



PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN  
APLICADA A LAS CIENCIAS SANITARIAS

TESIS DOCTORAL

**DIETA MEDITERRÁNEA Y  
PREVENCIÓN DE LA  
DEPRESIÓN RECURRENTE**

BEATRIZ MARÍA CABRERA SUÁREZ

LAS PALMAS DE GRAN CANARIA, 2022





A mi hija Sara María, mi estrella guía

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar y ante todo, muestro mi profundo agradecimiento a todos aquellos participantes que de forma voluntaria y anónima se ofrecieron generosamente a participar en el estudio PREDI-DEP y, con ello, contribuir a ahondar en el conocimiento de la depresión.

Por supuesto, a las dos personas que han hecho posible este trabajo con su entrega constante, su apoyo incondicional y su empuje. A ellos, mis directores de tesis, la Dra. Dña. Almudena Sánchez Villegas y el Dr. D. Jose Luis Hernández Fleta. Han sido unos acompañantes magníficos a lo largo del desarrollo de este trabajo, tanto a nivel profesional, como a nivel personal.

A mi tutor, el Dr. Francisco Estévez Rosas, por su infinita paciencia y su predisposición a ayudarme a resolver mis mil dudas y estar siempre disponible para solucionar cualquier trámite.

A mi familia, a quienes todo les debo. A mi marido Diego, con su fe inquebrantable en mí, y su ayuda constante y abnegada para facilitarme el camino a costa de horas de sueño y agotamiento. A mis hijos, que han sido mis compañeros de trabajo, los mejores, y me han dado la alegría y las fuerzas para seguir ante cualquier desaliento o desánimo. A mis padres, por su amor y confianza ejemplares, a ellos les debo ser quien soy hoy. A mi hermana Idaira, amiga y confidente, por ser mi inspiración con su fuerza y su valía. A mi madre “adoptiva”, Rosario, quien me ha cuidado y mimado como a una hija día a día. Y a mis buenas amigas, aliadas incondicionales, que han abierto cada puerta cerrada para llenar de luz los días oscuros con risas y buen humor.

Y por último, a todos los miembros del equipo investigador del estudio PREDI-DEP y a las entidades financiadoras por su contribución a este trabajo.

A todos ellos, ¡GRACIAS!

“[El amor] Disculpa sin límites, cree sin límites, espera sin límites, aguanta sin límites.  
El amor no pasa nunca”

*San Pablo*

# ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>2</b>
<b>ÍNDICE.....</b>	<b>3</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
1. La depresión como problema de Salud Pública	10
2. Epidemiología de la depresión	11
2.1. Factores de riesgo	11
2.1.1. Edad	11
2.1.2. Sexo	12
2.1.3. Factores genéticos	13
2.1.4. Estado civil	14
2.1.5. Determinantes socioeconómicos y culturales	14
2.1.6. Enfermedades crónicas	14
2.1.7. Nivel de actividad física	15
2.1.8. Aspectos psicosociales	16
3. Aspectos fisiopatológicos de la depresión	17
3.1. Aminas biógenas y otros neurotransmisores	17
3.2. Anomalías inmunitarias	18
3.3. Aspectos neuroanatómicos	19
3.4. Regulación hormonal y estrés	20
3.5. Eje intestino-cerebro	20
3.5.1. Alteraciones endoteliales	21
3.5.2. Inflamación, microbiota intestinal y depresión	21
3.6. Marcadores biológicos	22
3.7. Del estrés a la depresión: procesos inmunoinflamatorios y estrés oxidativo	24
3.7.1. Aspectos comunes con las enfermedades metabólicas	27
3.7.1.1. Enfermedad cardiovascular	27
3.7.1.2. Diabetes Mellitus tipo 2	28
3.7.1.3. Obesidad y síndrome metabólico	29
4. Dieta y depresión	29
4.1. Nutrición y depresión	29
4.2. Patrones dietéticos y depresión	31
4.2.1. Dieta mediterránea	31
4.2.1.1. Componentes de la dieta Mediterránea y su relación con la depresión	33
4.2.1.1.1. Aceite de oliva	33
4.2.1.1.2. Frutos secos	34

4.2.1.1.3. Lácteos	35
4.2.1.1.4. Alimentos de origen animal	35
4.2.1.1.5. Frutas y verduras	36
5. Dieta Mediterránea y otros patrones cardiosaludables en la prevención de la depresión	37
6. Intervenciones dietéticas remotas y depresión	42
7. Calidad de vida en la depresión	43
7.1. Calidad de vida, dieta y depresión	43
8. Justificación del proyecto	45
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>46</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>48</b>
1. Objetivo general	49
2. Objetivos específicos	49
<b>MÉTODOS.....</b>	<b>50</b>
1. Proyecto PREDI-DEP	51
2. Diseño	53
3. Emplazamiento y fecha	53
4. Tiempo de intervención	53
5. Sujetos de estudio	53
5.1. Criterios de inclusión	53
5.2. Criterios de exclusión	58
5.3. Selección de la muestra	58
5.4. Aleatorización	60
6. Variables e instrumentos para la recogida de información	60
6.1. Variables de exposición	60
6.1.1. Intervención con Dieta Mediterránea	60
6.1.2. Alimentos y nutrientes	61
6.1.3. Patrones de dieta cardiosaludables	62
6.2. Variables de resultado	66
6.2.1. Cambio en la sintomatología depresiva residual a lo largo de los dos años	66
6.2.2. Cambio en calidad de vida a corto y medio plazo	68
7. Covariables	69
8. Procedimiento	70
8.1. Página web	72
8.1.1. Alimentos recomendados	72
8.1.2. Menús	73
8.1.3. Noticias y Recursos en línea	73
8.1.4. Consejos prácticos	73
8.1.5. Aula de dieta Mediterránea	73

8.2. Uso de sitios web	74
8.3. Material impreso	74
8.4. Soporte humano (llamadas telefónicas y correo electrónico)	74
8.5. Aceite de oliva virgen extra	75
9. Análisis estadístico	80
10. Aspectos éticos	81
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>83</b>
1. Características basales	84
2. Efectividad de la intervención remota para cambiar hábitos dietéticos	86
2.1. Adherencia a la dieta Mediterránea	87
2.2. Consumo de grupo de alimentos	89
2.3. Consumo de energía y nutrientes	96
2.4. Ingesta de hidroxitirosol	96
2.5. Adherencia a los distintos patrones de dieta	100
3. Efectividad de la intervención dietética en los síntomas depresivos residuales	102
3.1. Evolución de la clínica depresiva durante la intervención	102
3.2. Síntomas depresivos por períodos según grupos de intervención	105
4. Efectividad de la intervención dietética en la calidad de vida física y mental	106
4.1. Evolución de las dimensiones de calidad de vida relacionada con la salud durante la intervención	106
4.2. Calidad de vida relacionada con la salud según grupos de intervención	107
5. Sintomatología depresiva y calidad de vida física y mental según adherencia a los patrones cardiosaludables	113
5.1. Síntomas depresivos	113
5.1.1. Síntomas depresivos a corto-medio plazo según adherencia inicial a los distintos patrones de dieta	113
5.1.1.1. <i>Mediterranean Diet Adherence Screener</i>	113
5.1.1.2. <i>Mediterranean Diet Score</i>	114
5.1.1.3. <i>Alternative Healthy Eating Index</i>	114
5.1.1.4. <i>Provegetarian Dietary Pattern</i>	115
5.1.2. Cambios en los síntomas depresivos a largo plazo según cambio anual en la adherencia a los distintos patrones de dieta	116
5.1.2.1. <i>Mediterranean Diet Adherence Screener</i>	116
5.1.2.2. <i>Mediterranean Diet Score</i>	117
5.1.2.3. <i>Alternative Healthy Eating Index</i>	117
5.1.2.4. <i>Provegetarian Dietary Pattern</i>	118
5.2. Calidad de vida relacionada con la salud	119
5.2.1. Calidad de vida relacionada con la salud según adherencia inicial a los distintos patrones de dieta	119
5.2.1.1. <i>Mediterranean Diet Adherence Screener</i>	119
5.2.1.2. <i>Mediterranean Diet Score</i>	123



5.2.1.3. <i>Alternative Healthy Eating Index</i>	127
5.2.1.4. <i>Provegetarian Dietary Pattern</i>	131
5.2.2. Cambios en la calidad de vida a largo plazo según cambio anual en la adherencia a los distintos patrones de dieta	135
5.2.2.1. <i>Mediterranean Diet Adherence Screener</i>	136
5.2.2.2. <i>Mediterranean Diet Score</i>	137
5.2.2.3. <i>Alternative Healthy Eating Index</i>	139
5.2.2.4. <i>Provegetarian Dietary Pattern</i>	140
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>142</b>
1. Hallazgos principales	143
2. Comparación con trabajos previos	146
2.1. Cambios dietéticos asociados a la intervención remota	146
2.2. Cambios obtenidos en la clínica depresiva por la intervención con dieta Mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra	149
2.3. Cambios obtenidos en la calidad de vida relacionada con la salud por la intervención con dieta Mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra	150
3. Fortalezas y limitaciones	152
4. Implicaciones para la Salud Pública	154
5. Futuras líneas de investigación	156
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>158</b>
<b>LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS.....</b>	<b>160</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>164</b>
<b>PUBLICACIONES.....</b>	<b>194</b>
1. <i>Preventing the recurrence of depression with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil. The PREDI-DEP trial: study protocol</i>	196
2. <i>Effectiveness of a Remote Nutritional Intervention to increase the adherence to the Mediterranean diet among recovered depression patients</i>	205
3. <i>Effect on the quality of life of a dietary intervention based on the Mediterranean diet in depression: analysis of the PREDIDEP trial</i>	233
4. <i>Mediterranean diet-based intervention to improve depressive symptoms: analysis of the PREDIDEP randomised trial</i>	259
<b>ANEXOS.....</b>	<b>283</b>
1. Anexo I: Cuestionario de elegibilidad	284
2. Anexo II: Cuestionario general	287
3. Anexo III: Cuestionario anual de seguimiento	290

## ABREVIATURAS

AGMI: ácidos grasos monoinsaturados

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados

AGS: ácidos grasos saturados

AHEI: *Alternative Healthy Eating*

AOVE: aceite de oliva virgen extra

AVADs (o *DALYs* en inglés): años de vida ajustados por la Discapacidad

AVDs (o *YLDs* en inglés): años vividos con discapacidad

BDNF: *Brain derived neurotrophic factor*

CREB1: *cAMP response element-binding protein*

CRF: Factor Liberador de Corticotropina

CSFC: Cuestionario de Frecuencia Alimentaria

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud

DE: Desviación Estándar

DFG: Dimensión Física Global

DM: Dieta Mediterránea

DMG: Dimensión Mental Global

GABA: Ácido  $\gamma$ -Aminobutírico

HDRS: *Hamilton depresión rating scale*

HHA: hipotálamo-hipofisario-adrenal

IC: Intervalo de Confianza

IDB: Inventario de depresión de Beck

Ig: Inmunoglobulina

IL: Interleuquina

IMC: índice de masa corporal

MET: Equivalentes metabólicos

MEDAS: *Mediterranean Diet Adherence Screener*

MDS: *Mediterranean Diet Score*

NMDA: N-metil-D-aspartato

PCR: proteína C reactiva

PDP: *Provegetarian Dietary Pattern*

PIB: Producto Interior Bruto

SCID: Entrevista Clínica Semiestructurada

SDS: *Zung Self-Rating Depression Scale*

SF-36: *36-Item Short Form Survey*

SIDA: Síndrome De Inmunodeficiencia Adquirida

TNF- $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral Alfa

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

## **INTRODUCCIÓN**

## **1. La depresión como problema de Salud Pública**

Podemos afirmar que la depresión constituye un reto de gran complejidad para los profesionales responsables de garantizar una adecuada Salud Pública.

La depresión es un trastorno mental frecuente que se puede presentar desde los 3 años de edad y en todas las áreas del mundo [1]. Se estima una prevalencia anual de un 5%, cifra sensiblemente superior si se incluyen los casos subclínicos. La prevalencia a lo largo de la vida se sitúa en torno al 14-17% [2, 3], con diferencias de prevalencia en Europa, estimándose en un rango de entre el 8,8 al 23,6%, siendo más frecuente en mujeres que en hombres [3].

Estudios pioneros que analizaban la carga global de la enfermedad en 1990 [4] y 2000 [2] enfatizaron el importante peso que implica la depresión, permitiendo modificar los enfoques internacionales a nivel no solo sanitario, sino también económico y político, y que se incluyera su abordaje de manera más específica en los distintos Planes de Salud [5].

De forma general, los trastornos mentales y adictivos afectaron a más de mil millones de personas en todo el mundo en 2019, causando el 16,2% de toda la carga mundial de morbilidad medida en años de vida ajustados por la Discapacidad (AVADs o *DALYs* en inglés) y el 14,6% de todos los años vividos con discapacidad (AVDs o *YLDs* en inglés) [6, 7]. De ellos, fue la depresión el trastorno mental asociado con la mayoría de los AVADs para ambos sexos, con tasas más altas en mujeres, un 17% [7]. Se prevé que para el año 2030 sea una de las tres principales causas de carga mundial de morbilidad, entre el VIH / SIDA y la cardiopatía isquémica [8, 9].

La depresión no sólo es una enfermedad que implica una alta carga en cuanto a calidad de vida medida en AVADs, sino que además es una de las diez enfermedades que han contribuido a aumentar las cifras globales de AVDs y AVADs con afectación a grupos de edad desde la adolescencia a la vejez, especialmente en mujeres. En las mujeres la depresión ocupa el primer lugar como causa de AVDs y el tercer lugar en hombres, tras la enfermedad isquémica cardíaca y el abuso de alcohol [7, 10].

En términos de mortalidad, se ha demostrado que la depresión se relaciona con una esperanza de vida más corta [11], asociándose con un 50% más de riesgo de mortalidad [12]. La mortalidad asociada a la depresión se ha relacionado tanto con un aumento de patologías de carácter crónico [13-17] como con causas de muerte no naturales, tales como el suicidio (segunda causa más común de muerte en personas entre 15 y 29 años) y las autolesiones no suicidas [18, 19]. En cuanto al aumento de la mortalidad asociada al aumento de patologías crónicas, se atribuye al impacto acumulativo de comportamientos de salud relacionados con la depresión, tales como mala calidad de la dieta, ejercicio escaso, tabaquismo y consumo excesivo de alcohol [20-22]. Por otro

lado, se ha observado que este elevado riesgo de mortalidad se mantiene hasta dos décadas y que disminuye de forma progresiva, exceptuando en los casos en los que haya algún episodio depresivo recurrente [23], agravando así el ulterior proceso de recuperación.

Por otra parte, el coste de la depresión implica una carga económica notoria para la sociedad, tanto para los proveedores de atención médica como para los responsables políticos. De manera específica en Europa, se estimó un coste de 118.000 millones de euros en 2004, lo que corresponde a un coste de 253 euros por habitante. Los costes directos por sí solos totalizaron 42.000 millones de euros, compuestos por atención ambulatoria (22.000 millones de euros), costes de medicamentos (9.000 millones de euros) y hospitalización (10.000 millones de euros). Los costes indirectos debidos a la morbilidad y la mortalidad se estimaron en 76.000 millones de euros. Esto convierte a la depresión en el trastorno mental más costoso de Europa, representando el 33% del coste total y el 1% de la economía total de Europa (PIB) [24].

## **2. Epidemiología de la depresión**

### **2.1. Factores de riesgo**

#### **2.1.1. Edad**

El trastorno depresivo puede comenzar tanto en la infancia como en la vejez, sin embargo, el mayor número de casos acumulados se produce en la franja de edad situada entre finales de la adolescencia hasta principios de la década de los 40 años. En España, la edad media de presentación se sitúa a los 30 años. Esta tendencia en cuanto a la edad de presentación es similar tanto en países de ingresos altos-medios, como en aquellos con ingresos bajos [25].

En los últimos años, se ha observado una tendencia al alza de la incidencia entre los individuos menores de 20 años, lo que se podría relacionar con el aumento del consumo de alcohol y sustancias de abuso para este grupo de edad [26]. La aparición de este trastorno en la adolescencia confiere un riesgo especialmente alto de recurrencia y cronicidad, así como y mal funcionamiento a lo largo de la vida [27].

Por otro lado, la depresión parece menos prevalente en la vejez. Sin embargo, algunos estudios sugieren que se tratan de estimaciones sesgadas debidas a

aumento de mortalidad en los ancianos deprimidos y mayores dificultades para el diagnóstico de casos en este grupo etario [28].

### **2.1.2. Sexo**

La relación entre el sexo y la depresión ha sido ampliamente demostrada, con cifras de prevalencia siempre mayores en mujeres que en hombres.

Tradicionalmente, se ha considerado que la frecuencia global es el doble en la mujer que en el hombre a lo largo de toda la vida [29, 30], ya desde la adolescencia [31]. Sin embargo, las últimas cifras interpelan a una mayor homogeneidad entre ambos sexos con una prevalencia del 12,8% para las mujeres adultas y el 11,7% para los hombres adultos en Europa [7].

Señalar que en las niñas adolescentes, se ha encontrado una relación entre la depresión en adolescentes y la maduración temprana [32], así como con el abuso y desestructuración familiar, condiciones que a su vez propician la maduración temprana. La maduración temprana también se ve favorecida por una imagen corporal negativa y dificultades de relación con iguales [33].

El tradicional aumento de prevalencia en mujeres se relacionó con varios factores: el papel de las hormonas y los efectos del parto [34]; mayor prevalencia de exposición a factores estresantes y condiciones adversas que los hombres [35, 36], tales como el abuso sexual infantil [37], la violencia de género [38] o cargar con roles crónicamente estresantes, como ser cuidadoras; una mayor predisposición a experimentar mayores reacciones depresivas ante eventos interpersonales a lo largo de la vida [36-41]; y modelos de comportamiento, como la indefensión aprendida [42] o el estilo de respuesta rumiativo, una forma de afrontamiento pasivo definido por esfuerzos repetitivos para pensar en la angustia emocional y sus causas y consecuencias en lugar de tomar medidas activas para resolver los problemas que causan la angustia, promoviendo e intensificando y prolongando la depresión [43, 44]. Sin embargo, la evidencia más reciente sostiene que la diferencia epidemiológica entre géneros, cada vez más sutil, se debe a un modelo de diátesis-estrés [45], siendo el factor hormonal el único predisponente específico para el sexo femenino [46].

Por otra parte, en cuanto a los marcadores biológicos relacionados con la depresión, las mujeres presentan niveles más altos de marcadores inflamatorios, neurotróficos y serotoninérgicos y una correlación más fuerte entre los niveles de algunos factores inflamatorios y neurotróficos y la gravedad de los síntomas [47-50].

### 2.1.3. Factores genéticos

La historia familiar es un importante factor de riesgo en la depresión. El carácter hereditario de esta patología se ha documentado en varios estudios de familia, adopciones y gemelos.

Según los estudios familiares, existe un riesgo de dos a tres veces mayor entre individuos con antecedentes familiares positivos para depresión, y hasta seis veces mayor entre los familiares de individuos con depresión de inicio temprano y/o recurrente [51-53]. Si un progenitor tiene un trastorno del ánimo (depresión o trastorno bipolar), el riesgo específico de padecerlo, especialmente depresión, es de un 10-25%. Este riesgo aumenta al doble si ambos padres están afectados. Por último, la probabilidad de presentar un trastorno del ánimo aumenta cuanto mayor sea el número de miembros de la familia que estén afectados, especialmente si son de primer grado [26].

Se considera que la depresión es un rasgo poligénico influenciado por muchas variantes genéticas, cada una de pequeño efecto [54], con más de 102 variantes genéticas independientes asociadas a la depresión identificadas [55].

De los estudios de ligamiento genético en la depresión utilizados para seguir la segregación de regiones cromosómicas específicas dentro de las familias afectadas por dicho trastorno, cabe destacar el locus de CREB1 (*cAMP response element-binding protein*) en el cromosoma 2, de gran relevancia dada su relación con el riesgo de desarrollo de depresión ante eventos adversos, el inicio temprano del trastorno depresivo, la respuesta al tratamiento antidepresivo y el suicidio y su carácter heredable, entre otros [56-60].

Asimismo, se ha definido un incremento del riesgo de padecer depresión en individuos que presentaban variante en el gen del transportador de la serotonina al experimentar situaciones vitales adversas, corroborando así, indicios de una interacción génica-medioambiental [61, 62].

En este sentido, se han identificado cambios epigenéticos asociados a estrés correlacionados con la depresión en los siguientes genes: NRC31, SLCA4, BDNF, FKBP5, SKA2, OXTR, LINGO3, POU3F1 e ITGB1, señalando como posibles dianas terapéuticas futuras los cambios epigenéticos en la señalización de glucocorticoides (por ejemplo, NR3C1, FKBP5), señalización serotoninérgica (por ejemplo, SLC6A4) y los genes del factor neurotrófico cerebral (*Brain derived neurotrophic factor*-BDNF) [63].



#### **2.1.4. Estado civil**

Clásicamente, se ha atribuido un aumento del riesgo para mujeres casadas, con diferencias al comparar sexos de otros estados civiles [64]. Sin embargo, se trata de un tema controvertido con cifras contradictorias. De forma global, las personas separadas o divorciadas presentan tasas más altas de sintomatología depresiva [65].

#### **2.1.5. Determinantes socioeconómicos y culturales**

Inicialmente, los estudios apuntaban a una asociación entre el trastorno depresivo y un bajo nivel socio-económico [66, 67]. Sin embargo, análisis más profundos han descartado esta relación, aunque sí parece haberla con un menor nivel educativo [68].

Por otra parte, la depresión es más frecuente en las áreas rurales que en las urbanas [69].

La depresión se produce en todas las culturas, sin diferencias por razas, aunque en las culturas más primitivas adquiere una expresión sintomática peculiar, con más somatizaciones, hipocondría y vivencias paranoides, y menor sentimiento de culpa [70]. Aun así, los evaluadores han tendido a infradiagnosticar el trastorno del estado de ánimo en los pacientes cuyos antecedentes raciales o culturales son diferentes de los propios [71].

En cuanto a la religión, no parece ser un factor de riesgo específico [72], pero entre los católicos y judíos el índice de intentos de suicidio y suicidios consumados es más bajo, no así la ideación suicida, que se mantiene en cifras similares al resto de la población [73].

Por último, en la relación trabajo-depresión, nos encontramos con una tendencia curvilínea, de forma que la mayor incidencia se da en los puestos de trabajo de mayor categoría, especialmente en aquellos con altos niveles de estrés, burnout e insatisfacción laboral [74]; y en los más bajos de la escala [76, 77].

#### **2.1.6. Enfermedades crónicas**

Las condiciones físicas y de salud, especialmente el padecimiento de enfermedades sistémicas crónicas, son consideradas como factor de riesgo de gran relevancia e impacto.

Por un lado, se ha demostrado una asociación directa positiva entre el deterioro del estado general de salud física y la propensión a sufrir depresión, especialmente ante las condiciones de salud que impliquen confinamiento en una cama o silla [77].

Por otra parte, la depresión se asocia con un alto consumo de recursos sanitarios, amplificación de los síntomas somáticos y discapacidad, disminución del cuidado personal y ejercicio físico, escasa adherencia a indicaciones médicas y una mayor morbi-mortalidad asociados a enfermedades médicas, empeorando así el curso de las mismas [78, 79].

De manera específica con respecto al padecimiento de enfermedades crónicas, destaca que, entre pacientes con enfermedades sistémicas, tales como accidentes cerebro-vasculares, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad o trastornos gastrointestinales, la presencia de la depresión ocurre en hasta el 50% de los casos [80-85].

Cabe hacer una mención especial a las patologías dolorosas dado que existe una prevalencia, también, de un 50% de comorbilidad entre la depresión y el dolor crónico [86], con mayores niveles de estigma para aquellas personas afectas de ambas patologías [87]. La evidencia sostiene que ambos comparten vías biológicas, como los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico; y fisiopatología, como los mecanismos de respuesta endógenos inmunoinflamatorios, comunes. Se establece así una relación de doble sentido en la que, por una parte, el dolor dificulta el adecuado reconocimiento y tratamiento de la depresión y, por otra, los niveles de dolor son más intensos en aquellos individuos afectos de depresión [88-91].

#### **2.1.7. Nivel de actividad física**

Existe una estrecha relación entre la depresión y la actividad física. Por un parte, los individuos afectos de depresión presentan niveles más bajos de actividad física [92], relacionándose, además, la gravedad de la clínica de forma inversa con la aptitud cardiorrespiratoria, un indicador de inactividad física [93]. Por otra parte, se ha hallado que las personas con altos niveles de actividad física tienen entre un 17-64% menos de probabilidades de sufrir depresión que aquellas con poca actividad física [94, 95].

La evidencia avala la mejora y la prevención de la depresión mediante el ejercicio físico [94-97], mostrando efectos comparables a otros tratamientos de primera línea para la misma [98, 99], siendo el ejercicio en intensidad moderada a vigorosa el que más recientemente se ha relacionado de forma inversa con la depresión, de forma independiente al sexo, edad o localización [100].

Sin embargo, los mecanismos directamente responsables de este efecto no están del todo aclarados, entre otros motivos por las dificultades para estandarizar el ejercicio de forma estructurada y otras características de la práctica en sí misma del ejercicio, como, por ejemplo, que el ejercicio medible se realiza durante el tiempo libre, el cual se asocia con beneficios para la salud mental, a diferencia de la actividad física realizada durante el trabajo [101].

Se sustenta la hipótesis de que el ejercicio y la medicación antidepresiva pueden aliviar la depresión a través de mecanismos neuromoleculares comunes [102] como mediante una mayor expresión de factores neurotróficos (BDNF) [103, 104], mayor disponibilidad de serotonina y norepinefrina [105], señalización inflamatoria sistémica reducida [106, 107] y regulación de actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) [108, 109], en el caso del ejercicio físico, reflejada en la reducción de niveles de cortisol [110] y copeptina, una medida sustituta de la secreción de vasopresina y corticotropina [111].

#### **2.1.8. Aspectos psicosociales**

Otros factores de riesgo para el desarrollo del trastorno depresivo son aquellos relacionados con aspectos de tipo psicosocial, con una relevancia variable en la predisposición individual para sufrir depresión a lo largo de la vida.

Tradicionalmente, se ha relacionado la predisposición a sufrir depresión con el estilo cognitivo depresógeno [112], la indefensión aprendida [113] y la “personalidad depresiva” [114, 115]. Si bien no existe un rasgo o tipo de personalidad que predispongan por sí mismos a padecer dicho trastorno, los individuos con trastornos de personalidad tales como Trastorno obsesivo-compulsivo, evitativo, dependiente, histriónico y límite, se han relacionado con un mayor riesgo que aquellos con trastorno de personalidad antisocial o paranoide [116-118].

Asimismo, un escaso soporte social con pocas relaciones interpersonales, especialmente con la pareja, constituye un factor de vulnerabilidad y mal pronóstico para la depresión, especialmente en las mujeres. [36]

En otro sentido, los acontecimientos vitales negativos también se han relacionado con una mayor predisposición a sufrir episodios depresivos [119, 120], especialmente el primero de ellos. Esto se sustenta en la teoría de que el estrés que acompaña al primer episodio genera cambios de larga duración en la biología y neuroanatomía cerebral, a modo interacción gen-ambiente, dando lugar a alteraciones funcionales de varios neurotransmisores y sistemas de señalización intraneuronal, pérdida neuronal y reducción de contactos

sinápticos. Por todo ello, el individuo sufriría un elevado riesgo de presentar subsecuentes episodios depresivos aún sin factores estresantes [121-124].

De una forma más directa, los eventos negativos sucedidos en la infancia, tales como abusos sexuales o físicos, estilo educacional disfuncional, elevada sobreprotección y/o bajo cariño paterno, pobre percepción de su papel en la familia, depresión en alguno de los progenitores o pérdidas parentales, se han descrito como otros factores de riesgo de gran relevancia en el desarrollo y el mal pronóstico en la depresión. De todos ellos, los que han demostrado mayor relevancia son la pérdida parental antes de los 11 años y la depresión en alguno de los progenitores, especialmente en la madre [125-134].

### **3. Aspectos fisiopatológicos de la depresión**

A pesar de los múltiples avances en los últimos años, se sigue considerando a la depresión como una patología multifactorial de gran complejidad. Las alteraciones biológicas halladas hasta ahora establecen un punto de partida para el conocimiento, aún limitado y parcialista, de la misma.

Hasta el momento la investigación se ha centrado, principalmente, en la disregulación del eje HHA, responsable de la respuesta al estrés; el daño inducido por el estrés oxidativo; la disfunción del hipocampo y los lóbulos frontales; y los procesos neurotóxicos, inflamatorios e inmunológicos. Asimismo, ha habido un creciente interés en los últimos años en los aspectos epigenéticos o de interacción gen-ambiente.

#### **3.1. Aminas biógenas y otros neurotransmisores**

Hasta hace unos años, el principal foco de interés con respecto a la etiología de la depresión eran los neurotransmisores monoaminérgicos, especialmente la noradrenalina y la serotonina; sin embargo, los últimos avances han desplazado dicho foco hacia los sistemas neuroconductuales, circuitos neurales y mecanismos neuroreguladores.

La SEROTONINA es el neurotransmisor más relacionado con la depresión. Su depleción precipita la clínica depresiva y la conducta suicida se asocia con

concentraciones bajas de metabolitos en líquido cefalorraquídeo y niveles bajos de captación de serotonina en plaquetas [135-137].

La correlación directa entre la NORADRENALINA y la depresión viene dada por los estudios que han demostrado cómo la regulación negativa de la noradrenalina o la disminución de la sensibilidad de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos generan una respuesta clínica antidepressiva. Asimismo, la activación de receptores presinápticos  $\beta_2$  disminuye la cantidad de noradrenalina liberada y regulan la liberación de serotonina [135-137].

En cuanto a la DOPAMINA, se ha hallado una disminución de su actividad en la depresión, habiéndose propuesto como posibles teorías a dicha relación la disfunción de la de la vía mesolímbica dopaminérgica y la hipoactividad del receptor D1 de la dopamina [135, 136].

La ACETILCOLINA se encuentra en las neuronas distribuidas difusamente por toda la corteza cerebral que interactúan con los tres sistemas monoaminérgicos, habiéndose detectado valores anormales de colina, un precursor de la acetilcolina, en algunos pacientes con depresión. También se ha hallado un incremento de la de la sensibilidad a los agonistas colinérgicos en algunos pacientes con trastornos del estado de ánimo en remisión y sus familiares de primer grado [137].

El ÁCIDO  $\gamma$ -AMINOBUTÍRICO (GABA) tiene un efecto inhibitor en las vías monoaminérgicas ascendentes, especialmente en los sistemas mesocorticales y mesolímbicos. Se ha detectado el descenso de las concentraciones de GABA en plasma, líquido cefalorraquídeo y cerebro en la depresión [135, 136].

