cited 2014 May]
- WHO – World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva: World Health Organization, 1999. [WHO/NCD/NCS 99.2].
- WHO – World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a joint WHO/FAO expert consultation. Geneva: World Health Organization, 2003. [WHO Technical Report Series, 916].
- WHO – World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization, 2000. [WHO Technical Report Series, 894].
- WHO – World Mental Health Survey Consortium. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, *et al*. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA* 2004; 291(21): 2581-2590. doi: 10.1001/jama.291.21.2581

Williamson DA, Rejeski J, Lang W, Van Dorsten B, Fabricatore AN, Toledo K. Impact of a weight management program on health-related quality of life in overweight adults with type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2009;169:163-71.

Zaboto CB, Viana RPT, Gil MF. Registro fotográfico para inquéritos alimentares. (manuscript in Portuguese, title in English: Photographic record for dietary surveys) NEPA – UNICAMP; 1996.

Zhao G, Ford ES, Li C, Tsai J, Dhingra S, Balluz LS. Waist circumference, abdominal obesity, and depression among overweight and obese U.S.adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *BMC Psychiatry*. 2011 Aug 11;11:130. doi: 10.1186/1471-244X-11-130.

Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, *et al*. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun*. 2001;15:199-226.

8. ANEXOS

Anexo 1 – Inventário Beck para Depressão- IBD

Neste questionário existem grupos de afirmativas. Por favor, leia com atenção cada uma delas e selecione a afirmativa que melhor descreve como você se sentiu na SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE.

1. 0 = Não me sinto triste
1 = Eu me sinto triste
2 = Estou sempre triste e não consigo sair disto
3 = Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar
2. 0 = Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro
1 = Eu me sinto desanimado quanto ao futuro
2 = Acho que nada tenho a esperar
3 = Acho que o futuro é sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar
3. 0 = Não me sinto um fracasso
1 = Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum
2 = Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
3 = Acho que como pessoa, sou um completo fracasso.
4. 0 = Tenho tanto prazer em tudo como antes.
1 = Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
2 = Não encontro um prazer real em mais nada.
3 = Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo
5. 0 = Não me sinto especialmente culpado.
1 = Eu me sinto culpado grande parte do tempo
2 = Eu me sinto culpado na maior parte do tempo
3 = Eu me sinto sempre culpado.
6. 0 = Não acho que esteja sendo punido.
1 = Acho que posso ser punido.
2 = Creio que vou ser punido.
3 = Acho que estou sendo punido.
7. 0 = Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
1 = Estou decepcionado comigo mesmo.
2 = Estou enojado de mim.
3 = Eu me odeio
8. 0 = Não me sinto de qualquer modo pior que os outros
1 = Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.
2 = Eu me culpo sempre por minhas falhas
3 = Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
9. 0 = Não tenho quaisquer idéias de me matar
1 = Tenho idéias de me matar, mas não as executaria
2 = Gostaria de me matar
3 = Eu me mataria se tivesse oportunidade
10. 0 = Não choro mais do que o habitual
1 = Choro mais agora do que costumava.
2 = Agora choro o tempo todo
3 = Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo eu o queira.
11. 0 = Não sou mais irritado agora do que já fui.
1 = Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
2 = Agora eu me sinto irritado o tempo todo
3 = Não me irrita com coisas que costumavam me irritar
12. 0 = Não perdi o interesse pelas outras pessoas
1 = Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
2 = Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas
3 = Perdi todo o interesse pelas outras pessoas
13. 0 = Tomo decisões tão bem quanto antes.
1 = Adio as tomadas de decisões mais do que costumava
2 = Tenho mais dificuldades de tomar decisões que antes
3 = Absolutamente não consigo mais tomar decisões
14. 0 = Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes.
1 = Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo.
2 = Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativos.
3 = Acredito que pareço feio.
15. 0 = Posso trabalhar tão bem quanto antes
1 = É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa
2 = Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa
3 = Não consigo mais fazer qualquer trabalho.
16. 0 = Consigo dormir tão bem como o habitual.
1 = Não durmo tão bem como costumava
2 = Acordo 1 ou 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir
3 = Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir
17. 0 = Não fico mais cansado do que o habitual
1 = Fico cansado mais facilmente do que costumava
2 = Fico cansado em fazer qualquer coisa
3 = Estou cansado demais para fazer qualquer coisa
18. 0 = O meu apetite não está pior do que o habitual
1 = Meu apetite não é tão bom como costumava ser
2 = Meu apetite é muito pior agora
3 = Absolutamente não tenho mais apetite
19. 0 = Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente
1 = Perdi mais do que 2,5kg
2 = Perdi mais do que 5,0kg.
3 = Perdi mais do que 7,0kg.
Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: ()sim () não
20. 0 = Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual
1 = Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação.
2 = Estou preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa
3 = Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa
21. 0 = Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo
1 = Estou menos interessado por sexo do que costumava.
2 = Estou muito menos interessado por sexo agora
3 = Perdi completamente o interesse por sexo

