



Kelly Pozzer Zucatti

**IMPACTO DE INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS NA MORTALIDADE
CARDIOVASCULAR E POR TODAS AS CAUSAS DE INDIVÍDUOS COM
PRÉ-DIABETES E *DIABETES MELLITUS* TIPO 2**

Orientador

Dr. Fernando Gerchman

Porto Alegre

Outubro de 2022



Kelly Pozzer Zucatti

**IMPACTO DE INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS NA MORTALIDADE
CARDIOVASCULAR E POR TODAS AS CAUSAS DE INDIVÍDUOS COM
PRÉ-DIABETES E *DIABETES MELLITUS* TIPO 2**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, na área de concentração Metabolismo e Nutrição, ofertado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Aprovada em 19 de agosto de 2022.

Prof. Dr. Fernando Gerchman – UFRGS (Presidente da Banca)

Profa. Dra. Renata Moraes Bielemann – UFPel

Profa. Dra. Ana Maria Pita Lottenberg – USP

Profa. Dra. Maria Edna de Melo – USP

Porto Alegre

Outubro de 2022

CIP - Catalogação na Publicação

Zucatti, Kelly Pozzer

Impacto de intervenções nutricionais na mortalidade cardiovascular e por todas as causas de indivíduos com pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2 / Kelly Pozzer Zucatti. -- 2022.

87 f.

Orientador: Fernando Gerchman.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Intervenções nutricionais. 2. Pré-diabetes. 3. Diabetes mellitus tipo 2. 4. Mortalidade. I. Gerchman, Fernando, orient. II. Título.

“Sabemos muito mais do que julgamos,
podemos muito mais do que imaginamos.”

– José Saramago

AGRADECIMENTOS

Agradeço à UFRGS pela constante luta em defesa da educação pública do país e a chance de poder me tornar mestre em uma instituição de excelência. Ao PPG de Endocrinologia e aos professores, pelos ensinamentos e oportunidades que me conduziram pelo melhor caminho rumo à docência. À CAPES, pelo apoio financeiro por meio da bolsa concedida.

Ao grupo de pesquisa e aos colegas excepcionais que expandiam meus conhecimentos a cada reunião, que me acolheram nos momentos difíceis e comemoraram minhas conquistas como suas. Ao Fernando e a Verônica que não foram apenas notáveis orientadores, mas também exemplos de pesquisadores e profissionais a quem confiei anseios e senti liberdade para conversar sobre a vida. À Paula, minha colega e amiga, que conduziu este trabalho ao meu lado e não conteve diligências para me inspirar sempre a chegar mais longe.

Aos meus pais, Rosicler e Alexandre, por transbordarem amor e zelo e estarem sempre presentes mesmo à distância. Ao Micael, por compartilhar essa trajetória comigo e ser meu maior incentivador e confidente. A minha vó Irma, que precisará de alguém para ler este agradecimento, por justamente provar que muitas sabedorias não precisam ser escritas em livros para serem transmitidas.

Aos demais familiares que demonstram tanto orgulho, aos amigos próximos e distantes, aos colegas de trabalho e às artes do artesanato e da escrita que me ajudaram a manter o equilíbrio nesta etapa: obrigada!

LISTA DE FIGURAS

Figure S1. Risk of bias of studies that tested the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using the RoB 2.0 tool.

Figure S2. Risk of bias of studies that tested the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality using the RoB 2.0 tool.

Figure S3. Sensitivity analysis to assess the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality excluding studies that reported mortality as losses to follow-up.

Figure S4. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using a random-effect model according to the glycemetic status of the study population.

Figure S5. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using a random-effect model according to the geographic area of the studies.

Figure S6. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using a random-effect model by the mean age of participants (adults or elderly, according to the cutoff of 60 years-old).

Figure S7. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using a random-effect model according to the dietary intervention modality of the studies.

Figure S8. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using a random-effect model according to the physical exercise intervention modality of the studies.

Figure S9. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using a random-effect model according to the mean follow-up of the studies.

Figure S10. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using a random-effect model according to the risk of bias of the studies.

Figure S11. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using a random-effect model according to the characteristics of control groups of the studies.

Figure S12. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using a random-effect model according to intervention dilution over time.

Figure S13. Meta regression of the relationship between mean weight change (intervention - control) and relative risk of all-cause mortality.

Figure S14. Funnel plot of studies that tested the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality.

Figure S15. Sensitivity analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality excluding studies that reported cardiovascular mortality as loss to follow-up.

Figure S16. Sensitivity analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality excluding the study with some concerns in the risk of bias.

Figure S17. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality using a random-effect model according to the glycemic status of the study population.

Figure S18. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality using a random-effect model by the mean age of participants (adults or elderly, according to the cutoff of 60 years-old).

Figure S19. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality using a random-effect model according to the dietary intervention modality of the studies.

Figure S20. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality using a random-effect model according to the physical exercise intervention modality of the studies.

Figure S21. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality using a random-effect model according to the mean follow-up of the studies.

Figure S22. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality using a random-effect model according to the geographic location of the studies.

Figure S23. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality according to the control group of the studies.

Figure S24. Meta regression of the relationship between mean weight change (intervention - control) and relative risk of cardiovascular mortality.

LISTA DE TABELAS

Table S1. Search strategy conducted for identifying randomized clinical trials and post-trial follow-up studies of the long-term lifestyle interventions of subjects with prediabetes or type 2 diabetes

Table S2. Reasons for exclusion in the selection and extraction of records

Table S3. Quality and certainty of evidence of included studies through the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) framework

Table S4. Results of Meta Analysis, Subgroup and Sensitivity analyses according to Der Simonian and Laird and Generalized Linear Mixed Model methods.

Table S5. PRISMA Check-list

ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA – American Diabetes Association

ADDITION – Anglo–Danish–Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen-Detected Diabetes in Primary Care

AHEAD – Action for Health in Diabetes

aRC – Razão de Chances ajustada

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

DASH – Dietary Approches to Stop Hypertention

DiRECT – Diabetes Remission Clinical Trial

DM2 – Diabetes mellitus tipo 2

DPOS – Diabetes Prevention Outcomes Study

DPP – Diabetes Prevention Program

DPPOS – Diabetes Prevention Program Outcomes Study

DPS – Finnish Diabetes Prevention Study

FIPE-HCPA – Research and Events Incentive Fund of Hospital de Clínicas de Porto Alegre

GLMM – Modelo Linear Generalizado Misto/Generalized Linear Mixed Model

GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HbA1c – Hemoglobina glicada

HDL-c – Lipoproteína de alta densidade

HR - Hazard Ratio

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

LDL-c – Lipoproteína de baixa densidade

ECRs – Ensaio Clínicos Randomizados

NDPS – Norfolk Diabetes Prevention Study

PODOSA – Prevention of Diabetes and Obesity in South Asians

PREDIMED – Prevención con Dieta Mediterránea

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RCTs – Randomized Clinical Trials

RR – Risco Relativo

VET – Valor Energético Total

FORMATO DA DISSERTAÇÃO

Essa dissertação de Mestrado Acadêmico segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Capítulo I. Referencial teórico, justificativa e objetivos

Capítulo II. Artigo científico publicado

Capítulo III. Conclusão da dissertação

Capítulo IV. Produção científica adicional durante o mestrado

Anexos relacionados a dissertação.

SUMÁRIO

RESUMO.....	14
CAPÍTULO I: REFERENCIAL TEÓRICO, JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	15
INTRODUÇÃO	16
<i>Pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2</i>	16
<i>Estudos de mudança de estilo de vida a longo prazo em pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2</i>	19
<i>Efeito de intervenções dietéticas em desfechos cardiovasculares e mortalidade de outras populações</i>	29
JUSTIFICATIVA	33
OBJETIVOS	34
<i>Objetivo principal</i>	34
<i>Objetivos específicos</i>	34
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
CAPÍTULO II: ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO	39
<i>Long-term Effect of Lifestyle Interventions on the Cardiovascular and All-Cause Mortality of Subjects With Prediabetes and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis</i>	40
<i>Supplementary Material</i>	42
CAPÍTULO III: CONCLUSÃO DA DISSERTAÇÃO	74
CONCLUSÃO	75
CAPÍTULO IV: PRODUÇÃO CIENTÍFICA ADICIONAL DURANTE O MESTRADO	76
<i>Resumos apresentados em congressos</i>	77
<i>Atividades desenvolvidas durante o mestrado no Grupo de Pesquisa</i>	77
ANEXOS	79
ANEXO – Parecer consubstanciado do Conselho de Ética em Pesquisa	80
ANEXO 2 – Protocolo de estudo registrado no PROSPERO (CRD42021207431)	84

RESUMO

O pré-diabetes e o *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) tornaram-se um significativo problema de saúde pública no mundo. Estudos indicam que, sem intervenções intensivas no estilo de vida, acrescidas ou não de farmacoterapia, parte das pessoas com pré-diabetes desenvolverão a doença e indivíduos com DM2 apresentarão um aumento significativo no risco de comorbidades associadas. Ensaios clínicos randomizados (ECRs) são o padrão-ouro para a avaliação dos efeitos de um tratamento ou de uma intervenção, porém estudos que avaliam respostas a curto prazo podem subestimar os efeitos a longo prazo e falhar na detecção de proteções futuras, como a redução de mortalidade. O objetivo deste estudo foi determinar o efeito a longo prazo das intervenções com mudanças no estilo de vida na mortalidade cardiovascular e por todas as causas em indivíduos com pré-diabetes e DM2. As buscas foram feitas através do MEDLINE, Cochrane CENTRAL, Embase e Web of Science, sem restrição de data ou idioma. Foram incluídos ECRs de indivíduos com pré-diabetes e DM2 que compararam intervenções intensivas de mudança no estilo de vida com mais de 24 meses com cuidados habituais ou aconselhamento padrão. Os dados dos ECRs selecionados foram extraídos em duplicata por pares de pesquisadores e as discrepâncias foram resolvidas por consenso. A ferramenta Cochrane RoB 2.0 foi usada para avaliar o risco de viés de estudos individuais, enquanto a abordagem GRADE para a certeza geral da evidência. Foi utilizado um modelo de efeitos aleatórios para estimar o risco relativo geral (RR) para mortalidade, e a heterogeneidade foi avaliada usando as métricas I². Foram incluídos 11 ECRs, 5 deles apresentaram resultados de mortalidade cardiovascular e não demonstrou ser superior aos cuidados usuais (RR, 0.99; IC 95%, 0.79 a 1.23), os resultados foram similares para mortalidade por todas as causas (RR, 0.93; IC 95%, 0.85 a 1.03). As análises de subgrupos não mostraram, influência do tipo de intervenção (dieta e exercício), seguimento médio, idade, estado glicêmico e localização geográfica. A maioria dos estudos teve um baixo risco de viés e a certeza da evidência foi moderada para ambos os desfechos. As intervenções intensivas de estilo de vida a longo prazo implementadas até o momento não mostraram superioridade ao tratamento padrão na redução da mortalidade cardiovascular e por todas as causas em indivíduos com pré-diabetes ou DM2.

Palavras-chave: Intervenções dietéticas. Pré-diabetes. *Diabetes mellitus* tipo 2. Mortalidade.

CAPÍTULO I:
REFERENCIAL TEÓRICO, JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

INTRODUÇÃO

Pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2

O pré-diabetes pode ser caracterizado pela elevação leve a moderada da hemoglobina glicada e dos níveis séricos de glicemia (glicose de jejum e teste de tolerância à glicose) (1). Estudos indicam que, sem intervenções de mudança no estilo de vida ou farmacoterapia, principalmente com foco na perda de peso e no aumento dos níveis de atividade física, grande parte das pessoas com pré-diabetes desenvolverão DM2, apresentarão aumento considerável nos riscos de desfechos micro e macrovasculares e, conseqüentemente, de mortalidade (2). De fato, grandes estudos de intervenção com mudança no estilo de vida demonstram uma diminuição da resistência à insulina, da pressão arterial e de marcadores inflamatórios, assim como uma redução na incidência de DM2, com a melhora do controle glicêmico (3-5).

Como mencionado, o pré-diabetes é considerado um forte fator de risco para o DM2, uma doença crônica não transmissível que tem como fisiopatologia a produção insuficiente de insulina ou a utilização não adequada do hormônio nos seus tecidos alvo, levando a alterações nos níveis glicêmicos (1). Pela etiologia multifatorial e complexa, o acompanhamento a longo prazo do DM2 previne as complicações associadas à doença, como perda de visão, insuficiência renal, amputação não traumática de membros e doenças cardiovasculares (infarto, doença arterial periférica e acidente vascular cerebral) (1, 6-8). Além disso, cada vez mais os gastos em saúde com o DM2 se tornam insustentáveis para o poder público, especialmente por não estarem incluídos somente custos relacionados ao manejo da doença e suas complicações, mas também gastos indiretos causados pela redução da produtividade e incapacidade precoce de trabalho (9, 10). Sendo a

hiperglicemia e o excesso de peso intimamente relacionados ao DM2 (11), a terapia nutricional adequada pode resultar em maior qualidade de vida e melhor prognóstico.

A *American Diabetes Association* (ADA) recomenda a utilização de abordagens focadas na mudança de estilo de vida que incluam dieta, exercício físico e terapias comportamentais para indivíduos que já desenvolveram o DM2, com o objetivo de atingir uma perda de peso mínima de 5%, especialmente naqueles com sobrepeso ou obesidade (12). Em pacientes que atingem perdas superiores a 5%, são observadas reduções na pressão arterial, melhora do perfil lipídico e redução da necessidade de medicações para se atingir um adequado controle glicêmico. Além disso, alguns pacientes conseguem atingir as metas glicêmicas sem o uso de agentes hipoglicemiantes através de restrição calórica de 500–750 Kcal/dia, o que se aproxima a um consumo calórico total de 1.200 a 1.500 Kcal/dia para mulheres e 1.500 a 1.800 Kcal/dia para homens, ajustadas para o peso corporal inicial (1). A avaliação de como essas recomendações são aplicadas, o grau de adesão dos participantes e os resultados em diferentes desfechos clínicos, torna-se importante para a determinação de condutas padronizadas mais assertivas entre os profissionais da área da saúde. E neste sentido, há diversas lacunas que precisam ser preenchidas para entender as melhores ferramentas de intervenção comportamental no DM2, principalmente a longo prazo e em desfechos clínicos duros, além dos parâmetros laboratoriais.

Uma série de ECRs foram conduzidos com o objetivo de avaliar o efeito de intervenções duradouras de mudança de estilo de vida sobre o controle metabólico e/ou em desfechos cardiovasculares em pessoas com pré-diabetes e DM2, além de outros parâmetros clínicos. Alguns exemplos de estudos sentinelas conhecidos são o *Finnish Diabetes Prevention Study* (DPS), *Prevention of Diabetes and Obesity in South Asians*

(PODOSA), *Community-Based Diabetes Prevention Program in Thailand* (Thailand DPP), *Anglo–Danish–Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen-Detected Diabetes in Primary Care* (ADDITION-EUROPE), *Norfolk Diabetes Prevention Study* (NDPS), *Diabetes Prevention Program Outcomes Study* (DPPOS), *Look AHEAD (Action for Health in Diabetes)*, *Diabetes Remission Clinical Trial* (DiRECT) e o *Da Qing Diabetes Prevention Outcomes Study* (Da Qing DPOS). Os últimos quatro, possuem destaque na comunidade científica em decorrência de serem estudos maiores e/ou terem um tempo de seguimento mais prolongado. Portanto, uma análise dos seus achados, questões em aberto e as direções a serem tomadas serão discutidas.

Estudos de mudança de estilo de vida a longo prazo em pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2

Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS)

O *Diabetes Prevention Program* (DPP) foi um ECR realizado em 27 centros dos Estados Unidos com participantes com pré-diabetes. Os desfechos primários do estudo foram incidência de DM2, complicações da doença e custo-efetividade (13). Na linha do tempo do estudo, o DPP iniciou seu planejamento em 1994, as coletas de dados e intervenções foram realizadas entre 1996 e 1999 e seu encerramento ocorreu em 2002 (14). A seleção dos participantes consistiu em pessoas acima de 25 anos, com índice de massa corporal (IMC) maior que 24 Kg/m² (22 Kg/m² para asiáticos), glicose de jejum entre 95 e 125 mg/dL e teste de tolerância à glicose entre 140 e 199 mg/dL. Inicialmente, o DPP foi composto por quatro grupos, três de intervenção e um placebo. Porém, em 1998 o braço com troglitazona, um fármaco sensibilizador da ação da insulina, foi descontinuado por potencial toxicidade hepática, permanecendo os grupos com mudança intensiva de estilo de vida, metformina e placebo (13). O programa de mudança no estilo de vida contou com 16 sessões nos primeiros 6 meses, recomendações por escrito em atendimento individual de 20 a 30 minutos, recomendações dos *guidelines* locais e atuais e sessões de grupo mensais para reforçar as mudanças. O planejamento de perda de peso era de 7%, a dieta proposta apresentava baixo teor de lipídeos e calorias e 150 minutos de exercícios físicos semanais de intensidade moderada eram recomendados. A indicação de metformina era de uma dose ao dia de 850mg no primeiro mês do estudo e 2 doses a partir do segundo mês. Pelos resultados alcançados, houve a quebra do cegamento um ano antes do planejamento para finalização da coleta de dados, tendo em vista a demonstração de uma

redução de 58% da incidência de DM2 no grupo submetido a mudança de estilo de vida e 31% no grupo que recebeu metformina, quando comparados ao grupo placebo. Os que recebiam metformina permaneceram com a medicação e os que recebiam placebo interromperam o uso (13).

O *Diabetes Prevention Program Outcome Study* (DPPOS) foi uma extensão do DPP após 2,8 anos das intervenções realizadas (14). O DPPOS teve início em 2002 e foi dividido em três fases. A fase 1 do DPPOS teve como objetivo avaliar o efeito a longo prazo das intervenções ativas do DPP (2002-2008), a fase 2 as complicações microvasculares (2008-2015) e a fase 3 a incidência de câncer e eventos cardiovasculares maiores (2015-2021) (14). No DPPOS, as sessões de grupo passaram a ser trimestrais, o grupo com mudança intensiva de estilo de vida realizava um *check-up* na fase 3 do estudo, a metformina continuou sendo duas vezes ao dia e todos os grupos receberiam uma sessão anual de mudança de estilo de vida (14).

No seguimento de 15 anos, o número de participantes que permaneceu em cada grupo foi de 915 (87,4%) no braço mudança intensiva de estilo de vida, 926 (88,2%) no metformina e 935 (88,6%) no placebo. Os achados demonstraram uma redução na incidência de DM2 de 27% no grupo com mudança intensiva de estilo de vida (taxa de risco 0,73; IC 95% 0,65 a 0,83; $p < 0,0001$) e 18% no metformina (0,82; 0,72 a 0,93; $p = 0,001$), comparados ao placebo. Comparando os participantes que desenvolveram DM2 com os que não desenvolveram, as complicações microvasculares foram 28% menores (15).

Uma análise realizada mais recentemente, apresentou os resultados do seguimento mediano de 21 anos de DPP e DPPOS na mortalidade cardiovascular, por câncer e por todas as causas. Não houve diferença significativa entre o grupo de mudança

intensiva de estilo de vida e o placebo em mortalidade por todas as causas (HR 1,02; IC 95% 0,81 a 1,28), câncer (HR 1,07; IC 95% 0,74 a 1,55) ou doenças cardiovasculares (HR 1,18; IC 95% 0,77 a 1,81). O grupo metformina também não apresentou diferença para mortalidade por todas as causas (HR 0,99; IC 95% 0,79 a 1,25), câncer (HR 1,04; IC 95% 0,72 a 1,52) e doenças cardiovasculares (HR 1,08; IC 95% 0,70 a 1,66). O câncer foi a principal causa de morte (n=170), seguido de doenças cardiovasculares (n=131). Mesmo que a mudança intensiva de estilo de vida e a metformina tenham prevenido o DM2, não foi possível ainda se demonstrar uma redução em mortalidade (16).