El GLUTAMATO y la GLICINA son los principales neurotransmisores excitadores e inhibidores en el sistema nervioso central y se unen a los lugares asociados al receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), cuyo antagonismo genera efectos antidepressivos [138].

### **3.2. Anomalías inmunitarias**

Otro de los factores relevantes a considerar en la depresión es su relación con alteraciones inmunitarias, tales como la disminución de la proliferación de linfocitos en respuesta a mitógenos y otras alteraciones de la inmunidad celular. Esta reducción de linfocitos implica alteraciones en la neuromodulación de citoquinas o interleuquinas y el factor liberador de corticotropina (CRF), entre otros de menor impacto en la etiopatogenia de la depresión [139, 140].

Se han encontrado en pacientes deprimidos elevaciones de la interleuquina (IL)-1, responsable de la actividad génica de la síntesis de glucocorticoides; la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), lo que sostiene la relación de la depresión con la activación del sistema inmune [140, 141].

### 3.3. Aspectos neuroanatómicos

Los estudios de neuroimagen estructural en la depresión han demostrado una serie de anomalías en dicha población comparada con controles sanos.

De los más significativos cabe señalar el aumento de volumen del ventrículo lateral y del líquido cefalorraquídeo; volumen reducido de los ganglios basales, tálamo, hipocampo, lóbulo frontal, corteza orbitofrontal y el gyrus recto; y mayores tasas de hiperintensidades de la sustancia gris periventricular y subcortical. De todas estas alteraciones, la reducción de volumen de los ganglios basales y el hipocampo parecen ser específicas del trastorno depresivo mayor [142].

Asimismo, se observó que los pacientes con clínica depresiva actual tenían volúmenes hipocampales más pequeños que aquellos en los que la clínica había remitido [142].

Por otra parte, en cuanto a los resultados en la metabolización de la glucosa hallados en la tomografía por emisión de positrones, se ha encontrado una disminución metabólica en el cerebro anterior, que generalmente es más pronunciada en el lado izquierdo, por lo que podríamos afirmar que la depresión se asocia a un incremento relativo de la actividad en el hemisferio no dominante [143].

También se ha hallado un aumento del metabolismo de la glucosa en varias regiones límbicas, en particular entre los pacientes con depresión recidivante grave y antecedentes familiares de trastornos del estado de ánimo, que parecen relacionarse con rumiaciones intrusivas [144].

En vista de los resultados arrojados por la investigación, podríamos afirmar que existe una disminución de la actividad de la corteza prefrontal y una hiperactivación de regiones límbicas, añadido a las alteraciones estructurales ya definidas. Así, de forma simplista, podríamos decir que la menor capacidad de la corteza prefrontal para ejercer control sobre el sistema límbico se consideraría como la base de los problemas de procesamiento y regulación emocional asociados a la depresión como respuesta a una disfunción del circuito córtico-límbico-estriotalámico [145].

### **3.4. Regulación hormonal y estrés**

El estrés crónico genera una serie de alteraciones en el funcionamiento cerebral que representan factores neuropatológicos clave en el desarrollo de la depresión. En los últimos años ha habido un creciente interés por definir los moduladores y las vías intracelulares responsables de esta respuesta a estrés y la consecuente predisposición a padecer depresión. Uno de los factores más significativos y estudiados en su relación con la depresión es la disminución de la actividad del BDNF, con los consecuentes cambios en la situación funcional de la neurogénesis y, con ello, la muerte celular [146, 147].

Por otra parte, también ha sido ampliamente documentada la relación con el aumento de niveles de estrés, depresión y el aumento de la actividad del eje HHA con hipersecreción del CRF y la consecuente hipercortisolemia, hallándose en los pacientes afectos de depresión un aumento en la excreción de cortisol libre en orina, concentraciones plasmáticas de cortisol libre en muestras de sangre venosa, concentraciones de cortisol en saliva y pruebas de la integridad de la inhibición por retroalimentación medida por la administración de dexametasona. Se considera que esta hipercortisolemia media los trastornos del sueño y del apetito, la reducción de la libido y los cambios psicomotores propios de la depresión [148].

### **3.5. Eje intestino-cerebro**

El eje intestino-cerebro implica la comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal a través de vías de señalización neurocrinas y endocrinas. Existen varias vías de comunicación implicadas: nervios descendentes del sistema nervioso autónomo, vías aferentes parasimpáticas vagales y el sistema nervioso del epitelio capilar intestinal.

Se trata de un eje de regulación bidireccional en el que, por un lado, las bacterias de la microbiota intestinal metabolizan nutrientes para para producir neurotransmisores como serotonina, dopamina, noradrenalina y GABA, los cuales activan los terminales vagales e interactuar con el sistema nervioso central, produciendo y degradando neurotransmisores; y por otro, el cerebro modifica la microbiota y sus funciones a través de las neuronas motoras vagales, que inervan casi todas las neuronas entéricas, y por la vía humoral mediante citocinas y glucocorticoides, regulando la fisiología intestinal [149].

En cuanto a su relación con el estado de ánimo y la respuesta al estrés psicológico, sabemos que éstos implican la activación del eje HHA con liberación de glucocorticoides y acetilcolina, los cuales alteran la unión entre las células epiteliales

de la barrera intestinal aumentando su permeabilidad, lo que propicia que las bacterias patógenas y sus tóxicos la traspasen, con la consiguiente respuesta inflamatoria sistémica, manifestada por elevación de marcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR), citoquinas inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) y estrés oxidativo [150]. Esta señalización proinflamatoria a su vez activa nuevamente el eje HHA para la restauración de la homeostasis; sin embargo, ante la hiperactivación del eje HHA como respuesta a la reacción inflamatoria mantenida o la presencia de estrés crónico, se agrava la permeabilidad de la barrera intestinal por una reducción de la respuesta a las señales inhibitorias de los glucocorticoides [151].

Se hace evidente cómo los factores comunes en la etiopatogenia y la perpetuación de la depresión y otras patologías, especialmente las de carácter metabólico, es decir, los procesos inmunoinflamatorios y el estrés oxidativo, juegan un papel central en la doble vinculación del eje intestino-cerebro y la disregulación del mismo.

### **3.5.1. Alteraciones endoteliales**

Se ha descrito que la depresión puede promover la permeabilidad intestinal, es decir, una mayor translocación de endotoxinas inductora de inflamación, descrita como un "intestino permeable".

Se ha encontrado que los pacientes deprimidos tienen también más anticuerpos contra las bacterias intestinales [152] y una mayor expresión elevada de ADNr 16S, un marcador de translocación bacteriana, correlacionado además con la gravedad de la clínica depresiva [153]. Asimismo, se ha demostrado que en aquellos pacientes dependientes a alcohol con mayores índices de clínica depresiva, ansiedad y craving, existe una mayor permeabilidad intestinal y disbiosis intestinal-bacteriana [154]. En el otro sentido de la relación permeabilidad gastrointestinal-depresión, se ha evidenciado que el aumento de la permeabilidad gastrointestinal que conduce a la translocación de bacterias gramnegativas genera una respuesta inmune responsable de causar inflamación sistémica de bajo grado generando posteriormente síntomas depresivos [152].

### **3.5.2. Inflamación, microbiota intestinal y depresión**

Los factores estresantes físicos y psicológicos pueden alterar la composición de la microbiota intestinal y las actividades metabólicas, promoviendo la translocación de especies, incrementando las que inducen inflamación (como algunas cepas de *Clostridium*, *Streptococcus*, *Klebsiella* y *Oscillibacter*) y disminuyendo la cantidad de bacterias antiinflamatorias como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium* [155, 156]. También se ha encontrado un



aumento de *Bacteroidetes* y una reducción de *Lachnospiraceae* en muestras fecales de pacientes deprimidos [157].

Por su parte, las señales producidas por la microbiota intestinal pueden, a su vez, afectar al cerebro y a las respuestas emocionales [158, 159]. Se hipotetiza que las alteraciones de la microbiota propician la aparición de depresión al mantener un estado inflamatorio crónico que afecta al estado de ánimo, habiéndose encontrado niveles plasmáticos elevados de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) A e IgM contra el lipopolisacárido de *Enterobacteriaceae* [160] en pacientes con depresión.

La dieta y los suplementos, especialmente los probióticos y prebióticos, juegan un papel clave en la composición de la microbiota intestinal, por tanto, representan una vía terapéutica potencial, tanto es así que se ha acuñado el término “psicobiótico” dado el creciente interés en el uso de los mismos para el tratamiento de la depresión [161]. De hecho, se ha demostrado una reducción de permeabilidad intestinal tras un factor estresante en ratas con tratamiento preventivo con probióticos [162]. En humanos, existen datos limitados, sin embargo, los probióticos parecen reducir los síntomas depresivos, lo que se atribuye a sus propiedades antiinflamatorias, su capacidad para reducir la actividad del eje HHA, sus efectos sobre proteínas como el BDNF, y a su cualidad para la regulación de neurotransmisores excitatorios-inhibitorios, es decir GABA y glutamato, disminuyendo la transmisión gabaérgica de hipocampo y amígdala, e incrementándola en cíngulo y área prelímbica [161]. De los probióticos ensayados, en los que se ha hallado una mayor evidencia en la mejora de la sintomatología depresiva son *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus casei* [163]. Sin embargo, la administración de probióticos solos parece ser ineficaz [164]. En cuanto a los prebióticos, su uso da como resultado en controles sanos niveles más bajos de cortisol al despertar y una mejor atención a los estímulos positivos en una tarea de reconocimiento emocional [165].

### **3.6. Marcadores biológicos**

La identificación y evaluación de marcadores biológicos o biomarcadores en depresión es de gran complejidad dada la etiopatogenia multifactorial del trastorno, la heterogeneidad clínica del mismo, las comorbilidades habituales que la acompañan y la baja especificidad de los marcadores encontrados hasta el momento. Sin embargo, ha sido posible identificar algunos marcadores confiables, esencialmente aquellos que identifican los principales sistemas biológicos afectados

en la depresión: el sistema inflamatorio, neuroendocrino, neurotrófico, neurotransmisor y metabólico.

En cuanto a los biomarcadores más importantes que reflejan el aumento de los procesos inflamatorios en la depresión, se han hallado elevaciones de PCR, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , el antagonista del receptor de IL-1, IL-10, IL-8, IL-4, interferón- $\gamma$ , el factor inhibidor de la migración de macrófagos, el receptor soluble de IL-2, actividad del complemento C2 y C3, marcadores de inflamación ósea (sistema osteo-protegerina-RANK-RANKL y osteo-pontina), proteínas de fase aguda (ceruloplasmina, haptoglobina y microglobulina plasmática), velocidad de sedimentación globular y neopterinina. Los niveles elevados de peroxidación de lípidos son también característicos en la depresión, y señalan el aumento del estrés oxidativo y nitrosativo [166].

Como biomarcadores de la disregulación neuroendocrina hallada en la depresión, se han encontrado: el aumento de niveles de cortisol, señalando las alteraciones del eje HHA, y disfunciones de la secreción nocturna de melatonina [166].

Los biomarcadores que señalan la afectación sucedida en la depresión a nivel neurotrófico son las alteraciones de los factores de crecimiento, una disminución significativa del BDNF y el aumento de las concentraciones del factor de crecimiento de fibroblastos 2 y del factor de crecimiento similar a la insulina 1 [166].

Por otra parte, las alteraciones en la neurotransmisión cerebral se consideran una causa directa de depresión, siendo la diana principal de la gran mayoría de los fármacos antidepresivos que se utilizan actualmente. Sin embargo, la búsqueda de marcadores de depresión derivados de monoaminas (serotonina, dopamina y noradrenalina) se ve obstaculizada por el hecho de que rara vez es posible medir las concentraciones de monoaminas por sí mismas, por lo que se han tomado mediciones de los metabolitos periféricos adquiridos mediante muestras de líquido cefalorraquídeo y neuroimagen. Los biomarcadores relacionados con las monoaminas encontrados son el aumento de la densidad del receptor 5-HT<sub>2A</sub> en plaquetas, niveles reducidos de dopamina en el cuerpo estriado y la corteza, anomalías en la transmisión dopaminérgica en el núcleo accumbens y el tegmental ventral, excreción urinaria del metabolito de la noradrenalina 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol, monoamino oxidasa-B, hiperglutamatergia cortical y aumento de la concentración periférica de glutamato [166].

En lo que respecta a los hallazgos metabólicos en la depresión, los últimos estudios se centran en el perfil lipídico, alterado en la depresión, aunque no se ha hallado con exactitud el carácter de estos cambios. En la depresión, se encuentran alterados los niveles de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI): disminución de ácido eicosapentaenoico y otros AGPI omega-3, y aumento de AGPI omega-6 [166].

Como futuros marcadores, se han señalado el aumento de la PCR, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-2R, factor de crecimiento insulinoide 1, factor de crecimiento de fibroblastos 2, los metabolitos de quinurenina y la disminución del colesterol total, por su asociación demostrada con la depresión [167].

### **3.7. Del estrés a la depresión: procesos inmunoinflamatorios y estrés oxidativo**

El estrés se puede definir como la presencia de amenazas fisiológicas o psicológicas agudas o persistentes para el organismo que resultan en una tensión significativa en los sistemas compensatorios del cuerpo que desvían la regulación fisiológica normal para proteger al organismo vivo contra las amenazas. Goldstein y McEwen describieron el estrés como una condición en la que existe una discrepancia entre las percepciones actuales o anticipadas y las percepciones esperadas del entorno interno o externo [168].

Uno de los mecanismos fisiológicos centrales en la regulación del estrés es la activación del eje HHA. Ello implica la estimulación de la hormona liberadora de corticotropina y la hormona adrenocorticotrópica del núcleo paraventricular hipotalámico y la pituitaria anterior, lo que conlleva a una mayor producción y liberación sistémica de glucocorticoides de las glándulas suprarrenales.

Por otra parte, los niveles altos de glucocorticoides que se asocian con el estrés crónico también conducen a la hiperactivación del eje HHA debido a la función disminuida de los mecanismos de retroalimentación negativa, especialmente dentro de las áreas límbicas del cerebro que regulan el estado de ánimo y las respuestas emocionales, alterados en la depresión [169]. Esta disfunción conlleva la interrupción de los equilibrios celular y sistémico, lo que resulta en una disfunción tanto del sistema nervioso como de los sistemas de órganos periféricos y, de ahí, la importante y establecida relación entre el estrés, los trastornos mentales, concretamente la depresión, y otros trastornos sistémicos.

De manera específica en su relación con la depresión, la hiperactividad glucocorticoidea generada como respuesta al estrés mantenido, ha demostrado reducir la función sináptica y la conectividad neuronal en el hipocampo y la corteza prefrontal [170-172]. A nivel molecular y bioquímico, la mayor liberación de glucocorticoides provocada por el estrés, genera una alteración de la actividad de los neurotransmisores, seguida de una excitotoxicidad glutamatérgica, una disminución del soporte neurotrófico y una disminución de la función sináptica [173, 174]. Con la exposición crónica al estrés, estos ajustes iniciales pueden progresar hacia la desestabilización celular y cambios morfológicos que eventualmente resultan en la

disfunción de neuronas individuales y redes neuronales completas que abarcan áreas cerebrales límbicas y corticales, con la correspondiente respuesta clínica, la depresión [172].

Por otra parte, este eje central de la regulación del estrés, es decir, el eje HHA, el cual influye en el mantenimiento y progresión de la depresión, también se ve afectado por la actividad inflamatoria, señalado por la actividad de las citoquinas. Éstas promueven el funcionamiento disregulado del eje HHA [175]. Los glucocorticoides amortiguan la inflamación mediante un circuito de retroalimentación negativa. Sin embargo, la inflamación puede causar resistencia a los glucocorticoides en los inmunocitos y sus dianas celulares al inducir las MAP quinasas c-jun N-terminal quinasa y p38. De esta manera, las vías de transducción de señales de citoquinas interrumpen la función y expresión del receptor de glucocorticoides, con la consecuente respuesta inflamatoria incontrolada. La resistencia del receptor de glucocorticoides dependiente de citocinas disminuye la retroalimentación inhibitoria sobre la producción de CRF y citocinas, intensificando el sistema de respuesta al estrés y, por tanto, la depresión [176, 177].

Otra evidencia de la relación del estrés, la depresión y los procesos inflamatorios es la activación de células inmunitarias activadas halladas en la depresión y cómo el aumento de las citoquinas proinflamatorias inducidas por el estrés (fundamentalmente IL-1  $\beta$ , IL-6 y TNF  $\alpha$ ) contribuyen a la aparición de un fenotipo depresivo con síntomas tales como anhedonia y anomalías en el sueño [140]. De forma específica para IL-1  $\beta$ , la evidencia ha demostrado que el estrés aumenta sus niveles en el hipocampo, suprimiendo la proliferación celular en el mismo. Asimismo, la eliminación genética o el bloqueo farmacológico de la IL-1  $\beta$  eliminan completamente los efectos dañinos del estrés y el desarrollo de conductas de tipo depresivo [178].

Se trata, de hecho, de una relación bidireccional, en la que la depresión genera un aumento de la respuesta inflamatoria, sugerido, entre otras evidencias, por la predicción de un aumento de marcadores de inflamación (IL-6 y PCR) tras el desarrollo de depresión [179, 180]; así como las elevadas tasas de estos mismos marcadores de inflamación pronostican el desarrollo de síntomas depresivos [181].

Por otra parte, otros de los mecanismos clave en la contribución de los factores de estrés ambientales al desarrollo de la depresión parecen ser los cambios epigenéticos, a través de los cuales los factores estresantes interactuarían con el genoma, conduciendo a cambios estables en la estructura del ADN, la expresión génica y el comportamiento. Con la depresión se correlacionan los siguientes genes candidatos a cambios epigenéticos asociados al estrés: NRC31, SLCA4, BDNF, FKBP5, SKA2, OXTR, LINGO3, POU3F1 e ITGB1 [63], resaltando especialmente los cambios epigenéticos en la señalización de glucocorticoides (por ejemplo, NR3C1, FKBP5) [63], señalización serotoninérgica (por ejemplo, SLC6A4) [182], y los genes de

neurotrofinas (por ejemplo, BDNF) [63], todos ellos marcadores o afectados del exceso de actividad inflamatoria sistémica; por ejemplo, la disregulación del glutamato inducida por citocinas puede provocar excitotoxicidad, disminuyendo así la producción de factores neurotróficos como el BDNF [183].

Sin embargo, las citoquinas no sólo alteran la producción, metabolismo y transporte de neurotransmisores que afectan sinérgicamente el estado de ánimo, como la dopamina, el glutamato y la serotonina [184]; sino que además contribuyen al estrés oxidativo mediante la una hiperproducción de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno [185], las cuales dañan las células gliales en las regiones del cerebro relevantes para el estado de ánimo, como la corteza prefrontal y la amígdala [186].

Asimismo, el estrés oxidativo que, como hemos visto, se ve afectado por los procesos inmunoinflamatorios del organismo, también contribuye de manera independiente en la fisiopatología de la depresión [187, 188], habiéndose encontrado en repetidos estudios la elevación de marcadores de estrés oxidativo en la depresión [187, 189], siendo los más confiables de ellos el F2-isoprostanos y la 8-OH 2-desoxiguanosina [190], y una disminución de antioxidantes endógenos como zinc, glutatión, coenzima Q10, melatonina y vitamina E, las cuales, si son deficientes, pueden conllevar a neurodegeneración y disminución de la neurogénesis y la neuroplasticidad [191], favoreciendo así el propio proceso fisiopatológico de la depresión. En este sentido, el estrés oxidativo persistente no sólo contribuye a la fisiopatología de la depresión sino también al desarrollo de una vulnerabilidad al desarrollo de depresión inducida por estrés [192].

Añadido a esto, la presencia de factores estresantes que, como ya hemos observado, se relacionan profundamente con la depresión, se asocian con un incremento del estrés oxidativo *per se* [193, 194], mostrando nuevamente esta relación bidireccional con la depresión y los factores de riesgo que propician la misma.

En cuanto a la investigación de los marcadores de inflamación y estrés oxidativo como predictores de respuesta al tratamiento antidepresivo, se ha demostrado una peor respuesta al tratamiento antidepresivo en individuos que presentaban niveles basales más altos del principal marcador de estrés oxidativo, F2-isoprostanos, y en aquellos individuos que presentaron una respuesta favorable al tratamiento antidepresivo, hubo reducción significativa en el marcador oxidativo 8-OHdG e inflamatorio IL-6 [190].

Es tal la relación entre los procesos inmunoinflamatorios y el estrés oxidativo tanto con la etiopatogenia de la depresión, como con su perpetuación y la respuesta al tratamiento según los hallazgos encontrados, que en los últimos años se ha sugerido el control de dicha respuesta inflamatoria [195] y oxidativa [192] como una nueva arma terapéutica para el abordaje de la depresión, siendo considerados como modificadores críticos de la misma.

### **3.7.1. Aspectos comunes con las enfermedades metabólicas**

Conocemos la alta prevalencia de comorbilidad entre enfermedades crónicas y depresión, así como de la existencia de mecanismos interrelacionados que subyacen entre ambas. Sin embargo, cabe una mención especial a las enfermedades metabólicas de forma específica, dados los procesos fisiopatológicos comunes entre ambas y cuya relación ya ha sido señalada en estudios previos [196].

Como hemos observado, la relación entre la depresión y los procesos inmunoinflamatorios y el estrés oxidativos es notoria y de carácter bidireccional, evidenciada por las alteraciones mencionadas. Podemos afirmar que, por un lado, éstos promueven y agravan la depresión y, por otro, la depresión facilita la activación de la cascada de respuesta sistémica mediada por los mismos.

No obstante, la activación de dichos procesos no solo genera una respuesta clínica única, es decir la depresión, sino que además a nivel sistémico induce una serie de alteraciones en los sistemas internos que se traducen en trastornos y enfermedades que incluyen la enfermedad cardiovascular, la diabetes, el síndrome metabólico y la obesidad, entre otros. Es por ello que podemos afirmar de una forma más generalizada que existe una relación bidireccional entre las enfermedades metabólicas y la depresión, mediada fundamentalmente por la respuesta inflamatoria sistémica.

Asimismo, existen alteraciones de carácter metabólico comunes en la depresión, la obesidad y la Diabetes Mellitus tipo 2, como disregulación de insulina [197, 198], leptina [198, 199], glucosa [197, 198], triptófano y serotonina [200, 201]

#### **3.7.1.1. Enfermedad cardiovascular**

En el caso de la enfermedad cardiovascular, esta se ha relacionado tradicionalmente con factores de riesgo tales como presión arterial alta, los lípidos séricos elevados, la diabetes y los antecedentes familiares; sin embargo, en los últimos años se han incluido otros entre los que se encuentran el estilo de vida (dieta y ejercicio físico) [202] y estrés [203], compartiendo así factores de riesgo con la depresión.

No sólo parece haber unos factores de riesgo comunes, sino también una etiopatogenia común. En la enfermedad cardiovascular existe un daño endotelial con afectación, entre otros, de la reactividad vascular mediadas fundamentalmente por la cascada de respuesta inmunoinflamatoria y de estrés oxidativo [204]. La respuesta inmunoinflamatoria es común para ambos trastornos [82] evidenciándose un aumento de las citoquinas proinflamatorias

(IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , activación de células T, PCR) y de los marcadores de estrés oxidativo [205].

Asimismo, se ha demostrado que la depresión promueve dicho daño [206], estableciéndose de manera sostenida una relación sólida entre la depresión y las enfermedades cardiovasculares: la enfermedad arterial periférica [207], la enfermedad de las arterias coronarias [208], el infarto de miocardio [209, 210], la insuficiencia cardíaca [211, 212] y la hipertensión [213, 214]. Esta relación no solo se presenta para las patologías establecidas, sino también para los estados de alto riesgo cardiovascular, especialmente en mujeres [215].

Por tanto, se trata nuevamente de una relación bidireccional en la que la depresión promueve el padecimiento de enfermedades cardiovasculares y el padecimiento de las mismas predispone a sufrir depresión a lo largo de la vida [216].

### **3.7.1.2. Diabetes Mellitus tipo 2**

Existe una elevada tasa de comorbilidad con la Diabetes Mellitus tipo 2. La prevalencia de depresión es más de tres veces mayor en personas con Diabetes tipo 1 (12%, rango 5,8-43,3% frente a 3,2%, rango 2,7-11,4%) y casi el doble en personas con Diabetes tipo 2 (19,1%, rango 6,5-33% frente a 10,7%, rango 3,8-19,4%) en comparación con los que no lo tienen [217].

Estamos nuevamente ante una relación bidireccional. Por una parte, la depresión se ha constatado como un factor de riesgo para el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2 [218]. El aumento del riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes con depresión es el resultado de conductas desadaptativas de riesgo para la salud asociadas con la depresión, como el tabaquismo, la obesidad y la falta de ejercicio físico [219], así como factores psicobiológicos como el aumento de los niveles de cortisol, el aumento de factores inflamatorios [220] y resistencia a la insulina [221]. Y por otra parte, la Diabetes Mellitus tipo 2 puede incrementar el riesgo de desarrollar depresión hasta un 24% o empeorar los síntomas de la depresión debido al aumento de la carga sintomática y las complicaciones de la Diabetes Mellitus tipo 2, que causan deterioro funcional y disminución de la calidad de vida, así como cambios cerebrales vasculares secundarios a la Diabetes Mellitus tipo 2 [222].

Sin embargo, a pesar de todos estos procesos, continúan siendo los procesos inmunoinflamatorios y el estrés oxidativo los ejes centrales, habiéndose demostrado que los niveles elevados de estrés inducen hiperglucemia, la cual está implicada en el aumento de la activación de la señalización proinflamatoria y la promoción del estrés oxidativo [223].

### **3.7.1.3. Obesidad y síndrome metabólico**

Al igual que en la depresión, en la obesidad existe un estado de inflamación crónica con elevación de IL-6, TNF- $\alpha$  y PCR en plasma [176], añadido a esto, en el tejido adiposo visceral existe una secreción de citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- $\alpha$ ) que funcionan como estímulo para la activación del eje HHA, lo que generaría una hipercortisolemia que aumenta la acumulación de adipocitos y viceversa [224], mostrando así nuevas similitudes con la depresión y esta relación bidireccional estado inflamatorio-patología.

Por otra parte, y de manera específica, la evidencia ha mostrado que la depresión promueve la obesidad y la obesidad promueve la depresión [176, 84]. Las personas deprimidas tienen un 58% más de riesgo de volverse obesas y el riesgo de desarrollar depresión entre las personas con obesidad es del 55% [84]. Se estima que los síntomas depresivos promueven el desarrollo del síndrome metabólico [225], con el subsiguiente riesgo para obesidad [224, 226], y la adiposidad central y una mayor grasa corporal se asocian con respuestas inflamatorias inducidas por estrés más grandes, provocando a su vez un mayor riesgo de depresión [227, 228].

## **4. Dieta y depresión**

### **4.1. Nutrición y depresión**

La nutrición activa vías hormonales, neurotransmisoras y de señalización en el intestino que modulan funciones cerebrales como el apetito, el sueño, la ingesta energética, la neurogénesis, los mecanismos de recompensa, la función cognitiva y el estado de ánimo [229-231]. Por otra parte, los factores ambientales, sociales y psicológicos modifican a su vez el tipo de nutrición, la cual provoca modificaciones en la microbiota con las consiguientes alteraciones a nivel cerebral a través del eje intestino-cerebro [232].

Se ha asociado el consumo de bebidas azucaradas, alimentos ultraprocesados, alimentos fritos, carne procesada, granos refinados, azúcares añadidos y un alto consumo de grasas, alimentos ultraprocesados, dulces y pasteles con un mayor riesgo de depresión [230, 233-240]. Mientras, un mayor consumo de lactosa, fibra, frutas, frutos secos y verduras se han asociado significativamente con menor riesgo de la misma [238]; también la restricción del consumo de carne, pescado y ave se relaciona con mejoras en el estado de ánimo [241]. Por su parte, los pacientes con



diagnóstico de depresión son más propensos a consumir menos frutas, legumbres, frutos secos y semillas, vitamina C, betacaroteno, luteína y zeaxantina [242].

Un estudio mostró una reducción de la masa de grasa corporal, síntomas depresivos, ansiedad, leptina y PCR y un aumento de dopamina y serotonina durante un programa dietético de pérdida de peso de seis meses en individuos con síndrome metabólico [243]. Otro estudio mostró efectos beneficiosos a largo plazo de una dieta baja en proteínas en pacientes ancianos con Diabetes Mellitus tipo 2 con mejora en las puntuaciones de depresión y resultados cognitivos [244]. También se ha demostrado que la conducta restrictiva con ayuno de 2 a 7 días reduce los síntomas depresivos [245], habiéndose hallado a su vez reducción de los marcadores proinflamatorios durante el mismo [246].

En cuanto a compuestos nutricionales, la ingesta de magnesio, hierro y zinc se asocia inversamente con la prevalencia de síntomas depresivos [247-249]. El zinc y el magnesio son potentes antagonistas del receptor NMDA, por lo que la deficiencia de ambos conduciría a una hiperactividad funcional del receptor NMDA [250].

El aumento de las concentraciones de AGPI y ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), y las concentraciones elevadas de ácidos grasos omega-3 totales en plasma, ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido  $\alpha$ -linoleico y ácido linoleico, se asociaron con puntuaciones más bajas de depresión [251, 252]. El pescado es rico en dichos ácidos grasos y el consumo elevado de pescado se ha relacionado con una reducción del riesgo a la depresión [253]. Asimismo, existe relación entre la elevación de los AGPI (especialmente el ácido graso omega-3) con una reducción de parámetros de inflamación: IL-6, TNF- $\alpha$ , y la PCR [254]. Sin embargo, no se han encontrado efectos significativos del uso de ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de la depresión [255]. Por lo que se estima que esta relación entre el consumo de pescado y la depresión, atribuída clásicamente a los AGPI y AGMI, podría también estar mediada por otros componentes del pescado como la tirosina, precursor biológico de la dopamina, la noradrenalina y la epinefrina, así como un componente de la tiroxina y la triyodotironina, cuya deficiencia se ha relacionado con la depresión [256-258].

Por su parte, el cromo promueve una mayor síntesis de serotonina, norepinefrina y melatonina gracias a su papel en el metabolismo de la glucosa y las grasas, mejorando la sensibilidad a la insulina y el aumento de uso de glucosa en el hipotálamo [259]. Por ello, ha sido un foco de interés como tratamiento adyuvante o en monoterapia, demostrando su utilidad antidepresiva en pacientes con depresión unipolar [229, 260].

Otros compuestos que parecen tener efectos antidepresivos, pero cuya evidencia de efecto hasta el momento ha sido limitada son la vitamina C [261, 262], el folato y las vitaminas del grupo B [263], la vitamina D y el calcio [264, 265].