Anexo 2 – Questionário de Qualidade de Vida – SF-36

SF – 36 PESQUISA EM SAÚDE

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e o quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro (a) em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é:

Excelente (1); Muito Boa (2); Boa (3); Ruim (4); Muito Ruim (5)

2. Comparada há um ano atrás, como você classificaria sua saúde geral, agora?

Muito melhor agora (1); Um pouco melhor agora (2); Quase a mesma de um ano atrás (3); Um pouco pior (4); Muito pior agora que um ano atrás (5)

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso quanto?

ATIVIDADES	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não dificulta de modo algum
a. Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como: levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b. Atividades moderadas , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c. Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d. Subir vários lances de escada	1	2	3
e. Subir um lance de escada	1	2	3
f. Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g. Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h. Andar vários quarteirões	1	2	3
i. Andar um quarteirão	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de sua saúde física**?

	SIM	NÃO
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefa do que gostaria?	1	2
c. Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades	1	2
d. Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex. necessitou de um esforço extra?)	1	2

5. Durante **as últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso?)

	SIM	NÃO
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefa do que gostaria?	1	2
c. Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante **as últimas 4 semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma (1); Ligeiramente (2); Moderadamente (3); Bastante (4); Extremamente (5)

7. Quanta **dor no corpo** você teve **nas últimas 4 semanas**?

Nenhuma (1); Muito Leve (2); Leve (3); Moderada (4); Grave (5); Muito Grave (6)

8. Durante **as últimas 4 semanas**, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)?

De forma nenhuma (1); Ligeiramente (2); Moderadamente (3); Bastante (4); Extremamente (5)

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante **as últimas 4 semanas**.

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a. quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor , cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b. quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c. quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d. quanto tempo você tem se sentido calmo e tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e. quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f. quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g. quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h. quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i. quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante **as últimas 4 semanas**, quanto do seu tempo a **sua saúde física ou problemas emocionais** interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo o tempo.....1
 A maior parte do tempo2
 Alguma parte do tempo.....3
 Uma pequena parte do tempo4
 Nenhuma parte do tempo.....5

11. O quanto **verdadeiro ou falso** é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a. Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas.	1	2	3	4	5
b. Eu sou tão saudável quanto qualquer outra pessoa que eu conheço.	1	2	3	4	5
c. Eu acho que minha saúde vai piorar.	1	2	3	4	5
d. Minha saúde é excelente.	1	2	3	4	5

Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Intervenção Intensiva

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU LEGAL RESPONSÁVEIS

1. Dados de Identificação

Nome do Paciente:
 Documento de Identidade Nº :..... Sexo: () M () F
 Data de Nascimento:...../...../.....
 Endereço:.....Nº:.....Apto:.....
 Bairro:.....Cidade:.....
 CEP:.....Telefone:.....

II – DADOS SOBRE A PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência da qualidade de vida e de transtornos psíquicos em pacientes de risco para diabetes mellitus na resposta a programa de intervenção no estilo de vida

Pesquisador:

Adriana Cezaretto, sexo feminino, portadora do **Documento de Identidade** 26.834.854-6, exercendo o cargo de **aluna de mestrado** do **Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da USP**

1. Avaliação de Risco da Pesquisa: Os procedimentos da pesquisa apresentam risco mínimo de ocorrência de algum dano imediato ou tardio para o participante. Incluem preenchimento de questionários de: qualidade de vida, depressão e comportamento alimentar. Posteriormente, por um período aproximado de 9 meses, os participantes do estudo receberão intervenção não medicamentosa, baseada em estímulo a adoção de modo de vida mais saudável. Ao término do estudo, uma nova avaliação será feita, baseada em nova entrevista com os mesmos questionários utilizados anteriormente.