É importante ressaltar que uma análise do DPP (média de 2,8 anos) demonstrou que houve participantes no estudo que responderam melhor à metformina, enquanto outros, à mudança intensiva de estilo de vida. Isso dependeu de fatores prévios a intervenção. As análises de subgrupo demonstraram que o sexo, a raça ou o grupo étnico não foram preditores de resposta as intervenções, porém os participantes com IMC mais baixos, glicemia inferiores após o teste de tolerância à glicose e menores glicemias de jejum, tiveram maior benefício da intervenção com mudança no estilo de vida. Idosos com IMC mais baixos também apresentaram vantagem da mudança no estilo de vida quando comparados aos jovens com IMC mais alto. Pessoas com história prévia de diabetes gestacional, IMC ≥ 35 Kg/m² e mais jovens tiveram uma melhor resposta a metformina em reduzir o risco de desenvolvimento de diabetes ao longo do tempo (17). Portanto, o tratamento precisa sempre ser multiprofissional e individualizado.

Look AHEAD (Action for Health in Diabetes)

O estudo *Look AHEAD (Action for Health in Diabetes)* foi um ECR multicêntrico, realizado em 16 centros clínicos nos Estados Unidos, com uma intervenção intensiva de 4

anos seguida de aconselhamentos para manutenção. A hipótese inicial era que a intervenção promoveria perda de peso e aumento do nível de exercício físico de pessoas com excesso de peso e DM2, reduzindo a morbidade e mortalidade cardiovascular (18). Os objetivos primários foram mortalidade cardiovascular, assim como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) não fatais. Os secundários, mortalidade por todas as causas, cirurgia de revascularização do miocárdio, hospitalização por insuficiência cardíaca, endarterectomia da carótida e procedimentos vasculares periféricos (*bypass* e angioplastia) (18). O estudo foi planejado para o período de 11,5 anos de duração e os critérios de inclusão eram pessoas com 45 a 74 anos, IMC ≥ 25 ou 27 Kg/m^2 para aqueles que faziam uso de insulinoterapia (18).

O grupo controle recebeu apoio e educação, 3 sessões em grupo por ano através de protocolos padronizados, porém não tiveram orientações sobre mudanças de comportamento, nem avaliação periódica do peso. O grupo intervenção tinha o objetivo de atingir, no mínimo, uma redução de 7% do peso com prescrição dietética calculada, focada no consumo de gorduras e nas calorias totais (18). Foram utilizados substitutos de refeições, e refeições controladas foram disponibilizadas. As orientações de exercícios físicos eram de 175 minutos de intensidade moderada por semana (18). O *Look AHEAD* teve um grande investimento no planejamento de grupos que eram realizados com frequência e foram mantidos até o final do estudo. Em cada fase pré-estabelecida, a mudança comportamental foi priorizada (18). Se não houvesse perda de peso nos primeiros 6 meses, recursos extras eram ofertados como equipamentos para exercício físico, cupons para refeições, aulas de culinária e o manejo farmacológico de resgate com orlistate (18).

Avaliações primárias incluíram 2.570 participantes no grupo intervenção e 2.575 no grupo controle. As análises de 4 anos demonstraram que a intervenção intensiva no estilo

de vida pode melhorar os fatores de risco cardiovascular em indivíduos com DM2 após a perda de peso, o que já trazia indicadores positivos para os desfechos duros que seriam avaliados futuramente (19). É importante ressaltar que o planejamento inicial de 11,5 anos não foi atingido, tendo em vista que a interrupção do estudo foi feita com 9,6 anos após uma análise de futilidade (5). Ao longo desses 4 anos, os participantes do grupo intervenção tiveram maior perda de peso do que os participantes do grupo controle (-6,15% versus -0,88%; $p < 0,001$), maior aptidão em esteira (12,74% versus 1,96%; $p < 0,001$) e redução da hemoglobina glicada (HbA1c) (-0,36% versus -0,09%; $p < 0,001$), pressão sistólica (-5,33 versus -2,97 mmHg; $p < 0,001$) e pressão diastólica (-2,92 versus -2,48 mmHg; $p = 0,01$), triglicérides (-25,56 versus -19,75 mg/dL; $p < 0,001$) e aumento dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) (3,67 versus 1,97 mg/dL; $p < 0,001$) (19). A redução do nível de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) foram maiores no grupo controle (-11,27 versus -12,84 mg/dL; $p = 0,009$), no entanto cabe salientar que o uso de hipolipemiantes foi maior neste grupo (19). Os números de eventos para os desfechos primários (mortalidade cardiovascular, IAM e AVC não fatais ou hospitalização por angina não apresentaram diferenças significativas entre os grupos (*hazard ratio* [HR] 0,95; IC 95% 0,83 a 1,09; $p = 0,51$) (5).

Recentemente, em uma análise atualizada desse estudo que analisou a mortalidade cardiovascular e por todas as causas evidenciou que não houve diferença significativa entre os grupos (HR 0,91; IC 95% 0,81 a 1,02; $p = 0,11$). Porém, os participantes do grupo intervenção que perderam $\geq 10\%$ do peso no primeiro ano, tiveram uma redução de 21% do risco de mortalidade comparados aos participantes do grupo controle (HR 0,79; IC 95% 0,67 a 0,94; $p = 0,007$) (20).

Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT)

O *Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT)* foi um ECR por *cluster*, controlado, conduzido no Reino Unido, que teve como objetivo principal determinar se um programa projetado para alcançar a remissão do DM2 através da perda de peso poderia ser efetivo dentro da rotina da atenção primária. Além disso, se propôs a avaliar prospectivamente marcadores metabólicos e psicológicos de resposta ao tratamento; definir os mecanismos de remissão a longo prazo através da concentração de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), triglicerídeos, teor de gordura no pâncreas e função das células β pancreáticas; avaliar as barreiras para a reversão bem-sucedida do DM2; e realizar análises de economia em saúde (21). Os desfechos primários foram a remissão do DM2 e a redução de peso de 15 Kg ou mais em um ano. Os desfechos secundários incluíram qualidade de vida, aumento de atividade física, parâmetros laboratoriais (lipídios séricos, testes de função hepática, ureia e eletrólitos, glicose plasmática) e aceitabilidade do programa (21). Os critérios de inclusão foram definidos como adultos com diagnóstico de DM2 nos últimos 6 anos (diagnosticada por 2 testes) e IMC de 27 a 45 Kg/m² (21). O grupo controle do DiRECT teve orientações usuais para DM2 e obesidade fornecidas em suas visitas de rotina na unidade de saúde que o paciente era assistido e três consultas em dois anos com nutricionistas treinadas pela pesquisa para coleta de informações e dados necessários, mas sem nenhuma intervenção adicional realizada pelos pesquisadores. Já o grupo intervenção, consistiu nas mesmas orientações, porém com a adição do uso de um programa de perda de peso que combina substitutos de refeição e mudanças comportamentais apoiadas por nutricionistas, chamado *Counterweight Plus*, para auxiliar os participantes nas diferentes fases pré-estabelecidas da intervenção. Além disso, os participantes desse grupo tiveram acompanhamento individual, totalizando 35 consultas durante os dois anos de seguimento (21).

As fases da intervenção foram: 1) Substituição total de dieta, com duração de 12 semanas em que uma fórmula alimentar com 825 a 853 calorias era fornecida aos participantes diariamente. Medicamentos anti-hipertensivos, diuréticos e hipoglicemiantes orais foram suspensos no início do estudo, mas com acompanhamento em casos de necessidade de reintrodução. Um módulo de fibras era fornecido caso o participante apresentasse constipação (2x/dia com 3,5g cada) e era possível, por escolha do paciente, estender essa fase para até 20 semanas. Se o IMC ficasse abaixo de 23 Kg/m², o participante seguia para a próxima fase; 2) A fase de reintrodução teve duração de 12 a 18 semanas e foi a transição para uma dieta normal. O peso era monitorado semanalmente e comparado com a ingestão calórica e a atividade física, sendo que revisões eram feitas a cada duas semanas; 3) Já a fase de manutenção era feita a partir da 19ª semana e os pacientes receberam a prescrição dietética individualizada, puderam usar um sachê de substituto de refeição por dia, tinham revisões mensais, receberam materiais de apoio impressos descrevendo o plano de gestão e suporte para cada fase da intervenção e incentivo para aumentar a atividade física diária (15.000 passos/dia) (21). Em casos de recuperação de 2 a 4 Kg, os substitutos de refeição poderiam ser usados em uma ou duas refeições por dia durante um mês, assim como o medicamento orlistate poderia ser utilizado como intervenção de resgate. Se houvesse ganho de peso maior do que 4 Kg, se a perda dos 15 Kg planejados não fosse atingida ou se houvesse ressurgimento do DM2, os substitutos de refeições eram utilizados por mais um mês, realizavam-se duas revisões com nutricionista ou enfermeiro, e após, a fase de manutenção com duração de duas a quatro semanas era conduzida (21).

Foram incluídos 149 participantes nas análises por intenção de tratar em cada grupo. Em 1 ano, 46% dos participantes do grupo intervenção atingiram remissão do DM2, definida por uma hemoglobina glicada <6,5%, e 24% atingiram a perda esperada

de, pelo menos, 15 Kg. Aos 24 meses, 11% dos participantes do grupo intervenção e 2% do controle atingiram essa perda (razão de chances ajustada [aRC] 7,49; IC 95% 2,05 a 27,32; $p=0,0023$). 36% dos participantes do grupo intervenção e 3% do grupo controle tiveram remissão do DM2 (aRC 25,82; IC 95% 8,25 a 80,84; $p<0,0001$) (3). A diferença média ajustada comparando os grupos intervenção *versus* controle na mudança no peso corporal foi de $-5,43$ Kg (IC 95% $-6,87$ a $-3,99$; $p<0,0001$) e na hemoglobina glicada (HbA1c) foi de $-0,44\%$ ($-0,76$ a $-0,13$; $p=0,0063$), apesar de apenas 40% de 129 pacientes no grupo intervenção usarem medicação antidiabéticas em comparação a 84% de 143 no grupo controle (3). Em uma análise *post-hoc* de toda a população do estudo, entre os participantes que mantiveram pelo menos 10 Kg de perda de peso (45 de 272 com dados), 64% alcançaram remissão e 24% mantiveram pelo menos 10 Kg de perda de peso (3). O programa DiRECT manteve remissões em 24 meses para mais de um terço das pessoas com DM2 e esta remissão foi associada à extensão da perda de peso sustentada (3).

Avaliações morfológicas do pâncreas dos participantes foram realizadas e evidenciaram que pessoas com DM2 possuem um tamanho menor do órgão, além de formatos irregulares. Esses dados mostraram, pela primeira vez, que após os 2 anos de intervenção houve reversibilidade dessa condição (22). Estudos metabólicos detalhados foram realizados em um subgrupo de participantes (64 do grupo intervenção e 26 do controle). A recuperação da resposta à insulina de primeira fase definiu aqueles que retornaram ao controle de glicose com duração pelos 12 meses. Os respondedores foram semelhantes aos não respondedores no início do estudo, mas tiveram menor duração do DM2 ($2,7\pm 0,3$ versus $3,8\pm 0,4$ anos; $p=0,02$) (23). As análises possibilitaram mostrar que, no grupo intervenção, a gordura hepática reduziu de 16% para 3,1% imediatamente após a perda de peso. Da mesma forma, a gordura hepática, os triglicerídeos séricos e a gordura

pancreática reduziram imediatamente após a perda de peso. O estudo provou a capacidade das células β de recuperar a função mesmo após diagnóstico de DM2 (23).

Da Qing Diabetes Prevention Outcomes Study (Da Qing DPOS)

O Da Qing DPOS (*Diabetes Prevention Outcomes Study*) foi um ECR conduzido com participantes diagnosticados com pré-diabetes em 33 clínicas localizadas na cidade de Da Qing na província de Heilongjiang, China (24). Os objetivos primários foram investigar o efeito das mudanças no estilo de vida na incidência de DM2, mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Os secundários foram compostos por doenças macro e microvasculares, fatores de risco para doença cardiovascular, qualidade de vida e uso dos serviços de saúde (24). Os critérios de inclusão eram pessoas com mais de 25 anos e com tolerância diminuída à glicose segundo critérios da OMS (24).

O grupo controle seguiu com o tratamento usual da doença caracterizado por atendimento médico padrão e informações gerais sobre tolerância diminuída à glicose e DM2. Não foi oferecido nenhum tipo de recomendação e orientação acerca do estilo de vida, dieta e exercício físico. Inicialmente, a intervenção foi dividida em três grupos: somente dieta, somente exercício físico e dieta e exercício físico. No entanto, ao longo do estudo, as análises passaram a ser apresentadas de forma que as três intervenções representaram um único grupo de intervenção pela ausência de diferenças significativas entre eles (4, 24). O grupo intervenção passou a ser composto, então, por dieta e exercício físico, sendo as prescrições dietéticas diferenciadas entre os participantes que possuíam IMC maior ou menor que 25 Kg/m². Os participantes com IMC inferior ao ponto de corte recebiam o plano alimentar com 55 a 65% do valor energético total (VET) de carboidratos, 10 a 15% de proteínas e 25 a 30% de gorduras, além de incentivo ao consumo de vegetais,

controle da ingestão de álcool e redução de açúcares simples. Já, aos que possuíam IMC superior, preconizava-se o déficit calórico para perda de 0,5 a 1 Kg por mês até a perda de peso corresponder ao IMC de 23 Kg/m³ e o VET, recebiam uma lista individualizada de ingestão diária com a quantidade de cereais, legumes, carnes, leite e óleos recomendadas com substitutos por grupo de alimentos (24). Grupos com sessões de aconselhamento dietético eram feitas para todos os participantes da intervenção uma vez na semana no primeiro mês, mensalmente nos três meses seguintes e trimestralmente pelos próximos seis anos. As orientações dadas para o exercício físico incluíam aumento do exercício de lazer e sessões de aconselhamento com a mesma frequência dos grupos de dieta. A taxa de progressão e o tipo de exercício incentivado era proposto de acordo com a idade e IMC dos participantes, o padrão também era modificado para o período de inverno (4, 24).

Inicialmente, o grupo “dieta” foi composto por 148 participantes, o grupo “exercício” por 155 e o grupo “dieta + exercício” por 135. Ao final, o grupo intervenção obteve uma amostra total de 405 indivíduos e o controle de 138 (4). Os resultados do seguimento de 30 anos demonstraram diferença significativa entre os grupos quando avaliada a incidência cumulativa de DM2 ao longo do tempo (HR 0,61; IC 95% 0,43 a 0,83; p=0,0015) e, da mesma forma, a incidência cumulativa de eventos cardiovasculares foi menor no grupo intervenção (HR 0,74; IC 95% 0,59 a 0,92; p=0,0060) (4). Os resultados foram positivos também para redução de doenças microvasculares (HR 0,65; IC 95% 0,45 a 0,95, p=0,025), mortalidade cardiovascular (HR 0,67; IC 95% 0,48 a 0,94; p=0,022) e mortalidade por todas as causas. Pela primeira vez, entre todos os estudos de intervenção de duração mais prolongada que envolveram mudança de estilo de vida no manejo do pré-diabetes e do DM2, a intervenção se mostrou protetora de forma significativa (HR 0,74; 95% IC 0,61 a 0,89; p=0,0015), com redução de 26% no risco de morte (4).

Intervenções intensivas de mudança de estilo de vida que incluem prescrições dietéticas a longo prazo parecem diminuir a incidência de DM2 em pessoas com pré-diabetes, proporcionar a remissão do DM2, reduzir fatores de risco cardiovasculares e melhorar a qualidade de vida. Estudos com desfechos duros como eventos cardiovasculares e mortalidade, avaliados de forma isolada, não demonstraram ainda evidências claras de benefício na redução de desfechos cardiovasculares, sendo seus resultados, de uma maneira geral, negativos para este efeito. Para este fim, a realização de uma revisão sistemática e ampla da literatura tornaria possível analisar um número maior de desfechos, podendo se identificar padrões de resposta a mudança de estilo de vida envolvendo dieta com um número, consideravelmente, maior de participantes com pré-diabetes e diabetes estudados. Também permitiria se identificar grupos com padrão distinto de efeito dessas intervenções na mortalidade por doença cardiovascular e por todas as causas.

Efeito de intervenções dietéticas em desfechos cardiovasculares e mortalidade de outras populações

Atualmente, as doenças cardiovasculares são responsáveis por um terço de todas as causas de morte no mundo (25). Um dos seus principais fatores de risco é o padrão alimentar não saudável, fortemente relacionado a outros fatores de risco cardiovascular como hipertensão, DM2 e obesidade (26, 27). Uma revisão guarda-chuva composta por 54 metanálises, sendo 35 revisões com metanálises de estudos observacionais, 10 de ECRs e 9 de estudos observacionais e ECRs combinados demonstrou que padrões alimentares saudáveis têm benefício significativo na prevenção de doenças cardiovasculares. Dentre esses, destacam-se as dietas mediterrâneas e de

"alta qualidade" (avaliadas por índices de qualidade da dieta (28-30)) apresentaram razões de risco agrupadas, variando entre 0,55 (IC 95% 0,39 a 0,76), 0,64 (IC 95% 0,53 a 0,79) e 0,70 (IC 95% 0,57 a 0,87), respectivamente (31).

As dietas mediterrâneas e para o manejo da hipertensão arterial sistêmica têm destaque nas orientações nutricionais para pessoas com doenças cardiovasculares por diferentes sociedades científicas dedicadas ao manejo dessas doenças (32, 33). Nesse sentido, o estudo *Prevención con Dieta Mediterránea* (PREDIMED) foi um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, conduzido na Espanha em participantes com alto risco para doenças cardiovasculares, que não apresentavam doenças antes da randomização (34). Os braços do estudo consistiam em 1) dieta mediterrânea suplementada com óleo de oliva extravirgem (4 colheres de sopa por dia), 2) dieta mediterrânea suplementada com oleaginosas mistas (15g de nozes, 7,5g de avelã e 7,5g de amêndoas por dia); ou 3) dieta controle com o aconselhamento de reduzir gordura da dieta apenas. Os participantes recebiam sessões educacionais trimestrais e o fornecimento gratuito de azeite extravirgem, oleaginosas mistas e outros atrativos não-alimentares. O desfecho primário avaliado foi evento cardiovascular maior (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte por causas cardiovasculares) (34). No acompanhamento médio de 4,8 anos, o estudo foi interrompido com base em uma análise interina pré-especificada e, em 2013, o estudo com os resultados originais foi publicado. Posteriormente, desvios no protocolo de randomização foram identificados, tanto no uso, aparentemente, inconsistente de tabelas de randomização e de participantes em 1 dos 11 locais de estudo. A publicação foi suspensa, novas análises foram conduzidas com estimativas de efeito revisadas com análises adequadas. Uma retratação e republicação foi disponibilizada em 2018 no mesmo periódico, incluindo 7.447 participantes com idade de 55 a 80 anos (34).

Os resultados demonstraram que houve redução do risco de eventos cardiovasculares maiores (IAM, AVC ou morte por eventos cardiovasculares) de 31% no grupo suplementado com óleo de oliva (Risco Relativo [RR] 0,69; IC 95% 0,53 a 0,91) e 28% no grupo suplementado com oleaginosas (RR 0,72; IC 95% 0,54 a 0,95), comparados com o grupo controle. Os resultados foram semelhantes após a exclusão de 1.588 participantes que reconheciam o grupo de estudo ao qual pertenciam ou que houvesse suspeitas de afastamento do protocolo (34). A aderência à dieta foi avaliada cuidadosamente através de registros alimentares e biomarcadores (hidroxitirosol urinário para azeite e nível sérico de ácido alfa-linolêico para oleaginosas), mostrando-se satisfatória (34).