## 4.2. Patrones dietéticos y depresión

Clásicamente, los estudios relacionados con la epidemiología nutricional han evaluado la relación entre las diferentes patologías y uno o varios nutrientes de forma individualizada. Sin embargo, este tipo de análisis ha propiciado limitaciones de carácter naturalístico debido a que los individuos no ingieren nutrientes de forma aislada, sino una gran variedad de alimentos con complejas combinaciones de nutrientes, lo que implica interacciones y diversa variedad de correlaciones entre ellos, sesgando la valoración de sus efectos de forma separada [266].

Por otra parte, el efecto de un único nutriente puede ser demasiado pequeño para ser valorado, requiriendo del efecto acumulado del mismo y la interacción con otros nutrientes, los cuales se incluyen en un patrón dietético. Es por tanto el efecto de la adherencia al patrón dietético la manera idónea para evaluar su impacto en una patología concreta.

Por todo ello, cabe suponer que una evaluación más completa y real de la relación entre la dieta y la depresión se hará mediante el estudio de los patrones dietéticos, donde los nutrientes y alimentos se consumen combinados, y sus efectos unidos puedan valorarse mejor al considerar el patrón de alimentación en su conjunto.

### 4.2.1. Dieta mediterránea

La dieta Mediterránea tiene su origen en el estudio de los Siete Países, dirigido por Ancel Keys en los años 50, y en el que intervinieron 16 cohortes seleccionadas en Finlandia, Grecia, Italia, Japón, Holanda, Estados Unidos y la antigua Yugoslavia. Este estudio mostró que, a pesar de una ingesta elevada de grasas, la población de la isla de Creta (Grecia) tenía una de las tasas más bajas de enfermedad coronaria, de ciertos tipos de cáncer y de otras enfermedades crónicas relacionadas con la dieta, así como una esperanza de vida de las más altas del mundo, a pesar de sus limitaciones en los servicios médicos [267].

El patrón de dieta tradicional característico de la isla de Creta, Grecia y del sur de Italia a principios de los años 60 se consideró el principal responsable del buen nivel de salud hallado y está estrechamente ligado a las zonas de cultivo del olivo [268, 269]. Otras regiones de la zona Mediterránea donde se sigue el patrón de dieta Mediterránea son el resto de Italia, algunas zonas de Francia, España, Portugal, Marruecos, Líbano, Túnez, Siria y Turquía [270], siendo las zonas más orientales del área mediterránea las que presentan un patrón más semejante al patrón de dieta Mediterránea tradicional [271].

El patrón de dieta Mediterránea tradicional se caracteriza por la abundancia de alimentos de origen vegetal, tales como, frutas, verduras, pan, cereales de grano

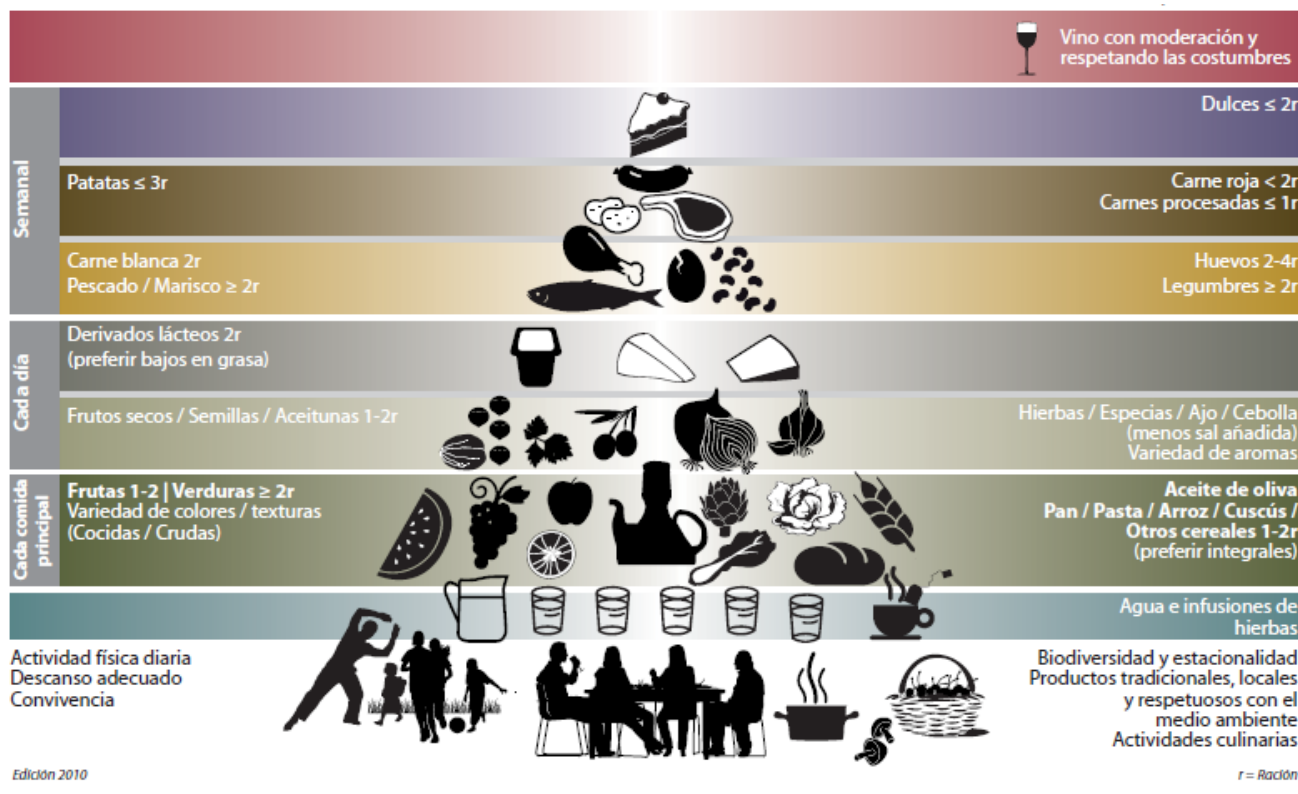
entero, patatas, legumbres, frutos secos y semillas; alimentos mínimamente procesados, de temporada y locales; fruta fresca como postre diario típico; consumo ocasional de dulces con azúcar concentrado o miel; aceite de oliva como principal fuente de grasa; consumo en bajas cantidades de productos lácteos (fundamentalmente queso y yogur); bajo consumo de carne roja; y vino, normalmente vino tinto, consumido en cantidades bajas o moderadas, y generalmente con las comidas [267, 270].

En los últimos años, en base al estudio del patrón de dieta Mediterránea y sus beneficios para la salud, se han identificado características comunes entre diferentes modelos de la misma. Se ha requerido, por tanto, evaluar los principales alimentos de cada tipo específico de dieta Mediterránea y su frecuencia de ingesta para unificar los diferentes modelos de dieta Mediterránea en una nueva pirámide alimentaria basada en la dieta Mediterránea tradicional.

Por tanto, actualmente se define la dieta Mediterránea en un significado más amplio, promoviendo una alta ingesta de cereales integrales, frutas y verduras, un consumo moderado de lácteos, aves de corral y pescado, escasa ingesta de carnes rojas y dulces, consumo moderado de vino y uso del aceite de oliva como grasa principal. Asimismo, la actividad física regular, el descanso adecuado, la convivencia, la biodiversidad y la estacionalidad, los productos tradicionales, locales y ecológicos y las actividades culinarias han sido añadidos como parte integral de la pirámide de la dieta Mediterránea [272, 273] (Figura 1).

De manera orientativa, se considera actualmente que la dieta Mediterránea se compone de 3-9 porciones de verduras, 0,5-2 porciones de fruta, 1-13 porciones de cereales y hasta 8 porciones de aceite de oliva al día, con un contenido energético total de aproximadamente 9.300 kJ, repartido en un 37% como grasa total, un 18% como monoinsaturada y 9% como saturada, además de 33 g de fibra al día, 225 mg/día de vitamina C y 508,2 µg/día de folato [274].

**Figura 1. Pirámide actual de la dieta Mediterránea: un estilo de vida actual. Guía de recomendación para la población adulta de la Fundación dieta Mediterránea (2010).**



Fundación  
Dieta Mediterránea

ICAF  
International Commission on the  
Anthropology of Food and Nutrition



FORUM ON  
MEDITERRANEAN  
FOOD CULTURES

Predimed  
Promoción con Dieta Mediterránea



Ciiscam  
International Commission on the  
Anthropology of Food and Nutrition



H.M.F.  
MEDITERRANEAN  
HEALTH  
FOUNDATION



TUNIS



CIHEAM  
International Centre for Advanced  
Mediterranean Agrarian Studies



fens  
Forum on Mediterranean  
Food Cultures



fens  
Forum on Mediterranean  
Food Cultures

#### 4.2.1.1. Componentes de la dieta Mediterránea y su relación con la depresión

##### 4.2.1.1.1. ACEITE DE OLIVA

El aceite de oliva prensado en frío o de primera prensada es la principal fuente de grasa de las regiones mediterráneas, conteniendo una gran proporción de AGMI y una baja proporción en ácidos grasos saturados (AGS), además de ser una fuente de antioxidantes como la vitamina E [270]. Según las recomendaciones actuales debe consumirse con cada comida principal [273], en cantidades de 15,7 a 80 ml/día [274].

El aumento de consumo de aceite de oliva reduce el riesgo de muerte por todas las causas [275] y reduce las cifras de marcadores de inflamación, TNF- $\alpha$  [276],

PCR, IL-6, quimiocinas y moléculas de adhesión endoteliales y monocitarias [277].

Los patrones dietéticos que incluyen en su composición principal el aceite de oliva como grasa principal, especialmente la dieta Mediterránea, han demostrado reducir el riesgo de depresión [278]. Sin embargo, los estudios que han evaluado el efecto del aceite de oliva de forma individual son escasos y centrados en modelos animales, habiendo hallado efectos débiles en la mejora de síntomas depresivos [279, 280] y modificaciones de la microbiota intestinal de forma similar a los prebióticos [279].

#### 4.2.1.1.2. FRUTOS SECOS

Los frutos secos son parte fundamental de la dieta Mediterránea. Se consideran que son aquellos frutos cuya parte comestible posee en su composición menos de un 50% de agua. Destacan por su elevado aporte de proteínas, y una composición rica en ácidos grasos, con predominio de AGMI o AGPI, según el tipo de frutos; además de la presencia de otros componentes como proteínas (arginina), fibra y micronutrientes del tipo de cobre y de magnesio, vitamina E, ácido fólico o esteroides vegetales y fitoquímicos [281]. Según las recomendaciones actuales deben consumirse 1-2 porciones diarias [273], cada una de ellas de unos 20-30g [282].

Se ha hallado una correlación entre los AMGI y AGPI con la reducción de riesgo de depresión [251, 252], siendo los frutos secos una fuente potencial de los mismos. Por otro lado, la deficiencia de GABA provoca dificultades para relajarse, irritabilidad, aumento de la autocrítica y un estado de alarma y ansiedad para cuya mejora se indica la ingesta de semillas y frutos secos [283]. Es por ello que en los últimos años, ha habido un interés creciente en aclarar esta relación potencial entre el consumo de frutos secos y la depresión.

Estudios observacionales señalan mayores cifras de marcadores de estrés oxidativo e inflamación en pacientes con diagnóstico de depresión mayor, quienes a su vez consumían menos frutos secos y semillas que los controles [242]. Asimismo, un ensayo aleatorizado halló una asociación positiva, aunque débil con la dieta Mediterránea combinada con frutos secos y la reducción del riesgo de depresión, que se volvió significativa para aquellos individuos afectados de Diabetes Mellitus tipo 2 con una reducción del 40% [280]. También se encontró que la dieta enriquecida con frutos secos presentaba un efecto antiinflamatorio con reducción de PCR, IL-6, quimiocinas y moléculas de adhesión endoteliales y monocitarias [277].

#### 4.2.1.1.3. LÁCTEOS

La dieta Mediterránea típica incluye entre sus características un consumo bajo/moderado de productos lácteos, principalmente yogures y quesos [270]. Según las recomendaciones actuales deben consumirse 1-2 porciones diarias [273], repartidos en 150-250 ml de leche, 40-60g de queso curado, 80-125g de queso fresco y 125-250g de yogur [282].

La dieta Mediterránea y otras dietas con consumo diario de lácteos, especialmente aquellos bajos en grasas, se han asociado inversamente con el riesgo de depresión [278, 284], así como la ingesta de calcio [247]. El consumo de calcio lácteo por debajo de las recomendaciones indicadas en la dieta Mediterránea se ha relacionado con ansiedad, insomnio y depresión [285].

No parece existir una relación causal directa entre el efecto central y el calcio absorbido periféricamente, sin embargo, un estudio reveló que una mayor ingesta de yogur y calcio se relacionó de forma independiente con una menor prevalencia de síntomas depresivos durante el embarazo [264].

Por otra parte, se ha indicado el consumo de queso bajo sin grasa ante la deficiencia de serotonina, la cual provoca bajo estado de ánimo, dificultad para dormir, tristeza y sensación subjetiva de “desconexión” [283].

#### 4.2.1.1.4. ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL

Otra característica ya mencionada de la dieta Mediterránea es el bajo o moderado consumo de carnes rojas, de ave, pescado y huevos [270]. Según las recomendaciones actuales, carne roja debe consumirse <2 porciones a la semana, las aves en 2 porciones a la semana, el pescado y marisco  $\geq 2$  porciones semanalmente [273] de entre 125-200g por porción [282]; y los huevos, 3 raciones a la semana [273].

Las dietas ricas en carnes procesadas se ha relacionado con un mayor riesgo de depresión, mientras que aquellas cuya fuente principal de proteínas son el pescado y, en menor medida, la carne de ave y carne sin procesar, como la dieta Mediterránea, se relacionan inversamente con el riesgo de depresión [233, 230, 235-237, 241, 280, 286-289]. Por otra parte, las dietas veganas y vegetarianas han reflejado un impacto positivo en el bienestar emocional, depresión, ansiedad y productividad [241, 288, 289].

De manera específica, el consumo de pescado se ha asociado con la prevención de la depresión [252] por tratarse de una fuente natural de AGPI y AGMI, así como altas concentración de tirosina. La ingesta de >150 g/semana de pescado está relacionada con niveles reducidos de marcadores proinflamatorios como la

PCR y citocinas como la IL-6, lo cual apoya la hipótesis de que comer más pescado podría reducir los síntomas depresivos mediante la reducción del proceso inflamatorio [290]. Asimismo, se ha evaluado la suplementación de la dieta con aceite de pescado, mostrando beneficios en la depresión [291, 292], mostrando mayores beneficios incluso que el aceite de oliva en modelos animales [279].

En cuanto a la relación entre alimentos de origen animal y neurotransmisores, ante el déficit de acetilcolina, lo cual provoca deterioro de la memoria y atención, psicorrigidez y dificultades en el sueño, se recomienda el consumo de huevos orgánicos o de gallinas camperas y pescado orgánico o salvaje, especialmente salmón, caballa, sardinas y atún fresco; para el déficit de serotonina, responsable de bajo estado de ánimo, dificultad para dormir, tristeza y sensación subjetiva de “desconexión”, se recomienda el consumo de pescado; y para el de GABA, que produce dificultades para relajarse, irritabilidad, aumento de la autocrítica y un estado de alarma y ansiedad, el consumo de huevos [283].

#### 4.2.1.1.5. FRUTAS Y VERDURAS

Los alimentos de origen vegetal, entre los que se encuentran las frutas y las verduras, constituyen el núcleo de la dieta Mediterránea tradicional [270]. Según las recomendaciones actuales, las verduras deben consumirse  $\geq 2$  porciones en cada comida principal y las frutas en 1-2 porciones en cada comida principal [273] de unos 150-225g por porción [282].

Un mayor consumo de fibra, fruta entera y verduras se asocia de manera significativa con menores probabilidades de depresión incipiente [238]. Añadido a esto, los sujetos con diagnóstico de depresión mayor presentan mayores cifras de marcadores de estrés oxidativo e inflamación y consumen menos frutas y vitamina C [242], mostrándose una reducción de los parámetros de inflamación (el receptor 60 de TNF- $\alpha$ ) con el aumento de 62,7 g al día en la ingesta de alimentos vegetales [276].

En relación a los déficit de neurotransmisores, se recomienda el consumo de frutas en el déficit de de serotonina; las frutas y verduras con alto contenido en vitamina C ante el déficit de dopamina; y el consumo de verduras de color verde oscuro, papas y plátanos para el de GABA [283].

## **5. Dieta Mediterránea y otros patrones cardiosaludables en la prevención de la depresión**

La dieta Mediterránea ha demostrado ser beneficiosa para gran variedad de patologías, especialmente las de carácter metabólico [293-296], las cuales comparten mecanismos comunes con la depresión. Tal es su efecto que, incluso, metaanálisis recientes muestran que varios medicamentos como estatinas, aspirina, betabloqueantes, fibratos, niacina e inhibidores de la ECA, no alcanzan el tamaño del efecto de intervenciones de estilo de vida exitosas como la dieta Mediterránea, el consumo de frutas y verduras, consumo moderado de alcohol, abandono del hábito de fumar y actividad física, en términos de protección cardiovascular [293]. También se ha asociado a una reducción de mortalidad de un 23% por todas las causas [297] y mejora del rendimiento cognitivo [298].

Se desconoce cuáles son los mecanismos específicos por los que la dieta Mediterránea ejerce sus efectos beneficiosos, si bien se trata de muchos factores interrelacionados y superpuestos, siendo los cinco más estudiados el efecto hipolipemiante; la protección contra el estrés oxidativo, inflamación y agregación plaquetaria; la modificación de hormonas y factores de crecimiento implicados en la patogenia de distintas patologías; la inhibición de las vías de detección de nutrientes por restricción de aminoácidos específicos; y producción de metabolitos mediada por la microbiota intestinal [299]. Asimismo, la dieta Mediterránea se asocia con menores niveles de marcadores inflamatorios (principalmente la PCR y la IL-6) [300-302] que, como se ha visto, se correlacionan de manera íntima con la etiopatogenia y promoción de la misma.

Esta relación se sustenta en efectos observados de los macronutrientes que se encuentran en abundancia en la dieta Mediterránea. Como, por ejemplo, las vitaminas con efectos antioxidantes, que han demostrado mejorar la disfunción endotelial transitoria observada en individuos sanos después del consumo de una sola comida rica en grasas [303]. Por otro lado, la fibra, la cual puede influir en la modulación de citoquinas [304], tiene efecto antiinflamatorio e influye en los procesos de estrés oxidativo [305]. Añadido a estos, los ácidos omega-3 y su efecto inflamatorio [306]. Sin embargo, como ya se ha desarrollado, los efectos individuales de los componentes de la dieta no pueden explicar todos los cambios hallados por la evidencia, es la visión del conjunto del patrón de dieta Mediterránea el que debe ser evaluado.

En este sentido, los estudios observacionales que se han realizado hasta el momento evaluando la relación entre dieta Mediterránea y depresión sostienen que la adherencia a la dieta Mediterránea se relaciona con un menor riesgo de depresión [307-313]. Los datos más relevantes de los cinco estudios prospectivos más significativos en el campo del estudio de la depresión y su relación con la dieta Mediterránea se pueden observar en la tabla 1. Se trata de estudios de gran tamaño muestral, de entre 3.504 y 10.094 participantes [308-313]. Todos ellos obtuvieron resultados en los que se observaba una asociación inversa significativa entre la adherencia a la dieta Mediterránea y los síntomas depresivos.



**Tabla 1. Resumen de los principales estudios de cohortes sobre dieta Mediterránea y depresión.**

AUTOR (Año de publicación)	Sánchez-Villegas y cols. (2009) [308, 309]	Hodge y cols. (2013) [310]	Rienks y col. (2013) [311]	Skarupski y cols. (2013) [312]	Adjibade y cols. (2017) [313]
LUGAR	España	Australia	Australia	Estados Unidos	Francia
TIPO DE ESTUDIO	Cohortes prospectivo (basado en el estudio SUN)	Cohortes prospectivo (basado en <i>Melbourne Collaborative Cohort Study - MCCS</i> )	Cohortes prospectivo (basado en <i>Australian Longitudinal Study on Women's Health</i> )	Cohortes prospectivo (basado en <i>Chicago Health And Aging Project-CHAP</i> )	Cohortes prospectivo (basado en el estudio <i>Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants - SU.VI.MAX</i> )
TIEMPO DE SEGUIMIENTO	4,4 años (seguimiento por mail cada 2 años, inicio en 1999)	12 años (desde 1990 y 1994 hasta 2003 y 2007)	3 años (desde 2001 hasta 2004)	7, 2 años (visitas de seguimiento cada 3 años, inicio en 1993)	12,6 años (desde 1994-1996 hasta 2007-2009)
PARTICIPANTES	10.094	8660	6060	3502	3523
POBLACIÓN (edad)	Graduados sanos de la Universidad de Navarra	Individuos sanos 50-69 años al inicio	Mujeres 50-55 años al inicio	Estadounidenses de raza blanca o negra 65 años o más	Individuos sanos de 35-60 años al inicio
EVALUACIÓN DE LA DIETA	-Cuestionario de frecuencia alimentaria (136 ítems). -Cuestionario de Dieta Mediterránea (DM) basado en 9 componentes.  *Patrón evaluado: DM	-Cuestionario de frecuencia alimentaria (121 ítems). -Cuestionario de DM basado en 9 componentes.  *Patrones identificados: DM, DM modificada y patrón australiano (PA)	-Cuestionario de frecuencia alimentaria (80 ítems).  * Patrones identificados: patrón de verduras cocidas, patrón de frutas, patrón de carne y carne procesada, patrón de lácteos, patrón alto en grasas y azúcares y patrón DM.	-Cuestionario de frecuencia alimentaria (número de ítems no mencionados). -Cuestionario de DM basado en 11 componentes.  *Patrón evaluado: DM	-Índice <i>relative Mediterranean Diet Score</i> (rMED) -Cuestionario de frecuencia alimentaria (136 ítems). -Puntuación de adherencia a la DM basada en la literatura  *Patrón evaluado: DM

**Tabla 1 (Cont). Resumen de los principales estudios de cohortes sobre dieta Mediterránea y depresión [308-313].**

AUTOR (Año de publicación)	Sanchez-Villegas y cols. (2009) [20, 21]	Hodge y cols. (2013) [22]	Rienks y col. (2013) [23]	Skarupski y cols. (2013) [24]	Adjibade y cols. (2017) [25]
EVALUACIÓN DE DEPRESIÓN	Uso de medicación antidepressiva y/o diagnóstico médico autorreportado de depresión	Evaluación de angustia psicológica (marcador de depresión) Escala de angustia psicológica de Kessler (K10) Depresión $\geq$ C20 K10	Escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) Depresión $\geq$ 4 CES-D	Escala de depresión del CES-D Depresión $\geq$ 4 CES-D	Puntuación CES-D $\geq$ 17 para los hombres y $\geq$ 23 para las mujeres
RESULTADOS	A mayor adherencia a DM, menor riesgo de desarrollar depresión (IC 95%) -Adherencia DM (0-2 puntos): referencia -Adherencia DM (3 puntos): 0,74 (0,57-0,98) -Adherencia DM (4 puntos): 0,66 (0,50-0,86) -Adherencia DM (5 puntos): 0,49 (0,36-0,67) -Adherencia DM (6-9 puntos): 0,58 (0,44-0,77)	-DM: asociación inversa con angustia psicológica. OR 0,72 (IC 95% = 0,54-0,95). -DM modificada: OR 0,94 (0,69-1,24) -PA: asociación inversa débil. OR 0,61 (0,40-0,91)	-DM: asociación inversa con depresión con OR 0,82 (IC 95% 0,77-0,88) el primer año y con OR 0,83 (IC 95% 0,77-0,91) el segundo año -Resto de patrones: sin significancia estadística tras ajustes por factores de confusión	A mayor adherencia a DM, menor riesgo de desarrollar depresión. La tasa anual de desarrollo de síntomas depresivos fue 98,6% menor entre las personas en el tercil más alto de DM en comparación con el grupo del tercil más bajo T1: b = 0.03 (0.01), p = 0.05 T2 versus T1: b = -0.01 (0.01), p = 0.25 T3 versus T1: b = -0.03 (0.01), p\0.001	La adherencia a rMED score se asoció significativamente con síntomas depresivos incidentes en los hombres (OR 0,91; IC del 95%: 0,83-0,99; p = 0,03), pero no en las mujeres.
COMENTARIOS	Se excluyeron participantes que tomaban antidepressivos o con diagnóstico médico de depresión	Se excluyeron participantes que tomaban antidepressivos	Se excluyeron a las participantes con síntomas depresivos según CES-D	Se excluyeron a las participantes con síntomas depresivos según CES-D	La adherencia a la DM basada en la literatura y la DM clásica proporcionaron resultados similares.

CES-D: Centro de Estudios Epidemiológicos; DM: Dieta Mediterránea; OD: Odds Ratio; PA: Patrón Australiano; rMED: Índice *relative Mediterranean Diet Score*.

Existen otros patrones de dieta considerados como “cardiosaludables”, como el *Alternative Healthy Eating Index* (AHEI) o el *Provegetarian Dietary Pattern* (PDP), que comparten características con el patrón de dieta Mediterránea: alto consumo de frutas, verduras, cereales integrales, pescado, aceite de oliva, productos lácteos bajos en grasa y antioxidantes, y un bajo consumo de alimentos de origen animal.

Sin embargo, existen ciertas diferencias nutricionales entre ellos. En primer lugar, el patrón de dieta Mediterránea es rico en AGMI y pescado (ácidos grasos omega-3). Por otra parte, el patrón de dieta AHEI contiene altos niveles de AGPI, tanto ácidos grasos omega-3 como omega-6. Por último, cabría esperar que el patrón PDP posea escasos niveles de ácidos grasos omega-3 de cadena larga, dado que puntúa negativamente el consumo de pescado, la fuente más importante de este.

La relación de estos patrones de dieta con la depresión también ha sido evaluada, mostrando resultados favorables a la hipótesis de que una adherencia moderada o alta a dichos patrones se asocia a un menor riesgo de depresión [309]. Sin embargo, los resultados obtenidos para estos patrones de dieta han sido menos replicados y, por tanto, presentan menor consistencia que para el patrón de dieta Mediterránea (ver Tabla 2).

Se puede destacar un estudio longitudinal que evaluó la calidad de la dieta según los patrones *Mediterranean Diet Score* (MDS), AHEI y PDP y el riesgo de depresión en la cohorte del estudio SUN [309], el que se observaron 1.051 casos incidentes de depresión entre 15.093 participantes con cocientes de riesgo para quintiles extremos (quinto vs. primero) de 0,84 para adherencia al patrón MDS, 0,74 para adherencia al PDP y 0,60 para adherencia al AHEI. Sin embargo, un análisis de la cohorte francesa NutriNet-Santé que evaluó la asociación entre los síntomas depresivos y distintas recomendaciones dietéticas, entre las que incluía el patrón de dieta AHEI, no halló asociación significativa entre la reducción de síntomas depresivos con la adherencia a dicho patrón [314].

Estas diferencias en los resultados según adherencia a los distintos patrones podrían deberse a las diferencias en cuanto a composición de macronutrientes, vitaminas y minerales entre ellos, tal como se ha detallado.

**Tabla 2. Estudios observacionales que han evaluado el papel de patrones dietéticos en la prevención de la depresión.**

Autor (año de publicación)	Patrón de dieta	Resultados
Adjibade y cols. (2017) [313]	DM	Reducción significativa en varones
Lai y cols. (2016) [315]	DM	Reducción significativa síntomas
Vermeulen y cols. (2016) [316]	DM	Reducción significativa síntomas

**Tabla 2 (Cont.). Estudios observacionales que han evaluado el papel de patrones dietéticos en la prevención de la depresión.**

Autor (año de publicación)	Patrón de dieta	Resultados
Skarupski y cols. (2013) [312]	DM	Reducción significativa síntomas
Sanchez Villegas y cols. (2015) [309]	DM	Reducción significativa
Hodge y cols. (2013) [310]	DM	Reducción significativa
Rienks y cols. (2013) [311]	DM	Reducción significativa
Adjibade y cols. (2018) [314]	AHEI	No significativo
Sánchez-Villegas y cols. (2015) [309]	AHEI	Reducción significativa
Akbaraly y cols. (2013) [317]	AHEI	Reducción significativa en mujeres
Sánchez-Villegas y cols. (2015) [309]	PDP	Reducción significativa

AHEI: *Alternative Healthy Eating Index*; DM: *Dieta Mediterránea*; PDP: *Provegetarian Dietary Pattern*.

Sin embargo, en cuanto a los efectos de intervenciones dietéticas basadas específicamente en dieta Mediterránea y depresión, destacan dos estudios que presentaron resultados congruentes con la evidencia anteriormente mencionada. Por un lado, el estudio SMILES, un ensayo controlado aleatorio de 12 semanas de duración y un total de 67 participantes, que halló una relación directa entre mejoras en la dieta y reducción de síntomas depresivos [318]. Y por otro lado, el estudio HELFIMED, un ensayo controlado aleatorio de 6 meses de duración y un total de 85 participantes, que halló efectos beneficiosos en una intervención específica de dieta Mediterránea suplementada con aceite de pescado sobre la depresión [291]. En ambos ensayos se encontraron resultados en consonancia con los estudios anteriores.

Por el contrario, el estudio MoodFOOD [319] no halló relación entre una intervención basada en dieta Mediterránea con la prevención de la depresión. Este estudio evaluó la eficacia de una intervención nutricional de un año de duración en individuos con sobrepeso u obesidad con clínica subdepresiva que combinaba terapia de activación conductual relacionada con alimentos para mejorar los hábitos dietéticos y promover un estilo de dieta de enfoque Mediterráneo, y suplementos de AGPI, omega-3 eicosapentaenoico y docosahexaenoico; selenio; ácido fólico; vitamina D; y calcio. Añadido a este, el estudio PREDIMED [280] tampoco halló relación entre una mayor adherencia al patrón de dieta Mediterráneo suplementado bien con aceite de oliva virgen extra, bien con frutos secos, con el riesgo de depresión, aunque sí obtuvo resultados significativos en aquellos participantes con Diabetes Mellitus tipo 2 en los que la intervención con dieta Mediterránea suplementada con frutos secos se tradujo en una reducción del riesgo de desarrollar depresión.

Por tanto, aunque la evidencia mayoritaria apoya la relación entre una mayor adhesión al patrón de dieta Mediterráneo y un menor riesgo de depresión, se requiere de una mayor evidencia que confirme esta hipótesis y las poblaciones diana que se beneficiarían de la misma.

## **6. Intervenciones dietéticas remotas y depresión**

Como ya se ha descrito, la depresión es una patología ampliamente distribuida que genera una gran carga sobre el individuo, su familia y la sociedad en general [320]. El gran impacto de este trastorno resalta la necesidad de aplicar de forma generalizada y accesible estrategias de prevención y tratamiento adaptadas a la forma de entender el mundo de la sociedad actual.