2. Duração da Pesquisa: 9 (nove) meses

III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO SUJEITO DA PESQUISA OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

O **objetivo** da pesquisa é avaliar a qualidade de vida e verificar como o comportamento alimentar e/ou sintomas depressivos podem influenciar na mudança do estilo de vida dos pacientes.

O DM2 afeta significativamente a qualidade de vida da nossa população e preveni-lo pode ser de grande valia para a saúde do indivíduo.

Antes de tomar uma decisão sobre sua participação neste estudo, é importante que leia e compreenda as explicações dos procedimentos propostos abaixo. Este termo de consentimento livre e esclarecido descreve a finalidade, os procedimentos, os benefícios, riscos, desconfortos e advertências deste estudo.

Sua participação inclui:

- a) Responder questionários sobre qualidade de vida, sintomas depressivos e comportamento alimentar;
- b) Participar de uma etapa de intervenção com duração de 9 meses, período no qual consultas serão oferecidas para estimular a adoção de um modo de vida mais saudável.

- c) Participar de grupo de intervenção uma vez por semana durante o primeiro mês, e mensalmente até completar o tempo da pesquisa (9º mês)
- d) Submeter-se a nova avaliação de saúde, semelhante à realizada no início do estudo.

IV – ESCLARECIMENTOS DOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

Se tiver qualquer dúvida ou pergunta relativa ao estudo, entre em **contato** com a Profa. Dra. Sandra Roberta Gouvea Ferreira, pelo telefone 3061-7701, ramal 218.

Não haverá **riscos** para a integridade física, mental ou moral da sua pessoa.

Todas as informações prestadas nesta entrevista serão de caráter confidencial e utilizadas somente para fins científicos descritos no protocolo desta pesquisa, sem qualquer identificação pessoal. Esclarecemos que o seu consentimento está sendo pedido para a participação neste estudo, não sendo extensível a nenhum outro projeto de pesquisa. É garantida e respeitada a **privacidade** na divulgação dos resultados da pesquisa, e não haverá, de forma alguma, a sua identificação.

Qualquer provável benefício do estudo para o bem estar da população depende da exatidão de suas respostas. Portanto, se o Sr(a) não entender alguma das questões, por favor, solicite os esclarecimentos que julgar necessários. Também estaremos à disposição para informá-lo(a) sobre os procedimentos, riscos e benefícios decorrentes da pesquisa, ou qualquer outra dúvida sobre o estudo.

É garantido o **direito de desistir** a qualquer momento da participação nesta pesquisa, sem prejuízo algum para você. O(a) sr(a) tem a liberdade de não participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento.

V – INFORMAÇÕES PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS

Você poderá entrar em **contato** em qualquer momento com as Dra. Sandra Roberta Gouvea Ferreira e com a psicóloga Adriana Cezaretto.

Telefones: 3061-7870 ou pelos e-mails: sandrafv@usp.br e adrianacezaretto@yahoo.com.br

Endereço: Av. Dr. Arnaldo, nº 715, 2º Andar, Depto. de Nutrição

Bairro: Cerqueira César Cidade: São Paulo CEP: 01246-904

VI – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Assinatura do sujeito de pesquisa: _____

Assinatura do pesquisador (carimbo ou nome legível): _____

Intervenção Tradicional

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU LEGAL RESPONSÁVEIS

2. Dados de Identificação

Nome do Paciente:.....

Documento de Identidade Nº :..... Sexo: () M () F

Data de Nascimento:...../...../.....

Endereço:.....Nº:.....Apto:.....

Bairro:.....Cidade:.....

CEP:.....Telefone:.....