O estudo *Dietary Approches to Stop Hypertention* (DASH) foi um ECR multicêntrico, conduzido de setembro de 1997 a novembro de 1999 nos Estados Unidos e teve como objetivo avaliar o efeito de uma dieta rica em vegetais, frutas e laticínios (maiores quantidades de potássio, cálcio, magnésio, fibras alimentares e proteínas) e com baixo teor de gordura saturada e colesterol, adicionada de diferentes níveis de sódio (baixo com 2,9g de cloreto de sódio por dia, hipotetizado para produzir uma redução adicional da pressão arterial; intermediário com 5,8g de cloreto de sódio por dia, estimado pelo limite superior das recomendações nacionais da época; e alto com 8,7g de cloreto de sódio por dia com ingestão energética de 2.100 kcal, mimetizando o consumo típico nos Estados Unidos) na pressão sistólica e diastólica de pessoas com hipertensão, durante um mês com *crossover* em 15 dias (35).

Os participantes (n=412) foram randomizados para os grupos DASH ou dieta controle com o padrão de consumo americano. O grupo DASH apresentou a média de pressão sistólica significativamente mais baixa em todos os níveis de sódio. A ingestão do

nível alto para o intermediário reduziu a pressão arterial sistólica em 1,3 mmHg ($p=0,03$) durante a dieta DASH e 2,1 mmHg ($p<0,001$) durante a dieta controle. Quando o nível intermediário foi para o baixo, as reduções passaram a ser de 1,7 mmHg ($p=<0,01$) durante a DASH e 4,6 mmHg ($p<0,001$) durante a dieta controle. Esses resultados demonstraram o efeito combinado das intervenções dietéticas, caracterizados pela implementação de padrões alimentares (35).

Intervenções como essas, que já demonstraram benefício na redução de fatores de risco, eventos cardiovasculares e mortalidade, poderiam ser reproduzidas em estudos específicos com populações que apresentem pré-diabetes e DM2 com o objetivo de avaliar esses desfechos a longo prazo. As interpretações dos resultados obtidos a partir desses estudos trariam possíveis esclarecimento para as lacunas atualmente encontradas no tratamento com mudanças intensivas no estilo de vida desta população.

JUSTIFICATIVA

Apesar de os ECR serem o padrão-ouro para a avaliação dos efeitos de um tratamento ou de uma intervenção, a avaliação da resposta a curto prazo pode subestimar os efeitos a longo prazo e falhar na detecção de riscos futuros. Além disso, quando se trata de estilo de vida, é preciso garantir que, após o término do período do ensaio clínico, a perda de peso e os novos hábitos permaneçam para que os benefícios não sejam perdidos. Pensando nisso, a ADA recomenda que pacientes com diabetes que participaram de estudos de intervenção para perda de peso sejam acompanhados por tempo mínimo de um ano após o final da intervenção para a manutenção da perda (1). Sendo assim, as análises de seguimento após o término dos ensaios clínicos se justificam, tendo em vista que grandes respostas a intervenções são observadas anos após o final destas, e que é necessário acompanhamento dos pacientes para garantir a manutenção dos efeitos benéficos das intervenções. Se faz necessária a avaliação a longo prazo das mudanças de estilo de vida que incluam dieta ou padrão alimentar na prevenção da DM2 e na incidência de mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Dessa forma, as análises de seguimento com participantes de grandes ensaios clínicos randomizados são importantes. Ainda não foram localizadas na literatura revisões sistemáticas que avaliem o efeito a longo prazo de intervenções com mudança no estilo de vida na mortalidade cardiovascular e geral de pacientes com pré-diabetes ou DM2.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Avaliar os efeitos a longo prazo de mudanças no estilo de vida que incluam dieta ou padrão alimentar na mortalidade cardiovascular e por todas as causas de pessoas com pré-diabetes ou DM2.

Objetivos específicos

Avaliar o efeito da intervenção dos estudos:

- nos diferentes estados glicêmicos dos participantes (pré-diabetes e DM2) em ambos os desfechos;
- segundo as características dos participantes (idade e mudanças no peso) e dos estudos (área geográfica, média de anos de seguimento e risco de viés);
- conforme as modalidades de intervenções dietéticas e de exercício físico aplicados;
- de acordo com as características dos grupos controles.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S15-S33.
2. Penn L, Rodrigues A, Haste A, Marques MM, Budig K, Sainsbury K, et al. NHS Diabetes Prevention Programme in England: formative evaluation of the programme in early phase implementation. *BMJ Open*. 2018;8(2):e019467.
3. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(5):344-55.
4. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(6):452-61.
5. The Look AHEAD Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *New England Journal Medicine*. 2013;369(2):145-54.
6. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2017;5(12):e1221-e34.
7. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis (dagger). *Annals of Medicine*. 2017;49(2):106-16.
8. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(2):105-13.

9. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Diabetes: a look to the future. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(1):e1-e2.
10. Bekele H, Asefa A, Getachew B, Belete AM. Barriers and Strategies to Lifestyle and Dietary Pattern Interventions for Prevention and Management of TYPE-2 Diabetes in Africa, Systematic Review. *Journal of Diabetes Research*. 2020;2020:7948712.
11. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR, Bhutta ZA, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1659-724.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. 2020. p. S1-S212.
13. Clinical Trials. Diabetes Prevention Program. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004992>.
14. Clinical Trials. Diabetes Prevention Program Outcomes Study. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038727>.
15. Group Diabetes Prevention Program. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(11):866-75.
16. Lee CG, Heckman-Stoddard B, Dabelea D, Gadde KM, Ehrmann D, Ford L, et al. Effect of Metformin and Lifestyle Interventions on Mortality in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2021;44(12):2775-82.
17. Group Diabetes Prevention Program. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *New England Journal Medicine*. 2002;346(6):393-403.

18. The Look AHEAD Group. Look AHEAD (Action for Health in Diabetes): design and methods for a clinical trial of weight loss for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Controlled Clinical Trials*. 2003;24(5):610-28.
19. The Look AHEAD Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *The Archives of Internal Medicine*. 2010;170(17):1566-75.
20. Look ARG, Wing RR, Bray GA, Cassidy-Begay M, Clark JM, et al. Effects of Intensive Lifestyle Intervention on All-Cause Mortality in Older Adults With Type 2 Diabetes and Overweight/Obesity: Results From the Look AHEAD Study. *Diabetes Care*. 2022.
21. Leslie WS, Ford I, Sattar N, Hollingsworth KG, Adamson A, Sniehotta FF, et al. The Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT): protocol for a cluster randomised trial. *BMC Family Practice*. 2016;17:20.
22. Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Shaw JAM, McConnachie A, Sattar N, Lean MEJ, et al. 2-year remission of type 2 diabetes and pancreas morphology: a post-hoc analysis of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020;8(12):939-48.
23. Taylor R, Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya S, Peters C, Barnes AC, Aribisala BS, et al. Remission of Human Type 2 Diabetes Requires Decrease in Liver and Pancreas Fat Content but Is Dependent upon Capacity for beta Cell Recovery. *Cell Metabolism*. 2018;28(4):547-56 e3.
24. Pan XR, Li, G.W., Hu, Y.H., Wang, 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(4):537-44.
25. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J American College of Cardiology*. 2017;70(1):1-25.
26. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364(9438):937-52.

27. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet*. 2016;388(10046):761-75.
28. Onvani S, Haghghatdoost F, Surkan PJ, Larijani B, Azadbakht L. Adherence to the Healthy Eating Index and Alternative Healthy Eating Index dietary patterns and mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer: a meta-analysis of observational studies. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2017;30(2):216-26.
29. Schwingshackl L, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the Healthy Eating Index, the Alternate Healthy Eating Index, the Dietary Approaches to Stop Hypertension score, and health outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *The Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2015;115(5):780-800 e5.
30. Shivappa N, Godos J, Hebert JR, Wirth MD, Piuri G, Speciani AF, et al. Dietary Inflammatory Index and Cardiovascular Risk and Mortality-A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(2).
31. Chareonrungrueangchai K, Wongkawinwoot K, Anothaisintawee T, Reutrakul S. Dietary Factors and Risks of Cardiovascular Diseases: An Umbrella Review. *Nutrients*. 2020;12(4).
32. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, Hu FB, Kris-Etherton PM, Rebholz CM, et al. 2021 Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(23):e472-e87.
33. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020;41(2):255-323.
34. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *New England Journal Medicine*. 2018;378(25):e34.
35. Sacks FM, Svetkey, L. P., Vollmer, W. M., Appel, L. J., Bray, G. A., Harsha, D., et al. Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(1):3-10.

CAPÍTULO II:
ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO

Long-term Effect of Lifestyle Interventions on the Cardiovascular and All-Cause Mortality of Subjects With Prediabetes and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis

Diabetes Care 2022;45(11):2787–2795

10.2337/dc22-0642

ABSTRACT

Background

Lifestyle interventions improve the metabolic control of individuals with hyperglycemia.

Purpose

We aimed to determine the effect of lifestyle interventions on cardiovascular and all-cause mortality in this population.

Data sources

Searches were made through MEDLINE, Cochrane CENTRAL, Embase, and Web of Science (no date/language restriction, until 15 May 2022).

Study selection

We included randomized clinical trials (RCTs) of subjects with prediabetes and type 2 diabetes, comparing intensive lifestyle interventions with usual care, with a minimum of 2 years of active intervention.

Data extraction

Data from the 11 RCTs selected were extracted in duplicate. A frequentist and arm-based meta-analysis was performed with random-effects models to estimate relative risk (RR) for

mortality, and heterogeneity was assessed through I^2 metrics. A generalized linear mixed model (GLMM) was used to confirm the findings.

Data synthesis

Lifestyle interventions were not superior to usual care in reducing cardiovascular (RR 0.99; 95% CI 0.79–1.23) or all-cause (RR 0.93; 95% CI 0.85–1.03) mortality. Subgroup, sensitivity, and meta-regression analyses showed no influence of type of intervention, mean follow-up, age, glycemic status, geographical location, risk of bias, or weight change. All of these results were confirmed with the GLMM. Most studies had a low risk of bias according to the RoB 2.0 tool and the certainty of evidence was moderate for both outcomes.

Limitations

Most studies had a low risk of bias according to the RoB 2.0 tool, and the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach resulted in moderate certainty of evidence for both outcomes. Differences in lifestyle programs and in usual care between the studies should be considered in the interpretation of our results.

Conclusions

Intensive lifestyle interventions implemented so far did not show superiority to usual care in reducing cardiovascular or all-cause mortality for subjects with prediabetes and type 2 diabetes.

Registration: PROSPERO CRD42021207431

Funding Source: FIPE-HCPA, CAPES, CNPq

Supplementary Material

Supplementary Tables

Table S1. Search strategy conducted for identifying randomized clinical trials and post-trial follow-up studies of the long-term lifestyle interventions of subjects with prediabetes or type 2 diabetes.

Database	Search terms
PubMed	(Diabetes Mellitus, Type 2[mh] OR Prediabetic State[mh] OR Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus[tw] OR Type II Diabetes Mellitus[tw] OR Type 2 Diabetes Mellitus[tw] OR Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus[tw] OR Type 2 Diabetes[tw] OR Prediabet*[tw]) AND (“Life Style”[Mesh] OR “Life Style*”[tw] OR Lifestyle*[tw] OR “Healthy Diet”[tw] OR “Healthy Eating”[tw] OR “Prudent diet”[tw]) OR (“Weight Loss/diet therapy”[mh] OR Diet Therapy[mh:noexp] OR Diet, Diabetic[mh] OR Dietary Modification*[tw] OR Diet Modification*[tw] OR Diabetic Diet*[tw] OR Weight Reduction Diet*[tw] OR Weight Loss Diet*[tw]) AND (((clinical[tiab] AND trial[tiab]) OR clinical trials as topic[mh] OR clinical trial[pt] OR random*[tiab] OR random allocation[mh] OR therapeutic use[sh]) OR (Continuity of Patient Care[mh] OR Follow-Up Studies[mh] OR Continuity of Patient Care[tw] OR Care Continu*[tw] OR Continuum of Care[tw] OR Continuity of Care[tw] OR (care[tw] AND after[tw] AND trial*[tw]) OR post-trial[tw] OR posttrial[tw] OR Follow-Up[tw] OR Followup[tw] OR 24-month*[tw]))
Embase	(“non insulin dependent diabetes mellitus”/exp OR “impaired glucose tolerance”/exp OR “Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus”:ti,ab,kw OR “Type II Diabetes Mellitus”:ti,ab,kw OR “Type 2 Diabetes Mellitus”:ti,ab,kw OR “Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus”:ti,ab,kw OR “Type 2 Diabetes”:ti,ab,kw OR “Prediabet*”:ti,ab,kw) AND (“lifestyle”/exp OR “Life Style*”:ti,ab,kw OR “Lifestyle*”:ti,ab,kw OR “Healthy Diet*”:ti,ab,kw OR “Healthy Eating”:ti,ab,kw OR “Prudent diet*”:ti,ab,kw OR “body weight loss”/exp OR “diet therapy”/de OR “diabetic diet”/exp OR “Dietary Modification*”:ti,ab,kw OR “Diet Modification*”:ti,ab,kw OR “Diabetic Diet*”:ti,ab,kw OR “Weight Reduction Diet*”:ti,ab,kw OR “Weight Loss Diet*”:ti,ab,kw) AND (“clinical trial”/exp OR “clinical trial (topic)”/exp OR (“clinical”:ti,ab AND “trial”:ti,ab) OR “random*”:ti,ab OR “randomization”/de OR “drug therapy”/exp OR “patient care”/de OR “patient monitoring”/de OR “follow up”/exp OR “Continuity of Patient Care”:ti,ab,kw OR “Care Continu*”:ti,ab,kw OR “Continuum of Care”:ti,ab,kw OR “Continuity of Care”:ti,ab,kw OR (“care”:ti,ab,kw AND “after”:ti,ab,kw AND “trial*”:ti,ab,kw) OR “post-trial”:ti,ab,kw OR “posttrial”:ti,ab,kw OR “Follow-Up”:ti,ab,kw OR “Followup”:ti,ab,kw OR “24-month*”:ti,ab,kw)
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Prediabetic State] explode all trees #3 "Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Type II Diabetes Mellitus" OR "Type 2 Diabetes Mellitus" OR "Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Type 2 Diabetes" OR Prediabet* #4 #1 OR #2 OR #3 #5 MeSH descriptor: [Life Style] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Weight Loss] explode all trees #7 MeSH descriptor: [Diet Therapy] explode all trees #8 MeSH descriptor: [Diet, Diabetic] explode all trees #9 "Life Style*" OR Lifestyle* OR "Healthy Diet*" OR "Healthy Eating" OR "Prudent diet*" OR "Dietary Modification*" OR "Diet Modification*" OR "Diabetic Diet*" OR "Weight Reduction Diet*" OR "Weight Loss Diet*" #10 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 #11 MeSH descriptor: [Clinical Trials as Topic] explode all trees #12 MeSH descriptor: [Clinical Trial] explode all trees #13 MeSH descriptor: [Random Allocation] explode all trees #14 MeSH descriptor: [Follow-Up Studies] explode all trees #15 (clinical AND trial) OR random* OR "Continuity of Patient Care" OR "Care Continu*" OR "Continuum of Care" OR "Continuity of Care" OR (care AND after AND trial*) OR "post-trial" OR posttrial OR "Follow-Up" OR Followup OR "24-month*" #16 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 #17 #4 AND #10 AND #16
Web of Science	ALL=(("Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Type II Diabetes Mellitus" OR "Type 2 Diabetes Mellitus" OR "Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Type 2 Diabetes" OR Prediabet*) AND ("Life Style*" OR Lifestyle* OR "Healthy Diet*" OR "Healthy Eating" OR "Prudent diet*" OR "Dietary Modification*" OR "Diet Modification*" OR "Diabetic Diet*" OR "Weight Reduction Diet*" OR "Weight Loss Diet*") AND ((clinical AND trial) OR random* OR "Continuity of Patient Care" OR "Care Continu*" OR "Continuum of Care" OR "Continuity of Care" OR (care AND after AND trial*) OR "post-trial" OR posttrial OR "Follow-Up" OR Followup OR "24-month*"))

Table S2. Reasons for exclusion in the selection and extraction of records.

Initial search: 31,399

	Search	Title and abstract	Full text	Data extraction	Analysis
Duplicates	7,830	234	0	0	-
Study design	-	16,534	35	33	-
Population	-	1,286	40	10	-
Type of intervention	-	3,372	48	21	-
Length of intervention	-	1,569	28	2	-
Outcomes	-	84	21	17	-
No access to full-text	-	-	5	-	-
Conference abstracts and study records	-	-	188	-	-
No access to data	-	-	-	3	-
Results of the same study with shorter follow-up time	-	-	-	-	28
Total	23,569	490	125	39	11

Table S3. Quality and certainty of evidence of included studies through the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) framework.

Certainty assessment							Summary of findings				
Participants (studies) follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With control	With lifestyle interventions		Risk with control	Risk difference with lifestyle interventions

All-cause mortality (follow-up: mean 11 years)

16554 (11 RCTs)	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	⊕⊕⊕○ Moderate	1085/7772 (14.0%)	1205/8782 (13.7%)	RR 0.93 (0.85 to 1.03)	140 per 1.000	10 fewer per 1,000 (From 21 fewer to 4 more)
--------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	---------------	--

Cardiovascular mortality (follow-up: median 15.8 years)

11017 (5 RCTs)	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	⊕⊕⊕○ Moderate	274/5213 (5.3%)	353/5804 (6.1%)	RR 0.99 (0.79 to 1.23)	53 per 1.000	1 fewer per 1,000 (From 11 fewer to 12 more)
-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	------------------	--------------------	--------------------	---------------------------	--------------	--

CI, confidence interval; RR, relative risk

Explanations

^a Confidence interval includes important benefit and harm.

Table S4. Results of Meta Analysis, Subgroup and Sensitivity analyses according to Der Simonian and Laird and Generalized Linear Mixed Model methods.