En algunos países, menos de un 10% de los individuos afectados de depresión unipolar buscan ayuda en los servicios de Salud Mental [321]. Las intervenciones en línea o a distancia, es decir, aquellas basadas en la información depositada en la web, a través de teléfono o *smartphones*, ayudarían a superar muchas de las barreras percibidas por las personas afectadas de depresión, facilitando un acceso rápido y costo-efectivo a los servicios sanitarios necesarios.

Asimismo, las intervenciones remotas generan menores costes que las intervenciones tradicionales y han demostrado superar algunas de las dificultades que se presentan en las intervenciones cara a cara, como el absentismo de los usuarios y la falta de personal y recursos, así como son capaces de llegar a un mayor número de individuos susceptibles de la intervención [322]. Por ello, en los últimos años ha habido un auge de la salud electrónica o *e-Health*, término acuñado en 1999, cada vez más común en la literatura científica, que abarca todo lo que concierne a la provisión de servicios médicos e intervenciones a través de la tecnología e internet (intervenciones en línea y a través de aplicaciones móviles) [323].

Sin embargo, a pesar de todas sus potenciales ventajas, también existen dificultades asociadas a este tipo de intervenciones, como las limitaciones para involucrar y retener a los participantes y las altas tasas de abandono [324-326]. Por tanto, el éxito de las intervenciones en líneas debe incluir la aceptación y participación de los usuarios en línea [327]. Por todo ello, el diseño de una estrategia de intervención a distancia incluye analizar la población diana y las estrategias más efectivas para la adecuada adherencia del individuo.

En el área de la Salud Mental, este tipo de intervenciones ha adquirido una gran importancia y popularidad debido al alcance de la población y la creciente popularidad de la utilización de la tecnología para la autogestión de la salud, permitiendo involucrar a pacientes culturalmente más diversos en intervenciones que antes eran inaccesibles. En los últimos años un número cada vez mayor de estudios avalan el éxito de intervenciones psicológicas y educativas en el tratamiento y prevención de la depresión [328], particularmente aquellos modelos basados en la Terapia Cognitiva Conductual [329-331]. De manera específica para la modificación de hábitos, incluyendo los dietéticos, en pacientes afectados de depresión, estas intervenciones han resultado útiles tanto en el logro de resultados como en su accesibilidad y adherencia, con beneficios potenciales en la clínica depresiva [332].

## **7. Calidad de vida en la depresión**

La OMS define el concepto de calidad de vida como la percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y los sistemas de valores en los que viven y en relación con sus metas, expectativas, estándares y preocupaciones [333].

La depresión ocasiona una gran afectación en la calidad de vida del individuo, medida en AVADs y AVDs, siendo una de las más importantes causas a nivel mundial.

En la depresión, la calidad de vida parece verse afectada especialmente por la naturaleza de los síntomas (estado de ánimo deprimido, anhedonia, apatía, abulia, baja autoestima, inhibición psicomotriz, entre otros), las enfermedades comórbidas y el deterioro social, ocupacional y cognitivo [334].

Por otro lado, se ha constatado que los pacientes afectados de depresión son más vulnerables a presentar una peor calidad de vida relacionada con la salud [335]. Factores tales como edad de inicio de la depresión, la falta de adherencia terapéutica, la existencia de enfermedades comórbidas, apoyo social deficitario, autoestigma percibido y antecedentes familiares positivos, son los que se han señalado como de mayor importancia en su relación con la calidad de vida de los individuos afectados de depresión [336, 337].

En esta relación bidireccional entre la calidad de vida y la depresión, la calidad de vida se considera un componente importante e indicador de pronóstico de la enfermedad mental y se recomienda que se integre en la evaluación clínica y las intervenciones de las personas con enfermedades mentales graves [335, 338].

### **7.1. Calidad de vida, dieta y depresión**

La adherencia a la dieta Mediterránea no sólo se ha relacionado con una mejora significativa en la sintomatología depresiva y el riesgo de depresión, sino que además redundante en significativos beneficios en la calidad de vida relacionada con la salud de forma independiente [339-341]. Es reseñable el estudio EPIC [342], en el cual se halló una mejora de dos meses más de calidad de vida en aquellos individuos adheridos a la dieta Mediterránea.

De forma específica para la calidad de vida relacionada con la salud [343-347], la evidencia también señala una relación directa entre ambas. No obstante, la evidencia obtenida hasta el momento no es homogénea, habiéndose obtenido resultados a favor de las dimensiones mentales en algunos estudios y en las dimensiones físicas en otros.

De forma mayoritaria parecen replicarse los beneficios en las dimensiones mentales, especialmente para vitalidad [343-348]. Se podrían resaltar tres estudios. En primer lugar, el PREDIMED-Plus [346], en el que se halló una diferencia de hasta 3 puntos en las dimensiones de vitalidad, rol emocional y salud mental en la calidad de vida

relacionada con la salud entre aquellos individuos con síndrome metabólico que presentaron puntuaciones más altas de adherencia a la dieta Mediterránea respecto a los que presentaron las puntuaciones más bajas. Y en segundo lugar, otros dos resultantes del estudio de la cohorte SUN. En este proyecto se evaluó la relación entre la adherencia inicial a la dieta Mediterránea así como sus cambios a lo largo del tiempo y su relación con la calidad de vida relacionada con la salud [347], hallando mejoras para las dimensiones de Funcionamiento Físico, Rol Físico, Dolor Corporal, Salud General y Vitalidad asociadas a un aumento en la adhesión al patrón de dieta Mediterráneo medido a lo largo de cuatro años. Por otro lado, en este proyecto también se evaluó la relación entre patrones dietéticos y la calidad de vida relacionada con la salud [348]. Se diferenciaron dos tipos de patrones dietéticos: el “occidental”, rico en carne roja, bollería y alimentos ultraprocesados; y el patrón de dieta Mediterráneo. Se obtuvo un empeoramiento de las dimensiones de Salud Mental y Vitalidad en aquellos individuos adheridos a la dieta “occidental”, mientras que para la dieta Mediterránea se obtuvo una mejora en las dimensiones de Vitalidad y Funcionamiento Físico.

Sin embargo, una evaluación de la adherencia a la dieta Mediterránea en adultos mayores de 60 años en la comunidad, observó mejoras únicamente en las dimensiones físicas asociadas a la alta adherencia a dicho patrón [349].

Estos beneficios en la calidad de vida relacionada con la salud parecen explicarse por el alto contenido de antioxidantes de la dieta Mediterránea [343], al igual que para la depresión, como ya se ha descrito anteriormente. Por tanto, parece que nos encontramos nuevamente ante vías fisiopatológicas comunes desencadenadas por un estado nutricional concreto.

En cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes afectos de depresión y su relación con la dieta Mediterránea, hasta el momento sólo se conoce de un estudio que lo haya evaluado. Se trata del estudio HELFIMED [291] que evaluó de forma directa los cambios en calidad de vida relacionada con la salud en una intervención con dieta Mediterránea suplementada con aceite de pescado en individuos con depresión autoinformada. En dicho estudio se observó que el grupo en el que se intervino con dieta Mediterránea mejoró la dimensión de Salud Mental de calidad de vida relacionada con la salud.

## **8. Justificación del proyecto**

Es incuestionable el avance en el estudio de depresión a lo largo de los últimos años, sin embargo, existen muchos aspectos aún sin clarificar.

De acuerdo con lo expuesto en esta introducción, cabe plantearse la hipótesis de que la adherencia a un patrón de dieta Mediterránea tenga un efecto protector sobre el riesgo de depresión y suponga una mejora sobre las distintas dimensiones de calidad de vida relacionada con la salud. Por otro lado, la evidencia expuesta sugiere como un nuevo y potencial enfoque, intervenciones nutricionales basadas en el patrón de dieta Mediterránea de carácter remoto que parecen resultar eficaces y coste-efectivas, ofreciendo, además, otros beneficios potenciales para diversos aspectos de la salud física del individuo.

Más aún, aunque se ha observado que determinados patrones pudieran tener un impacto relevante sobre los síntomas depresivos y la calidad de vida, aún no existen estudios experimentales en los que se hayan valorado a largo plazo el efecto de diversos patrones dietéticos sobre la clínica depresiva y/o la calidad de vida relacionada con la salud sobre pacientes recuperados de depresión, dado que son estos los más susceptibles de presentar sucesivos episodios depresivos.

Por tanto, no existe hasta el momento ningún estudio experimental de diseño longitudinal de largo seguimiento que evalúe el efecto de diversos patrones dietéticos o hábitos de alimentación en la sintomatología depresiva y calidad de vida relacionada con la salud en sujetos de alto riesgo para presentar un nuevo episodio depresivo y, con ello, una alternativa válida de prevención secundaria para la depresión, una patología de gran prevalencia y que ocasiona importantes costes económicos y de sufrimiento personal.



## **HIPÓTESIS**

Las hipótesis planteadas fueron:

1. La intervención remota con dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen durante dos años mejora los hábitos alimentarios de pacientes recuperados de depresión.
2. La intervención con Dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra reduce la presencia de síntomas depresivos residuales en un periodo de 2 años en pacientes recuperados de depresión.
3. La intervención con Dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra mejora la calidad de vida física y mental a corto (1 año) y medio plazo (2 años) en pacientes recuperados de depresión.
4. El seguimiento de patrones de alimentación cardiosaludables como el *Mediterranean Diet Adherence Screener*, el *Mediterranean Diet Score*, el *Alternative Healthy Eating Index* o el *Provegetarian Dietary Pattern* mejora la sintomatología depresiva residual y la calidad de vida a corto y medio plazo en pacientes recuperados de depresión.

## **OBJETIVOS**

## **1. Objetivo general**

El objetivo global del trabajo fue estudiar de manera prospectiva el efecto de la intervención con dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra sobre cambios en la sintomatología depresiva residual y la calidad de vida a corto y medio plazo en los pacientes recuperados de depresión del Proyecto PREDI-DEP, ensayo clínico aleatorizado español formado por pacientes con antecedentes de al menos un episodio depresivo previo.

## **2. Objetivos específicos**

Los objetivos a valorar en el presente estudio fueron:

1. Estudiar el efecto de la intervención remota con dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra durante dos años en la mejora de los hábitos alimentarios de pacientes recuperados de depresión.
2. Evaluar el efecto de la intervención con dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen en la reducción de la presencia de síntomas residuales en un periodo de 2 años en pacientes recuperados de depresión.
3. Valorar la intervención con dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra en la mejora de la calidad de vida física y mental a corto (1 año) y medio plazo (2 años) en pacientes recuperados de depresión.
4. Valorar la asociación entre el seguimiento de patrones de alimentación como el *Mediterranean Diet Adherence Screener*, el *Mediterranean Diet Score*, el *Alternative Healthy Eating Index* o el *Provegetarian Dietary Pattern* y la sintomatología depresiva residual y calidad de vida a corto y medio plazo en pacientes recuperados de depresión.

## **MÉTODOS**

## **1. Proyecto PREDI-DEP**

El trabajo de investigación realizado durante la elaboración de esta tesis doctoral se encuentra enmarcado en el proyecto PREDI-DEP.

El proyecto PREDI-DEP es un estudio multicéntrico de intervención nutricional con dos brazos de intervención. Entre marzo de 2017 y diciembre de 2020, se invitó a 222 pacientes con antecedentes de al menos un episodio depresivo en estado de remisión parcial o total a participar en el estudio. De ellos, aunque se reclutaron y aleatorizaron 208 pacientes, 196 iniciaron la intervención durante una mediana de 24,3 meses de seguimiento.

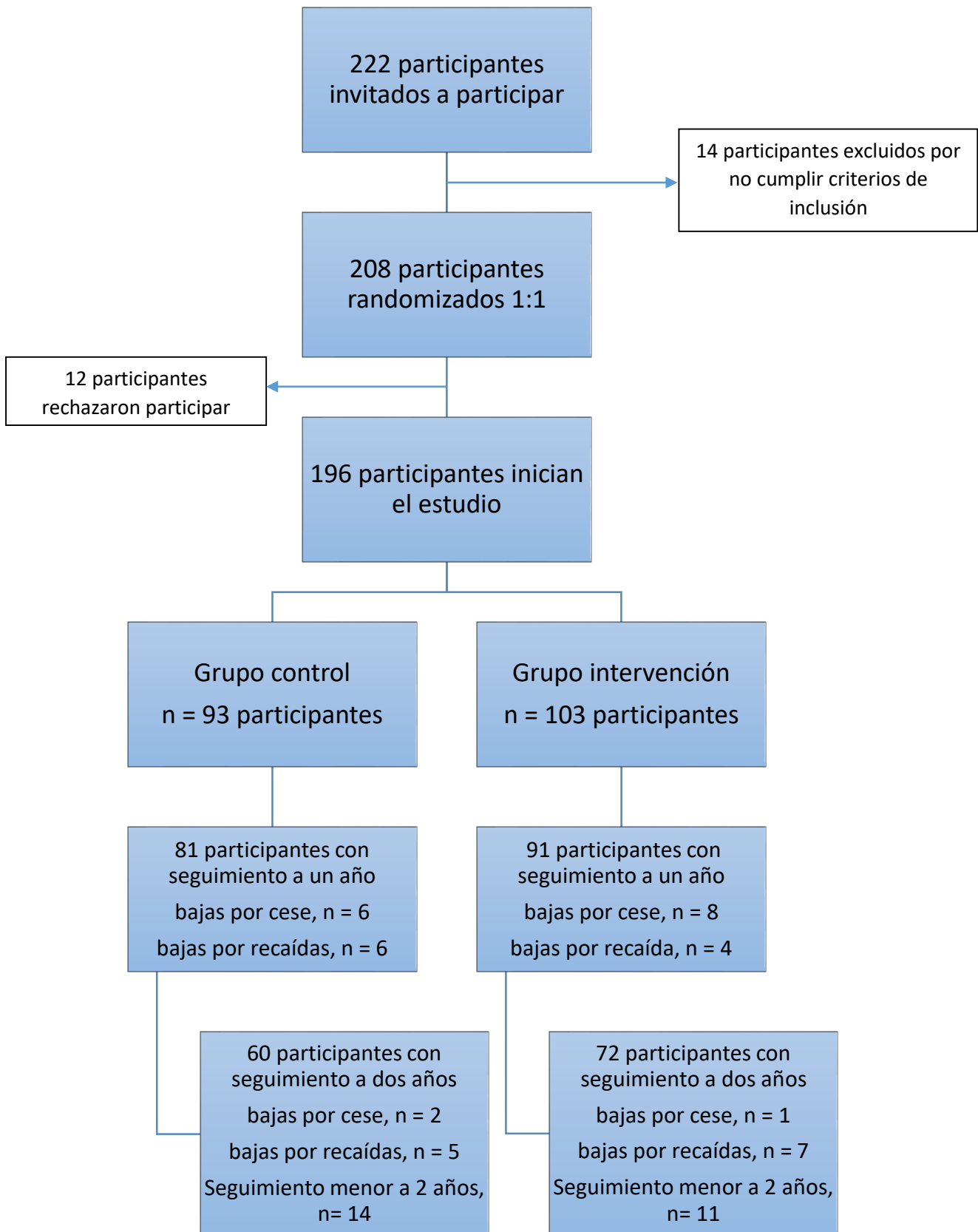
El número de abandonos fue de 17 a lo largo del seguimiento, con una tasa de retención del 92,9% entre los participantes con seguimiento durante 12 meses (182/196) y del 91,3% con seguimiento durante 24 meses (179/196).

El ensayo fue registrado en ClinicalTrials.gov NCT03081065.

El diseño y metodología del estudio, fueron publicados en detalle previamente [350].

El diagrama de flujo (Figura 2) muestra a los participantes que completaron el seguimiento al año y a los dos años.

Figura 2. Diagrama de flujo de selección, reclutamiento y aleatorización de participantes.



## **2. Diseño**

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico controlado y simple ciego con 2 brazos de intervención, uno de ellos con dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra y el otro es un grupo control sin intervención dietética.

## **3. Emplazamiento y fechas**

El reclutamiento de pacientes se realizó en cuatro centros en España: Unidades de Salud Mental adscritas al Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (Las Palmas de Gran Canaria), Clínica Universidad de Navarra (Pamplona), Hospital Universitario (Vitoria) y Clínica Dr. Chiclana (Madrid) desde marzo de 2017 hasta diciembre de 2020.

## **4. Tiempo de intervención**

El tiempo de intervención fue de dos años, con cese del sujeto en el estudio si sufría una recaída depresiva o abandonaba el estudio.

El tiempo de seguimiento se estableció como el tiempo transcurrido entre el momento de registro en el estudio y fecha del último contacto en aquellos sujetos que no recayeron; fecha en el que el participante avisa de que no quiere seguir en el estudio (abandono); o fecha de la recurrencia en aquellos que presentaron recaída.

## **5. Sujetos de estudio**

### **5.1. Criterios de inclusión**

Los pacientes seleccionados fueron adultos mayores de edad ( $\geq 18$  años) con diagnóstico previo de al menos un episodio depresivo mayor en los 5 años previos, en remisión parcial o total en la actualidad, siguiendo los criterios diagnósticos del DSM-5.



Criterios diagnósticos del Trastorno Depresivo Mayor según el DSM-5:

Cinco (o más) de los siguientes síntomas han estado presentes durante el mismo período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la anterior, por lo menos uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2):

A. pérdida de interés o placer.

Nota: No incluir los síntomas que son claramente atribuibles a otra condición médica.

- Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto o la observación realizada por otros.
- Marcada disminución del interés o placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día.
- Pérdida de peso significativa sin hacer dieta o ganancia de peso, o disminución o aumento del apetito casi todos los días.
- Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
- Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día.
- Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
- Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o casi cada día.
- Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día.
- Pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.

B. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro en las áreas sociales, ocupacionales, u otras importantes del funcionamiento.

C. El episodio no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra enfermedad médica.

D. La aparición del episodio depresivo mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro del espectro esquizofrénico especificadas y no especificadas y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o un episodio de hipomanía.

*Procedimientos de codificación y registro:*

El código diagnóstico del trastorno de depresión mayor se basa en si es un episodio único o recurrente, la gravedad actual, la presencia de características psicóticas y el estado de remisión. La gravedad actual y las características psicóticas solo están indicadas si se cumplen actualmente todos los criterios para un episodio de depresión mayor. Los especificadores de remisión solo están indicados si actualmente no se cumplen todos los criterios para un episodio de depresión mayor. Los códigos se especifican en la tabla 3.

**Tabla 3. Códigos diagnósticos del trastorno de depresión mayor.**

Especificador de gravedad/curso	Episodio único	Episodio recurrente*
Leve	296.21 (F32.0)	296.31 (F33.0)
Moderado	296.22 (F32.1)	296.32 (F33.1)
Grave	296.23 (F32.2)	296.33 (F33.2)
Con características psicóticas**	296.24 (F32.3)	296.34 (F33.3)
En remisión parcial	296.25 (F32.4)	296.35 (F33.41)
En remisión total	296.26 (F32.5)	296.36 (F33.42)
No Especificado	296.20 (F32.9)	296.30 (F33.9)

\*Para un episodio que se considera recurrente debe haber un intervalo mínimo de dos meses consecutivos entre los episodios, durante el cual no se cumplen los criterios para un episodio de depresión mayor

\*\*Si existen características psicóticas, codificar el especificador “con características psicóticas” independientemente de la gravedad del episodio.

A la hora de registrar el nombre de un diagnóstico, se enumeran los términos en el orden siguiente: trastorno de depresión mayor, episodio único o recurrente, especificadores de gravedad/psicosis/remisión, y a continuación todos los especificadores siguientes sin código que sean aplicables al episodio actual (Tabla 4).

Tabla 4. Especificadores de los episodios depresivos.

1. Con ansiedad	2. Con características mixtas	3. Con características melancólicas	4. Con características atípicas
<p>La ansiedad se define como la presencia de dos o más de los síntomas siguientes durante la mayoría de los días de un episodio de depresión mayor o trastorno depresivo persistente</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se siente nervioso o tenso</li> <li>2. Se siente inhabitualmente inquieto</li> <li>3. Dificultad para concentrarse debido a las preocupaciones</li> <li>4. Miedo que pueda suceder algo terrible</li> <li>5. El individuo siente que podría perder el control de sí mismo.</li> </ol> <p>Especificar la gravedad actual:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve: 2 síntomas.</li> <li>• Moderado: 3 síntomas.</li> <li>• Moderado-severo: cuatro o 5 síntomas.</li> <li>• Grave: cuatro o 5 síntomas y con agitación motora.</li> </ul>	<p>Al menos tres de los síntomas maníacos-hipomaniaco siguiente están presentes en casi todos los días durante la mayoría de los días de un episodio de depresión mayor:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estado de ánimo elevado, expansivo.</li> <li>2. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandes.</li> <li>3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.</li> <li>4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.</li> <li>5. Aumento de la energía dirigida un objetivo.</li> <li>6. Implicación aumentada o excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas.</li> <li>7. Disminución de la necesidad de sueño.</li> </ol> <p>Los síntomas mixtos son observables por parte de otras personas y representan un cambio del comportamiento habitual del individuo.</p> <p>En individuos cuyos síntomas cumplen todos los criterios de manía o hipomanía, el diagnóstico será trastorno bipolar.</p> <p>Lo síntomas mixtos no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia.</p>	<p>Una de las características siguientes está presente durante el periodo más grande del episodio actual:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de placer por todas o casi todas las actividades.</li> <li>• Falta de reactividad a estímulos generalmente placenteros.</li> </ul> <p>Tres o más de las características siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Una cualidad bien definida del estado de ánimo depresivo es un desaliento profundo, desesperado y/o mal humor, o estado de ánimo vacío.</li> <li>• Depresión que acostumbra a ser peor por la mañana.</li> <li>• Despertar precoz (al menos 2 horas).</li> <li>• Notable agitación o retraso psicomotor.</li> <li>• Anorexia o pérdida de peso importante.</li> <li>• Culpa excesiva o inapropiada.</li> </ul>	<p>Este especificador se puede aplicar cuando estas características predominan durante la mayoría de los días del episodio de depresión mayor actual o más reciente o trastorno depresivo persistente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reactividad del estado de ánimo</li> <li>• Dos o más de las características siguientes: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Notable aumento de peso o apetito.</li> <li>2. Hipersomnia.</li> <li>3. Parálisis plúmbea.</li> <li>4. Patrón prolongado de sensibilidad de rechazo interpersonal que causa deterioro social o laboral importante.</li> </ol> </li> <li>• No se cumplen los criterios para "con características melancólicas" o "con catatonía".</li> </ul>
<p><b>5. Con características psicóticas congruentes con el estado de ánimo</b></p>	<p><b>6. Con características psicóticas no congruentes con el estado de ánimo</b></p>	<p><b>7. Con catatonía</b></p>	<p><b>8. Con inicio en el periparto</b></p>
<p>El contenido de todos los delirios y alucinaciones está en consonancia con los temas depresivos típicos de incapacidad personal, culpa, enfermedad, muerte, nihilismo o castigo merecido.</p>	<p>El contenido de los delirios o alucinaciones no implica los temas de depresivos típicos o el contenido es una mezcla de temas congruentes e incongruentes con estado de ánimo.</p>	<p>Se puede aplicar si existen características catatónicas durante la mayor parte del episodio.</p> <p>Nota de codificación: utilizar el código adicional 293.89 (F06.1).</p>	<p>Se puede aplicar al episodio actual o, si actualmente no se cumplen todos los criterios para un episodio de depresión mayor, al episodio depresión mayor más reciente si el inicio de los síntomas del estado de ánimo se produce durante el embarazo o en las 4 semanas después del parto.</p>

Tabla 4 (Cont.). Especificadores de los episodios depresivos.

9. Con patrón estacional (solo episodios recurrentes)	10. Remisión	11. Gravedad
<p>A. Ha habido una relación temporal regular entre el inicio de los episodios de depresión mayor en el trastorno de depresión mayor y un momento del año particular.</p> <p>B. Las remisiones totales también se producen en un momento del año característico.</p> <p>C. En los últimos dos años se han producido dos episodios depresivos que demuestran la relación estacional definida más arriba y episodios de depresión mayor no estacional durante el mismo período.</p>	<p><u>En remisión parcial:</u> los síntomas del episodio inmediatamente anterior están presentes pero no se cumplen todos los criterios o, cuando acaba, existe un periodo que dura al menos dos meses sin ningún síntoma significativo.</p> <p><u>En remisión total:</u> Durante los últimos dos meses no habido signos o síntomas significativos del trastorno.</p>	<p>Se basa en el número de síntomas, la gravedad y el grado de discapacidad funcional.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve: pocos o ningún síntoma más que los necesarios para cumplir los criterios diagnósticos, la intensidad de los síntomas causa malestar pero es manejable, y los síntomas producen poco deterioro en el funcionamiento social o laboral.</li> <li>• Moderado: el número de síntomas, la intensidad de los síntomas y/o el deterioro funcional está entre los especificadores para "leve" y "grave".</li> <li>• Grave: el número de síntomas supera notablemente a los necesarios para hacer el diagnóstico, la intensidad de los síntomas causa gran malestar y no es manejable, y los síntomas interfieren notablemente en el funcionamiento social y laboral.</li> </ul>

Para corroborar el diagnóstico clínico de remisión clínica del episodio, los especialistas se apoyaron en la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM (SCID-I).

Se trata de una entrevista semiestructurada destinada a realizar los diagnósticos más importantes del eje I del DSM. Esta entrevista clínica está formada por un cuestionario que debe responder el paciente y una entrevista estructurada que, en su versión original, estaba basada en los criterios del DSM-III. Tiene una pauta en la que el entrevistador ha de ir preguntando.

Está constituida de manera modular y facilita preguntas para que el profesional pueda evaluar la presencia de trastornos del eje I. Las preguntas permiten pasar a la sección siguiente en el caso de que el paciente no presente la sintomatología correspondiente a un diagnóstico.

Se trata de unas de las entrevistas clínicas semiestructuradas más utilizadas en el ámbito clínico y se extiende su uso a estudios epidemiológicos.

La versión utilizada para la evaluación de los pacientes fue la SCID-I. Evalúa básicamente la presencia de los trastornos más frecuentes del eje I del DSM. Dentro de la SCID-I hay también distintas versiones de la entrevista, tanto para la investigación como para la clínica. Específicamente, para la investigación se dispone de tres versiones de la SCID-I:

- SCID-I/P: permite evaluar los trastornos del eje I en pacientes psiquiátricos.
- SCID-I/OP: permite evaluar los trastornos del eje I en pacientes psiquiátricos externos.

- SCID-I/NP: permite evaluar los trastornos del eje I en personas no identificadas como pacientes psiquiátricos.

## **5.2. Criterios de exclusión**

1. Presencia de trastornos psiquiátricos comórbidos evaluados con la SCID: manía/hipomanía actual o antecedentes de trastorno bipolar, psicosis o esquizofrenia, trastorno de ansiedad predominante, trastorno primario de la personalidad, abuso de sustancias o trastornos de la alimentación.
2. Sospecha de depresión (puntuación >18 en el Inventario de depresión de Beck con posterior verificación por parte del especialista responsable)
3. Participantes con afecciones médicas graves con baja supervivencia.
4. Participantes con antecedentes de alergia alimentaria con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del aceite de oliva o frutos secos, presencia de trastornos de la masticación o la deglución o una baja probabilidad prevista de cambiar los hábitos alimentarios según el modelo de etapas de cambio de Prochaska y DiClemente.
5. Pacientes institucionalizados y aquellos participantes carentes de autonomía.

## **5.3. Selección de la muestra**

El proceso de selección comenzó extrayendo los nombres de los posibles participantes de los registros de sus hospitales o centros de salud mental. Las historias clínicas de estas personas fueron revisadas individualmente por el facultativo responsable (psiquiatra/psicólogo), incluido en el estudio, para evaluar a los posibles participantes que cumplieran con los criterios de inclusión.

Se abordó a los posibles participantes mediante una llamada telefónica o durante sus visitas clínicas, a los que, si estaban interesados en participar, se les realizó una entrevista presencial con el especialista en la que se excluía a aquellos participantes que no cumplieran con los criterios de inclusión.

En esta primera visita se recogió la información incluida en el cuestionario de elegibilidad (Ver Anexo I). En este cuestionario basal de elegibilidad los especialistas recogieron datos administrativos identificativos tales como “nombre”, “dirección”, “teléfonos de contacto”, entre otros, que se introdujeron en la base de datos con acceso restringido con una codificación numérica para cada participante.

Asimismo, se analizaron las condiciones médicas o problemas relacionados con la adherencia a la dieta Mediterránea, se realizó la entrevista clínica semiestructurada (SCID-I en español) y se completó el Inventario de Depresión de Beck para evaluar los síntomas depresivos.

Asimismo, se ofreció una breve explicación del estudio, incluida la posibilidad de que recibieran bonificaciones gratuitas de aceite de oliva virgen extra durante la duración del ensayo y se firmó el consentimiento informado de los participantes.

Por último, se citó a los participantes para que acudieran al hospital para la obtención de muestras analíticas de sangre (a excepción del nodo reclutador de Madrid donde no se solicitaron muestras biológicas).

**Tabla 5. Datos recogidos en la visita basal.**

	Datos generales	Inclusión	Exclusión	Muestras
Cuestionario basal	-Identificador: (nodo/psiquiatra/paciente/visita). -Fecha de examen. -Datos identificativos del paciente. -Fecha de nacimiento. -Sexo. -Procedencia: (Europa/Latinoamérica/ norteafricana/ subsahariana/ asiática/otros)	-Presencia de al menos un episodio depresivo unipolar en los últimos 5 años. -Número de episodios a lo largo de la vida: *Fecha de inicio. *Duración. -Uso actual de antidepresivos: *Fecha de inicio. *Tipo. *Dosis.	-Próxima mudanza o limitaciones para acudir a las citas. -No estar dispuesto a evitar comer con mucha grasa de origen animal en los siguientes 6 meses. -No estar dispuesto a comer alimentación rica en fibra en los siguientes 6 meses. -Padecimiento de enfermedad que impida consumir aceite de oliva y/o frutos secos. -Incapacidad para seguir consejo dietético. -Supervivencia <1 año. -Falta de autonomía.	
SCID			Presencia de trastornos psiquiátricos comórbidos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Manía/hipomanía actual o antecedentes de trastorno bipolar.</li> <li>• Psicosis o esquizofrenia.</li> <li>• Trastorno de ansiedad.</li> <li>• Trastorno de la personalidad.</li> <li>• Abuso de sustancias.</li> </ul> Trastornos de la alimentación.	

**Tabla 5 (Cont.). Datos recogidos en la visita basal.**

	Datos generales	Inclusión	Exclusión	Muestras
Inventario de Depresión de Beck		Puntuación $\leq 18$	Puntuación $> 18$ con valoración positiva de presencia de episodio depresivo por parte del especialista.	
Analíticas				Sangre. Orina. Heces.

#### 5.4. Aleatorización

Los participantes del estudio se asignaron al azar en dos grupos de igual tamaño (dieta Mediterránea y grupos de control) cuando los especialistas incluyeron sus datos en un sistema informático centralizado.