II – DADOS SOBRE A PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência da qualidade de vida e de transtornos psíquicos em pacientes de risco para diabetes mellitus na resposta a programa de intervenção no estilo de vida

Pesquisador: Adriana Cezaretto, sexo feminino, portadora do **Documento de Identidade** 26.834.854-6, exercendo o cargo de **aluna de mestrado** do **Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da USP**

3. Avaliação de Risco da Pesquisa: Os procedimentos da pesquisa apresentam risco mínimo de ocorrência de algum dano imediato ou tardio para o participante. Incluem preenchimento de questionários de: qualidade de vida, depressão e comportamento alimentar. Posteriormente, por um período aproximado de 9 meses, os participantes do estudo receberão intervenção não medicamentosa, baseada em estímulo a adoção de um modo de vida mais saudável.

Ao término do estudo, uma nova avaliação será feita, baseada em nova entrevista com os mesmos questionários utilizados anteriormente.

4. Duração da Pesquisa: 9 (nove) meses

III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO SUJEITO DA PESQUISA OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

O **objetivo** da pesquisa é avaliar a qualidade de vida e verificar como o comportamento alimentar e/ou sintomas depressivos podem influenciar na mudança do estilo de vida dos pacientes.

O DM2 afeta significativamente a qualidade de vida da nossa população e preveni-lo pode ser de grande valia para a saúde do indivíduo.

Antes de tomar uma decisão sobre sua participação neste estudo, é importante que leia e compreenda as explicações dos procedimentos propostos abaixo. Este termo de consentimento livre e esclarecido descreve a finalidade, os procedimentos, os benefícios, riscos, desconfortos e advertências deste estudo.

Sua participação inclui:

a) Responder questionários sobre qualidade de vida, sintomas depressivos e comportamento alimentar;

- b) Participar de uma etapa de intervenção com duração de 9 meses, período no qual consultas serão oferecidas para estimular a adoção de um modo de vida mais saudável.
- c) Submeter-se a nova avaliação de saúde, semelhante à realizada no início do estudo.

IV – ESCLARECIMENTOS DOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

Se tiver qualquer dúvida ou pergunta relativa ao estudo, entre em **contato** com a Profa. Dra. Sandra Roberta Gouvea Ferreira, pelo telefone 3061-7870.

Não haverá **riscos** para a integridade física, mental ou moral da sua pessoa.

Todas as informações prestadas nesta entrevista serão de caráter confidencial e utilizadas somente para fins científicos descritos no protocolo desta pesquisa, sem qualquer identificação pessoal. Esclarecemos que o seu consentimento está sendo pedido para a participação neste estudo, não sendo extensível a nenhum outro projeto de pesquisa. É garantida e respeitada a **privacidade** na divulgação dos resultados da pesquisa, e não haverá, de forma alguma, a sua identificação.

Qualquer provável benefício do estudo para o bem estar da população depende da exatidão de suas respostas. Portanto, se o Sr(a) não entender alguma das questões, por favor, solicite os esclarecimentos que julgar necessários. Também estaremos à disposição para informá-lo(a) sobre os procedimentos, riscos e benefícios decorrentes da pesquisa, ou qualquer outra dúvida sobre o estudo.

É garantido o **direito de desistir** a qualquer momento da participação nesta pesquisa, sem prejuízo algum para você. O(a) sr(a) tem a liberdade de não participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento.

V – INFORMAÇÕES PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS

Você poderá entrar em **contato** em qualquer momento com as Dra. Sandra Roberta Gouvea Ferreira e com a psicóloga Adriana Cezaretto.

Telefones: 3061-7870 ou pelos e-mails: sandrafv@usp.br e adrianacezaretto@yahoo.com.br

Endereço: Av. Dr. Arnaldo, nº 715, 2º Andar, Depto. de Nutrição

Bairro: Cerqueira César Cidade: São Paulo CEP: 01246-904

VI – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Assinatura do sujeito de pesquisa:

Assinatura do pesquisador (carimbo ou nome legível):

9. CURRICULUM LATTES

CNPq Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

Curículo Lattes

Dados gerais | Formação | Atuação | Projetos | Produções | Eventos | Orientações | Bancas | Citações | +