Analysis	DerSimonian and Laird	Generalized Linear Mixed Model
Principal Results		
Meta-analysis of the effect of intensive lifestyle interventions and all-cause mortality	RR, 0.93; 95% CI, 0.85 to 1.03	RR, 0.95; 95% CI 0.87 to 1.03
Meta-analysis of the effect of intensive lifestyle interventions and cardiovascular mortality	RR, 0.99; 95% CI, 0.79 to 1.23	RR, 1.01; 95% CI 0.86 to 1.18
Sensitivity and Subgroup Analysis – All cause mortality		
Sensitivity analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality excluding studies that reported mortality as loss to follow-up	RR, 0.92; 95% CI, 0.82 to 1.04	Not applicable*
Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality according to the glycemic status of the study population	Prediabetes RR, 0.91; 95% CI, 0.70 to 1.18	Prediabetes RR, 1.08; 95% CI 0.87 to 1.35
	Diabetes RR, 0.94; 95% CI, 0.87 to 1.03	Diabetes RR, 0.92; 95% CI 0.84 to 1.01
Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality according to the geographic area of the studies	Europe RR, 0.91; 95% CI, 0.77 to 1.07	Europe RR, 0.91; 95% CI 0.76 to 1.09
	Asia RR, 0.98; 95% CI, 0.62 to 1.55	Asia RR, 0.96; 95% CI 0.68 to 1.35
	North America RR, 0.99; 95% CI, 0.84 to 1.16	North America Not applicable*
Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality by the mean age of participants (adults or elderly)	Less than 60 years old RR, 0.95; 95% CI, 0.82 to 1.09	Less than 60 years old RR, 0.95; 95% CI 0.87 to 1.05
	Equal or more than 60 years old RR, 0.92; 95% CI, 0.78 to 1.09	Equal or more than 60 years old RR, 0.93; 95% CI 0.77 to 1.11
Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality according to the dietary intervention modality of the studies	Dietary prescription RR, 0.91; 95% CI, 0.79 to 1.05	Dietary prescription RR, 0.93; 95% CI 0.85 to 1.03
	Group based activities RR, 0.97; 95% CI, 0.83 to 1.13	Group based activities RR, 0.98; 95% CI 0.83 to 1.16

Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using a random-effect model according to the physical exercise intervention modality of the studies	Exercise prescription RR, 0.91; 95% CI, 0.79 to 1.05 General recommendation RR, 0.97; 95% CI, 0.83 to 1.13	Exercise prescription RR, 0.94; 95% CI 0.85 to 1.03 General recommendation RR, 0.97; 95% CI 0.83 to 1.15
Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality according to the mean follow-up of the studies	Less than 11 years RR, 0.97; 95% CI, 0.83 to 1.13 Equal or more than 11 years RR, 0.91; 95% CI, 0.77 to 1.08	Less than 11 years RR, 0.98; 95% CI 0.83 to 1.15 Equal or more than 11 years RR, 0.96; 95% CI 0.87 to 1.07
Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality according to the risk of bias of the studies	Some concerns RR, 0.82; 95% CI, 0.39 to 1.74 Low risk RR, 0.94; 95% CI, 0.83 to 1.06	Some concerns RR, 0.84; 95% CI 0.39 to 1.80 Low risk RR, 0.95; 95% CI 0.87 to 1.03
Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality according to the control group of the studies	No advice at all about diet and exercise RR, 0.77; 95% CI, 0.64 to 0.93 Usual care according to each center RR, 1.00; 95% CI, 0.79 to 1.25 General information, some degree of intervention RR, 0.96; 95% CI, 0.88 to 1.05	No advice at all about diet and exercise RR, 0.78; 95% CI 0.60 to 1.02 Usual care according to each center RR, 0.97; 95% CI 0.82 to 1.14 General information, some degree of intervention RR, 0.97; 95% CI 0.82 to 1.14
Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality according to intervention dilution over time	2 to 5 years RR, 1.10; 95% CI, 0.38 to 3.18 6 to 15 years RR, 0.92; 95% CI, 0.82 to 1.04 16 to 30 years RR, 0.92; 95% CI, 0.77 to 1.10	Not applicable*

Sensitivity and Subgroup Analysis – Cardiovascular Mortality

Sensitivity analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality excluding studies that reported cardiovascular mortality as losses to follow-up	RR, 0.98; 95% CI, 0.78 to 1.24	Not applicable*
Sensitivity analysis including only studies with low risk of bias in the overall classification.	RR, 0.98; 95% CI, 0.78 to 1.24	Not applicable*
Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality according to the glycemic status of the study population	Prediabetes RR, 0.97; 95% CI, 0.55 to 1.72 Diabetes RR, 1.04; 95% CI, 0.86 to 1.25	Prediabetes RR, 1.32; 95% CI 0.87 to 2.01 Diabetes Not applicable*

Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality by the mean age of participants (adults or elderly)	Less than 60 years old RR, 0.98; 95% CI, 0.72 to 1.32 Equal or more than 60 years old RR, 1.05; 95% CI, 0.72 to 1.53	Less than 60 years old RR, 0.99; 95% CI 0.80 to 1.23 Equal or more than 60 years old Not applicable*
Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality according to the dietary intervention modality of the studies	Dietary prescription RR, 0.98; 95% CI, 0.72 to 1.32 Group based activities RR, 1.05; 95% CI, 0.72 to 1.53 Exercise prescription RR, 0.98; 95% CI, 0.72 to 1.32 General recommendation RR, 1.05; 95% CI, 0.72 to 1.53	Dietary prescription RR, 0.99; 95% CI 0.80 to 1.23 Group based activities Not applicable* Exercise prescription RR, 0.99; 95% CI 0.80 to 1.23 General recommendation Not applicable*
Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality using a random-effect model according to the physical exercise intervention modality of the studies	Less than 15.8 years RR, 1.04; 95% CI, 0.86 to 1.26 Equal or more than 15.8 years RR, 0.94; 95% CI, 0.51 to 1.72	Less than 15.8 years RR, 1.04; 95% CI 0.86 to 1.27 Equal or more than 15.8 years Not applicable*
Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality according to the mean follow-up of the studies	Europe RR, 1.06; 95% CI, 0.73 to 1.54 Asia RR, 1.70; 95% CI, 0.51 to 0.97 North America RR, 1.09; 95% CI, 0.90 to 1.32	Europe RR, 1.07; 95% CI 0.73 to 1.56 Asia Not applicable* North America Not applicable*
Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality according to the geographic area of the studies	No advice at all about diet and exercise RR, 0.71; 95% CI, 0.52 to 0.98 Usual care according to each center RR, 1.05; 95% CI, 0.72 to 1.53 General information, some degree of intervention RR, 1.09; 95% CI, 0.90 to 1.32	No advice at all about diet and exercise RR, 0.72; 95% CI 0.49 to 1.04 Usual care according to each center Not applicable* General information, some degree of intervention Not applicable*
Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality according to the control group of the studies		

RR, relative risk

*Not Applicable: Analysis that did not include studies with low or zero events.

Table S5. PRISMA Check-list (pages corresponding to the original manuscript).

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Long-term effect of lifestyle interventions in mortality of subjects with prediabetes and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Pg 1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Pg 4
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Pg 5
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Pg 5
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Pg 6
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organizations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Pg 6
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Table S1
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Pg 6, 7 and Fig.1
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Pg 7
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Pg 7
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Pg 7
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Pg 8
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Pg 8, 9
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	Pg 7
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Pg 8, 9,10
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Pg 8, 9,10
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Pg 9, 10
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Pg 9, 10
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Pg 10
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Pg 8
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Pg 9

RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Pg 10
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Table S2 and Fig.1
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Pg 10, 11,12
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Pg 13, Figures S1, S2
Result of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Figures 2 and 3, pages 13 and 14
Result of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Pg 13
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the Direction of the effect.	Pg 13, 14,15
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Pg 13, 14,15
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Pg 13, 14
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Pg 12
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Pg 13, 14, Table S3
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Pg 15, 16
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Pg. 16,17
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Pg 18, 19
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Pg 19
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	Pg 4
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Pg 4, 6
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	20
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Pg 4, 21
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Pg 21
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	-

SUPPLEMENTARY FIGURES

	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Oldroyd, 2006	+	-	+	+	+	-
JDCS (UMIN-CTRC000000222), 2010	+	+	+	+	+	+
DPS (NCT00518167), 2012	+	-	+	+	+	-
PODOSA (ISRCTN25729565), 2014	+	-	+	+	+	-
ADDITION-Europe (NCT00237549), 2019	+	+	+	+	+	+
DIRECT (ISRCTN03267836), 2019	+	+	+	+	+	+
Thailand DPP, 2019	-	-	+	+	+	-
NDPS (ISRCTN34805606), 2020	+	-	-	+	+	-
Da Qing DPOS, 2021	+	+	+	+	+	+
DPP and DPPOS (NCT00038727 and NCT00004992, 2021)	+	+	+	+	+	+
Look AHEAD (NCT00017953), 2022	+	+	+	+	+	+

Study

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

Figure S1. Risk of bias of studies that tested the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using the RoB 2.0 tool.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Oldroyd, 2006						
ADDITION-Europe (NCT00237549), 2019						
Da Qing DPOS, 2021						
DPP and DPPOS (NCT00038727 and NCT00004992, 2021)						
Look AHEAD (NCT00017953), 2022						

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 Some concerns
 Low

Figure S2. Risk of bias of studies that tested the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality using the RoB 2.0 tool.

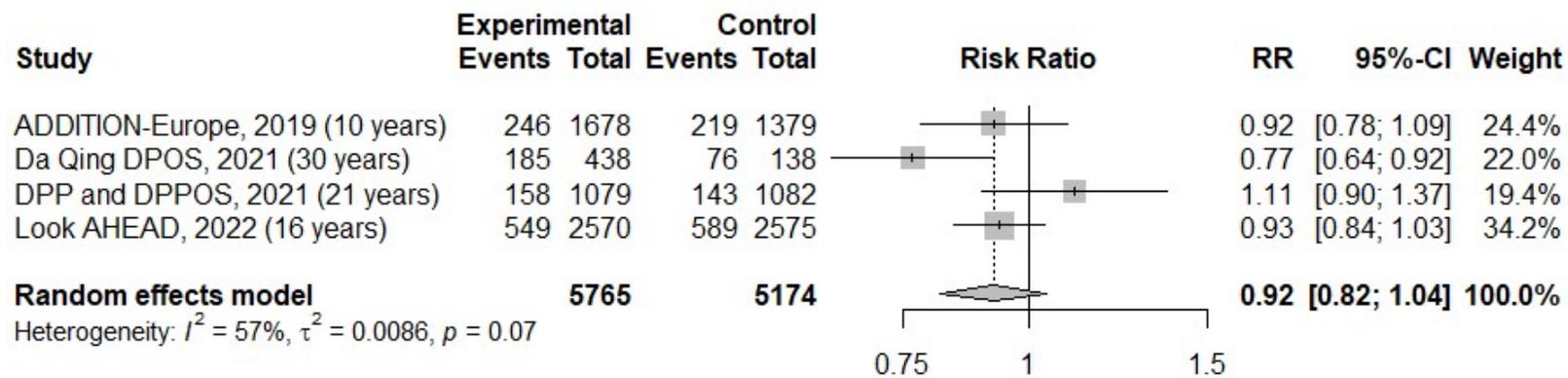


Figure S3. Sensitivity analysis to assess the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality excluding studies that reported mortality as losses to follow-up.

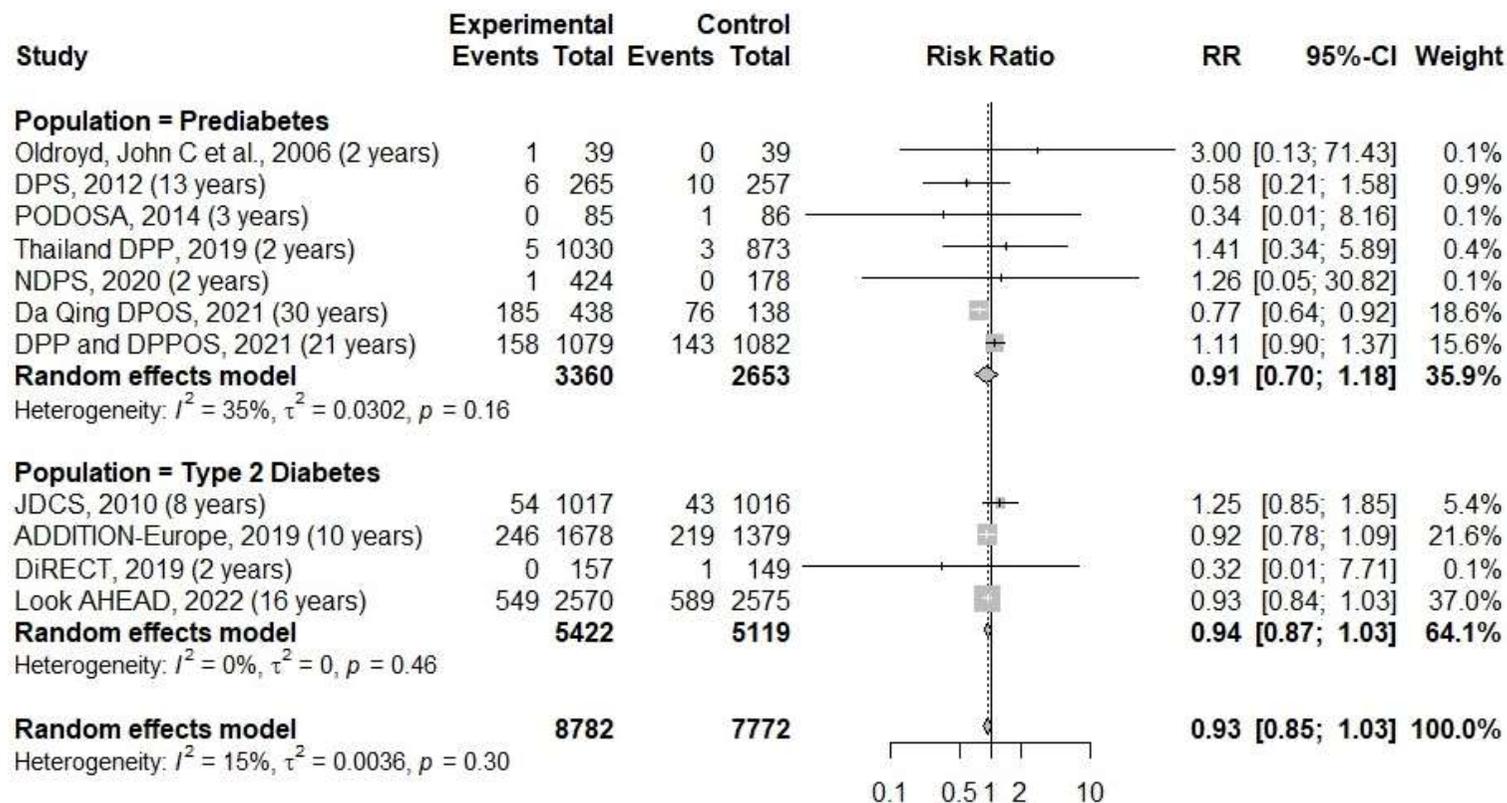


Figure S4. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using a random-effect model according to the glyceamic status of the study population.

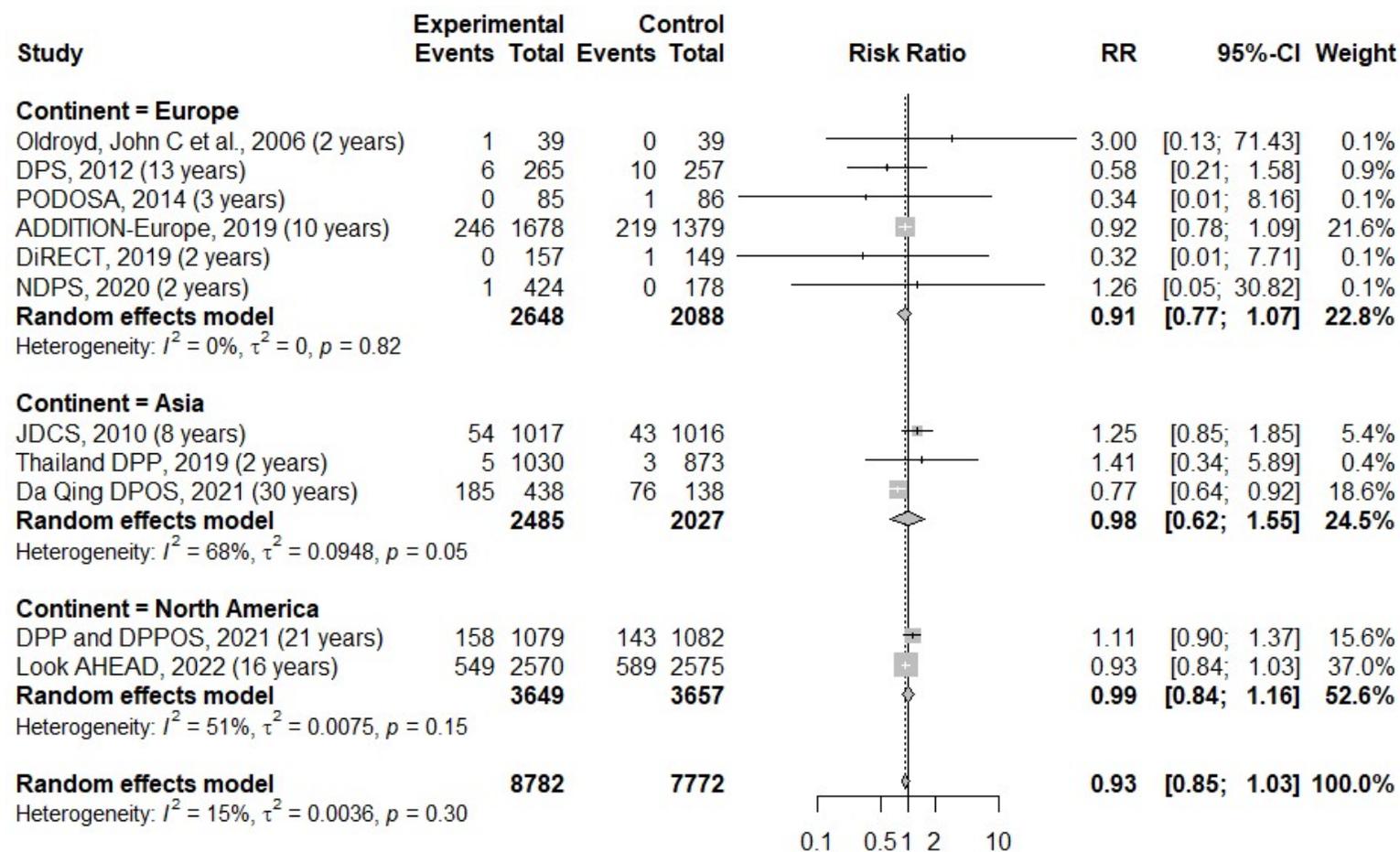


Figure S5. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using a random-effect model according to the geographic area of the studies.