Las tablas de asignación aleatoria se estratificaron por sexo, grupo de edad (<65 años;  $\geq 65$  años) y centro de reclutamiento.

Al inicio del estudio, los psiquiatras y psicólogos clínicos no fueron informados de la asignación de participantes. Esto es consistente con las pautas CONSORT para ensayos aleatorizados para prevenir sesgos de información.

## 6. Variables e instrumentos para la recogida de información

### 6.1. Variables de exposición

#### 6.1.1. Intervención con dieta Mediterránea

Al inicio del estudio, las dietistas explicaron a cada uno de los participantes asignados al grupo de dieta Mediterránea los beneficios de adoptar la misma y negociaron cambios en la dieta asumibles de forma individualizada de acuerdo a sus preferencias/gustos y barreras.

Cada tres meses, las dietistas contactaban telefónicamente con los pacientes asignados al grupo de intervención y replanteaban con cada uno de ellos el plan de cambio dietético pactado para favorecer la adhesión al patrón de dieta Mediterránea. También se incluyó la resolución de dudas, el suministro de

recetas, recomendaciones sobre frecuencias de consumo ideales para cada alimento, listas de la compra e información sobre conservación de aceite de oliva y frutos secos. Asimismo, se evaluaba el grado de cumplimiento al patrón de dieta Mediterránea por parte de los participantes a través del cuestionario MEDAS (*Mediterranean Diet Adherence Screener*).

Como parte de la educación intensiva para seguir la dieta Mediterránea, los participantes recibían actualizaciones semanales de los contenidos de la página Web con noticias relacionadas con los beneficios para la salud de la Dieta Mediterránea y aportación de alimentos complementarios sin costo: aceite de oliva virgen extra (suministro gratuito de 1 litro de aceite de oliva virgen extra rico en polifenoles cada 2 semanas), que recogían de la secretaría de servicio correspondiente a cada hospital o clínica.

El grupo control siguió con su tratamiento habitual, cuando lo tuvieran, y no recibió intervención dietética, aunque disponían de un email y acceso a la página web del proyecto con limitación de acceso a contenidos específicos para grupo de intervención. Para evitar pérdidas durante el seguimiento en el grupo, estos participantes recibieron algunos incentivos al final del ensayo.

### **6.1.2. Alimentos y nutrientes**

El consumo de alimentos y la ingesta de nutrientes se valoraron con un cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia consumo de alimentos validado en España (CSFC) [351, 352] que fue administrado telefónicamente al inicio del estudio y de forma anual, por las dietistas del proyecto.

La versión actual del cuestionario cubre 136 *ítems*. Además, contiene una sección de preguntas abiertas sobre los patrones de consumo que son más típicos de la dieta Mediterránea y algunas cuestiones sobre actitudes y prácticas frente a los alimentos y la salud.

Para cada uno de los alimentos incluidos en el cuestionario se especifica un tamaño de la ración y se ofrece la posibilidad de elegir entre 9 posibles frecuencias de consumo de ese alimento (nunca o casi nunca, 1-3 veces/mes, 1 vez/semana, 2-4 veces/semana, 5-6 veces/semana, 1 vez/día, 2-3 veces/día, 4-6 veces/día y >6 veces/día). Este tipo de cuestionarios ofrecen una buena aproximación a la dieta actual y reciente del individuo.

Las cantidades de cada nutriente fueron calculadas como: frecuencia x cantidad de nutriente x porción comestible, donde la unidad de frecuencia correspondía a “una vez al día”. Los nutrientes fueron derivados por una dietista especializada en epidemiología nutricional a partir de las tablas españolas de composición de alimentos [353].



Se calculó el porcentaje de energía aportado por cada uno de los macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas, grasas y alcohol) y además el cociente entre los AGMI / AGS.

Se halló el consumo total de verduras, frutas, cereales refinados e integrales, legumbres, frutos secos, productos lácteos, pescado blanco y azul, carne blanca y roja, huevos, aceite de oliva refinado, aceite de oliva, otras grasas distintas del aceite de oliva, dulces (galletas, repostería y dulces), vino tinto, otros vinos distintos del vino tinto, cerveza y otras bebidas alcohólicas. Este consumo fue evaluado de forma continua.

Las variables dietéticas se ajustaron por energía según el método de los residuales propuesto por el Prof. Willett [354] de forma separada para hombres y mujeres.

### **6.1.3. Patrones de dieta cardiosaludables**

Se calculó el grado de adhesión a diferentes patrones de dieta cardiosaludable a través de los datos de consumo de alimentos e ingesta dietética recogidos en el CSFC.

En concreto se estudiaron los siguientes patrones:

#### **1. Patrón de Dieta Mediterránea:**

Se calculó según dos patrones, el *Mediterranean Diet Adherence Screener* (MEDAS) y el *Mediterranean Diet Score* (MDS).

#### **Mediterranean Diet Adherence Screener**

La adherencia a la dieta Mediterránea se valoró con el cuestionario MEDAS de 14 puntos validado en población española [355]. Se trata de un breve cuestionario que evalúa la adherencia a la dieta Mediterránea ya utilizado en el ensayo PREDIMED, como la herramienta para evaluar la adherencia real a la dieta Mediterránea y mejorar la adherencia futura.

El MEDAS [355] es un cuestionario de 14 ítems que ha sido validado al español en el que cada ítem se puntúa con 0 ó 1, y la puntuación final es la suma de cada uno (0-14). Las puntuaciones superiores a 9 indican una buena adherencia a la dieta Mediterránea. Las primeras 12 preguntas se refieren a la frecuencia de consumo de alimentos (frutas, verduras, aceite de oliva, grasas animales, carnes rojas, pescados/mariscos, frutos secos, alimentos procesados, bebidas carbonatadas, vino tinto, platos tradicionales [con ajo, cebolla, salsa de tomate, etc.]), y las dos preguntas finales se refieren a las preferencias de grasas para cocinar y la carne consumida.

Tabla 6. *Ítems* evaluados en el cuestionario MEDAS.

<b>Adherencia a los diferentes aspectos de la Dieta Mediterránea considerados en el cuestionario MEDAS-14</b>
1. Uso mayoritario de aceite de oliva
2. Uso de aceite de oliva $\geq 4$ cucharadas/día
3. Verduras $\geq 2$ raciones/día
4. Fruta $\geq 3$ raciones/día
5. Carne roja $< 1$ ración/día
6. Mantequilla/margarina/nata $< 1$ ración/día
7. Bebidas azucaradas $< 1$ ración/día
8. Vino $\geq 7$ vasos/semana
9. Legumbres $\geq 3$ raciones/semana
10. Pescado-marisco $\geq 3$ raciones/semana
11. Repostería comercial $< 2$ raciones/semana
12. Frutos secos $\geq 3$ raciones/semana
13. Carne blanca $>$ carne roja
14. Sofrito $\geq 2$ veces/semana

Dicha adherencia se evaluó al inicio del estudio y con frecuencia anual en el grupo control y trimestralmente en el grupo de intervención de Dieta Mediterránea.

#### Mediterranean Diet Score

La adhesión al patrón de dieta Mediterránea también se valoró según la puntuación propuesta por Trichopoulou y cols. [356] utilizando la formación contenida en el CSFC. Esta puntuación incluye nueve componentes: verduras, legumbres, frutas y frutos secos, cereales, pescado y mariscos, carne y productos cárnicos, productos lácteos, ingesta moderada de alcohol y la proporción de ácidos grasos monoinsaturados a ácidos grasos saturados.

Se asignó un punto a las personas cuyo consumo era igual o superior a la mediana específica por sexo de seis componentes de acuerdo con la dieta Mediterránea tradicional (verduras, frutas/frutos secos, legumbres, pescado/marisco, cereales y proporción de lípidos monoinsaturados a saturados). El participante recibía también 1 punto si su ingesta estaba por debajo de la mediana de los dos componentes no en línea con la dieta Mediterránea tradicional (carne o productos cárnicos y lácteos). Para el etanol, se asignó 1 punto sólo para cantidades moderadas de ingesta (5–25 g / d para mujeres o 10–50 g / d para hombres).

Por tanto, este puntaje puede variar desde el más alto posible (9 puntos que reflejan la máxima adherencia) al mínimo posible (0 puntos que reflejan ninguna adherencia).

La adherencia a la MDS se clasificó en dos categorías: baja-moderada (puntuación 0-4) y moderada-alta (puntuación 5-9).

Esta categorización se utilizó para asegurar una distribución adecuada de la muestra con suficientes participantes en cada categoría de adherencia.

Se calculó la adhesión al patrón de dieta Mediterránea según esta aproximación basalmente y de forma anual en la totalidad de la muestra.

## 2. Alternative Healthy Eating

Para construir el AHEI se consideraron 11 grupos de alimentos o nutrientes incluidos en el CSFC: verduras, frutas, pan integral, bebidas azucaradas y zumos de frutas, frutos secos y legumbres, carnes rojas / procesadas, ácidos grasos trans (grasas monoinsaturadas parcialmente hidrogenadas), ácidos grasos omega-3 de cadena larga, AGPI, sodio y consumo de alcohol [357].

Aunque el AHEI original incluye el consumo de cereales integrales como uno de sus elementos, su consumo es muy escaso en la población general española. De hecho, casi la única fuente es una pequeña cantidad de pan integral que se consideró como uno de los elementos de nuestra puntuación con nueve categorías de ingesta.

Con la excepción del consumo de pan integral, todos los componentes de AHEI se calificaron de 0 (peor) a 10 (mejor). Por tanto, la puntuación total del AHEI podría oscilar entre 0 (sin adherencia) y 109 (adherencia perfecta).

Esta variable se categorizó en medianas.

El seguimiento de este patrón se calculó al inicio del estudio y posteriormente de forma anual en la totalidad de la muestra.

## 3. Provegetarian Dietary Pattern

Debido a que muchas personas no adoptarían fácilmente una dieta vegetariana pura, se propuso un enfoque moderado e intermedio de una dieta vegetariana. Este enfoque es el PDP, que se puso en práctica para cuantificar el hábito de consumir preferentemente alimentos de origen vegetal en lugar de alimentos de origen animal, pero sin la necesidad de seguir una dieta vegetariana estricta [358].

El PDP es más fácil de entender e incorporar que una dieta vegetariana pura. Para construir el PDP, ajustamos el consumo de siete grupos de alimentos de

origen vegetal (frutas, verduras, frutos secos, cereales, legumbres, aceite de oliva y papas) y cinco grupos de alimentos de origen animal (grasas de origen animal, huevos, pescado, productos lácteos, y carnes y productos cárnicos). El patrón se ajustó por la ingesta total de energía utilizando el método de las residuales propuesto por el Prof. Willett [354] por separado para hombres y mujeres.

La puntuación final se clasificó en dos categorías: baja-moderada (puntuación 12-34) y moderada-alta (puntuación 35-60).

Se calculó la adhesión a este patrón, como en casos anteriores, de forma anual.

**Tabla 7. Resumen de las puntuaciones de los patrones cardiosaludables analizados en el estudio PREDI-DEP.**

Puntuación de la Dieta Mediterránea (MDS)		Patrón de alimentación saludable alternativo (AHEI)			Patrón dietético pro-vegetariano (PDP)	
Componentes	Criterio	Componentes	Criterio para puntuación mínima (0)	Criterio para puntuación máxima (10)	Componentes	Criterio
Verduras	1 punto si el consumo está por encima de la mediana específica por sexo	Verduras	0 raciones/día	≥ 5 raciones /día	Verduras	Los consumos ajustados a la energía se clasificaron de acuerdo con sus quintiles específicos por sexo
Frutas y frutos secos		Frutas	0 raciones /día	≥ 4 raciones /día	Frutas	
Cereales		Pan de grano entero	0 g/día	420 g/día	Frutos secos	
Pescado		Bebidas azucaradas y zumos de frutas	≥ 1 bebida/día	0 bebida/día	Cereales	
Legumbres		Frutos secos y legumbres	0 raciones /día	≥ 1 raciones /día	Legumbres	
Proporción de ácidos grasos monoinsaturados / saturados		Carne roja / procesados	≥ 1.5 raciones /día	0 raciones /día		
Carne y productos cárnicos	1 punto si el consumo está por debajo de la mediana específica por sexo	Ácidos grasos trans (grasas insaturadas parcialmente hidrogenadas)	≥4 % Energía	≤0.5 % Energía	Aceite de oliva	Alimentos de origen vegetal: (Quintil 1 = 5 puntos) (Quintil 5 = 1 punto)
Productos lácteos		Ácidos grasos omega-3 de cadena larga	0	≥250 mg/d	Papas	

**Tabla 7 (Cont.). Resumen de las puntuaciones de los patrones cardiosaludables analizados en el estudio PREDI-DEP.**

Puntuación de la Dieta Mediterránea (MDS)		Patrón de alimentación saludable alternativo (AHEI)			Patrón dietético pro-vegetariano (PDP)	
Componentes	Criterio	Componentes	Criterio para puntuación mínima (0)	Criterio para puntuación máxima (10)	Componentes	Criterio
( $\geq 10$ y $\leq 50$ g / día) hombres	1 punto si ingesta moderada de alcohol	Consumo de ácidos grasos poliinsaturados	$\leq 2\%$ Energía	$\geq 10\%$ Energía	Grasas de origen animal	Los consumos ajustados a la energía se clasificaron de acuerdo con sus quintiles específicos por sexo
		Sodio	Decil más alto	Decil más bajo	Huevos	
					Pescado	
( $\geq 5$ y $\leq 25$ g / día) mujeres		Consumo de alcohol	$\geq 3,5$ bebidas / día (hombres)	0,5-2,0 bebidas / día (hombres)	Productos lácteos	
			$\geq 2,5$ bebidas / día (mujeres)	0,5-1,5 bebidas / día (mujeres)	Carnes y productos cárnicos	Grasas de origen animal: (Quintil 1 = 5 puntos) (Quintil 5 = 1 punto)

## 6.2. Variables de resultado

### 6.2.1. Cambio en la sintomatología depresiva residual a lo largo de los dos años

Los síntomas depresivos se evaluaron mediante el Inventario de Depresión de Beck validado al español [359].

El Inventario de Depresión de Beck incluye 21 preguntas con cuatro posibles respuestas ordenadas según la gravedad de los síntomas. Se trata de un autoinforme de 21 *ítems* aplicable a población adulta, con cuatro alternativas de respuesta, ordenadas según la gravedad de los síntomas a los que se refieren con un rango de respuesta de 0 a 3 puntos.

En cuanto a su contenido, más del 50% de su puntuación teórica total viene aportada por los *ítems* que se refieren al comportamiento cognitivo de la depresión (desesperanza, pérdida de autoestima, falta de concentración, etc). También evalúa síntomas depresivos conductuales, afectivos y fisiológicos. Una de sus características es la de recoger síntomas por defecto, ignorando así otros

síntomas de naturaleza contraria (aumento de peso, hipersomnia, etc.) que sí se contemplan diagnóstico categorial del tipo DSM.

Se aplica para evaluar la presencia y gravedad de síntomas depresivos desde una aproximación cuantitativa. Aunque permite la detección del síndrome depresivo en adultos, no es adecuado para el diagnóstico diferencial de otros trastornos. Es útil para evaluar el progreso terapéutico durante el tratamiento y también se ha utilizado con frecuencia en investigación para selección de sujetos.

Durante su aplicación, que puede ser individual o colectiva, se le pide al sujeto que en cada uno de los *ítems* señale la frase que mejor se aplica su caso durante la última semana incluyendo el día de su evaluación. Tiene una duración de 10 a 15 minutos.

En cuanto a su corrección e interpretación, la puntuación total directa se obtiene sumando los valores que corresponden a cada una de las frases seleccionadas por el sujeto. El rango de puntuación es de 0 a 63. Los puntos de corte sugeridos por Beck para graduar el síndrome depresivo pasivo son los siguientes: ausencia depresión (0-9), depresión ligera (10-18), depresión moderada (19-23) y depresión grave (30-63).

Presenta una fiabilidad a dos mitades alta o muy alta (de 0,58 a 0,93) y su consistencia interna es muy alta tanto en pacientes ( $\alpha$  de Cronbach medio: 0,87) como muestra de población general ( $\alpha$  de Cronbach medio: 0,81). Los resultados obtenidos con nuestra española indican fiabilidad test-retest de 0,70 al cabo de tres meses y un  $\alpha$  de Cronbach de 0,82.

La validez concurrente presenta una correlación media con la *Hamilton depresión rating scale* (HDRS) de 0,73 para pacientes psiquiátricos y de 0,74 para sujetos de población general. También se ha hallado una correlación de 0,83 con la *Zung Self-Rating Depression Scale* (SDS). Así como, correlaciones altas (entre 0,50 y 0,80) con otras muchas escalas de depresión (Beck, Steer y Garbin). Por otro lado, distintos estudios han demostrado la sensibilidad al cambio del Inventario de depresión de Beck, encontrándose que la mejoría clínica juzgada por expertos correlaciona alrededor de 0,80 con los cambios en las puntuaciones en este cuestionario.

Cada cuatro meses los participantes respondieron a este cuestionario telefónicamente (ayudados por los dietistas del estudio) o individualmente a través de la página web. Asimismo, al inicio del estudio y anualmente se realizó el inventario en consulta con el especialista.

Se calculó el cambio en la sintomatología depresiva de forma continua como la diferencia entre la puntuación a los 4, 8, 12, 16, 20 y 24 meses y la puntuación del inventario de depresión de Beck inicial.

### 6.2.2. Cambio en calidad de vida a corto y medio plazo

La calidad de vida se evaluó por teléfono al inicio del estudio y anualmente (por teléfono o a través de la página web) con la versión validada en español del *36-Item Short Form Survey* (SF-36) [360]. Se trata de una herramienta que ha mostrado utilidad para evaluar la relación entre hábitos de vida alimentarios y calidad de vida no específica de enfermedad [361].

El SF-36 es una escala de salud general validada y ampliamente utilizada. El cuestionario contiene 36 *ítems* que miden ocho dominios de varios *ítems* del estado de salud:

- 1) Vitalidad.
- 2) Funcionamiento social.
- 3) Limitaciones de rol debido a problemas emocionales (rol emocional).
- 4) Salud mental.
- 5) Funcionamiento físico.
- 6) Limitaciones de rol debido a problemas de salud física (rol físico).
- 7) Dolor corporal.
- 8) Percepciones generales de salud.

Los dominios 1 a 4 del cuestionario se refieren a aspectos psíquicos, mientras que los dominios 5 a 8 miden características físicas. Para cada parámetro, las puntuaciones se codificaron, se sumaron y se transformaron en una escala de 0 (la peor condición posible) a 100 (la mejor condición posible). En el caso del dominio del dolor corporal, una puntuación de 100 significa una tolerancia completa o ausencia de dolor. Por tanto, una mayor puntuación en las diferentes dimensiones indica un mejor estado de salud y/o una mejor calidad de vida.

Estas 8 escalas definen 2 componentes principales de salud, la Dimensión Mental Global (DMG) y la Dimensión Física Global (DFG). Los pasos principales de los algoritmos de cálculo de estas dos puntuaciones sumario son: a) estandarización de las 8 escalas del SF-36 con la media y la desviación estándar (DE) de la población general; b) ponderación de las escalas aplicando los pesos factoriales obtenidos en un análisis de componentes principales, y c) agregación de las escalas y transformación para obtener una media de 50 y una DE de 10 en la población general.

Se calculó el cambio en la calidad de vida para cada dominio como la diferencia de la puntuación anual y la inicial (cambios a corto plazo) y la diferencia entre la puntuación a los dos años y la inicial (cambios a largo plazo).

## 7. Covariables

En el cuestionario basal de elegibilidad, aparte de los datos administrativos identificativos, los especialistas recogieron información sobre variables sociodemográficas: fecha de nacimiento, sexo, nivel máximo de estudios alcanzado, estado civil, situación laboral, número de hijos.

Al iniciar la intervención, las dietistas del proyecto obtuvieron información relevante a través del cuestionario general (Ver Anexo II). Esta información se actualizó anualmente a través de los cuestionarios anuales de seguimiento (Ver Anexo III).

Estos datos incluyeron, entre otras, las siguientes variables:

- Variables socioeconómicas: se recogió el estado civil (soltero/a; casado/a; viudo/a; divorciado/a o separado/a; religioso), el nivel educativo del paciente (Doctorado o máster; titulado Superior o similares tales como grado, licenciatura o diplomatura; escuela secundaria o bachiller; escuela primaria; no sabe leer ni escribir; datos insuficientes), la situación laboral (activo; incapacidad permanente; ama de casa; estudiante; jubilado; activo con baja laboral de más de tres meses; desempleo; desempleo sin subsidio; datos insuficientes) y el número de convivientes.
- Variables Antropométricas: peso, altura y medidas de cintura y cadera. El índice de masa corporal (IMC) se calculó de forma continua como el peso (en kilogramos) dividido por el cuadrado de la altura (en metros). Se calculó igualmente la razón cintura/cadera [362].
- Variables relacionadas con el estilo de vida: antecedentes o consumo actual de tabaco u otras drogas ilegales (cannabis, cocaína, heroína, éxtasis o anfetaminas u otras), y actividad física (evaluada mediante un cuestionario de actividad física validado [363] que fue administrado al inicio y de forma anual telefónicamente por las dietistas).
- Antecedentes psiquiátricos: número de episodios previos y duración de los mismos, tratamiento psicofarmacológico (antidepresivos, antipsicóticos, benzodiazepinas, hipnóticos y otros), antecedentes familiares de trastornos mentales en familiares de primer grado (depresión; suicidio o intento de suicidio; esquizofrenia o psicosis; trastorno de la conducta alimentaria; trastorno por uso de drogas y/o alcohol; trastornos ansiosos o trastorno bipolar; y uso de psicoterapia o técnicas de relajación (mindfulness, yoga, taichí, chi kung, reiki u otras).
- Variables relacionadas con características médicas: comorbilidad con otras patologías médicas (diabetes, infarto agudo de miocardio, angina, otras cardiopatías, accidente cerebrovascular, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, asma, artritis o cáncer) y tratamiento orgánico (analgesia, antihipertensivos, agentes hipocolesterolemiantes, antidiabéticos o insulina).



## 8. Procedimiento

El estudio comenzó con un contacto telefónico inicial a los candidatos potencialmente elegibles tras la valoración de las historias clínicas por parte de los especialistas en Psiquiatría, para establecer así su disponibilidad y deseo de participar en el estudio.

En una primera visita con los especialistas (psiquiatras y psicólogos clínicos), se realizó una entrevista para descartar presencia de depresión actual y confirmar la idoneidad del participante con respecto a los criterios de inclusión/exclusión. Se les entregaron los consentimientos informados y se les citó para primera extracción sanguínea en ayunas y entrega de heces y orina (sólo en algunos nodos).

Se creó un sistema web de acceso a datos ([www.predidep.es](http://www.predidep.es)) donde todos los formularios y conjuntos de datos podían ser descargados por investigadores autorizados y el coordinador del ensayo. Por motivos de privacidad y seguridad, se requería una identificación y contraseña para acceder a los datos y los formularios.

Los especialistas se encargaron de volcar toda la información recabada en el sistema web habilitado para el estudio, a través del cual se suministraron los datos de contacto a las dietistas y se realizó la aleatorización.

Las dietistas del estudio fueron las responsables del contacto periódico y de la elaboración de la intervención dietética y mantuvieron seguimiento a tiempo completo.

Tras la selección de pacientes y la aleatorización a través del sistema web, las dietistas del proyecto se pusieron en contacto telefónico con todos participantes seleccionados para informarles en qué brazo habían sido asignados y se recogió información sobre aspectos de salud general mediante el cuestionario Inicial general, el cuestionario de dieta Mediterránea MEDAS, el CSFC, el cuestionario de actividad física y el cuestionario de calidad de vida SF-36. Resaltar que, salvo el cuestionario inicial y los cuestionarios de dieta, los demás podían realizarse a lo largo del resto de seguimiento mediante la página web.

Específicamente, las recomendaciones dietéticas para el grupo de intervención fueron el uso de 4 o más cucharadas de aceite de oliva virgen extra para cocinar y aderezar los platos; consumo de 2 o más raciones (200 g por ración) por día de verduras (al menos una de ellas como ensaladas); 3 o más porciones (125 g por porción) por día de frutas (incluidos zumos naturales); 3 o más porciones (60-80 g por porción) por semana de legumbres; 3 o más raciones (150 g por ración) por semana de pescado o marisco (al menos una ración de pescado graso); 3 o más raciones (30 g por ración) por semana de frutos secos; carnes blancas seleccionadas (es decir, aves de corral sin piel, conejo) en lugar de carnes rojas (es decir, ternera, cerdo) o carnes procesadas (es decir, salchichas, hamburguesas); cocinar regularmente (2 o más veces por semana) con salsa hecha con tomate picado, ajo, y cebolla hervida a fuego lento en aceite de oliva (sofrito) para aderezar diferentes platos; cereales integrales seleccionados (es decir, pan, pasta, arroz) en lugar de cereales refinados; eliminar o limitar el consumo de nata, mantequilla y margarina, bebidas carbonatadas y / o endulzadas, productos de panadería comercial

(es decir, postres dulces, bollos, pasteles, galletas) y alimentos ultraprocesados. Estas recomendaciones se discutieron con los participantes durante entrevistas telefónicas periódicas con un dietista, y se establecieron objetivos personalizados para los participantes de acuerdo con sus necesidades de mejora. La intervención nutricional no se basó en una cantidad específica de calorías o una distribución de macronutrientes.

Se utilizó una intervención nutricional remota en lugar de un enfoque en persona. Esta intervención remota fue realizada por un equipo de dietistas registrados por teléfono y en Internet, y los participantes tuvieron acceso a información a través de un sitio web habilitado específicamente para el estudio y material impreso. La intervención fue realizada por el mismo grupo de dietistas a todos los participantes de los distintos centros. Esta característica permitió una intervención altamente homogénea según el protocolo del estudio, pero también permitió una educación nutricional a medida a través de entrevistas personales realizadas por teléfono y comunicación vía web con los dietistas.

El grado de cumplimiento de la intervención dietética con dieta Mediterránea fue evaluado cada 3 meses por las dietistas a través de una llamada telefónica a los participantes a través del cuestionario MEDAS.

Cada cuatro meses se hizo el Inventario de depresión de Beck a todos los participantes, realizado telefónicamente por las dietistas. Asimismo y con carácter anual, todos los participantes tenían una cita con el especialista en la que se realizaba el Inventario de depresión de Beck, el cuestionario SCID-I, se solicitaba una extracción sanguínea y una nueva muestra de orina o heces (estas últimas sólo en algunos nodos). También los especialistas se encargaron de comunicarse con los pacientes cuando existiese alguna sospecha de depresión reportada en el inventario de depresión de Beck en alguna de las evaluaciones de síntomas depresivos o informada por el propio participante, para que asistiera a la consulta y ser evaluado, cesando en el estudio en caso de recaída. Del mismo modo, los especialistas revisaron las historias clínicas de los participantes perdidos durante el seguimiento con el fin de evaluar posibles casos de recurrencia depresiva que no fueran informados por los participantes o detectados durante el seguimiento para el cese en el estudio.

De manera continua, los pacientes disponían de un email para contactar con las dietistas donde plantear sus dudas o sugerencias y notificar el posible inicio de clínica depresiva, en cuyo caso, los pacientes fueron evaluados por el especialista correspondiente para descartar recaída depresiva y, con ello, el cese en el estudio.

Con carácter anual, las dietistas responsable del estudio realizaron a todos los pacientes participantes a través de la página web o telefónicamente los cuestionarios de dieta, actividad física y calidad de vida SF-36, y a aquellos pertenecientes al grupo control se les realizó además el cuestionario MEDAS.

Por otra parte, las dietistas eran las encargadas de gestionar las citas con ellas mismas y los especialistas, concretar el suministro de aceite de oliva virgen extra en el grupo de

intervención, así como de contactar periódicamente con los diferentes nodos para asegurar el adecuado almacenaje y abastecimiento de ésta.

Dentro de los recursos disponibles para los participantes asignados al grupo de intervención, se encontraban el acceso a la página web, material impreso y el soporte humano y el aporte gratuito de aceite de oliva virgen extra.

## **8.1. Página web**

Un grupo multidisciplinario de dietistas-nutricionistas, epidemiólogos, médicos y chefs desarrolló el contenido del sitio web para este estudio, que fue desarrollado por programadores multimedia profesionales (Grupo Nubba). Una vez que un participante fue aleatorizado, recibió un correo electrónico automático con un nombre de usuario y contraseña para acceder al sitio web de PREDI-DEP.

Por un lado, los participantes del grupo de control solo tenían acceso a información general sobre la dieta Mediterránea. Mientras que para los participantes en el grupo de intervención, el contenido del sitio web se dividió en 5 áreas: alimentos recomendados, menús, noticias y recursos en línea, consejos prácticos y aula de dieta Mediterránea. Estos recursos se centraron principalmente en la dieta Mediterránea, basada en la mayoría de los casos en productos disponibles local y estacionalmente, o buscando una nueva combinación de alimentos saludables para aumentar el interés de los participantes por la comida y la cocina saludables. Esta información se basó en 2 de las 3 fases esenciales de la educación nutricional: la fase motivacional, que tenía como objetivo aumentar la conciencia y mejorar la motivación (por qué y para qué hacer cambios), y la fase de acción, que tenía como objetivo facilitar la capacidad de tomar acción (cómo hacer los cambios) [364].

La información de las diferentes áreas de la página web se actualizaba semanalmente y se activaba de forma secuencial y automática según el número de semanas de seguimiento en el estudio que había tenido cada participante.

### **8.1.1. Alimentos recomendados**

Los alimentos recomendados englobaban un total de 53 alimentos típicos de la dieta Mediterránea. Cada hoja informativa proporcionaba una descripción general del alimento, incluida la definición, el tamaño de la porción, la frecuencia de consumo recomendada, el valor nutricional, los beneficios para la salud, ejemplos de cómo incluirlo en la dieta y dos recetas sencillas y sabrosas.

### **8.1.2. Menús**

La primera entrada era los menús. Se trataba de un plan de alimentación semanal adaptado para lograr el patrón dietético Mediterráneo y una tabla que especificaba la frecuencia de consumo recomendada para cada grupo de alimentos, qué alimentos se incluían en el grupo y el tamaño de la ración. Las siguientes entradas, 26 menús, proporcionaron ejemplos para seguir las pautas de alimentación descritas en el plan de alimentación semanal. En general, cada menú constaba de 8 recetas a base de verduras crudas y cocidas, 3 recetas a base de legumbres, 3 recetas a base de cereales integrales, 3 recetas a base de carnes magras, 7 recetas a base de pescado y 4 recetas a base de huevos. Algunos menús estaban específicamente enfocados a un desayuno mediterráneo, snacks saludables, postres a base de frutas, comida para llevar casera y saludable, entre otros. Cada menú se centró en un objetivo del patrón de la dieta Mediterránea e incluyó una lista de compras para una persona durante una semana.