Sandra Roberta Gouvea Ferreira Vivilo

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/6633883139366018>

Última atualização do currículo em 15/10/2014

Possui graduação em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (1981), mestrado em Medicina (Endocrinologia Clínica) pela Universidade Federal de São Paulo (1986) e doutorado em Medicina (Endocrinologia Clínica) pela Universidade Federal de São Paulo (1988). Consultora médica e científica da Associação de Diabetes Juvenil. Consultora ad hoc do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, consultora ad hoc da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, coordenadora do Departamento de Epidemiologia Sociedade Brasileira de Diabetes e do Centro de Referência para Prevenção e Controle de Doenças Associadas à Nutrição da FSP-USP. Exerce o cargo de Professor Titular da Universidade de São Paulo, junto à Faculdade de Saúde Pública, desde 2006 e ex-chefe do Departamento de Nutrição da mesma Faculdade (12/2008 a 12/2012). Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. Presidente do Comitê de Ética em pesquisa da FSP/USP. Coordenadora do Departamento de Epidemiologia da Sociedade Brasileira de Diabetes. Parecerista de: Revista da Associação Médica Brasileira, Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, Brazilian Journal of Medical and Biological Research, Cadernos de Saúde Pública (FIOCRUZ), Revista de Saúde Pública / Journal of Public Health, Revista Brasileira de Epidemiologia, NMCD - Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases, Public Health Nutrition (Wallingford), BMC Public Health Research e outras. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Medicina Preventiva, atuando principalmente nos seguintes temas: diabetes mellitus, epidemiologia, obesidade, síndrome metabólica, hipertensão arterial, fatores de risco cardiovascular. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome Sandra Roberta Gouvea Ferreira Vivilo

Nome em citações bibliográficas FERREIRA, S. R. G.;ferreira, Sandra R.;Ferreira, Sandra;ferreira, Sandra R.G.;ferreira, Sandra Roberta G.;ferreira Vivilo, SRG;FERREIRA, Sandra Roberta Gouveia;FERREIRA, Sandra Roberta Gouvea;FERREIRA, Sandra R G;ferreira, S.R.G.;FERREIRA, SANDRA R;FERREIRA, SANDRA R. G.;FERREIRA, SANDRA RG;VIVULO, SANDRA ROBERTA GOUVEA FERREIRA;Sandra Roberta Gouvea Ferreira

Endereço

Endereço Profissional Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública.

CNPq Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

Curículo Lattes

English |

Você está no modo de tela inteira. [Sair do modo tela cheia \(F11\)](#)

Dados gerais | Formação | Atuação | Produções | Eventos | Citações | +

Adriana Cezaretto

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/0202547684163592>

Última atualização do currículo em 19/05/2014

Doutoranda pelo programa de pós-graduação em Nutrição em Saúde Pública e mestre em Ciências da Saúde do Programa de Nutrição em Saúde Pública - Faculdade de Saúde Pública - USP (2010), psicóloga de formação pela UNESP-FCLA (2002). A atuação profissional mais recente foi como palestrante e coordenadora de grupos em medicina preventiva. Em equipe interdisciplinar, desenvolvemos temas relacionados à alimentação, mudanças de hábitos alimentares, de atividade física e manejo de estresse. Experiência em pesquisa sobre epidemiologia da depressão e sua associação com doenças crônicas não transmissíveis, qualidade de vida e intervenções para promoção de saúde e prevenção de doenças. Elaboração de aulas e palestras com temas relacionados à depressão e doenças cardiovasculares (obesidade, diabetes tipo 2, hipertensão), nutrição e comportamento, intervenções psicoeducativas para mudanças em hábitos de vida, qualidade de vida relacionada à saúde, manejo e prevenção de estresse. Estágio na Universidade de Alberta, Canadá (doutorado sanduíche) em 2013 com o objetivo de discutir e aprimorar as análises dos resultados de minha pesquisa, além de elaborar em conjuntos artigos científicos, considerando as diferentes experiências, e realidades, com intervenções comunitárias visando mudança no estilo de vida, particularmente hábitos alimentares, para prevenção de diabetes tipo 2, com foco na depressão. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome Adriana Cezaretto

Nome em citações bibliográficas CEZARETTO, A.;Cezaretto, Adriana

Endereço

Formação acadêmica/titulação

2011 Doutorado em andamento em Doutorado em Ciências da Saúde. Universidade de São Paulo, USP, Brasil.