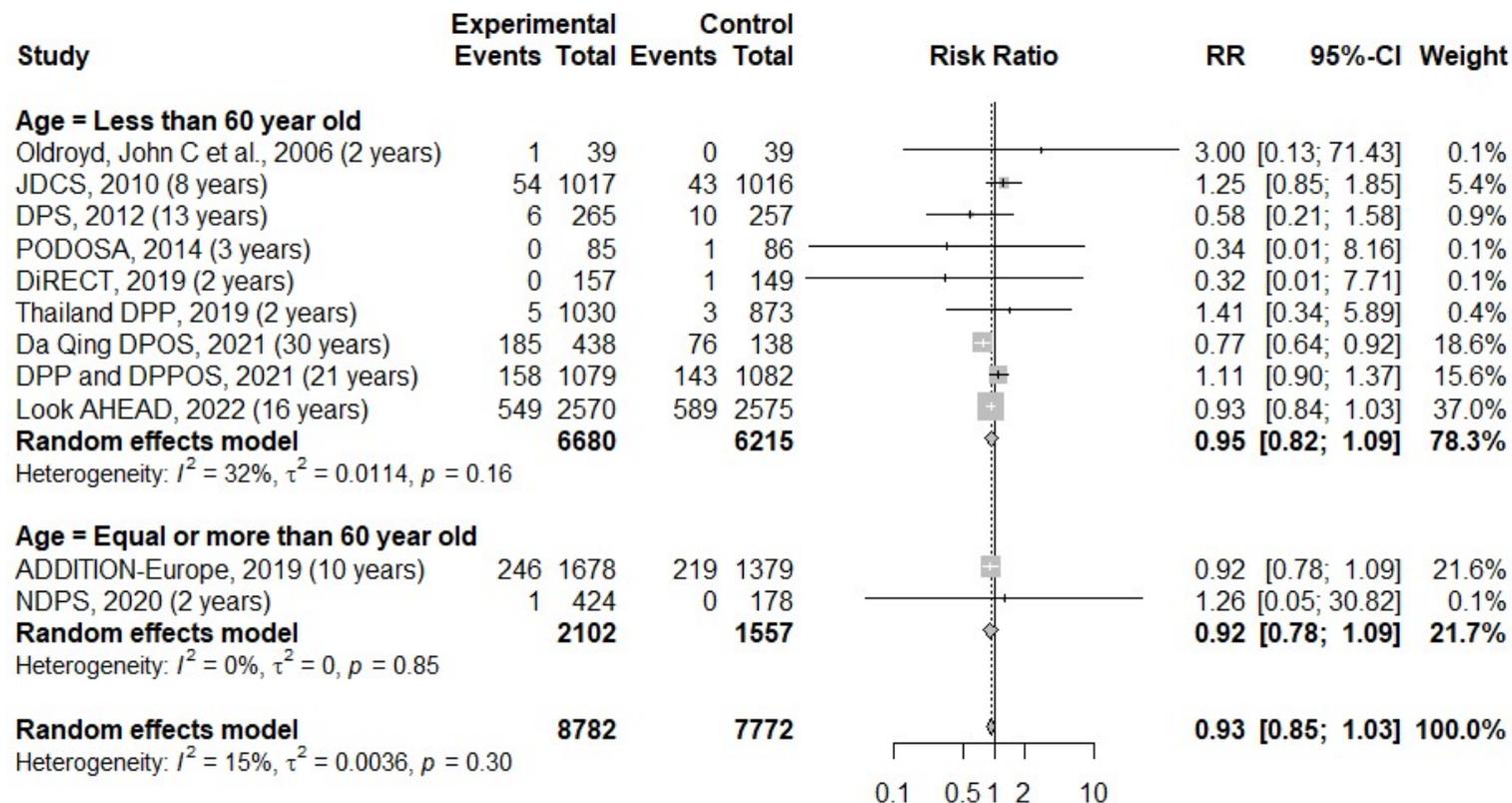
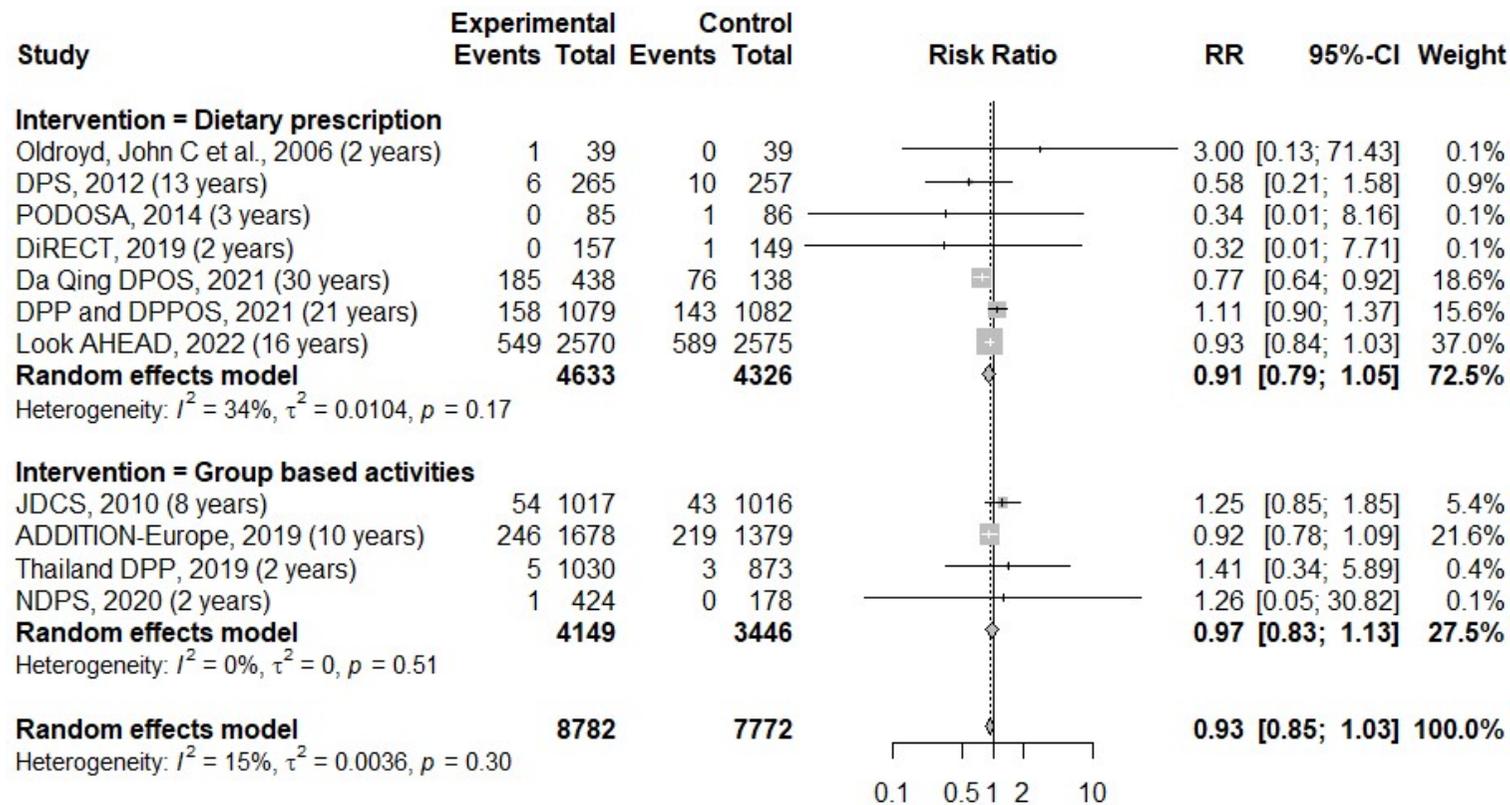


Figure S6. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using a random-effect model by the mean age of participants (adults or elderly, according to the cutoff of 60 years-old).



Studies were considered as “dietary prescription” if they had individual counseling or caloric and nutrient targets as part of intervention groups.

Figure S7. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using a random-effect model according to the dietary intervention modality of the studies.

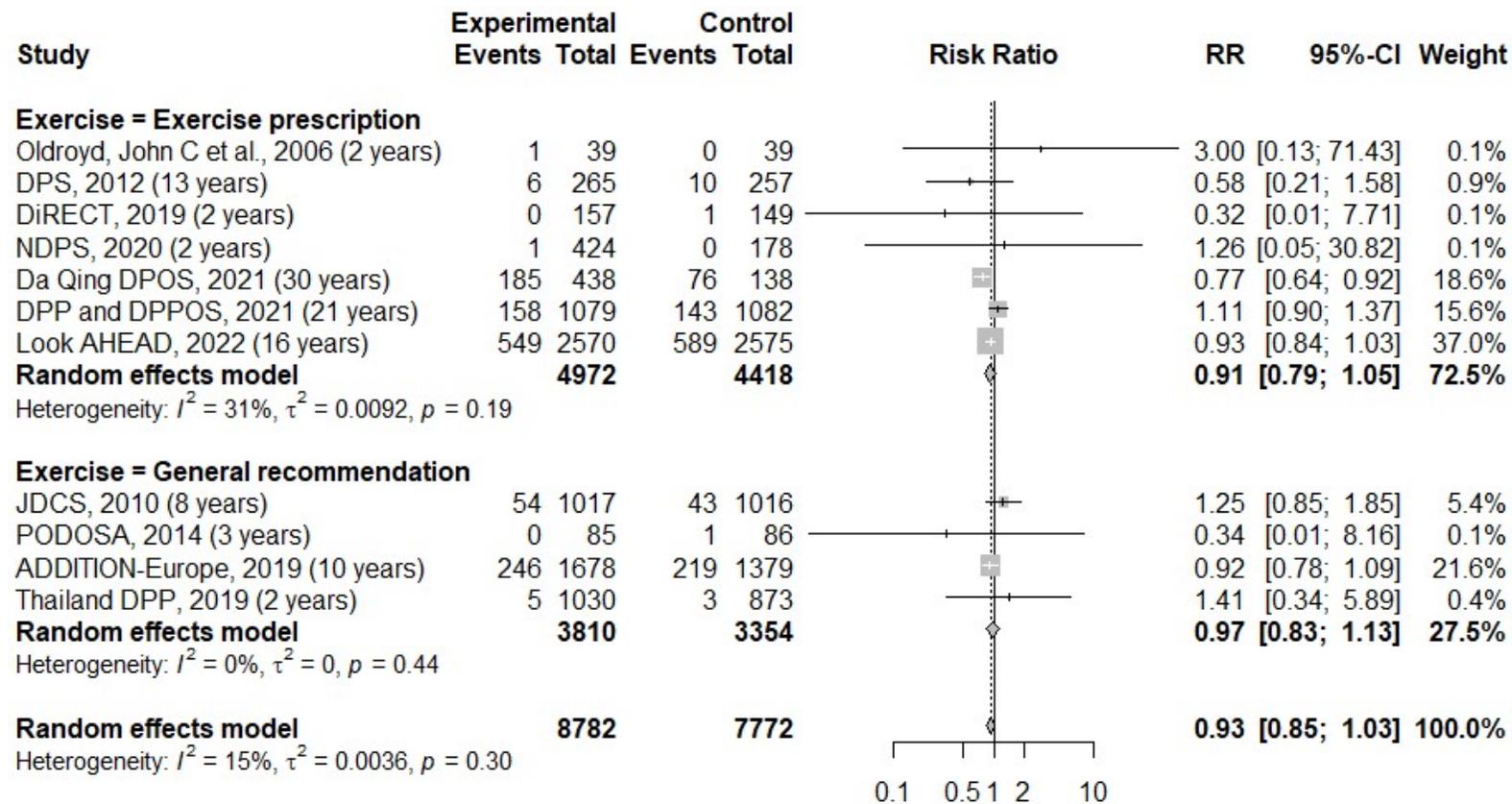


Figure S8. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using a random-effect model according to the physical exercise intervention modality of the studies.

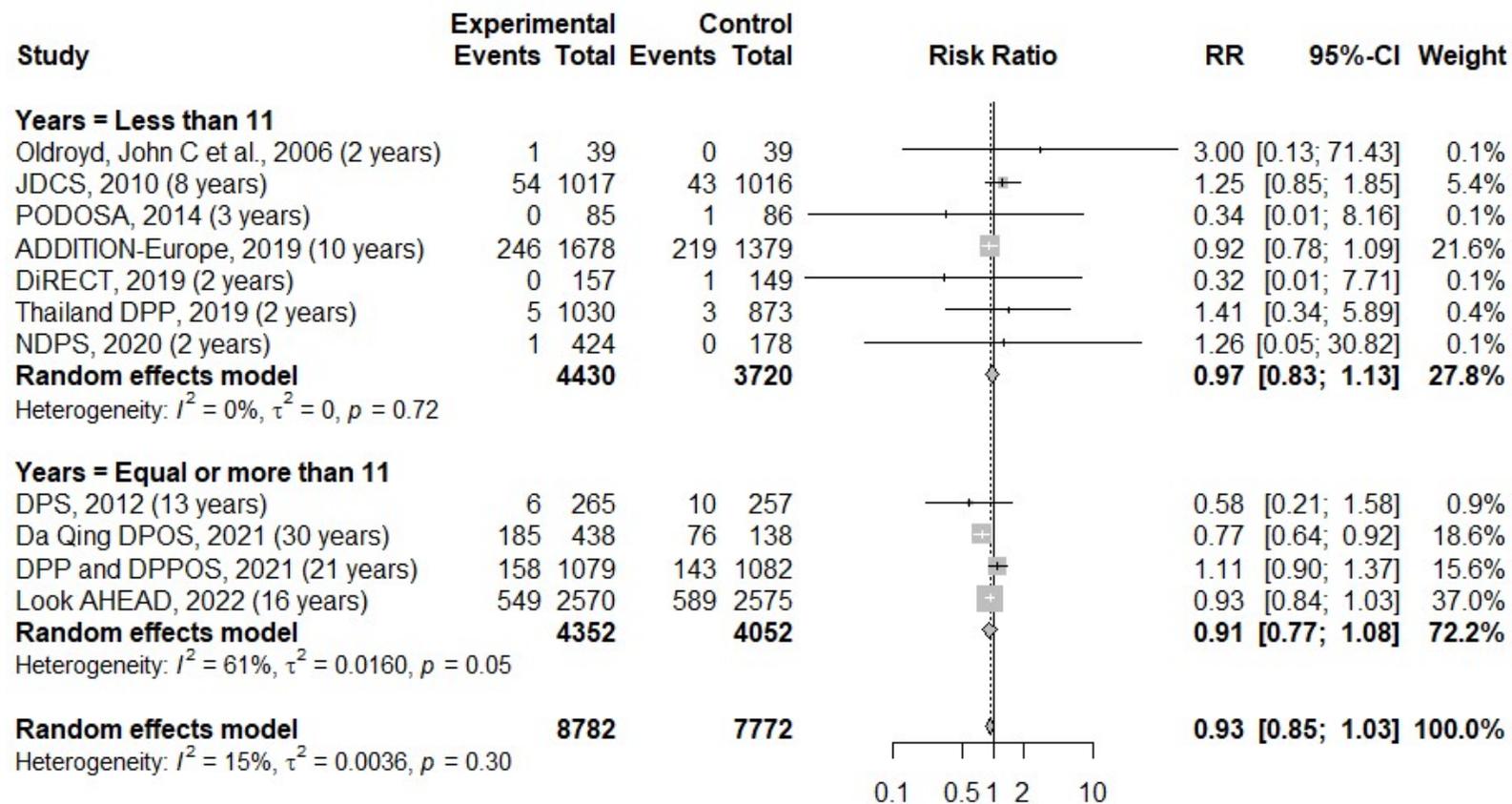


Figure S9. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using a random-effect model according to the mean follow-up of the studies.

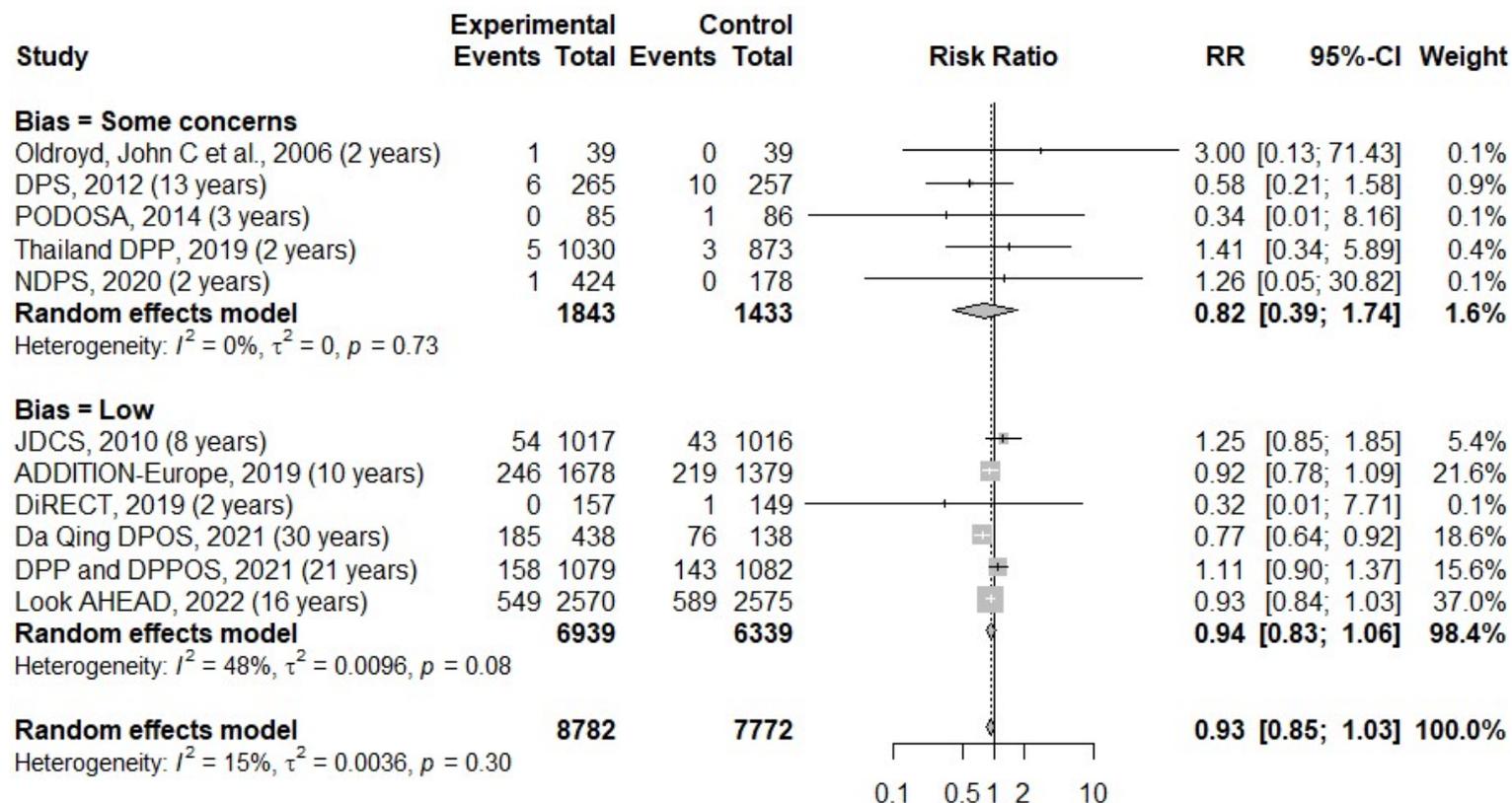


Figure S10. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using a random-effect model according to the risk of bias of the studies.