### **8.1.3. Noticias y Recursos en línea**

El área de Noticias y Recursos en línea incluyó un total de 71 noticias y 7 páginas web para el público en general. En cada noticia relacionada con la salud y la alimentación se aportaba la opinión de los expertos, basada en la evidencia científica, teniendo en cuenta que en ocasiones la información puede resultar confusa para la población en general. Las páginas web también estaban relacionadas con la dieta y la salud e incluían blogs y herramientas basadas en la web para aumentar la adherencia a la dieta Mediterránea.

### **8.1.4. Consejos prácticos**

Se desarrollaron consejos prácticos para facilitar la capacidad de cambiar la dieta. Los consejos utilizaron imágenes gráficas para calcular el tamaño de la porción a mano de diferentes grupos de alimentos, identificar la estacionalidad de frutas y verduras, guiar la compra de alimentos saludables, guiar cómo comer alimentos saludables en un restaurante e identificar los beneficios de comer en familia, entre otros. Se siguieron las recomendaciones que utilizan el tamaño de las porciones a mano porque se consideran un método fácil y aceptablemente preciso para estimar el tamaño de las porciones [365].

### **8.1.5. Aula de dieta Mediterránea**

El área del aula de la dieta Mediterránea consistió en vídeos sobre los aspectos teóricos y prácticos de los nutrientes, alimentos y cocina saludables. Había 24 vídeos relacionados con aspectos teóricos de la nutrición, incluida información

sobre nutrientes (definición, clasificación, función, fuente de alimento del nutriente y efecto en la salud) y grupos de alimentos (definición, clasificación, propiedades para la salud, tamaño de la porción y frecuencia de consumo recomendada). Además, se realizaron 12 vídeos con consejos prácticos destinados a incrementar la adherencia a la dieta Mediterránea.

## **8.2. Uso de sitios web**

Los datos sobre la frecuencia de acceso al sitio web fueron proporcionados por la misma página web a las dietistas, y esta información se utilizó para determinar el nivel de compromiso de cada participante y orientar la intervención de las dietistas durante la llamada telefónica con cada participante durante el seguimiento. En estas llamadas telefónicas, se informó a los participantes sobre las herramientas disponibles en la página web y se les animó a utilizarla todas las semanas.

## **8.3. Material impreso**

Los participantes del grupo de intervención también recibieron material impreso durante el tiempo del estudio. Una vez que los participantes fueron asignados al grupo de intervención, recibieron un libro sobre la dieta Mediterránea tradicional [366]. Este libro explicaba los principales objetivos de hábitos alimentarios de la dieta Mediterránea y ofrecía más de 50 recetas.

Tras la primera visita de seguimiento por parte de la dietista (tercer mes), los participantes del grupo de intervención recibieron una carpeta con el primer módulo impreso, que corresponde a la información de las primeras 8 semanas del sitio web. Posteriormente, con carácter trimestral, se envió a los participantes 10 módulos impresos con la información del sitio web.

## **8.4. Soporte humano (llamadas telefónicas y correo electrónico)**

La intervención comenzó con una llamada telefónica de la dietista una vez que el paciente aceptó participar en el estudio y fue asignado al azar al grupo de intervención o control. Durante esta primera llamada telefónica, la dietista recopiló información sobre el estilo de vida, la nutrición y la calidad de vida de todos los participantes [351, 363]. Los participantes del grupo de control recibieron solo información general sobre el estudio y no se les proporcionó información

nutricional. Se informó a los participantes del grupo de control que recibirían una segunda llamada telefónica después de 1 año de seguimiento para recopilar más información y una tercera llamada telefónica al final del estudio después de 2 años de seguimiento. Asimismo, se les informó que recibirían un obsequio al final del estudio, que fue un libro sobre la dieta Mediterránea [366] y 3 litros de aceite de oliva virgen extra, pero no se les dijo esto para minimizar cualquier intervención nutricional.

Cada 3 meses durante el seguimiento de 2 años, la dietista se puso en contacto con los participantes del grupo de intervención por teléfono para completar el cuestionario MEDAS y para llevar a cabo la sesión de educación nutricional [355]. La información nutricional recopilada en el CSFC y la información actualizada obtenida con el cuestionario MEDAS fueron utilizadas por la dietista para proporcionar información nutricional personalizada. Además, en cada llamada telefónica, se preguntó a los participantes del grupo de intervención sobre su uso de la página web y el material impreso.

El objetivo de esta educación nutricional personalizada era aumentar la calidad de la dieta de los participantes de acuerdo con la dieta Mediterránea tradicional y adaptar estas recomendaciones generales a las preferencias alimentarias y estilos de vida personales de cada participante. Así, voluntarios con sobrepeso, con diabetes, o con cualquier otra enfermedad relacionada con la nutrición, recibieron recomendaciones específicas por parte de la dietista para evitar información contradictoria por parte de otros profesionales de la atención porque en algunos casos, la ingesta de algunos alimentos era limitada.

En base a la importancia del contacto continuado durante las intervenciones reseñada en la literatura [367], se diseñó en la página web una sección específica en la que los participantes podían hacer cualquier pregunta durante el estudio sobre temas de dieta y salud para, posteriormente, incluirlas de forma anónima en un área de preguntas frecuentes.

### **8.5. Aceite de oliva virgen extra**

De igual forma, los participantes asignados al grupo de intervención recibieron 1 litro de aceite de oliva virgen extra sin costo cada 2 semanas, que los pacientes del grupo de intervención recogían de la secretaría de servicio correspondiente a cada hospital o clínica. El objetivo era alentar a los participantes a consumir al menos cuatro cucharadas de aceite de oliva virgen extra al día y como parte de la intervención de la dieta Mediterránea, se animó a los participantes a utilizar aceite de oliva virgen extra como grasa culinaria en sus hogares. Ninguno de los investigadores tenía ningún conflicto de intereses con las empresas.

Tabla 8. Resumen de las medidas de las variables, frecuencia en la que se evalúan y los responsables de su recogida.

	Inicio	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	Final
Entrevista clínica semiestructurada (SCID)	*			*			*
Cuestionario de elegibilidad	*						
Inventario de Depresión de Beck	*	*	*	*	*	*	*
Cuestionario general	*						
Cuestionario semicuantitativo de frecuencia alimentaria (CSFC)	*			*			*
Cuestionario de evaluación de la Dieta Mediterránea (MEDAS)	*			*			*
Cuestionario de Actividad física	*			*			*
Cuestionario de calidad de vida Short Form-36 (SF-36)	*			*			*
Cuestionario de seguimiento				*			*

\* Anualmente en la muestra general, cada 3 meses en el grupo de intervención.

=====  
Dietistas

■ Dietista o participante

■ Psiquiatra/Psicólogo

Figura 3. Funciones del especialista durante el estudio PREDI-DEP.

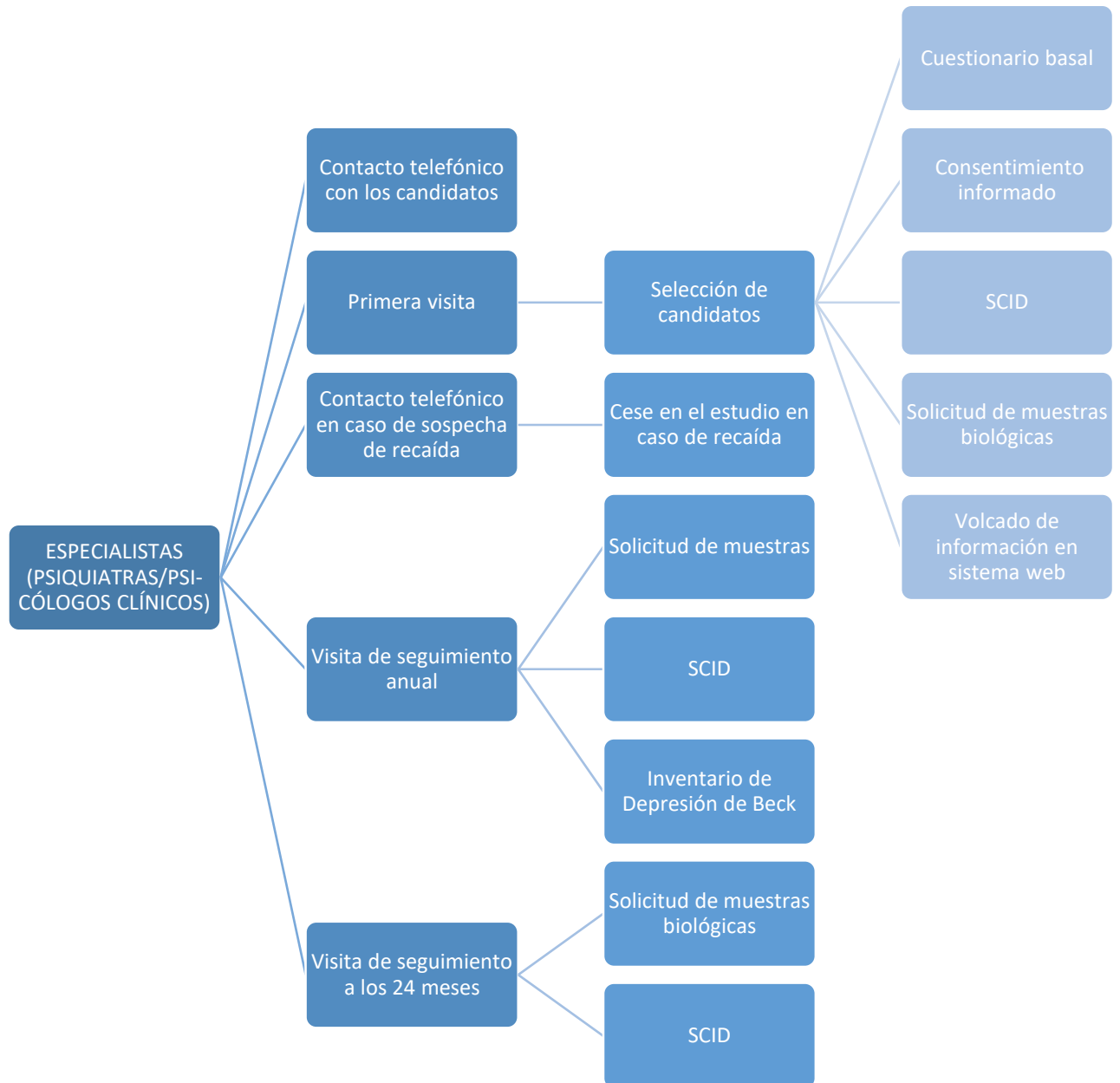




Figura 4. Funciones de las dietistas durante el estudio PREDI-DEP.

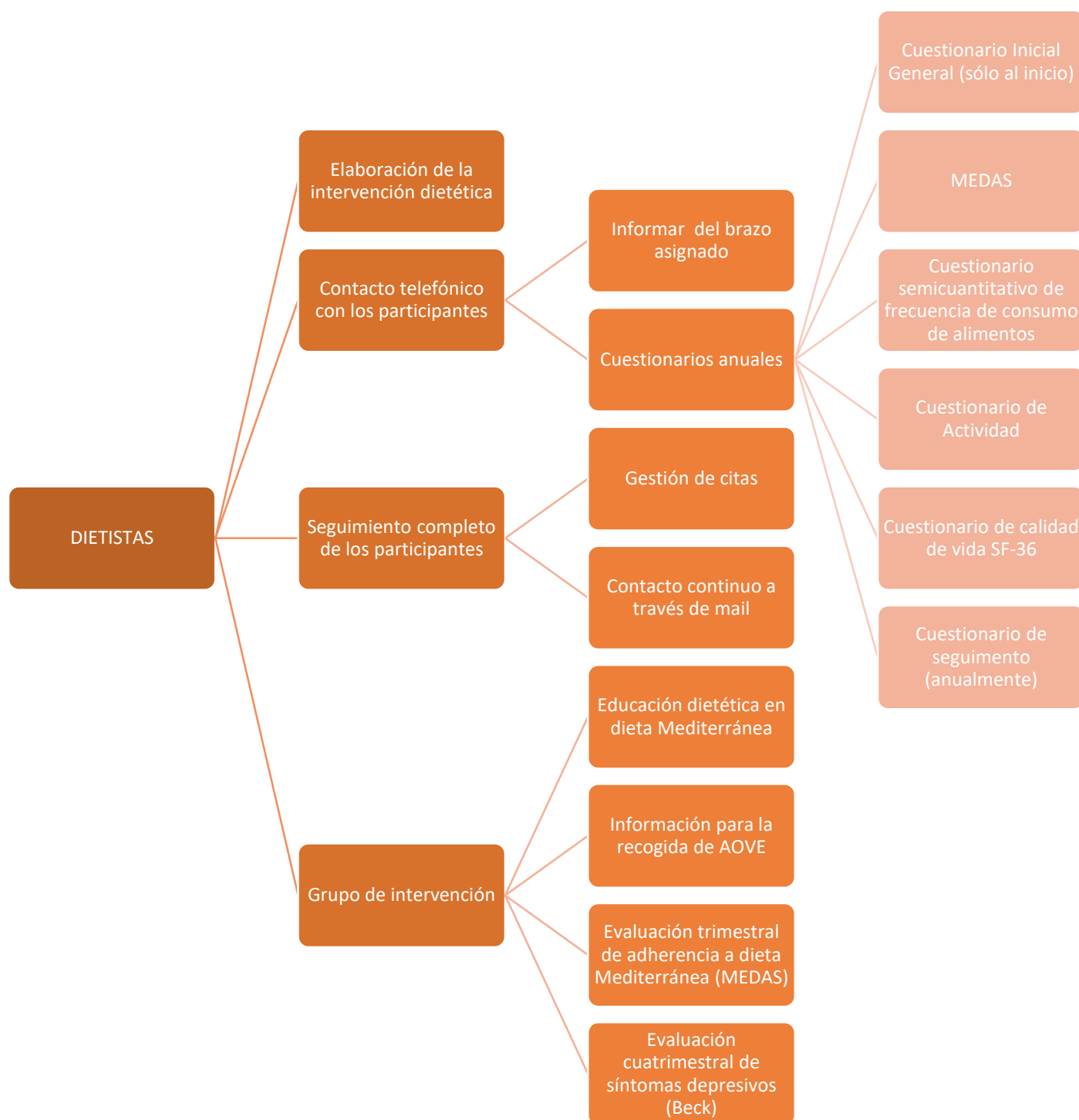
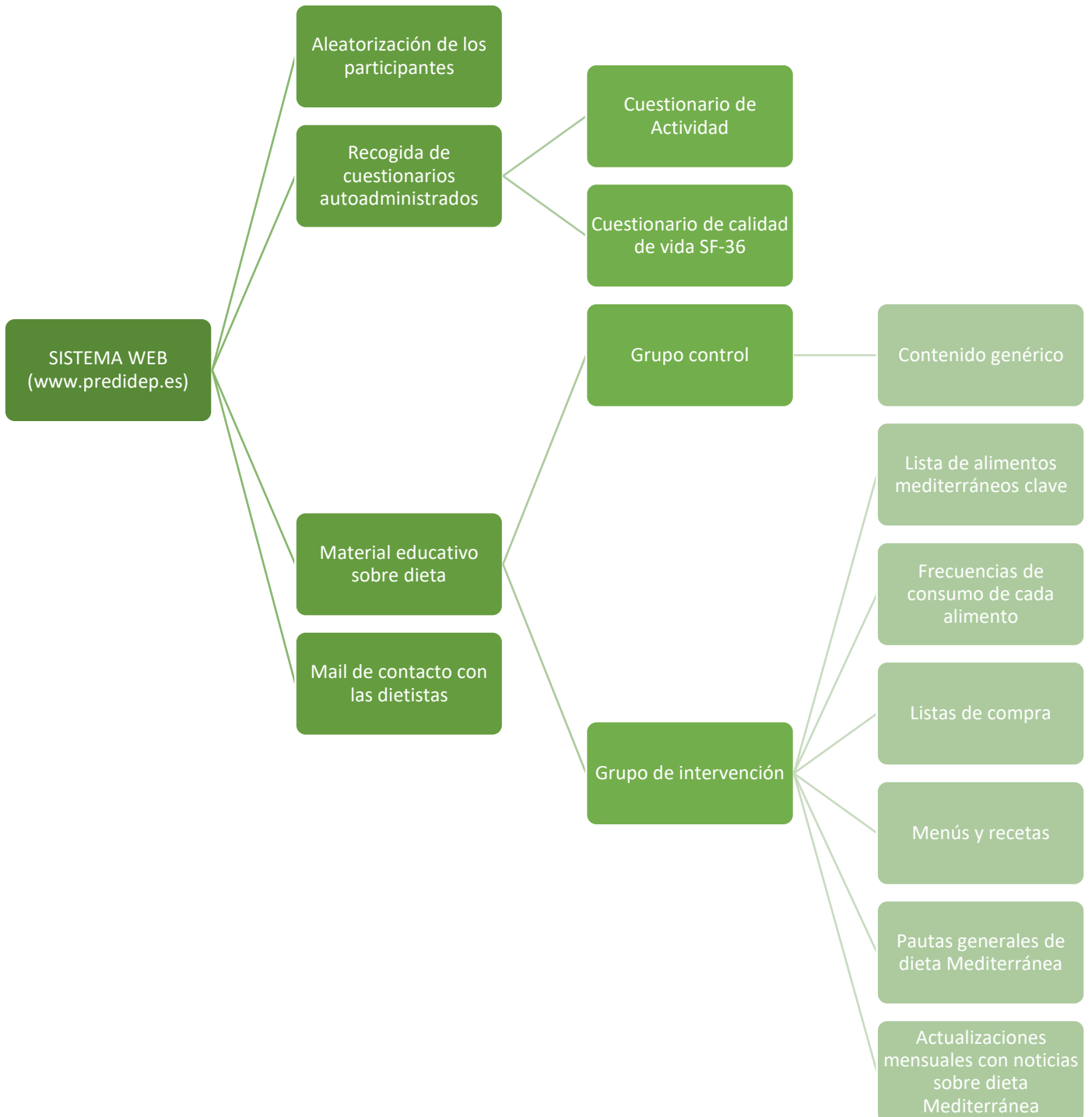


Figura 5. Tareas realizadas a través del sistema web durante el estudio PREDI-DEP.



## 9. Análisis estadístico

Para este estudio, se utilizó la base de datos PREDI-DEP con datos de seguimiento a 1 y 2 años. Las variables cuantitativas se expresaron como medias y DE, mientras que las categóricas se describieron como número y porcentajes (n [%]). Se aplicó la prueba *t* de Student para variables continuas y la prueba de Ji-cuadrado para variables categóricas para determinar la existencia de diferencias en las características basales entre los grupos de intervención.

Para evaluar la efectividad de la intervención remota en la mejora de los hábitos dietéticos hacia la dieta Mediterránea, se utilizaron modelos lineales de efectos mixtos a través de los que se evaluaron los cambios en las variables nutricionales desde el inicio hasta las visitas de seguimiento a los 12 y 24 meses entre los dos grupos (intervención y control). Se ajustaron modelos lineales mixtos de 2 niveles con intersecciones aleatorias en el centro de reclutamiento y el participante.

En la evaluación de la sintomatología depresiva, el análisis principal se llevó a cabo por intención de tratar. Se utilizaron los modelos de imputación múltiple mediante el método de Monte Carlo de cadena de Markov iterativo (comando STATA "mi"). Generamos 20 imputaciones para cada medición perdida. Se utilizó sólo para los valores perdidos a lo largo del seguimiento, pero no para los datos basales. Los modelos de imputación incluyeron sexo, edad, tabaquismo, IMC, estado civil, nivel educativo, ingesta energética total, actividad física, grupo de intervención y el valor basal de la variable imputada como predictores. Asimismo, se utilizaron modelos lineales mixtos para evaluar los cambios en síntomas depresivos desde el inicio hasta las visitas de seguimiento a los 4, 8, 16, 20 y 24 meses entre grupos de intervención analizando únicamente aquellos participantes que completaron el inventario de Depresión de Beck durante los 4, 8, 16, 20 y 24 meses de la intervención, respectivamente. Se ajustó el modelo lineal mixto de 2 niveles con intersecciones aleatorias en el centro de reclutamiento y el participante.

En cuanto al análisis principal de calidad de vida relacionada con la salud, se llevó a cabo, de igual forma, por intención de tratar. Se utilizaron modelos lineales mixtos para evaluar los cambios en las variables de calidad de vida relacionada con la salud desde el inicio hasta las visitas de seguimiento al año y a los dos años entre grupos de intervención en dos análisis: un análisis principal que incluyó a todos los participantes aleatorizados y un segundo análisis que sólo incluyó a aquellos con datos completos. Se ajustó el modelo lineal mixto de 2 niveles con intersecciones aleatorias en el centro de reclutamiento y el participante. En el análisis principal, se incluyó a todos los participantes asignados al azar con datos iniciales, independientemente de si tenían información incompleta en las visitas de seguimiento, utilizando los modelos de imputación múltiple de los datos faltantes mediante el método de Monte Carlo de cadena de Markov iterativo (comando STATA "mi"). Generamos 20 imputaciones para cada medición perdida. Los modelos de imputación incluyeron sexo, edad, tabaquismo, IMC, estado civil, nivel educativo, ingesta energética total, actividad física, síntomas

depresivos (puntuación Beck basal), grupo de intervención y el valor basal de la variable imputada como predictores. Se utilizó sólo para los valores perdidos a lo largo del seguimiento, pero no para los datos basales.

La asociación entre la adherencia inicial de los diferentes patrones dietéticos y los cambios en la sintomatología depresiva durante los primeros meses del estudio (4 y 8 meses) se valoró a través de modelos lineales mixtos ajustados por grupo de intervención, sexo, edad, situación laboral, hábito tabáquico, IMC y estado civil.

Posteriormente, para evaluar la relación entre el cambio en la adherencia a los distintos patrones de dieta durante el primer año de seguimiento y las modificaciones en la clínica depresiva a largo plazo se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple en aquellos participantes con información completa disponible en las visitas de seguimiento a los 16, 20 y 24 meses.

Asimismo, el análisis de los cambios en las dimensiones de calidad de vida relacionada con la salud basales hasta el seguimiento al año y a los dos años entre grupos según su adherencia inicial a los distintos patrones de dieta evaluados, se realizó según un diseño observacional. Se utilizaron, igualmente, modelos lineales mixtos.

La asociación entre el cambio anual en el seguimiento de los diferentes patrones dietéticos y la calidad de vida relacionada con la salud tras dos años de intervención se valoró a través de modelos de regresión lineal múltiple, ajustados por los siguientes posibles factores de confusión: edad, sexo y hábito tabáquico.

Los análisis se realizaron utilizando STATA (v 12.0, StataCorp LP). El nivel de significación estadística (de 2 colas) se fijó en valores p inferiores a 0,05.

## **10. Aspectos éticos**

La realización del estudio fue aprobada por parte de los Comités Éticos de Investigación en Humanos del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, la Clínica Universidad de Navarra de Pamplona y el Hospital Universitario de Vitoria.

Los psiquiatras y los psicólogos clínicos del proyecto administraron un consentimiento informado general y un consentimiento informado específico para la recopilación y el uso de los datos de los participantes y las muestras biológicas al comienzo del ensayo. Los consentimientos informados incluyeron el permiso para la publicación de datos del paciente.

La publicación futura de datos clínicos de los participantes no comprometió el anonimato o la confidencialidad ni infringió las leyes locales de protección de datos.

Este estudio se desarrolló de acuerdo con las pautas CONSORT y la declaración SPIRIT 2013.

Este estudio estaba financiado externamente por el Ministerio de Economía y Competitividad de España (ISCIII), PI16 / 01274. La Interprofesional del Aceite de Oliva-Aceites de Oliva de España (Madrid, España) donó el aceite de oliva utilizado en el estudio. El ensayo se registró en ClinicalTrials.gov NCT03081065.

Ninguna de las fuentes de financiación jugó un papel en el diseño, recopilación, análisis o interpretación de los datos.

## **RESULTADOS**

## 1. Características basales

De los 196 pacientes que iniciaron la intervención, el 73,5% fueron mujeres y la edad media fue de 51,1 años (DE 14,2). La tabla 9 muestra las características basales demográficas, antropométricas y de estilo de vida de los participantes según los grupos aleatorizados (control o intervención).

No se encontraron diferencias significativas para edad, sexo, número de episodios depresivos, uso de antidepresivos, estado civil, nivel educativo y laboral, IMC, hábito tabáquico, consumo de estupefacientes, actividad física, adherencia a dieta Mediterránea e ingesta de energía entre los grupos de intervención. Se obtuvo una mediana de seguimiento de 24,3 meses para todo el grupo.

**Tabla 9. Características basales de los participantes en el estudio PREDI-DEP.**

Características	Grupo Control (n=93)	Grupo Intervención (n=103)	Valor p*
Edad	51,5 (14,7)	51,2 (13,8)	0,8647
Sexo, n (%)			0,588
Hombres	23 (24,7)	29 (28,2)	
Mujeres	70 (75,3)	74 (71,8)	
Número de episodios depresivos, n (%)			0,274
1	42 (45,2)	35 (34,0)	
2	21 (22,6)	27 (26,2)	
3 ó más	30 (32,3)	41 (39,8)	
Uso de antidepresivos, n (%)	70 (75,3)	81 (78,6)	0,575
Estado civil, n (%)			0,558
Soltero	33 (35,8)	34 (33,0)	
Casado	37 (40,2)	49 (47,5)	
Otros	22 (23,9)	20 (19,4)	
Educación, n (%)			0,613
Secundarios o inferiores	48 (52,2)	50 (48,5)	
Universitarios	44 (47,8)	53 (51,4)	
Situación laboral, n (%)			0,826
Activo	39 (42,4)	47 (45,6)	
Jubilado	16 (17,4)	19 (18,4)	
Otros	37 (40,2)	37 (35,9)	
IMC (kg / m <sup>2</sup> )	26,04 (5,3)	26,09 (4,8)	0,945
Consumo de tabaco, n (%)	24 (26,1)	24 (23,3)	0,457
Consumo de drogas, n (%)	8 (8,6)	9 (8,7)	0,973

**Tabla 9 (Cont.). Características basales de los participantes en el estudio PREDI-DEP.**

Características	Grupo Control (n=93)	Grupo Intervención (n=103)	Valor p*
Actividad física (MET -horas / semana)	16,30 (19,2)	18,13 (25,0)	0,5694
Resultados de MEDAS (14 ítems)	7,01 (2,1)	7,04 (2,0)	0,8959
Aporte energético (kcal / día)	2531 (809)	2683 (874)	0,2094

IMC: índice de masa corporal; MET: Equivalentes metabólicos; MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener.

\*Valor p obtenido a través de la prueba de la *t* de Student (variables cuantitativas) o la Ji-cuadrado (variables cualitativas).

La tabla 10 muestra las características basales demográficas, antropométricas y de estilo de vida de los participantes según adherencia inicial a la dieta Mediterránea medida por MEDAS. Se clasificó como baja adherencia a la dieta Mediterránea medida por MEDAS las puntuaciones menores de 9 y, alta adherencia las puntuaciones iguales o mayores a 9 puntos. Del total de participantes que iniciaron la intervención, 192 respondieron al cuestionario MEDAS basal de adherencia a dieta Mediterránea.

En cuanto a las características basales de los participantes según su adherencia a la dieta Mediterránea medida por el MEDAS (baja/alta), se hallaron diferencias significativas para la edad, estado civil y hábito tabáquico. En el grupo de “alta adherencia a la dieta Mediterránea”, los participantes tenían mayor edad promedio, había más casados y menos solteros, y presentaban menores cifras de tabaquismo.

**Tabla 10. Características basales de los participantes en el ensayo PREDI-DEP según adherencia inicial a la dieta Mediterránea medidas por MEDAS.**

Características	Adherencia baja a dieta Mediterránea (MEDAS <9) (n=149) <sup>a</sup>	Adherencia alta a dieta Mediterránea (MEDAS ≥9) (n=43) <sup>a</sup>	Valor de p
Edad	49,4 (14,5)	57,3 (10,8)	0,0025
Sexo, n (%)			0,177
Hombres	44 (29,6)	8 (18,6)	
Mujeres	105 (70,5)	35 (81,4)	
Episodios depresivos, n (%)			0,816
1	58 (38,9)	18 (41,9)	
2	34 (22,8)	11 (25,6)	
3 ó más	57 (38,3)	14 (32,6)	
Uso de antidepresivos, n (%)	118 (79,2)	32 (74,4)	0,532



**Tabla 10 (Cont.). Características basales de los participantes en el ensayo PREDI-DEP según adherencia inicial a la dieta Mediterránea medidas por MEDAS.**

Características	Adherencia baja a dieta Mediterránea (<9) (n=149) <sup>a</sup>	Adherencia alta a dieta Mediterránea (≥9) (n=43) <sup>a</sup>	Valor de p
Estado civil, n (%)			
Soltero	58 (39,2)	8 (18,1)	0,037
Casado	61 (41,2)	24 (55,8)	
Otros	29 (19,6)	11 (25,6)	
Educación, n (%)			
Secundarios inferiores	76 (51,3)	21 (48,8)	0,863
Universitarios	72 (48,6)	22 (51,2)	
Situación laboral, n (%)			
Activo	67 (45,3)	17 (39,5)	0,087
Jubilado	22 (14,9)	13 (30,2)	
Otros	59 (39,9)	13 (30,2)	
IMC (kg / m <sup>2</sup> )	26,07 (5,2)	26,37 (4,6)	0,4026
Consumo de tabaco, n (%)	41 (27,7)	5 (11,6)	0,012
Consumo de drogas, n (%)	13 (81,2)	3 (18,7)	1
Actividad física (MET -horas / semana)	17,66 (22,8)	16,56 (21,9)	0,9461
Resultados de MEDAS	N/A	N/A	N/A
Aporte energético (kcal / día)	2584 (855,8)	2616 (774,4)	0,5739

<sup>a</sup> Cuatro valores perdidos.

\*Valor p obtenido a través de la prueba de la *t* de Student (variables cuantitativas) o la Ji-cuadrado (variables cualitativas).

IMC: índice de masa corporal; MET: Equivalentes metabólicos; MEDAS: *Mediterranean Diet Adherence Screener*. N/A: no aplicable.

## **2. Efectividad de la intervención remota para cambiar hábitos dietéticos**

Para el análisis de la efectividad de la intervención remota se analizaron los datos de 60 participantes del grupo control y de 72 participantes del grupo de intervención que presentaron datos completos de consumo dietético tras dos años de intervención.