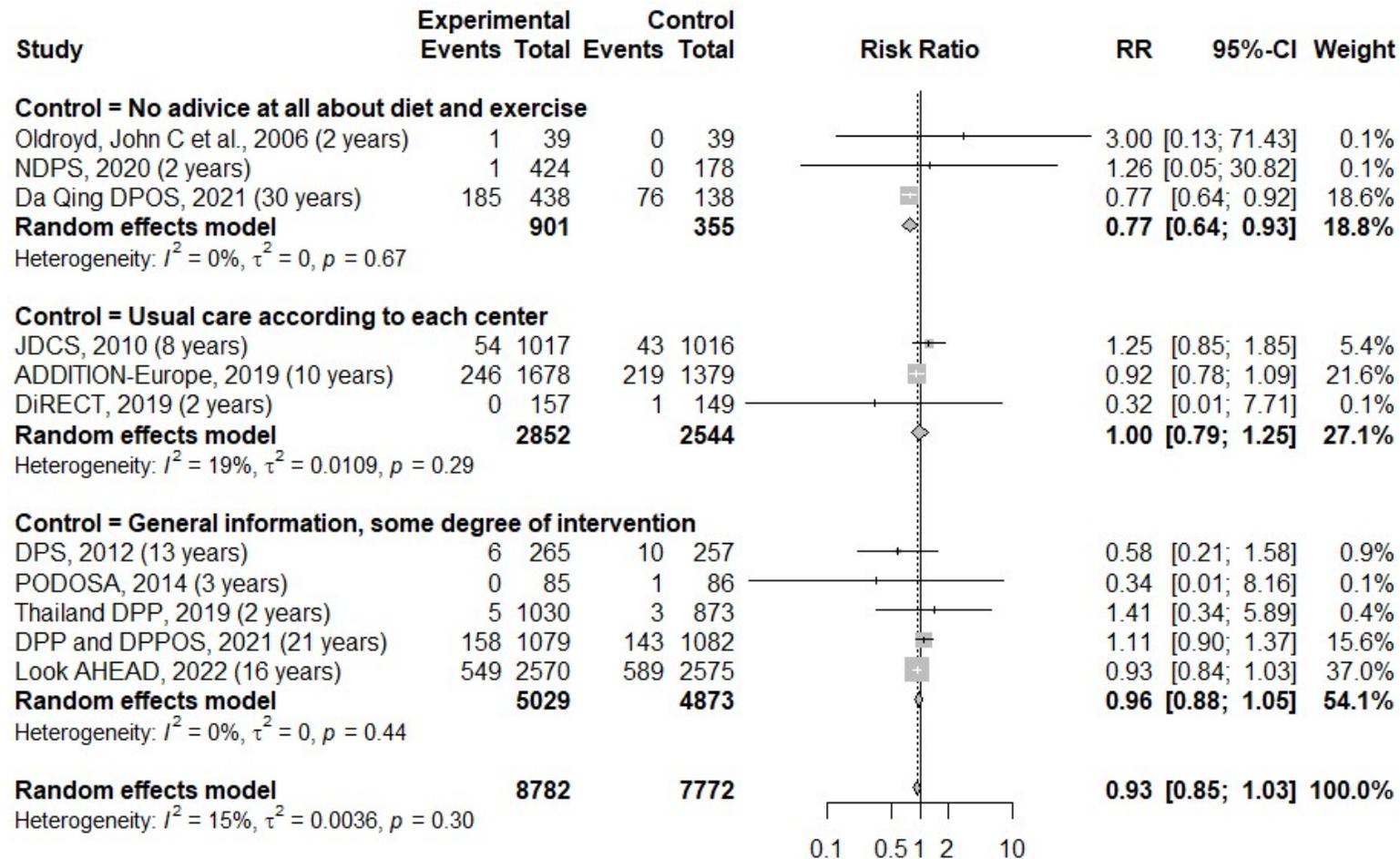
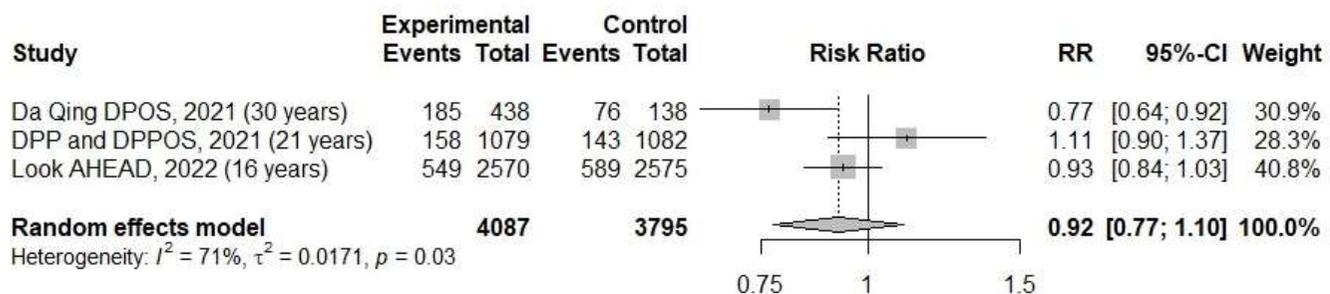
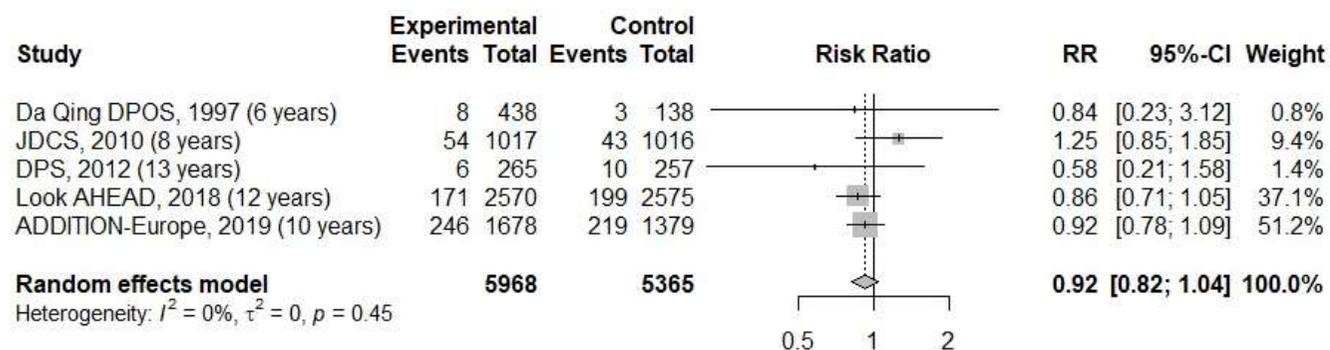
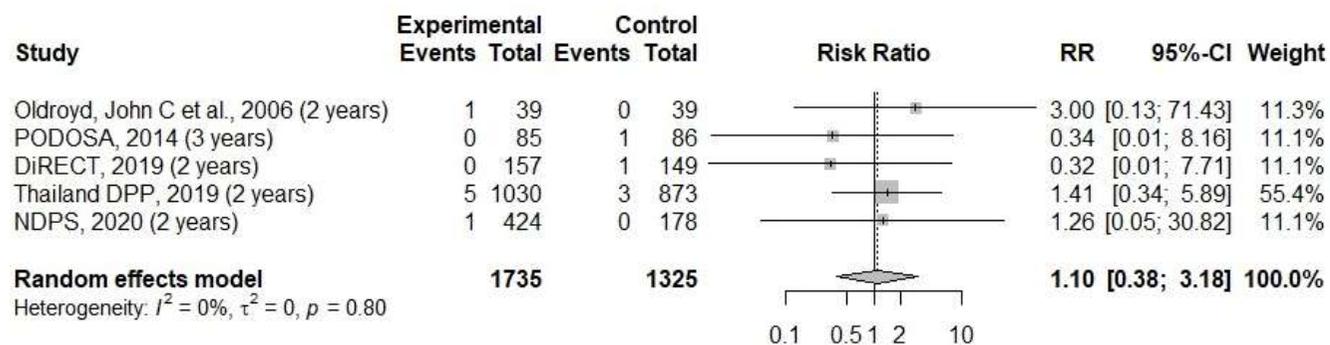
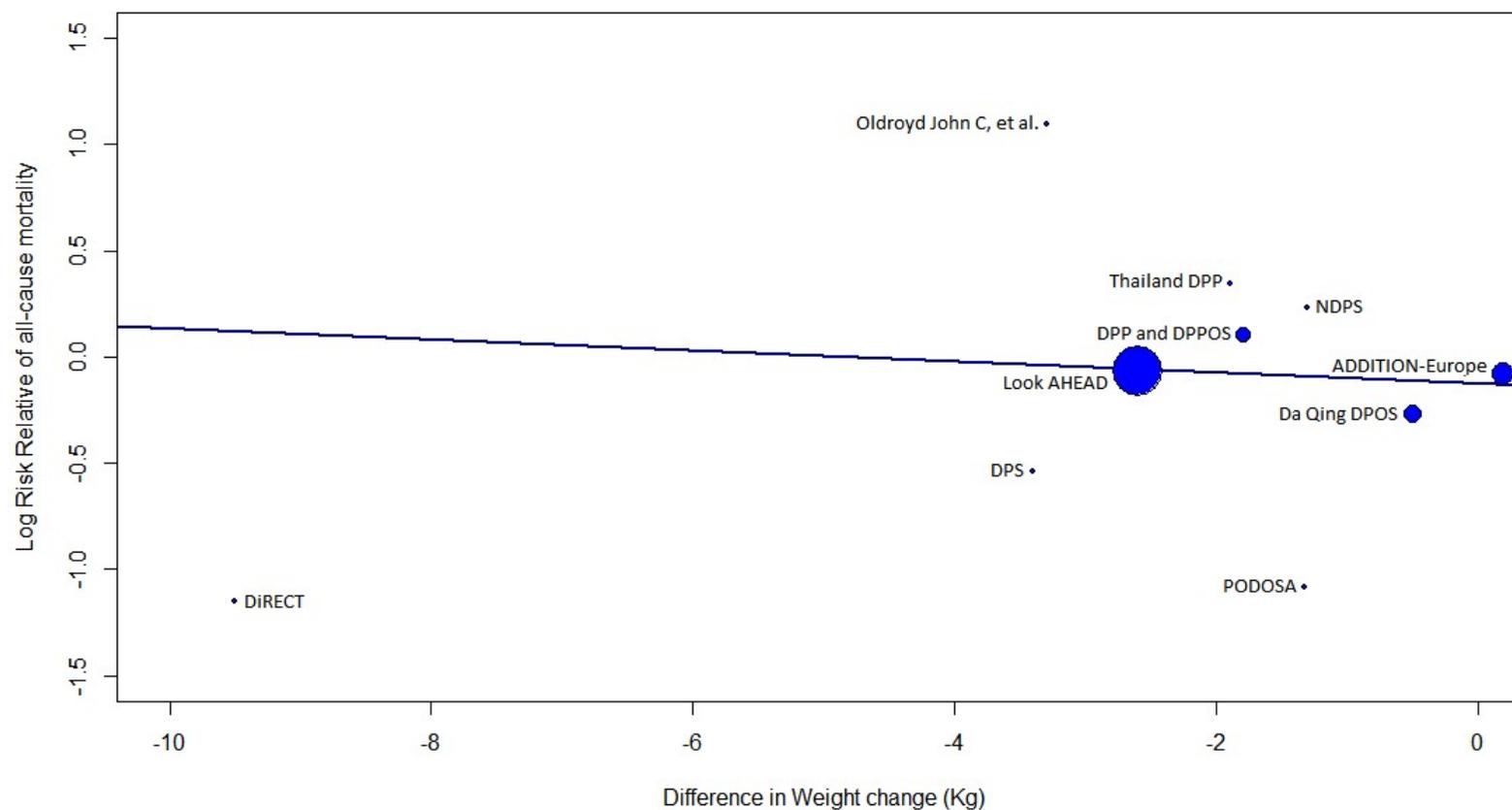


Figure S11. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using a random-effect model according to the characteristics of control groups of the studies.



(A) Studies with follow-up between 2 and 5 years; (B) Studies with follow-up between 6 and 15 years; (C) Studies with follow-up between 16 and 30 years

Figure S12. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality using a random-effect model according to intervention dilution over time.



DPS, Finnish Diabetes Prevention Study; PODOSA, Prevention of Diabetes and Obesity in South Asians; Look AHEAD, Look Action for Health in Diabetes; Thailand DPP, Community-Based Diabetes Prevention Program in Thailand; ADDITION-EUROPE, Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen-Detected Diabetes in Primary Care; Da Qing DPOS, China Da Qing Diabetes Prevention Outcomes Study; DiRECT, Diabetes Remission Clinical Trial; NDPS, Norfolk Diabetes Prevention Study; DPP, Diabetes Prevention Program; DPPOS, Diabetes Prevention Program Outcomes Study.

Figure S13. Meta regression of the relationship between mean weight change (intervention - control) and relative risk of all-cause mortality.

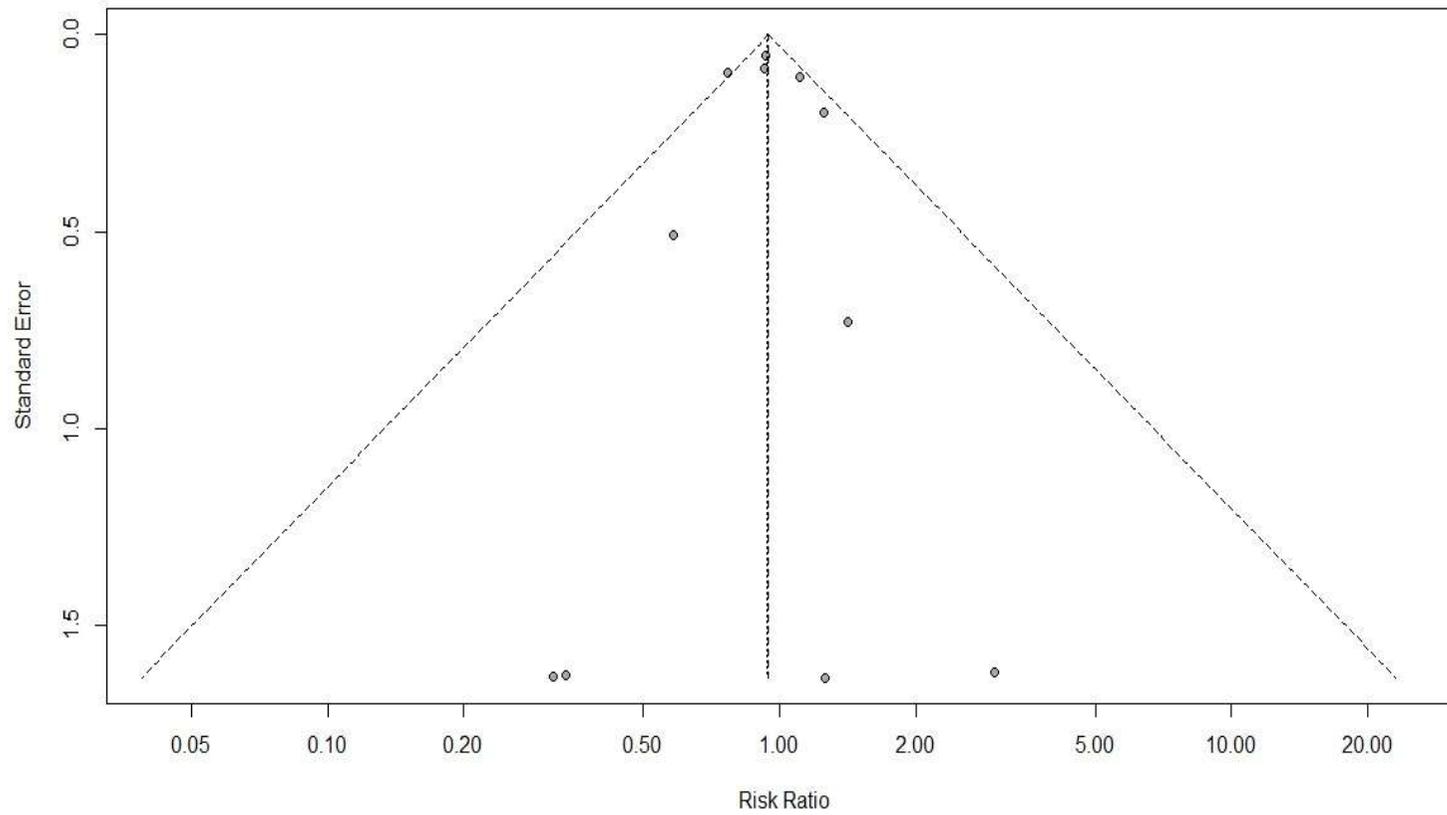


Figure S14. Funnel plot of studies that tested the effect of intensive lifestyle interventions on all-cause mortality.

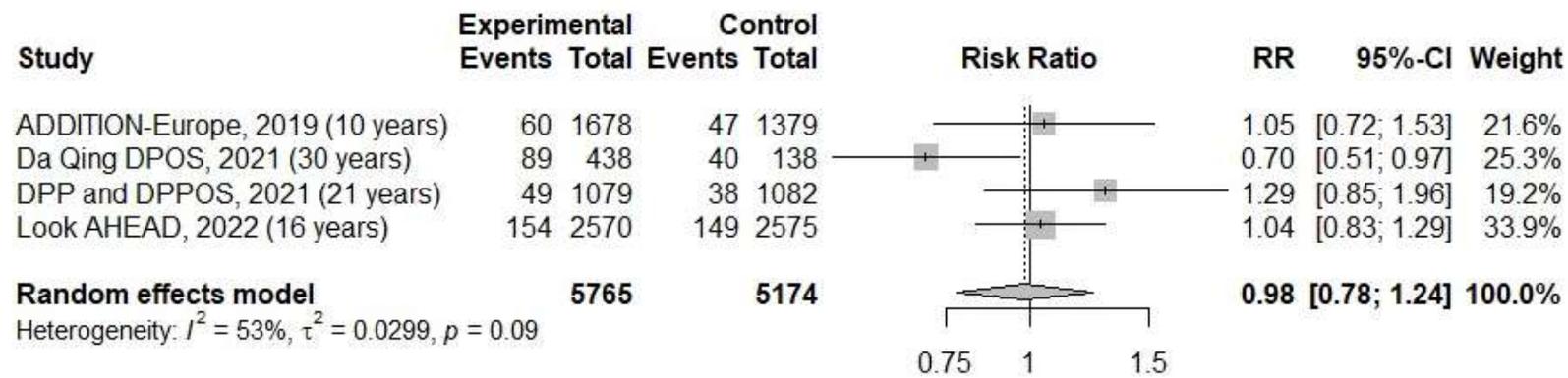


Figure S15. Sensitivity analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality excluding studies that reported cardiovascular mortality as loss to follow-up.

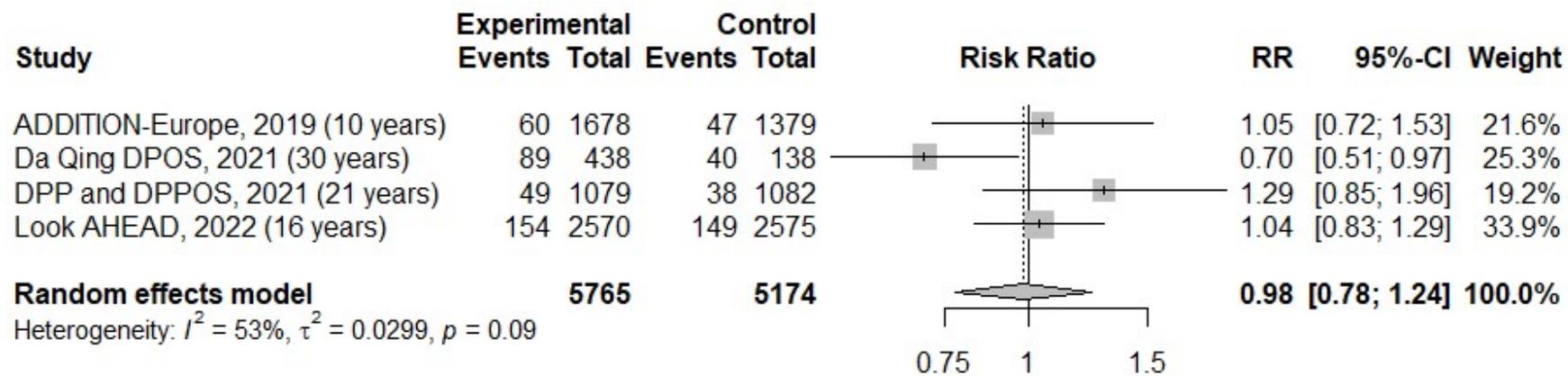


Figure S16. Sensitivity analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality excluding the study with some concerns in the risk of bias.

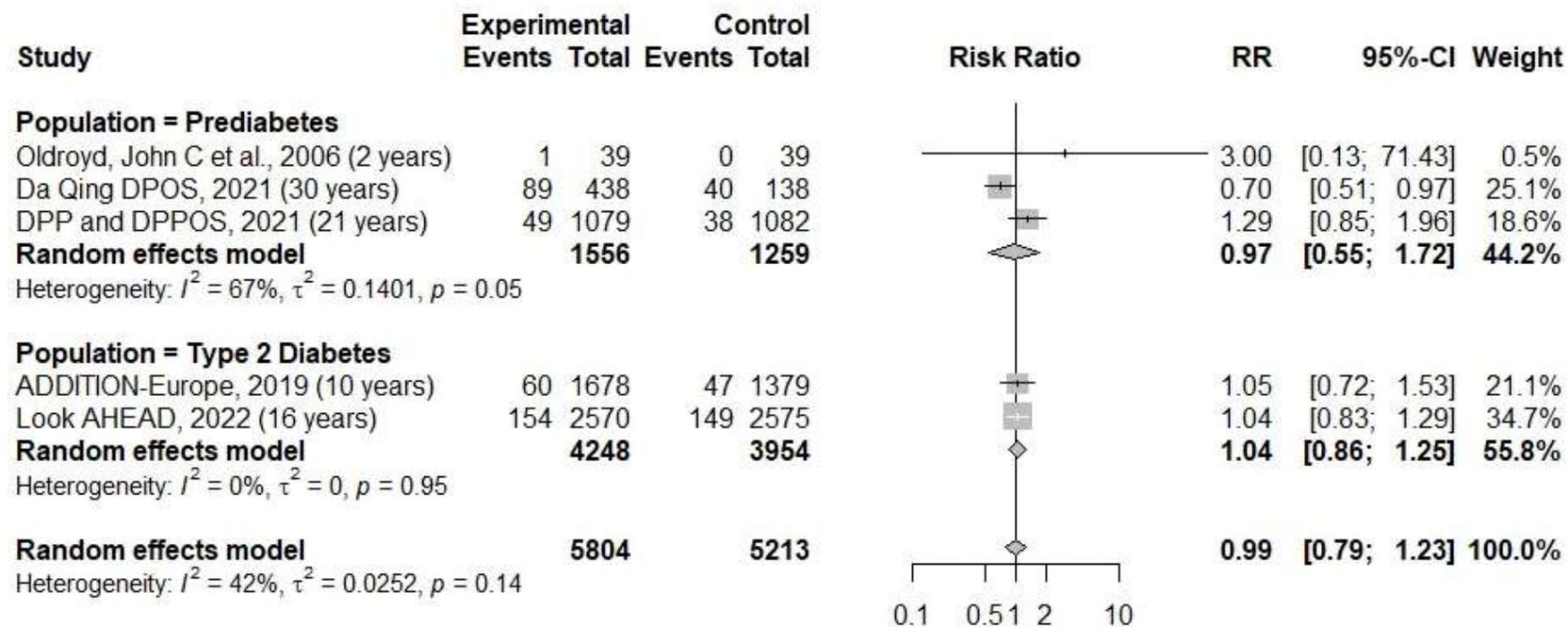


Figure S17. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality using a random-effect model according to the glycaemic status of the study population.