## 2.1. Adherencia a la dieta Mediterránea

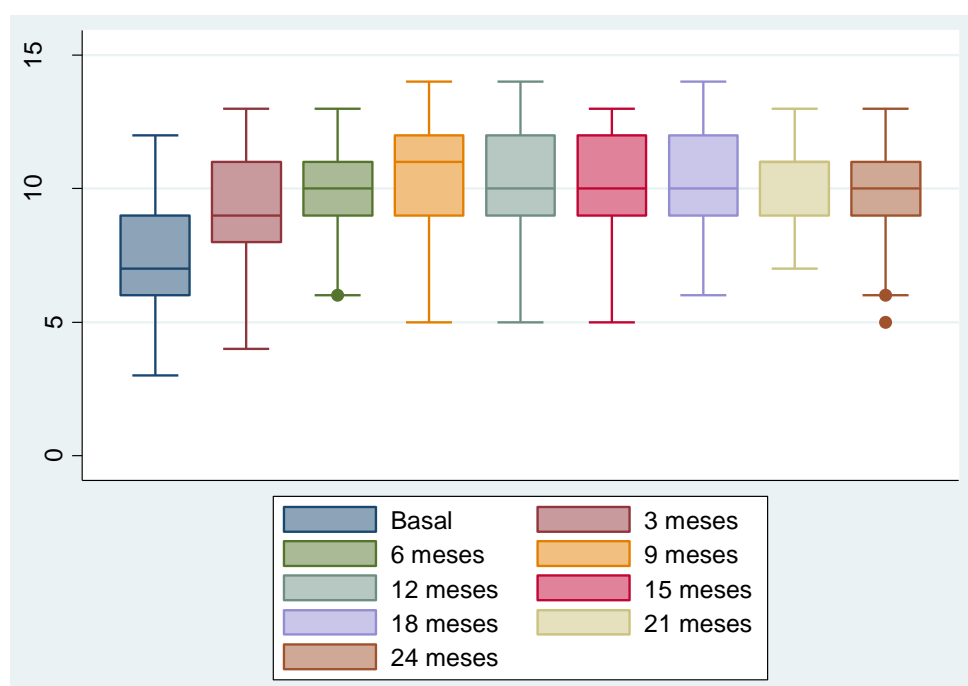
A lo largo del seguimiento se observó un aumento de la adherencia a la dieta Mediterránea en el grupo de intervención. La puntuación MEDAS media (Intervalo de Confianza -IC del 95%) fue de 7,2 (6,73-7,67) al inicio, 9,91 (9,44-10,38) a los 12 meses (aumento 2,71 [-3,36 a -2,06]) y 9,79 (9,34-10,25) a los 24 meses (aumento 2,59 [-3,23 a -1,95]) de aquellos pacientes pertenecientes al grupo de intervención.

En el grupo control, las medias fueron de 6,83 (6,28-7,38) al inicio, 7,13 (6,68-7,58) a los 12 meses (aumento 0,3 [-0,99-0,39]) y 7,03 (6,59-7,47) a los 24 meses (aumento 0,2 [-0,88-0,48]).

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la adherencia a la dieta Mediterránea en su medición basal, pero sí a los 12 y 24 meses. Así, el aumento de la adherencia a la dieta Mediterránea fue mayor en la intervención que en el grupo control a los 12 meses (diferencia entre grupos -2,77; IC del 95%: -3,43 a -2,12;  $p < 0,001$ ) y a los 24 meses (diferencia entre grupos -2,76; IC del 95% -3,39 a -2,13;  $p < 0,001$ ) de seguimiento.

La Figura 6 muestra la adherencia a la dieta Mediterránea para cada visita de seguimiento de 3 meses entre los participantes del grupo de intervención que contestaron en cada una de las llamadas telefónicas de seguimiento ( $n=47$ ). La mediana de puntuación de la adherencia a la dieta Mediterránea aumentó gradualmente hasta la visita de seguimiento a los 9 meses. Después de eso, la mediana de puntuación se mantuvo hasta el final del seguimiento.

**Figura 6. Adherencia a la dieta Mediterránea según MEDAS entre los participantes del grupo de intervención ( $n=47$ ).**



Adherencia a la dieta Mediterránea según MEDAS	Mediana (Percentil 25-Percentil 75)
Basal	7 (6-9)
3 meses	9 (8-11)
6 meses	10 (9-11)
9 meses	11 (9-12)
12 meses	10 (9-12)
15 meses	10 (9-12)
18 meses	10 (9-12)
21 meses	11 (9-11)
24 meses	10 (9-11)

En cuanto a la adherencia a los distintos *ítems* del MEDAS en los participantes del grupo de intervención, hallamos un aumento significativo progresivo al año y a los dos años para el uso de aceite de oliva virgen extra como grasa principal, el consumo de aceite de oliva virgen extra, verduras, frutas, legumbres, pescado y frutos secos; así como una reducción del consumo diario de carne roja, mantequilla y repostería comercial (ver Tabla 11) (ver Figura 7).

**Tabla 11. Adherencia a los distintos ítems del MEDAS en los participantes del grupo de intervención basalmente, a los 12 meses y a los 24 meses.**

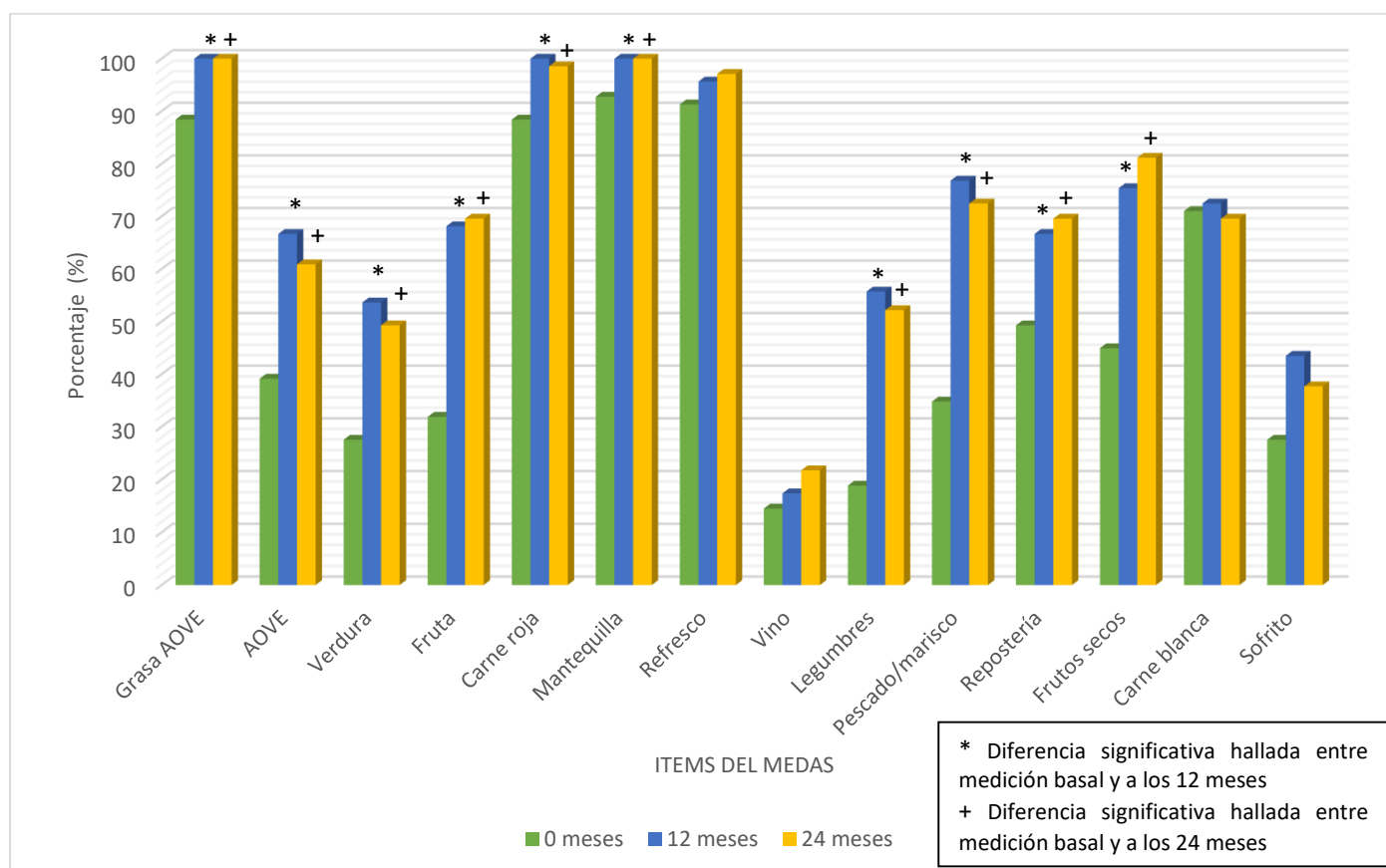
Ítems del MEDAS	Basal (n= 101)	12 meses (n=85)	Valor p	24 meses (n=74)	Valor p
AOVE como grasa principal	88,4%	100%	0,0047	100%	0,0047
AOVE $\geq$ 4 cucharadas/día	39,1%	66,7%	0,0006	60,87%	0,009
Verduras $\geq$ 2 raciones/día	27,5%	53,6%	0,0004	49,28%	0,0039
Fruta $\geq$ 3 raciones/día	31,9%	68,1%	0	69,57%	<0,0001
Carne roja <1ración/día	88,4%	100%	0,0047	98,55%	0,0196
Mantequilla/margarina/nata	92,7%	100%	0,0253	100%	0,0253
Bebidas azucaradas <1/día	91,3%	95,6%	0,2568	97,1%	0,1025
Vino $\geq$ 7 vasos/semana	14,5%	17,4%	0,4142	21,74%	0,0956
Legumbres $\geq$ 3 raciones/semana	18,8%	55,7%	0	52,17%	0,0001
Pescado-marisco $\geq$ 3 raciones/semana	34,8%	76,8%	0	72,46%	<0,0001
Repostería comercial <2 raciones /semana	49,3%	66,7%	0,0233	69,57%	0,0106
Frutos secos $\geq$ 3 raciones/semana	44,9%	75,4%	0,0001	81,16%	<0,0001
Carne blanca> carne roja	71,0%	72,5%	0,7815	69,57%	0,8185

**Tabla 11 (Cont.). Adherencia a los distintos ítems del MEDAS en los participantes del grupo de intervención basalmente, a los 12 meses y a los 24 meses.**

Ítems del MEDAS	Basal (n= 101)	12 meses (n=85)	Valor p	24 meses (n=74)	Valor p
Sofrito $\geq 2$ veces/semana	27,5%	43,5%	0,0555	37,68%	0,1083

\*Ji-cuadrado de McNemar; AOVE: Aceite de oliva virgen extra

**Figura 7. Adherencia a los distintos ítems del MEDAS en los participantes del grupo de intervención basalmente, a los 12 meses y a los 24 meses.**



## 2.2. Consumo de grupo de alimentos

Después de un año de intervención, el grupo de intervención mostró un aumento en el consumo de frutos secos [53,6 (8,1-99,1)] (Tabla 12). Mientras que no se observaron cambios significativos en el consumo de aceite de oliva, legumbres y cereales integrales en el grupo de intervención, se observó una reducción significativa en el consumo de estos alimentos en el grupo de control tras 1 año de la intervención. El grupo de intervención redujo el consumo de cereales refinados, carnes rojas y dulces después de 1 año de seguimiento. Sin embargo, estas

reducciones también se observaron en el grupo control sin diferencias significativas entre los grupos.

Tras 2 años de intervención, se observó un aumento significativo en el consumo de aceite de oliva para el grupo asignado a la dieta Mediterránea [8,4 (4,0-12,9)] sin cambios en el grupo control [diferencia entre grupos= 15,1 (9,0-21,2),  $p < 0,001$ ]. Además, se observó una reducción significativa en el consumo de frutas, cereales integrales, frutos secos y carne blanca en el grupo control tras 2 años de seguimiento sin cambios significativos para el grupo intervención aunque las diferencias entre ambos grupos solo fueron significativas para las frutas [diferencia entre grupos =92,3 (14,2-170,4),  $p = 0,021$ ] y frutos secos [diferencia entre grupos =67,6 (21,2-113,9),  $p = 0,004$ ]. Aunque ambos grupos redujeron de forma similar el consumo de varios productos poco saludables como aceite de oliva refinado, carnes rojas y dulces, la reducción en el consumo de cereales refinados fue mayor en el grupo de intervención tras 2 años de seguimiento [diferencia entre grupos = -36,3 (-69,4 a -3,2),  $p = 0,031$ ]. Ambos grupos mostraron un menor consumo de verduras y legumbres tras 2 años de seguimiento.

**Tabla 12. Consumo inicial de los grupos de alimentos y los cambios por grupo de tratamiento aleatorizado en las visitas de seguimiento de los participantes a los 12 y 24 meses en el estudio PREDI-DEP.**

Grupo de alimentos	Media Grupo control (IC 95%) (n=60)	Media Grupo intervención (IC 95%) (n=72)	Diferencia entre grupos, media <sup>a</sup> (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Verduras (g/día)</b>				
Basal	312,5 (275,0-350,0)	337,5 (300,3-374,8)	N/A <sup>c</sup>	N/A
1 año	282,6 (245,3-319,9)	327,88 (300,6-355,1)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-29,9 (-75,1-15,2)	-9,6 (-45,9-26,6)	20,3 (-37,7-78,2)	0,493
2 años	224,9 (200,6-249,2)	285,34 (262,8-307,8)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-87,6 (-127,6 a -47,6)	-52,19 (-93,0 a -11,4)	35,42 (-21,7-92,5)	0,224
<b>Frutas (g / día)</b>				
Basal	368,3 (309,6-426,9)	360,9 (314,4-407,5)	N/A	N/A
1 año	326,8 (278,0-375,6)	367,85 (327,8-407,9)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-41,5 (-94,3-11,3)	6,9 (-45,3-59,1)	48,41 (-25,9-122,7)	0,202
2 años	292,7 (243,6-341,8)	377,6 (342,5-412,8)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-75,6 (-135,7 a -15,5)	16,71 (-33,2-66,6)	92,3 (14,2-170,4)	0,021

**Tabla 12 (Cont.). Consumo inicial de los grupos de alimentos y los cambios por grupo de tratamiento aleatorizado en las visitas de seguimiento de los participantes a los 12 y 24 meses en el estudio PREDI-DEP.**

Grupo de alimentos	Media Grupo control (IC 95%) (n=60)	Media Grupo intervención (IC 95%) (n=72)	Diferencia entre grupos, media <sup>a</sup> (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Cereales refinados (g / día)</b>				
Basal	108,1 (84,7-131,4)	136,8 (112,6-161,1)	N/A	N/A
1 año	54,7 (43,6-65,8)	55,28 (44,7-65,9)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-53,4 (-75,8 a -31,0)	-81,6 (-106,6 a -56,6)	-28,16 (-61,69-5,36)	0,100
2 años	46,3 (36,9-55,7)	38,7 (31,0-5,5)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-61,8 (-83,4 a -40,1)	-98,1 (-123,1 a -73,1)	-36,3 (-69,4 a -3,2)	0,031
<b>Cereales integrales (g / día)</b>				
Basal	52,2 (38,5-65,9)	41,4 (27,5-55,3)	N/A	N/A
1 año	33,8 (22,4-45,2)	32,6 (23,5-41,7)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-18,4 (-33,2 a -3,6)	-8,8 (-23,8-6,2)	9,6 (-11,5-30,7)	0,371
2 años	23,8 (16,8-30,8)	30,9 (21,9-39,9)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-28,4 (-41,4 a -15,5)	-10,6 (-26,3-5,2)	17,9 (-2,5-38,2)	0,086
<b>Legumbres (g / semana)</b>				
Basal	209,4 (171,1-247,8)	272,1 (228,3-315,9)	N/A	N/A
1 año	161,8 (128,5-195,1)	229 (192,7-265,3)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-47,6 (-95,0 a -0,2)	-43,1 (-93,5-7,4)	4,6 (-64,7-73,8)	0,897
2 años	119,8 (99,9-139,7)	190,4 (166,5-214,3)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-83,7 (-128,9 a -50,4)	-81,7 (-127,8 a -35,5)	8,0 (-52,6-68,6)	0,796

**Tabla 12 (Cont.). Consumo inicial de los grupos de alimentos y los cambios por grupo de tratamiento aleatorizado en las visitas de seguimiento de los participantes a los 12 y 24 meses en el estudio PREDI-DEP.**

Grupo de alimentos	Media Grupo control (IC 95%) (n=60)	Media Grupo intervención (IC 95%) (n=72)	Diferencia entre grupos, media <sup>a</sup> (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Frutos secos (g / semana)</b>				
Basal	117,2 (86,9-147,4)	153,4 (124,0-182,2)	N/A	N/A
1 año	112,4 (83,0-141,7)	207,0 (163,2-250,8)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-4,8 (-44,0-34,4)	53,6 (8,1-99,1)	58,4 (-1,6-118,4)	0,057
2 años	84,4 (64,0-104,8)	188,2 (160,8-215,7)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-32,7 (-62,2 a -3,2)	34,8 (-1,0 -70,6)	67,6 (21,2-113,9)	0,004
<b>Productos lácteos (g / semana)</b>				
Basal	2614,5 (2234,3-2994,8)	2676,8 (2381,7-2972,0)	N/A	N/A
1 año	2670,4 (2261,3-3079,5)	2636,6 (2299,4-2973,9)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	55,7 (-248,8-360,5)	-40,2 (-401,9-321,6)	-96,0 (-569-376,9)	0,691
2 años	2343,6 (1979,3-2707,9)	2610,8 (2243,7-2977,8)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-270,9 (-637,8-95,9)	-66,0 (-433,3-301,2)	204,9 (-314,2-723,9)	0,439
<b>Pescado blanco (g / semana)</b>				
Basal	348,1 (301,2-395)	440,61 (359,5-521,7)	N/A	N/A
1 año	325,9 (274,7-377,1)	526,6 (450,2-602,9)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-22,2 (-70,8-26,4)	86,0 (-18,1-190,1)	108,1 (-6,7-223,0)	0,065
2 años	327,5 (281,4-373,6)	468,5 (421,4-515,7)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-20,5 (-66,5-25,5)	27,9 (-54,1-110,0)	48,5 (-45,6-142,5)	0,313

**Tabla 12 (Cont.). Consumo inicial de los grupos de alimentos y los cambios por grupo de tratamiento aleatorizado en las visitas de seguimiento de los participantes a los 12 y 24 meses en el estudio PREDI-DEP.**

Grupo de alimentos	Media Grupo control (IC 95%) (n=60)	Media Grupo intervención (IC 95%) (n=72)	Diferencia entre grupos, media <sup>a</sup> (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Pescado azul (g / semana)</b>				
Basal	199,5 (166,5-232,2)	233,1 (194,2-272,0)	N/A	N/A
1 año	179,3 (148,0-210,6)	280,9 (238,6-323,1)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-20,2 (-51,4-11,1)	47,8 (-2,5-98,1)	68,0 (8,7-127,2)	0,025
2 años	164,5 (128,6-200,4)	242,0 (204,2-279,8)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-35,0 (-75,9-5,9)	8,92 (-37,2-55,0)	43,9 (-17,7-105,5)	0,163
<b>Carnes blancas (g / semana)</b>				
Basal	440,2 (390,3-490,1)	452,4 (400,4-504,4)	N/A	N/A
1 año	412,0 (358,6-465,5)	478,0 (430,4-525,6)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-28,2 (-89,6-33,3)	25,6 (-26,6-77,9)	53,8 (-26,8-134,5)	0,191
2 años	377,5 (332,9-422,1)	454,3 (401,0-507,6)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-62,8 (-124,2 a -1,3)	1,9 (-65,9-69,7)	64,7 (-26,8-156,2)	0,166
<b>Carnes rojas y procesadas (g / semana)</b>				
Basal	521,2 (441,4-601,1)	537,94 (472,2-603,6)	N/A	N/A
1 año	431,0 (368,6-493,5)	447,6 (383,7-511,6)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-90,2 (-175,9 a -4,5)	-90,3 (-153,8 a -26,8)	-0,1 (-106,7-106,6)	0,999
2 años	385,8 (327,6-444,0)	402,6 (346,2-459,1)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-135,4 (-223,8 a -47,0)	-135,3 (-199,9 a -70,7)	0,1 (-109,4-109,6)	0,998



**Tabla 12 (Cont.). Consumo inicial de los grupos de alimentos y los cambios por grupo de tratamiento aleatorizado en las visitas de seguimiento de los participantes a los 12 y 24 meses en el estudio PREDI-DEP.**

Grupo de alimentos	Media Grupo control (IC 95%) (n=60)	Media Grupo intervención (IC 95%) (n=72)	Diferencia entre grupos, media <sup>a</sup> (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Huevos (g / semana)</b>				
Basal	29,0 (24,1-34,0)	24,8 (21,5-28,2)	N/A	N/A
1 año	30,0 (25,4-34,6)	26,4 (23,3-29,4)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	1,0 (-4,5-6,5)	1,53 (-2,6-5,7)	0,53 (-6,4-7,5)	0,880
2 años	31 (24,7-37,3)	28,6 (25,4-31,7)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	1,9 (-4,6-8,5)	3,74 (0-7,5)	1,8 (-5,7-9,3)	0,641
<b>Aceite de oliva refinado (g / día)</b>				
Basal	9,2 (6,3-12,1)	8,3 (5,9-10,7)	N/A	N/A
1 año	2,8 (1,2-4,5)	1,4 (0,1-2,7)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-6,4 (-9,5 a -3,3)	-6,9 (-9,8 a -4,1)	-0,5 (-4,7-3,7)	0,875
2 años	2,5 (1,1-4,0)	1,5 (0,1-2,8)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-6,7 (-9,8 a -3,6)	-6,8 (-9,4 a -4,2)	-0,1 (-4,2-3,9)	0,952
<b>Aceite de oliva (g / día)</b>				
Basal	32,4 (28,9-35,8)	29,2 (26,3-32,1)	N/A	N/A
1 año	21,5 (17,7-25,3)	26,5 (22,1-31)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-10,9 (-15,2 a -6,6)	-2,7 (-7,9-2,6)	8,2 (1,4-15,0)	0,018
2 años	25,8 (21,8-29,7)	37,7 (34,2-41,1)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-6,6 (-10,8 a -2,4)	8,4 (4,0-12,9)	15,1 (9,0-21,2)	>0,001
<b>Otras grasas dif. aceite de oliva (g / día)</b>				
Basal	0,3 (-0,3-0,8)	0,1 (-0-0,2)	N/A	N/A
1 año	-3,0 (-8,9-3,0)	-1,0 (-2,5-4,4)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-0,3 (-0,8-0,3)	-0,1 (-0,2-0)	0,2 (-0,3-0,7)	0,499
2 años	-6,6 (-2,0-6,5)	-2,1 (-5,2-8,6)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-0,3 (-0,8-0,3)	-0,1 (-0,2-0)	0,2 (-0,3-0,7)	0,499
<b>Dulces (g / semana)</b>				
Basal	349,7 (268,3-431,1)	331,7 (263,3-400,1)	N/A	N/A
1 año	223,6 (175,4-271,9)	164,6 (122,3-207,0)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-126,1 (-201,2 a -51,1)	-167,1 (-231,6 a -102,5)	-41,0 (-140,0-58,0)	0,417
2 años	245,6 (176,8-314,3)	140,8 (99,7-181,9)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-104,2 (-190,0 a -18,4)	-190,9 (-265,6 a -116,2)	-86,7 (-200,5-27,1)	0,135

**Tabla 12 (Cont.). Consumo inicial de los grupos de alimentos y los cambios por grupo de tratamiento aleatorizado en las visitas de seguimiento de los participantes a los 12 y 24 meses en el estudio PREDI-DEP.**

Grupo de alimentos	Media Grupo control (IC 95%) (n=60)	Media Grupo intervención (IC 95%) (n=72)	Diferencia entre grupos, media <sup>a</sup> (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Vino tinto (g de alcohol / día)</b>				
Basal	10,2 (4,2-16,2)	15,9 (3,9-27,9)	N/A	N/A
1 año	8,0 (3,7-12,2)	24,9 (11,6-38,2)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-2,2 (-7,5-3,0)	9,0 (-7,7-25,8)	11,2 (-6,3-28,8)	0,209
2 años	13,2 (6,1-20,3)	31,0 (11,6-50,4)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	3,0 (-3,4-9,2)	15,1 (-7,8-38,0)	12,1 (-11,6-35,8)	0,316
<b>Otros vinos distintos del vino tinto (g de alcohol / día)</b>				
Basal	2,5 (0,5-4,5)	2,6 (0,5-4,7)	N/A	N/A
1 año	3,5 (1,3-5,7)	8,8 (-2,0-19,6)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	1,0 (-0,5-2,4)	6,1 (-4,1-16,4)	5,2 (-5,2-15,5)	0,329
2 años	3,4 (1,4-5,3)	9,5 (-2,5-21,6)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	0,9 (-1,0 -2,7)	6,9 (-4,8-18,7)	6,0 (5,8-17,9)	0,319
<b>Cerveza (g de alcohol / día)</b>				
Basal	68,5 (25,2-111,8)	58,8 (20-97,6)	N/A	N/A
1 año	67,2 (20,6-113,8)	43,6 (17,8-69,4)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-1,3 (-49,8-47,1)	-15,2 (-41,1-10,7)	-13,9 (-68,9-41,1)	0,620
2 años	47,8 (24,0-71,6)	38,6 (15,1-62,1)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-20,7 (-58,4-16,9)	-20,2 (-58,3-17,9)	0,5 (-53,0-54,1)	0,984
<b>Otras bebidas alcohólicas (g alcohol / día)</b>				
Basal	0,2 (0,1-0,3)	0,4 (0-0,7)	N/A	N/A
1 año	0,1 (0,1-0,2)	0,5 (0,1-0,9)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-0,1 (-0,2-0)	0,1 (-0,1-0,4)	0,2 (-0,9-0,5)	0,182
2 años	0,2 (-0-0,4)	0,6 (0,1-1,0)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	0,0 (-0,2-0,3)	0,2 (0-0,5)	0,2 (-0,1-0,5)	0,244

<sup>a</sup>Calculado utilizando los modelos lineales mixtos.

<sup>b</sup>P valor de la diferencia entre grupos de intervención.

<sup>c</sup>N/A: no aplicable.

### **2.3. Consumo de energía y nutrientes**

En la Tabla 13 observamos los cambios que se produjeron en el consumo de energía y nutrientes durante la intervención.

Todos los sujetos del ensayo redujeron su consumo de energía durante el seguimiento. Sin embargo, aunque se observó una disminución significativa en la ingesta de ácidos grasos omega-3 y AGMI para el grupo control, no se encontraron cambios significativos en estas grasas entre los participantes asignados al grupo de dieta Mediterránea. La diferencia entre los grupos fue de 0,2 (0-0,4) ( $p=0,017$ ) para la ingesta de ácidos grasos omega-3 y de 9,2 (3,1-15,2) ( $p=0,003$ ) para la ingesta de AGMI después de un año de seguimiento; y 13,5 (7,7-19,3) ( $p<0,001$ ) para la ingesta de AGMI después de dos años de seguimiento.

Añadido a esto, aunque ambos grupos redujeron su ingesta de ácidos grasos trans durante el seguimiento, esta disminución fue mayor entre los participantes del grupo de dieta Mediterránea. Respecto a varios nutrientes y micronutrientes como las proteínas, el magnesio y varias vitaminas del grupo B como la vitamina B6 o el ácido fólico es importante destacar que aunque ambos grupos disminuyen su ingesta a los 2 años, esta disminución es más pronunciada en el grupo control. En esta misma línea, observamos una mayor reducción del consumo de carbohidratos en el grupo de intervención.

### **2.4. Ingesta de hidroxitirosol**

Finalmente, con respecto a la ingesta total de hidroxitirosol, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en las visitas de seguimiento a 1 y 2 años, ni para el hidroxitirosol derivado del aceite de oliva ni el derivado del vino (datos no mostrados).