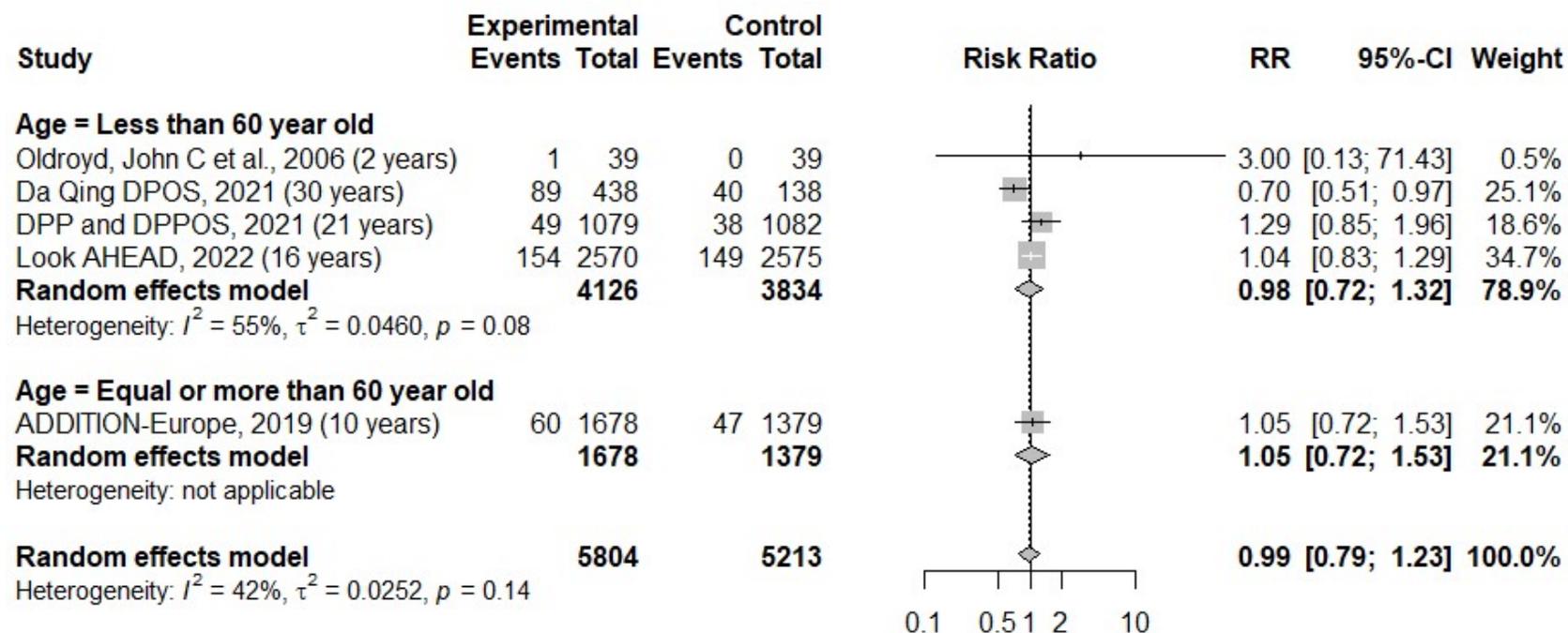
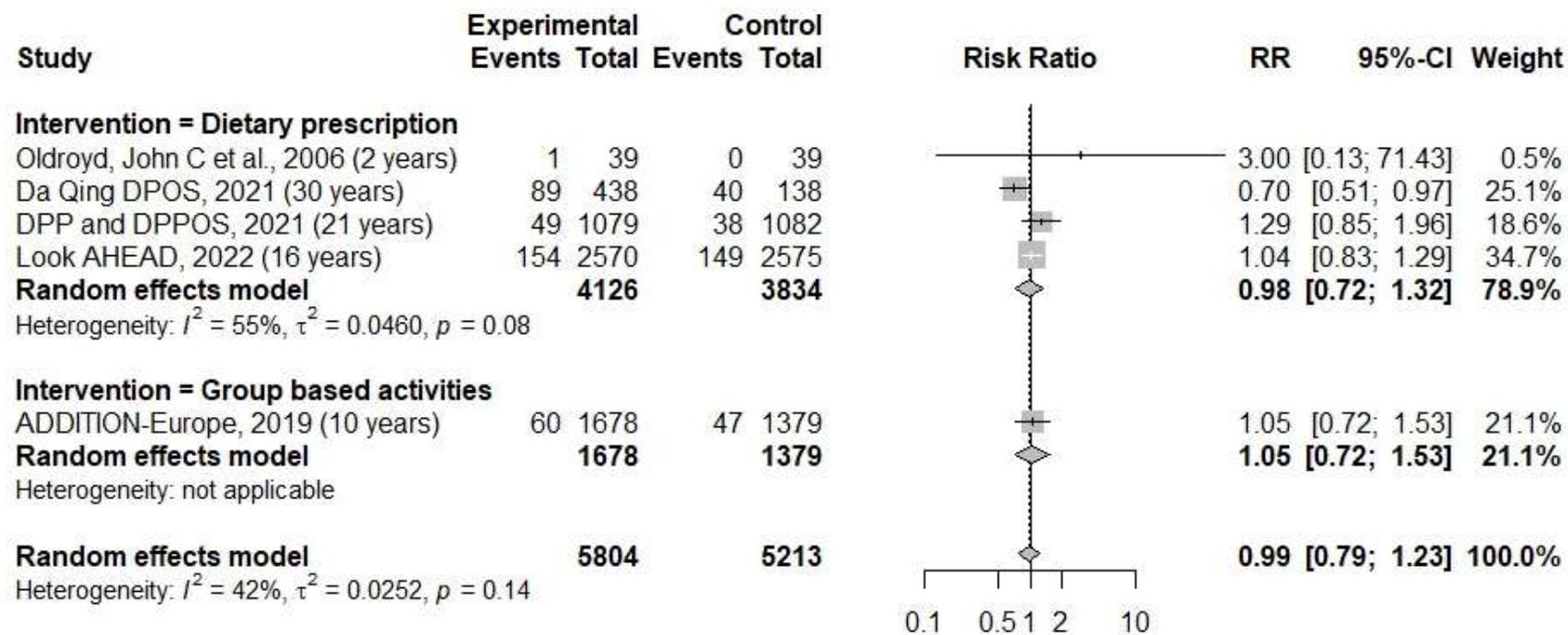


Figure S18. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality using a random-effect model by the mean age of participants (adults or elderly, according to the cutoff of 60 years-old).



Studies were considered as “dietary prescription” if they had individualized counseling or caloric and nutrient targets as part of intervention groups.

Figure S19. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality using a random-effect model according to the dietary intervention modality of the studies.

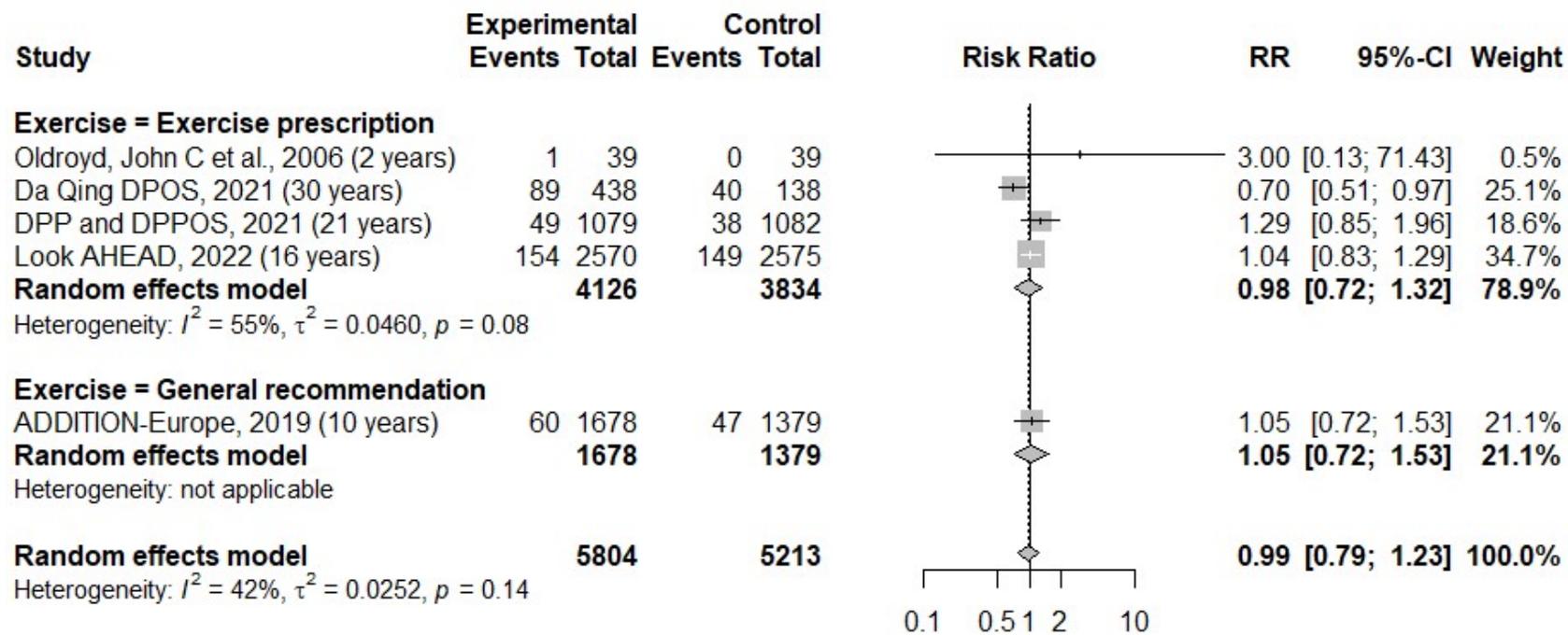


Figure S20. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality using a random-effect model according to the physical exercise intervention modality of the studies.

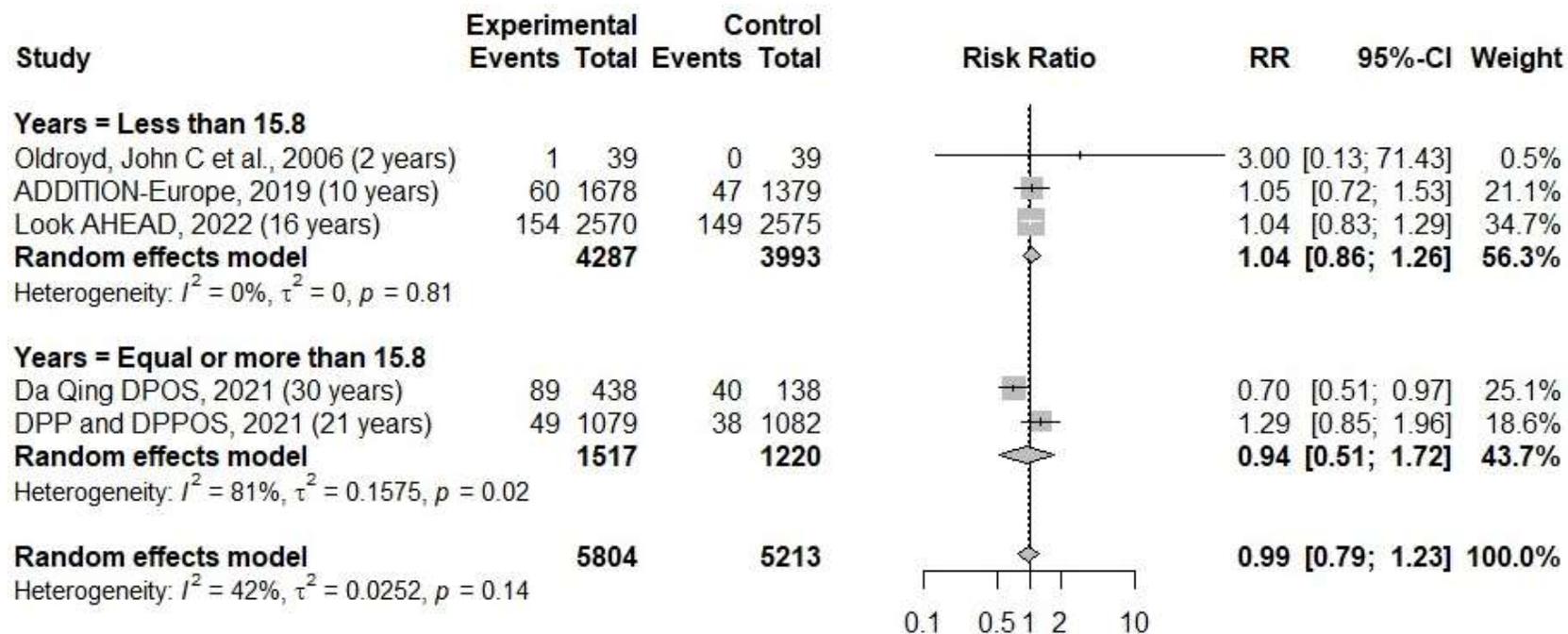


Figure S21. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality using a random-effect model according to the mean follow-up of the studies.

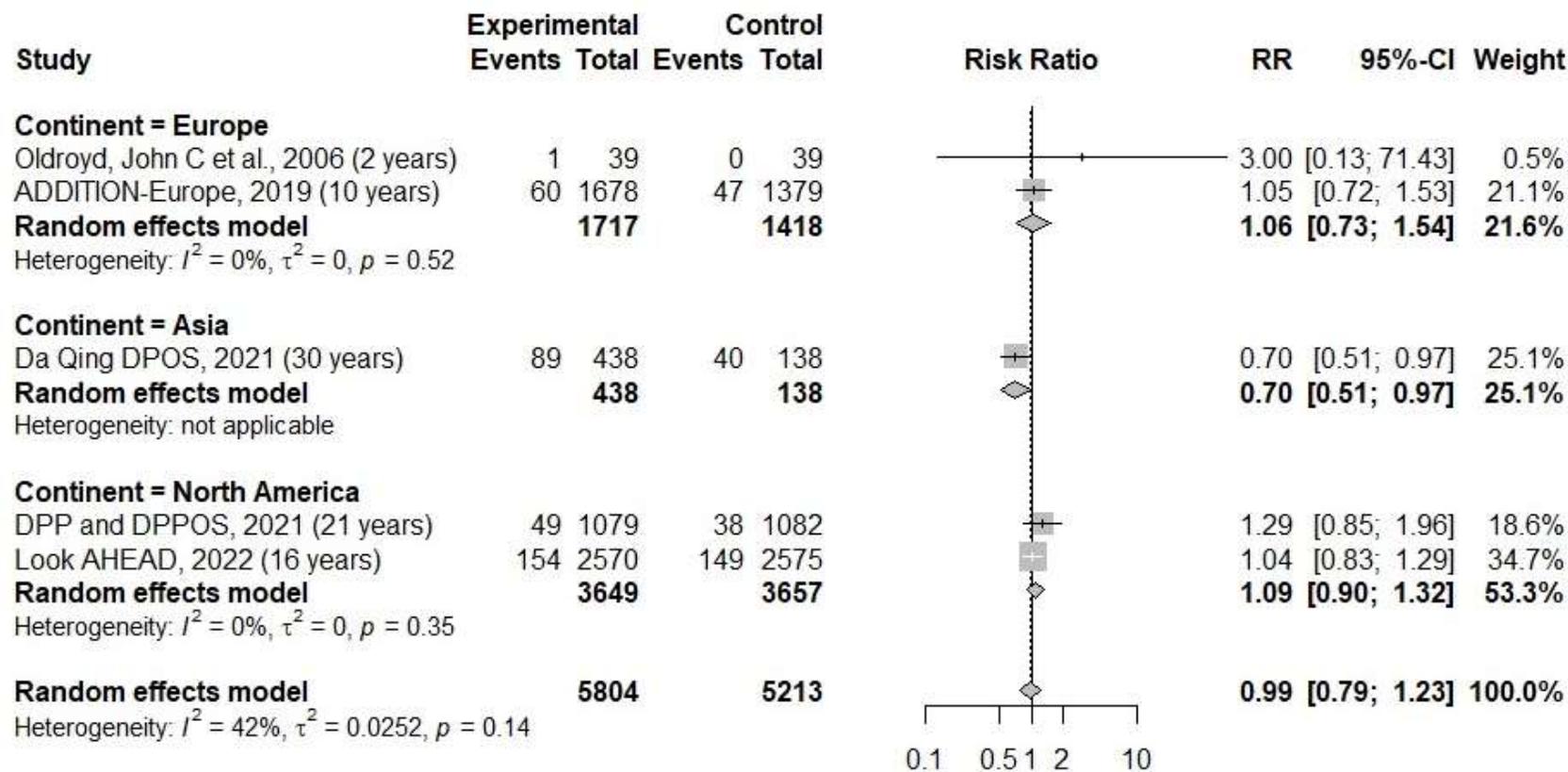


Figure S22. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality using a random-effect model according to the geographic location of the studies.

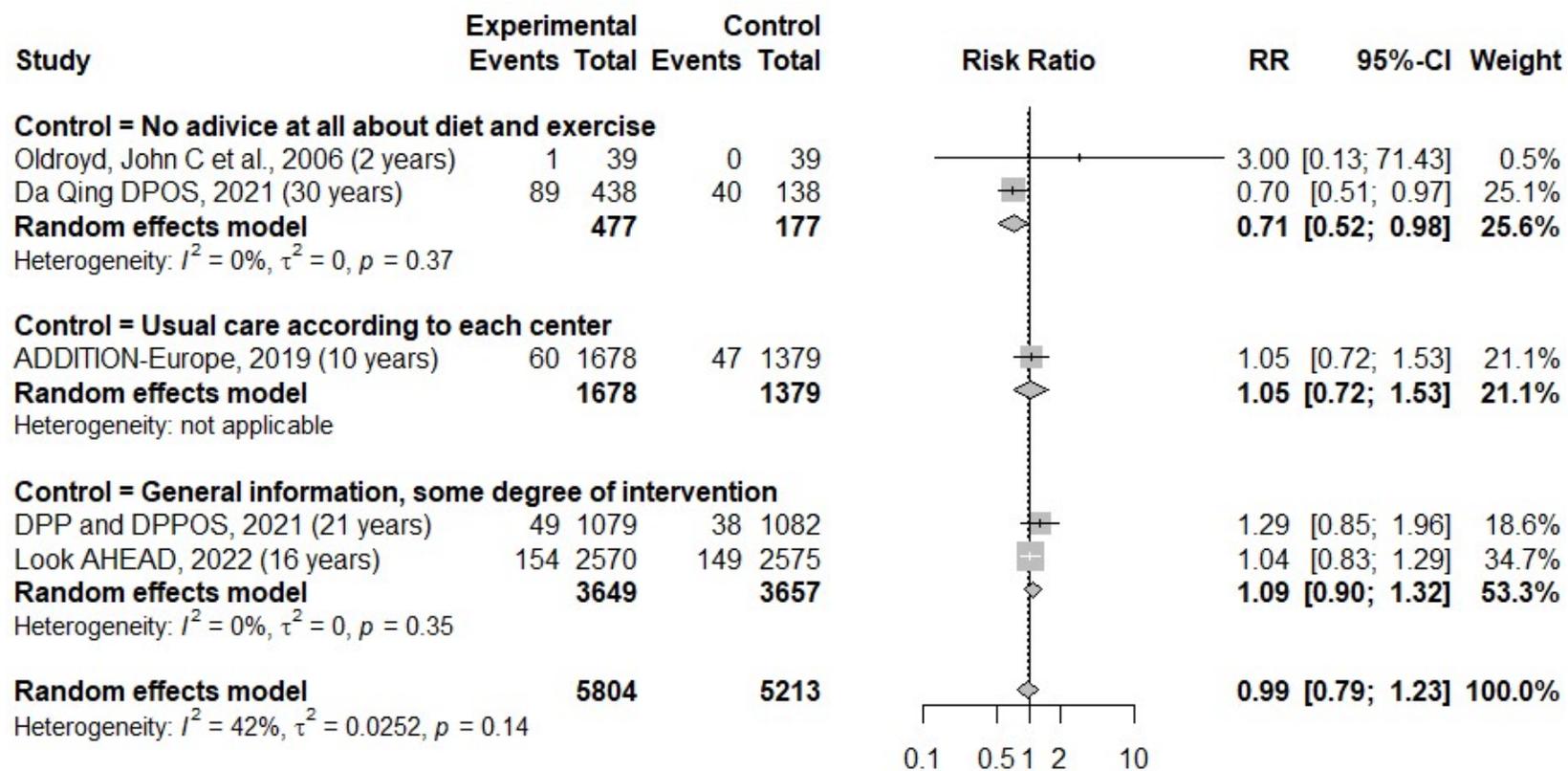
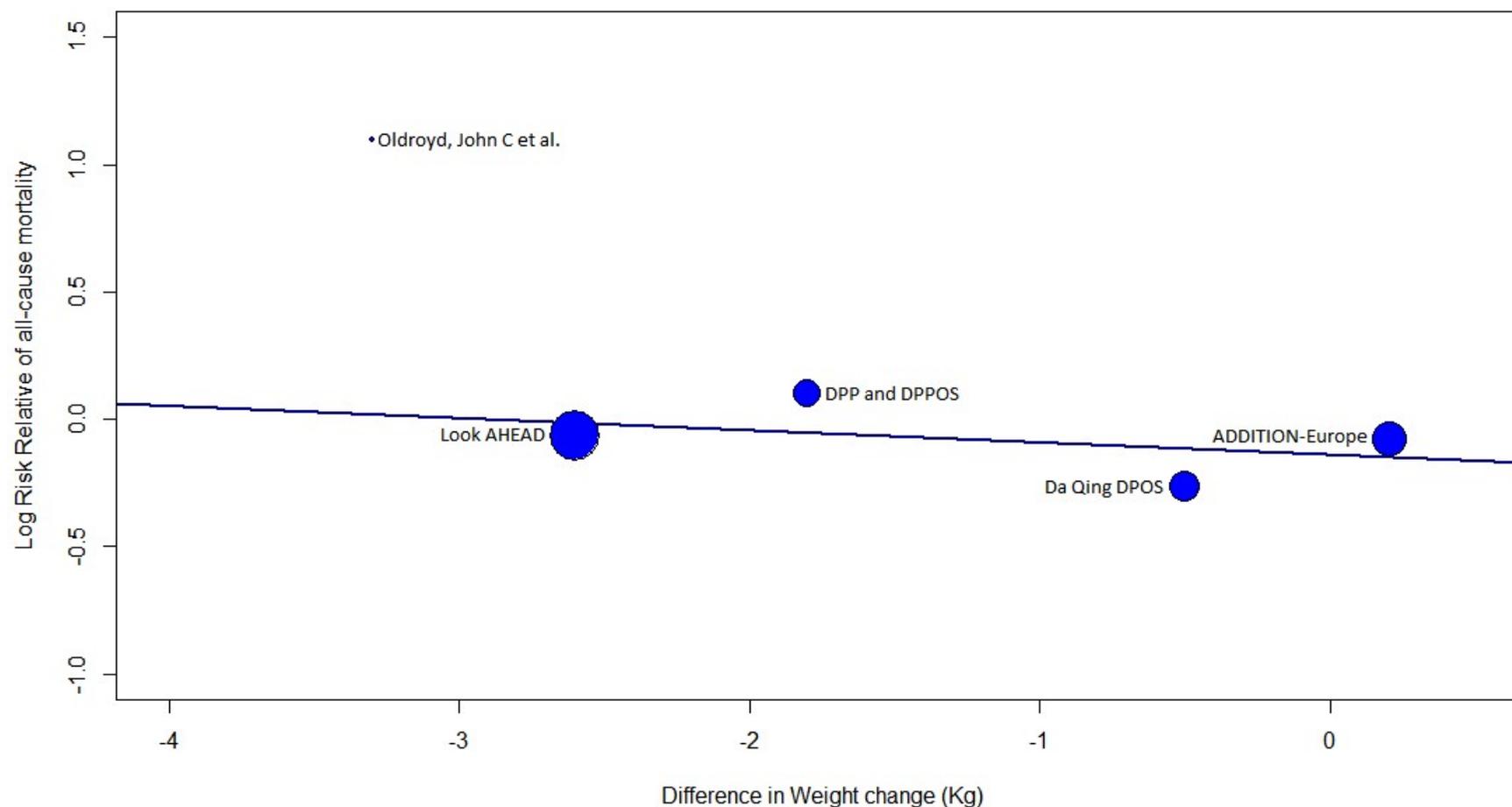


Figure S23. Subgroup analysis of the effect of intensive lifestyle interventions on cardiovascular mortality according to the control group of the studies.



Look AHEAD, Look Action for Health in Diabetes; ADDITION-EUROPE, Anglo–Danish–Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen-Detected Diabetes in Primary Care; Da Qing DPOS, China Da Qing Diabetes Prevention Outcomes Study; DPP, Diabetes Prevention Program; DPPOS, Diabetes Prevention Program Outcomes Study.

Figure S24. Meta regression of the relationship between mean weight change (intervention - control) and relative risk of cardiovascular mortality.

CAPÍTULO III:
CONCLUSÃO DA DISSERTAÇÃO

CONCLUSÃO

Após a condução de uma extensa revisão sistemática e a possibilidade de metanalisar os dados obtidos, foi possível evidenciar que intervenções intensivas com mudanças no estilo de vida a longo prazo de ensaios clínicos randomizados não são superiores aos cuidados usuais na redução da mortalidade cardiovascular e por todas as causas de indivíduos com pré-diabetes e DM2. Houve a preocupação de realizar este estudo com alto rigor metodológico, portanto as diretrizes do PRISMA foram seguidas. As análises de risco de viés avaliadas pela ferramenta RoB 2.0 mostraram que os estudos incluídos apresentaram baixo risco e a certeza da evidência gerada pelo GRADE foi moderada para ambos os desfechos. Em razão de alguns estudos terem baixo número de eventos, todos os resultados obtidos pela análise DerSimonian and Lair foram confirmados pelo modelo linear generalizado misto (GLMM) e não houve mudanças nos resultados encontrados. Além disso, a fim de minimizar possíveis interferências nos resultados, análises de subgrupo, sensibilidade e meta-regressão foram conduzidas e não demonstraram influência do tipo de intervenção realizada, seguimento médio de anos dos estudos, idade dos participantes, estado glicêmico (pré-diabetes ou DM2), localização geográfica do estudo, risco de viés e mudança de peso nos resultados encontrados. Ao avaliar de forma detalhada os grupos intervenção e controle dos estudos, verificou-se que, para confirmar os resultados encontrados, são necessários novos ensaios clínicos randomizados de longo prazo nesta população que contemplem modalidades de terapia nutricional baseadas nas evidências mais recentes de proteção contra doenças cardiovasculares e mortalidade.

CAPÍTULO IV:

PRODUÇÃO CIENTÍFICA ADICIONAL DURANTE O MESTRADO

Resumos apresentados em congressos

1. American Diabetes Association's 82nd Scientific Sessions

Long-term effects of lifestyle changes in subjects with prediabetes and type 2 diabetes on cardiovascular and all-cause mortality: A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials (doi: 10.2337/db22-1170-P)

2. Salão de Iniciação Científica da UFRGS

Impacto a longo prazo de mudanças no estilo de vida na mortalidade cardiovascular e total de indivíduos com pré-diabetes e diabetes tipo 2: uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados

Atividades desenvolvidas durante o mestrado no Grupo de Pesquisa

Durante o período de mestrado, a aluna desenvolveu atividades extras para a produção e promoção científica do grupo de pesquisa:

1. Colaboração na redação de projetos de pesquisa

- a. Ensaio clínico randomizado sobre dieta plant-based e desfechos clínicos de pessoas com DM2
- b. Ensaio clínico randomizado sobre dieta plant-based e avaliação da variabilidade glicêmica por monitorização contínua em pessoas com DM2
- c. Desenvolvimento e validação de materiais educativos sobre dieta plant-based e DM2
- d. Desenvolvimento de scores para a dieta plant-based e aplicação em levantamentos populacionais brasileiros

- e. Coorte de pacientes com DM2 e anormalidade metabólicas internados com COVID e desfechos clínicos
 - f. Estudo longitudinal em sobreviventes de infecção pelo SARS-CoV-2 e parâmetros nutricionais
2. Desenvolvimento e formação de alunos de graduação através da iniciação científica
- a. Laura Backes (nutrição)
 - b. Laura Farenzena (medicina)
 - c. Laura Pens (nutrição)
 - d. Laura Wayerbacher (medicina)
 - e. Michelle Maduré (nutrição)
 - f. Nicole Schumacher (nutrição)
 - g. Rafaella Naibo (medicina)
3. Submissão em edital de auxílio pesquisa do CNPq
- a. CNPq/MCTI/FNDCT Nº 18/2021 – Processo: 420065/2021-0 (contemplado)
4. Auxílio em coletas, banco de dados e análises de resultados parciais
- a. Estudo de coorte com COVID e DM2
5. Comissão científica de eventos científicos
- a. Update em Metabolismo e Nutrição do HCPA

ANEXOS

ANEXO – Parecer consubstanciado do Conselho de Ética em Pesquisa

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DE MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA EM DESFECHOS CLÍNICOS DE PACIENTES COM PRÉ-DIABETES E DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS E ANÁLISES POST TRAIL

Pesquisador: FERNANDO GERCHMAN

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 41808820.2.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.507.514

Apresentação do Projeto:

O estado de pré-diabetes e o diabetes mellitus tipo 2 permanecem sendo um problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Estudos indicam que, sem intervenções de estilo de vida ou farmacoterapia, principalmente com foco na perda de peso e no aumento dos níveis de exercício físico, grande parte das pessoas com pré-diabetes desenvolverão a doença e, ainda, apresentarão aumento considerável no risco de mortalidade. Em pacientes que atingem perdas de peso superiores a 5%, são observadas reduções na pressão arterial, melhora do perfil lipídico e redução da necessidade de medicação para controle glicêmico. Apesar de os ensaios clínicos randomizados serem o padrão-ouro para a avaliação dos efeitos de um tratamento ou de uma intervenção, a avaliação da resposta a curto prazo pode subestimar os efeitos a longo prazo e falhar na detecção de riscos futuros. Além disso, tratando-se de estilo de vida é preciso garantir que, após o término do período do ensaio clínico, a perda de peso e os novos hábitos permaneçam para que os benefícios não sejam perdidos. Sendo assim, as análises de seguimento após o término dos ensaios clínicos se justificam, tendo em vista que grandes respostas a intervenções são observadas anos após o final destas. Este estudo trata-se de uma revisão sistemática que tem como objetivo avaliar os efeitos a longo prazo (24 meses ou mais) de intervenções na mudança de estilo de vida

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 91.035-003

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Protocolo: 4.507.514

em pacientes com alteração do metabolismo da glicose. Desfechos macrovasculares (doenças cardio e cerebrovasculares), microvasculares (retinopatias, nefropatias e neuropatias), mortalidade, câncer de qualquer tipo, peso corporal, qualidade de vida, lipídeos séricos, capacidade funcional e depressão serão analisados.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar os efeitos a longo prazo de intervenções na mudança do estilo de vida em pacientes com alteração do metabolismo da glicose.

Objetivo Secundário: Avaliar o efeito das intervenções no estilo de vida em: desfechos macrovasculares (doenças cardio e cerebrovasculares), desfechos microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia), mortalidade, câncer de qualquer tipo, depressão, qualidade de vida, peso corporal, lipídeos séricos e capacidade funcional.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não se aplica.

Benefícios: Ainda não existe na literatura revisão sistemática que avalie o efeito a longo prazo de intervenções de estilo de vida em pacientes com pré-diabetes e DM2.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nada a comentar.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador solicita dispensa do TCLE, visto ser um estudo de revisão sistemática.

Recomendações:

- Recomenda-se a inclusão do termo "meta-análise" no título do estudo, visto que o mesmo não se refere apenas a revisão sistemática, mas também a análise dos dados.
- O arquivo "Cronograma.pdf" anexado a plataforma Brasil está ilegível.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto não apresenta pendências e está em condições de aprovação.

Endereço: Rua Herval Barros, 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 91.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.307.514

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (projeto versão de 06/01/2021 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

- Este projeto está aprovado sem inclusão de participantes no Centro HCPA, considerando tratar-se de revisão sistemática da literatura. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- O projeto está cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa (2020-0507) para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP.
- Deverão ser adicionados relatórios semestrais e um relatório final do projeto no cadastro do mesmo, no Sistema AGHUse Pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO 1864998.pdf	06/01/2021 19:57:56		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	23/12/2020 01:24:35	FERNANDO GERCHMAN	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	28/11/2020 01:14:53	FERNANDO GERCHMAN	Aceito
Orçamento	Orçamento.pdf	23/11/2020 01:54:13	FERNANDO GERCHMAN	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	23/11/2020 01:53:50	FERNANDO GERCHMAN	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2220
Bairro: Santa Cecília CEP: 91.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7040 Fax: (51)3359-7040 E-mail: cep@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Processo: 4.507.514

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 22 de Janeiro de 2021

Assinado por:
Marcia Mocellin Raymundo
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.300 sala 2220

Bairro: Santa Cecília

CEP: 91.035-003

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3350-7640

Fax: (51)3350-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

ANEXO 2 – Protocolo de estudo registrado no PROSPERO (CRD42021207431)

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

Fernando Gerchman, Veronica Colpani, Kelly Pozzer Zucatti, Paula Portal Teixeira, Bruno Angelo Guerra, Laura Fink Wayerbacher, Michelle Garcia Maduré, Natasha Kim de Oliveira, Giovana Fagundes Piccoli, Poliana Espindola Correia, Karla Suzana Moresco, Laura Penso Farenzena, Maria Nunes Pinto, Anize Delfino von Frankenberg, Rafaela Aléssio Naibo, Laura Backes Kunzler, Nicole Schumacher. In-trial and post-trial effects of long-term lifestyle changes including diet of patients with prediabetes or type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2021 CRD42021207431 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021207431

Review question

What are the long-term effects of lifestyle changes on clinical outcomes for patients with prediabetes and type 2 diabetes?

Searches

Electronic bibliographic databases MEDLINE, Embase, Scopus and Web of Science will be searched, and the search terms will include the database-specific entry terms and free text synonyms. No date and language restriction will be done, and we will manually search the reference list of included studies for studies not retrieved in the main search. The searches will be re-run just before the final analyses and further studies retrieved for inclusion.

Types of study to be included

Randomized clinical trials and post-trial studies (follow-up of 24 months or more). Clinical trials with short-term outcome analyses will be excluded.

Condition or domain being studied

Long-term lifestyle changes including diet of patients with prediabetes or type 2 diabetes.

Participants/population

Will be included adult outpatients (18 years-old or more) with pre-diabetes or type 2 diabetes mellitus. Will be excluded post-transplant patients or with type 1 diabetes mellitus, gestational diabetes and pregnant women with T2D.

Intervention(s), exposure(s)

Will be included studies with lifestyle interventions including dietary changes.

Comparator(s)/control

Intervention including just physical activity OR medical therapy OR absence of intervention (standard care).

Main outcome(s)

Incidence of T2D, macrovascular and microvascular diseases, cardiovascular events and all-cause or cardiovascular mortality.

Additional outcome(s)

Hb1Ac, fasting glucose, oral glucose tolerance test, incidence or mortality from cancer of any kind, body mass index, weight, composition body, quality of life, serum lipids, functional capacity, mobility, fragility, and depression.

Data extraction (selection and coding)

Two independent review authors (KPZ and PPT) will screen the titles and abstracts using the search strategy, and those that met the inclusion criteria will be selected for full-text assessment. A pilot test will be done before the start of data extraction, and disagreements will be resolved through a third reviewer (FG). The data extraction will be performed using a standardized Excel spreadsheet. Outcomes: whether reported, the definition used in the study, measurement tool or method, length of follow-up, number and/or times of follow-up measurements, results of study analysis, and information for the assessment of the risk of bias. Missing data will be requested directly from study authors.

Risk of bias (quality) assessment

To evaluate the risk of bias, ROB 2.0 tool will be used. The bias of sequence generation, allocation, blinding participants, assessment of outcomes, reporting results, and other bias will be assessed by two independent authors (KPZ and PPT), and for evaluating publication bias, a funnel plot will be constructed.

Strategy for data synthesis

For quantitative synthesis, the meta-analysis will be performed considering the similarity of the studies according to heterogeneity, which will be assessed by Higgins (I^2) test. Also, the fixed or random-effect model will be chosen according to heterogeneity of the included studies. Sensitivity analysis of conclusions to changes in the protocol, assumptions, and study selection will be performed.

Analysis of subgroups or subsets

Comorbidities, age, BMI, and study follow-up, RoB of included studies.

Contact details for further information

Kelly Pozzer Zucatti
kelly.p.z@hotmail.com

Organisational affiliation of the review

Federal University of Rio Grande do Sul

Porto Alegre Clinic Hospital

www.ufrgs.br

www.bcpsa.edu.br

Review team members and their organisational affiliations

Mr Fernando Gerchman. Federal University of Rio Grande do Sul
Mrs Veronica Colpani. Hospital Moinhos de Vento
Miss Kelly Pozzer Zucatti. Federal University of Rio Grande do Sul
Miss Paula Portal Teixeira. Federal University of Health Sciences of Porto Alegre
Ms Bruno Angelo Guerra. Federal University of Health Sciences of Porto Alegre
Miss Laura Fink Wayerbacher. Federal University of Rio Grande do Sul
Miss Michelle Garcia Maduré. Federal University of Rio Grande do Sul
Miss Natasha Kim de Oliveira. Federal University of Rio Grande do Sul
Miss Giovana Fagundes Piccoli. Federal University of Rio Grande do Sul
Miss Poliana Espindola Correia. Federal University of Rio Grande do Sul
Miss Karla Suzana Moresco. Federal University of Rio Grande do Sul
Miss Laura Penso Farenzena. Federal University of Rio Grande do Sul
Miss Maria Nunes Pinto. Federal University of Rio Grande do Sul
Mrs Anize Delfino von Frankenberg. Federal University of Rio Grande do Sul
Miss Rafaela Aléssio Naibo. Federal University of Rio Grande do Sul
Miss Laura Backes Kunzler. Federal University of Health Sciences of Porto Alegre
Miss Nicole Schumacher. Federal University of Health Sciences of Porto Alegre

Type and method of review

Meta-analysis, Systematic review

Anticipated or actual start date
01 June 2021

Anticipated completion date
31 December 2021

Funding sources/sponsors
None

Conflicts of interest

Language
(there is not an English language summary)

Country
Brasil

Stage of review
Review Ongoing

Subject index terms status
Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms
MeSH headings have not been applied to this record

Date of registration in PROSPERO
22 August 2021

Date of first submission
22 July 2021

Stage of review at time of this submission [1 change]

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes
Data analysis	Yes	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

22 August 2021
22 August 2021
24 November 2021