**Tabla 13. Ingesta inicial de nutrientes y cambios por grupo de tratamiento aleatorizado en las visitas de seguimiento de los participantes a los 12 y 24 meses en el estudio PREDI-DEP.**

Energía y nutrientes	Media Grupo control (IC 95%) (n=60)	Media Grupo intervención (IC 95%) (n=72)	Diferencia entre grupos, media <sup>a</sup> (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Energía (kcal / día)</b>				
Basal	2527,7 (2367,3-2688,1)	2644,7 (2480,0-2809,5)	N/A <sup>c</sup>	N/A
1 año	1983,5 (1853,8-2113,3)	2116,1 (2004,7-2227,5)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-544,1 (-702,6 a -385,7)	-528,6 (-687,5 a -369,7)	15,53 (-208,9-239,9)	0,892
2 años	1871,5 (1761,3-1981,6)	2093,6 (1987,7-2199,6)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-656,21 (-813,7 a -498,7)	-551,1 (-715,9 a -386,3)	105,11 (-122,8-333,0)	0,336
<b>Grasas (g / día)</b>				
Basal	104,3 (97,3-111,3)	105,5 (98,7-112,4)	N/A	N/A
1 año	82,6 (76,4-88,8)	92,43 (85,9-99,0)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-21,7 (-28,3 a -15,1)	-13,1 (-20,2 a -6,0)	8,59 (-1,1-18,3)	0,082
2 años	84,1 (77,5-90,7)	100,8 (95,0-106,6)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-20,2 (-27,8 a -12,6)	-4,7 (-11,8-2,3)	15,5 (5,1-25,9)	0,003
<b>AGMI (g / día)</b>				
Basal	51,9 (48,1-55,7)	50,4 (46,9-53,9)	N/A	N/A
1 año	39,2 (35,7-42,6)	46,9 (42,7-51,1)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-12,7 (-16,7 a -8,7)	-3,5 (-8,1-1,0)	9,2 (3,1-15,2)	0,003
2 años	40,9 (37,3-44,6)	53,0 (49,7-56,2)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-11,0 (-15,1 a -6,8)	2,6 (-1,5-6,6)	13,5 (7,7-19,3)	<0,001
<b>AGPI (g / día)</b>				
Basal	18,1 (16,6-19,7)	20,2 (18,6-21,9)	N/A	N/A
1 año	15,1 (13,6-16,7)	17,9 (16,5-19,2)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-3,0 (-4,8 a -1,2)	-2,4 (-4,1 a -0,7)	0,6 (-1,8-3,1)	0,618
2 años	14,2 (12,8-15,5)	18,4 (17,0-19,8)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-4,0 (-5,8 a -2,2)	-1,82 (-3,6 a -0,1)	2,1 (-0,4-4,7)	0,096
<b>AGS (g / día)</b>				
Basal	28,3 (25,9-30,6)	28,9 (26,5-31,2)	N/A	N/A
1 año	22,9 (21,0-24,8)	22,8 (21,2-24,4)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-5,4 (-7,4 a -3,4)	-6,0 (-8,0 a -4,1)	-0,6 (-3,4-2,2)	0,656
2 años	23,3 (21,2-25,4)	24,1 (22,4-25,8)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-4,9 (-7,5 a -2,4)	-4,8 (-6,9 a -2,6)	0,2 (-3,1-3,5)	0,910

**Tabla 13 (Cont.). Ingesta inicial de nutrientes y cambios por grupo de tratamiento aleatorizado en las visitas de seguimiento de los participantes a los 12 y 24 meses en el estudio PREDI-DEP.**

Energía y nutrientes	Media Grupo control (IC 95%) (n=60)	Media Grupo intervención (IC 95%) (n=72)	Diferencia entre grupos, mediaa (IC 95%)	Valor pb
<b>Grasas trans (g / día)</b>				
Basal	0,7 (0,6-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	N/A	N/A
1 año	0,5 (0,5-0,6)	0,4 (0,4-0,5)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-0,1 (-0,2 a -0,1)	-0,2 (-0,3 a -0,1)	-0,1 (-0,2-0)	0,150
2 años	0,6 (0,5-0,7)	0,4 (0,4-0,5)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-0,1 (-0,2-0)	-0,2 (-0,3 a -0,2)	-0,1 (-0,3-0)	0,058
<b>Omega 3 (mg / día)</b>				
Basal	0,7 (0,6-0,8)	0,9 (0,7-1,0)	N/A	N/A
1 año	0,6 (0,5-0,7)	1,0 (0,8-1,1)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-0,1 (-0,2-0)	0,1 (0-0,3)	0,2 (0-0,4)	0,017
2 años	0,6 (0,5-0,7)	0,9 (0,7-1,0)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-0,2 (-0,3 a -0,1)	0 (-0,1-0,1)	0,2 (0-0,3)	0,064
<b>Proteínas (g / día)</b>				
Basal	99,6 (94,3-104,9)	106,1 (99,9-112,3)	N/A	N/A
1 año	85,0 (79,4-90,5)	96,1 (90,8-101,4)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-14,6 (-20,8 a -8,5)	-10,0 (-16,8 a -3,2)	4,6 (-4,5-13,8)	0,321
2 años	76,4 (71,7-81,1)	88,3 (83,6-93,0)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-23,2 (-29,0 a -17,4)	-17,8 (-24,6 a -11,0)	5,4 (-3,6-14,3)	0,240
<b>Carbohidratos (g / día)</b>				
Basal	290,2 (266,1-314,3)	310,0 (285,8-334,2)	N/A	N/A
1 año	218,1 (199,9-236,2)	215,0 (201,1-228,8)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-72,1 (-96,0 a -48,2)	-95,0 (-118,3 a -71,7)	-22,9 (-56,2-10,5)	0,179
2 años	195,3 (180,1-210,4)	197,0 (183,8-210,1)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-94,9 (-117,1 a -72,8)	-113,0 (-136,6 a -89,4)	-18,1 (-50,5-14,3)	0,273
<b>Fibra (g / día)</b>				
Basal	30,5 (27,4-33,5)	32,4 (29,3-35,4)	N/A	N/A
1 año	24,0 (21,3-26,8)	28,1 (26,0-30,2)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-6,4 (-9,7 a -3,2)	-4,2 (-7,2 a -1,2)	2,2 (-2,2-6,6)	0,332
2 años	19,8 (18,2-21,4)	25,0 (23,3-26,8)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-10,6 (-13,5 a -7,8)	-7,3 (-10,3 a -4,3)	3,3 (-0,8-7,4)	0,118

**Tabla 13 (Cont.). Ingesta inicial de nutrientes y cambios por grupo de tratamiento aleatorizado en las visitas de seguimiento de los participantes a los 12 y 24 meses en el estudio PREDI-DEP.**

Energía y nutrientes	Media Grupo control (IC 95%) (n=60)	Media Grupo intervención (IC 95%) (n=72)	Diferencia entre grupos, media <sup>a</sup> (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Sodio (mg / día)</b>				
Basal	2340,5 (2170,8-2510,1)	2503,5 (2289,0-2718,1)	N/A	N/A
1 año	1776,7 (1634,0-1919,4)	1862,2 (1723,1-2001,3)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-563,8 (-766,0 a -361,5)	-641,4 (-857,1 a -425,6)	-77,6 (-373,3-218,1)	0,607
2 años	1646,9 (1517,5-1776,4)	1634,5 (1500,6-1768,4)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-693,5 (-894,2 a -492,8)	-869,0 (-1084,1 a -653,9)	-175,5 (-469,7-118,7)	0,242
<b>Magnesio (mg / día)</b>				
Basal	452,2 (421,8-482,6)	477,7 (444,0-511,4)	N/A	N/A
1 año	378,1 (346,6-409,6)	436,3 (409,0-463,6)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-74,1 (-107,3 a -41,0)	-41,4 (-76,7 a -6,1)	32,7 (-15,7-81,1)	0,185
2 años	329,3 (307,6-351,1)	406,4 (383,4-429,4)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-122,9 (-153,3 a -92,4)	-71,3 (-106,9 a -35,6)	51,58 (4,7-98,4)	0,031
<b>Selenio (mcg / día)</b>				
Basal	111,4 (104,1-118,7)	123,1 (112,7-133,4)	N/A	N/A
1 año	84,9 (77,8-91,9)	100,7 (93,9-107,4)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-26,5 (-35,5 a -17,5)	-22,4 (-33,5 a -11,3)	4,1 (-10,2-18,4)	0,574
2 años	74,9 (69,9-79,9)	88,0 (82,5-93,5)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-36,5 (-44,6 a -28,3)	-35,1 (-45,6 a -24,6)	1,4 (-11,9-14,6)	0,840
<b>Vitamina B6 (mg / día)</b>				
Basal	2,5 (2,4-2,7)	2,7 (2,5-2,9)	N/A	N/A
1 año	2,2 (2,1-2,4)	2,6 (2,5-2,7)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-0,3 (-0,4 a -0,1)	-0,1 (-0,3-0,1)	0,2 (-0,2-0,4)	0,154
2 años	2,0 (1,8-2,1)	2,4 (2,3-2,6)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-0,5 (-0,7 a -0,4)	-0,3 (-0,4 a -0,1)	0,3 (0-0,5)	0,028

**Tabla 13 (Cont.). Ingesta inicial de nutrientes y cambios por grupo de tratamiento aleatorizado en las visitas de seguimiento de los participantes a los 12 y 24 meses en el estudio PREDI-DEP.**

Energía y nutrientes	Media Grupo control (IC 95%) (n=60)	Media Grupo intervención (IC 95%) (n=72)	Diferencia entre grupos, media <sup>a</sup> (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Vitamina B12 (mcg/ día)</b>				
Basal	8,1 (7,3-8,9)	8,8 (7,9-9,8)	N/A	N/A
1 año	7,9 (7,0-8,8)	8,8 (7,9-9,8)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-0,2 (-0,9-0,5)	1,6 (0,1-3,0)	1,7 (0,1-3,3)	0,037
2 años	7,2 (6,2-8,1)	9,3 (8,4-10,2)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-0,9 (-1,9-0,1)	0,4 (-0,5-1,4)	1,3 (-0,1-2,8)	0,065
<b>Ácido fólico (mcg / día)</b>				
Basal	399,4 (364,7-434,1)	416,2 (381,3-451,1)	N/A	N/A
1 año	332,1 (300,3-363,9)	388,1 (360,2-416,1)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-67,3 (-104,6 a -30,0)	-28,1 (-64,5-8,4)	39,2 (-12,9-91,4)	0,140
2 años	270,7 (250,2-291,3)	344,4 (323,8-364,9)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-128,7 (-162,3 a -95,1)	-71,8 (-106,7 a -36,9)	56,9 (8,4-105,3)	0,021

<sup>a</sup>Calculado utilizando los modelos lineales mixtos.

<sup>b</sup>P valor de la diferencia entre grupos de intervención.

<sup>c</sup>N/A: no aplicable.

AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; AGS: ácidos grasos saturados.

## 2.5. Adherencia a los distintos patrones de dieta

En consonancia con lo esperado, en el grupo de intervención hubo una mejora en la adherencia a la dieta Mediterránea evaluada tanto mediante el MEDAS como con el patrón MDS tanto al año [diferencia entre grupos: 2,50 (1,88-3,12),  $p < 0,001$ ] como a los dos años del seguimiento [diferencia entre grupos: 2,57 (1,93-3,22),  $p < 0,001$ ]. Asimismo, se reprodujo este mismo resultado al evaluar la dieta Mediterránea según el patrón MDS al año [diferencia entre grupos: 0,84 (0,29-1,4),  $p = 0,003$ ] y a los dos años [diferencia entre grupos: 0,68 (0,03-1,34),  $p = 0,039$ ] (Tabla 14).

En el patrón de dieta AHEI también observamos cambios significativos en su adherencia al año de la intervención, con una reducción de la misma para el grupo control, sin cambios en el grupo intervención [diferencia entre grupos: 4,82 (1,52-8,13),  $p = 0,004$ ]. No hallamos diferencias significativas para el PDP.

**Tabla 14. Puntuaciones de adherencia a los distintos patrones de dieta inicial y cambios por grupo de tratamiento en las visitas de seguimiento a los 12 y 24 meses en el estudio PREDI-DEP.**

Patrón de dieta	Media Grupo control (IC 95%) (n=60)	Media Grupo intervención (IC 95%) (n=72)	Diferencia entre grupos <sup>a</sup> , media (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>MEDAS</b>				
Basal	6,96 (6,54-7,39)	7,00 (6,63-7,39)	N/A <sup>c</sup>	N/A
1 año	7,20 (6,82-7,58)	9,74 (9,3-10,18)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	0,23 (-0,19-0,65)	2,74 (2,28-3,19)	2,50 (1,88-3,12)	<0,001
2 años	7,06 (6,66-7,46)	9,68 (9,28-10,07)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	0,10 (-0,38-0,58)	2,67 (2,24-3,1)	2,57 (1,93-3,22)	<0,001
<b>MDS</b>				
Basal	4,45 (4,10-4,79)	4,45 (4,08-4,83)	N/A	N/A
1 año	3,96 (3,59-4,33)	4,81 (4,48-5,14)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-0,48 (-0,86 a -0,11)	0,35 (-0,48 a 0,77)	0,84 (0,29-1,40)	0,003
2 años	4,06 (3,68-4,44)	4,75 (4,35-5,16)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-0,39 (-0,81-0,04)	0,30 (-0,19-0,80)	0,68 (0,03-1,34)	0,039
<b>AHEI</b>				
Basal	56,29 (53,67-58,91)	57,35 (54,71-60)	N/A	N/A
1 año	52,09 (49,91-54,28)	57,98 (55,96-60,01)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-4,19 (-6,37 a -2,01)	0,63 (-1,85-3,12)	4,82 (1,52-8,13)	0,004
2 años*	N/A	N/A	N/A	N/A
Cambio a 2 años*	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>PDP</b>				
Basal	36,00 (35,08-36,92)	35,90 (34,9-36,91)	N/A	N/A
1 año	35,65 (34,60-36,69)	36,19 (35,27-37,11)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-0,35 (-1,61-0,9)	0,29 (-0,89-1,47)	0,64 (-1,08-2,36)	0,465
2 años	35,00 (34,00-36,00)	36,74 (35,67-37,81)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-1,00 (-2,24-0,25)	0,83 (-5,51-2,18)	1,83 (0-3,67)	0,05

AHEI: *Alternative Healthy Eating Index*. MDS: *Mediterranean Diet Score*. MEDAS: *Mediterranean Diet Adherence Screener*. PDP: *Provegetarian Dietary Pattern*.

<sup>a</sup>Calculado utilizando los modelos lineales mixtos.

<sup>b</sup>P valor de la diferencia entre grupos de intervención.

<sup>c</sup>N/A: no aplicable. \*Falta de datos.



### **3. Efectividad de la intervención dietética en los síntomas depresivos residuales**

Para el análisis de la efectividad de la intervención con dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra en la reducción de los síntomas depresivos residuales, se realizó un análisis principal con los datos imputados del total de participantes, siendo 93 participantes del grupo control y de 103 participantes del grupo de intervención.

#### **3.1. Evolución de la clínica depresiva durante la intervención**

Para evaluar la evolución de los síntomas depresivos a lo largo de los dos años de intervención, se utilizaron los datos incluyendo a todos los participantes aleatorizados utilizando el análisis por imputación múltiple y un segundo análisis únicamente con aquellos participantes que finalizaron la intervención.

En el análisis por intención de tratar utilizando métodos de imputaciones múltiples se observó, en el grupo de intervención, una reducción de síntomas depresivos a los 4 meses [-2,15 (-4,00 a -0,29)] y a los 8 meses [-2,42 (-4,17 a -0,67)], sin cambios para el grupo control. Observamos diferencias significativas entre grupos a los 4 meses [diferencia entre grupos= -3,10 (-5,72 a -0,47),  $p=0,021$ ] (ver Tabla 15).

A los 20 meses de la intervención, observamos una tendencia al alza de la clínica depresiva en el grupo control y una mayor reducción de clínica depresiva en el grupo intervención, con diferencias significativas entre grupos [-3,35 (-6,08 a -0,61),  $p=0,017$ ].

Los datos obtenidos del análisis de los participantes que completaron la intervención no difirieron del análisis principal.

Se realizó un análisis de sensibilidad con la exclusión de participantes con valores Beck basales  $>18$  con todos los participantes aleatorizados ( $n=188$ ) y aquellos que completaron toda la intervención ( $n=86$ ). Los resultados no variaron de la estimación principal (Tabla 16).

**Tabla 15. Efecto de la intervención con dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra sobre los cambios en la clínica depresiva en participantes del estudio PREDI-DEP.**

	Media Grupo control (IC 95%)		Media Grupo intervención (IC 95%)		Control vs, Intervención			
					Diferencia entre grupos			
Puntuación Beck	Intención de tratar <sup>a</sup> (IM) (n=90)	Datos completos <sup>b</sup> (n=36)	Intención de tratar <sup>a</sup> (IM) (n=98)	Datos completos <sup>b</sup> (n=50)	Intención de tratar <sup>a</sup> (IM)	Valor p <sup>c</sup>	Datos completos <sup>b</sup>	Valor p <sup>c</sup>
Cambio a 4 meses	0,94 (-0,97-2,86)	1,11 (-0,86-3,08)	-2,15 (-4,00 a -0,29)	-2,17 (-3,72 a -0,62)	-3,10 (-5,72 a -0,47)	0,021	-3,28 (-5,79 a -0,77)	0,010
Cambio a 8 meses	-0,30 (-2,13-1,53)	-0,21 (-1,68-1,27)	-2,42 (-4,17 a -0,67)	-2,50 (-3,96 a -1,04)	-2,12 (-4,67-0,42)	0,102	-2,29 (-4,37 a -0,22)	0,030
Cambio a 16 meses	0,31 (-1,71-2,34)	0,55 (-1,13-2,23)	-0,21 (-2,12-1,70)	-0,07 (-2,19-2,06)	-0,52 (-3,44-2,39)	0,723	-0,61 (-3,33-2,10)	0,657
Cambio a 20 meses	1,83 (-0,13-3,80)	1,74 (-0,19-3,68)	-1,51 (-3,37-0,35)	-1,18 (-2,81-0,46)	-3,35 (-6,08 a -0,61)	0,017	-2,92 (-5,45 a -0,39)	0,024
Cambio a 24 meses	-0,66 (-2,59-1,26)	-0,17 (-1,71-1,38)	-1,78 (-3,63-0,70)	-1,17 (-2,95-0,61)	-1,12 (-3,73-1,50)	0,403	-1,00 (-3,36-1,36)	0,405

IC: Intervalo de Confianza. IM: Imputación Múltiple.

<sup>a</sup>Calculado utilizando los modelos lineales mixtos con datos imputados.

<sup>b</sup>Calculado utilizando los modelos lineales mixtos.

<sup>c</sup>P valor de la diferencia entre grupos de intervención.

**Tabla 16. Análisis de sensibilidad del efecto de la intervención con dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra sobre los cambios en la clínica depresiva en participantes del estudio PREDI-DEP excluyendo a participantes con Beck inicial >18.**

Puntuación Beck	Media Grupo control (IC 95%)		Media Grupo intervención (IC 95%)		Control vs, Intervención			
	Intención de tratar <sup>a</sup> (IM) (n=90)	Datos completos <sup>b</sup> (n=36)	Intención de tratar <sup>a</sup> (IM) (n=98)	Datos completos <sup>b</sup> (n=50)	Diferencia entre grupos			
					Intención de tratar <sup>a</sup> (IM)	Valor p <sup>c</sup>	Datos completos <sup>b</sup>	Valor p <sup>c</sup>
Cambio a 4 meses	1,24 (-0,64-3,13)	1,47 (-0,52-3,46)	-1,60 (-3,30-0,10)	-1,81 (-3,22 a -0,40)	-2,84 (-5,40 a -0,29)	0,029	-3,28 (-5,72 a -0,84)	0,008
Cambio a 8 meses	-0,04 (-1,84-1,76)	0,07 (-1,40-1,54)	-1,87 (-3,59 a -0,16)	-1,99 (-3,39 a -0,58)	-1,84 (-4,27-0,60)	0,140	-2,06 (-4,09 a -0,02)	0,048
Cambio a 16 meses	0,61 (-1,50-2,72)	0,89 (-0,77-2,56)	-0,28 (-2,08-1,52)	-0,10 (-2,13-1,94)	-0,90 (-3,70-1,91)	0,529	-0,99 (-3,62-1,64)	0,460
Cambio a 20 meses	2,45 (0,46-4,44)	2,28 (0,35-4,20)	-0,88 (-2,68-0,91)	-0,62 (-2,19-0,94)	-3,34 (-6,04 a -0,63)	0,016	-2,90 (-5,38 a -0,42)	0,022
Cambio a 24 meses	0,02 (-1,89-1,93)	0,40 (-1,07-1,87)	-0,98 (-2,70-0,75)	-0,49 (-2,20-1,21)	-0,99 (-3,60-1,61)	0,453	-0,89 (-3,14-1,35)	0,436

IC: Intervalo de Confianza. IM: Imputación Múltiple.

<sup>a</sup>Calculado utilizando los modelos lineales mixtos con datos imputados.

<sup>b</sup>Calculado utilizando los modelos lineales mixtos.

<sup>c</sup>P valor de la diferencia entre grupos de intervención.

### 3.2. Síntomas depresivos por períodos según grupos de intervención

Se analizaron los cambios en los participantes en cada uno de los períodos de observación con los datos completos para cada uno de los períodos (Tabla 17).

De forma congruente al análisis anterior, observamos una reducción de síntomas depresivos en el grupo de intervención a los 4 meses [-2,14 (-3,71 a -0,58)], [diferencia entre grupos= -3,05 (-5,59 a -0,51),  $p= 0,018$ ]; y a los 8 meses [-2,62 (-4,11 a -1,13)], [diferencia entre grupos= -2,24 (-4,33 a -0,14),  $p= 0,036$ ]; sin cambios para el grupo control.

Asimismo, se consolidan las diferencias observadas a los 20 meses, con una reducción de síntomas depresivos para en grupo intervención [-1,91 (-3,52 a -0,30)], [diferencia entre grupos= -3,57 (-6,12 a -1,01),  $p= 0,006$ ]. Añadido a esto, hallamos una reducción a los 24 meses [-1,86 (-3,65 a -0,09)] para el grupo de intervención, sin diferencias significativas entre grupos.

**Tabla 17. Efecto de la intervención con dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra sobre los cambios en la clínica depresiva en los pacientes que completaron el seguimiento por períodos.**

Puntuación Beck	n	Grupo control (IC 95%)	Grupo intervención (IC 95%)	Diferencia entre grupos (IC 95%)	Valor p <sup>a</sup>
Cambio a 4 meses	161	0,91 (-1,09-2,90)	-2,14 (-3,71 a -0,58)	-3,05 (-5,59 a -0,51)	0,018
Cambio a 8 meses	169	-0,38 (-1,85-1,09)	-2,62 (-4,11 a -1,13)	-2,24 (-4,33 a -0,14)	0,036
Cambio a 16 meses	147	0,25 (-1,47-1,97)	-0,55 (-2,69-1,60)	-0,80 (-3,55-1,95)	0,570
Cambio a 20 meses	132	1,66 (-0,32-3,64)	-1,91 (-3,52 a 0,30)	-3,57 (-6,12 a -1,01)	0,006
Cambio a 24 meses	132	-0,39 (-1,89-1,12)	-1,86 (-3,65 a -0,09)	-1,48 (-3,81-0,86)	0,215

IC: Intervalo de Confianza.

Calculado utilizando los modelos lineales mixtos.

<sup>a</sup>P valor de la diferencia entre grupos de intervención.

#### 4. Efectividad de la intervención dietética en la calidad de vida física y mental

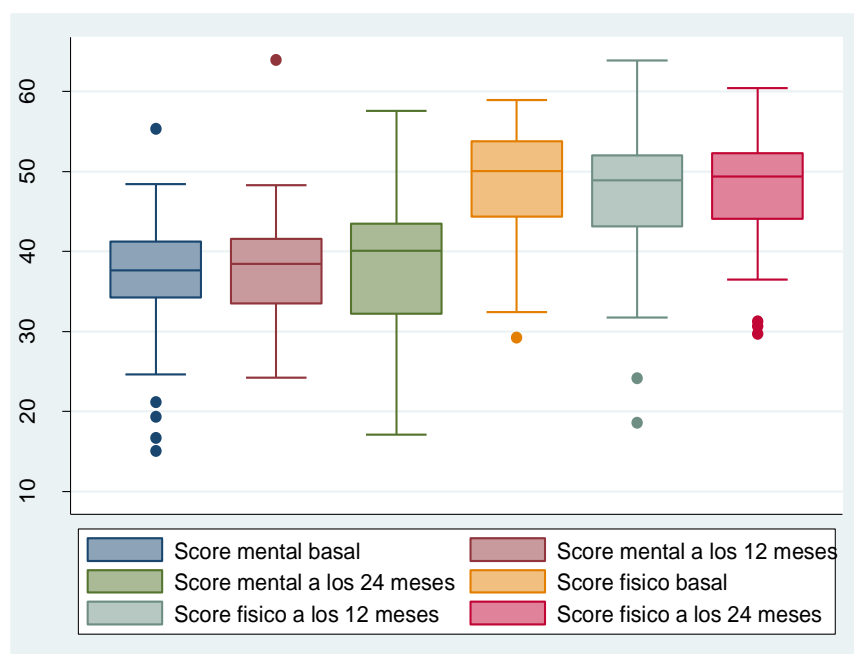
##### 4.1. Evolución de las dimensiones de calidad de vida relacionada con la salud durante la intervención

La medición de las medias de la DMG y la DFG de la calidad de vida relacionada con la salud se realizaron básicamente, a los 12 meses y a los 24 meses. Se analizaron los datos imputados del total de participantes, siendo 93 participantes del grupo control y de 103 participantes del grupo de intervención.

En las figuras 8 y 9, pueden observarse las medias de la DMG y la DFG, a los 12 meses y a los 24 meses en el grupo control y el grupo intervención respectivamente en aquellos participantes con datos completos a lo largo de todo el estudio.

Los resultados de la medición de la calidad de vida relacionada con la salud al inicio de la intervención fueron similar para ambos grupos, tanto en la dimensión mental global como en la física. A lo largo de la evolución se observa un incremento de las medias de la DMG para ambos grupos.

Figura 8. Resultados de DMG y DFG basal, a los 12 y a los 24 meses en grupo control (n=65).

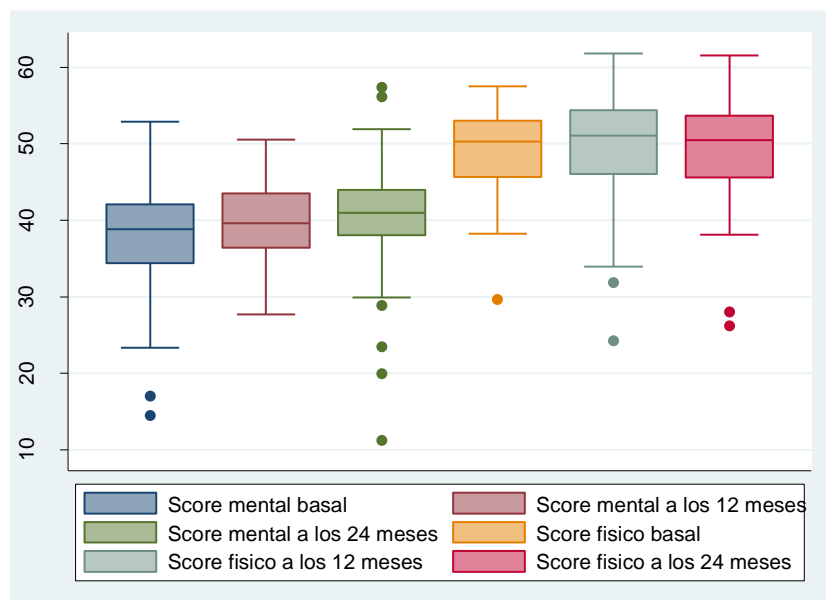


CVRS (SF-36 ) grupo control	Mediana (Percentil 25-Percentil 75)
DMG basal	37,64 (34,24-41,21)
DMG a los 12 m	38,46 (33,52-41,56)
DGM a los 24 m	40,09 (32,20-43,50)
DFG basal	50,07 (44,34-53,76)
DFG a los 12 m	48,93 (43,13-51,99)
DFG a los 24 m	49,37 (44,06-52,30)

CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud; DMG: Dimensión Mental Global; DFG: Dimensión Física Global.

Se observó un cambio medio a los 24 meses de la intervención de 1,22 en la DMG y un empeoramiento de 0,35 en la DFG para el grupo control. Para el grupo intervención, se observó un cambio medio de 1,09 en la DMG y de 0,10 en la DFG (Figuras 8 y 9).

**Figura 9. Resultados de DMG y DFG basal, a los 12 y a los 24 meses en grupo intervención (n=69).**



CVRS (SF-36 ) grupo intervención	Mediana (Percentil 25-Percentil 75)
DMG basal	38,82 (34,40-42,09)
DMG a los 12 m	39,59 (36,44-43,54)
DGM a los 24 m	41,00 (38,06-43,96)
DFG basal	50,31 (45,66-53,01)
DFG a los 12 m	51,10 (46,07-54,37)
DFG a los 24 m	50,50 (45,57-53,69)

CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud; DMG: Dimensión Mental Global; DFG: Dimensión Física Global.

#### 4.2. Calidad de vida relacionada con la salud según grupos de intervención

Se realizó un análisis con la totalidad de la muestra (n=196) utilizando modelos de imputación múltiple y un análisis utilizando datos solo de los participantes con totalidad de datos de calidad de vida tras dos años de intervención (n=134).

En la tabla 18, observamos el efecto de la intervención dietética en las distintas dimensiones de calidad de vida relacionada con la salud.

Tras un año de intervención, se encontraron mejoras significativas para las dimensiones de Vitalidad [5,41 (0,51-10,31)], DGM [2,48 (0,54-4,41)], Salud General [5,05 (0,63-9,47)] y Rol Físico [14,00 (2,88-25,11)] en el grupo intervención, sin cambios en el grupo control. Sin embargo, las diferencias entre grupos no alcanzaron la significación estadística.

Tras dos años de intervención, se observó un incremento significativo en el grupo asignado a la intervención con dieta Mediterránea en las cifras de Salud Mental [7,22 (2,22-12,22)], Vitalidad [9,51 (4,00-15,03)], DMG [2,83 (0,55-5,11)] y Salud General [10,70 (5,58-15,81)], sin cambios en el grupo control. En esta misma línea, en la comparación entre grupos, se observaron diferencias significativas entre grupos para la Vitalidad [diferencia entre grupos= 9,09 (1,42-16,75),  $p= 0,020$ ].

Las puntuaciones de dolor físico se redujeron en ambos grupos al año, aunque este descenso solo se mantuvo para el grupo control tras dos años de intervención [-11,67 (-18,72 a -4,61)]. Aun así, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

De forma equiparable a lo observado para el análisis de imputación múltiple, en el análisis incluyendo solo participantes con datos completos, observamos que, después de un año de intervención, el grupo de intervención mostró una mejora significativa en las mismas dimensiones de Vitalidad [5,37 (0,47-10,27)], DMG [2,36 (0,55-4,17)], Salud General [5,88 (1,92-9,83)] y Rol Físico [14,01 (2,87-25,16)], sin cambios en el grupo control.

Tras dos años de intervención, se observaron los mismos cambios mencionados para el grupo asignado a la intervención con dieta Mediterránea, con un incremento significativo en las cifras de Salud Mental [7,60 (2,85-12,36)], Vitalidad [8,78 (3,49-14,06)], DMG [2,84 (0,73-4,94)] y Salud General [10,92 (5,83-16,00)], sin cambios en el grupo control. Asimismo, en la comparación entre grupos, se observaron diferencias significativas entre grupos no sólo para la Vitalidad [diferencia entre grupos=9,00 (1,75-16,25),  $p=0,015$ ], sino también para la Salud Mental [diferencia entre grupos= 7,37 (0,82-13,92),  $p=0,027$ ].

Por último, se mantuvieron las reducciones en las puntuaciones de dolor físico en ambos grupos al año de intervención; este descenso continuó sólo para el grupo control tras dos años de intervención [-11,40 (-18,22 a -4,57)].

Tabla 18. Cambios en calidad de vida relacionada con la salud en las visitas de seguimiento a 12 y 24 meses según el grupo de intervención.

	Media Grupo control (IC 95%)		Media Grupo intervención (IC 95%)		Control vs. Intervención			
					Diferencia entre grupos			
CVRS (SF-36)	Intención de tratar <sup>a</sup> (IM) (n=93)	Datos completos <sup>b</sup> (n=65)	Intención de tratar <sup>a</sup> (IM) (n=103)	Datos completos <sup>b</sup> (n=69)	Intención de tratar (IM)	Valor p <sup>c</sup>	Datos completos	Valor p <sup>c</sup>
<b>MENTALES</b>								
<b>Salud Mental</b>								
Cambio a 12m	-2,4 (-7,1-2,27)	-2,30 (-6,30-1,70)	2,73 (-1,63-7,09)	2,87 (-1,55-7,28)	5,16 (-1,26-11,59)	0,115	5,17 (-0,79-11,12)	0,089
Cambio a 24m	0,43 (-4,38-5,23)	0,23 (-4,28-4,74)	7,22 (2,22-12,22)	7,60 (2,85-12,36)	6,79 (-0,14-13,73)	0,055	7,37 (0,82-13,92)	0,027
<b>Vitalidad</b>								
Cambio a 12m	-0,53 (-5,81-4,75)	-0,56 (-5,54-4,42)	5,41 (0,51-10,31)	5,37 (0,47-10,27)	5,94 (-1,27-13,16)	0,106	5,93 (-1,06-12,92)	0,096
Cambio a 24m	0,43 (-4,90-5,76)	-0,22 (-5,18-4,74)	9,51 (4,00-15,03)	8,78 (3,49-14,06)	9,09 (1,42-16,75)	0,020	9,00 (1,75-16,25)	0,015
<b>Funcionamiento social</b>								
Cambio a 12m	2,09 (-5,69-9,88)	2,12 (-5,59-9,83)	1,62 (-5,64-8,88)	1,35 (-5,16-7,86)	-0,47 (-11,13-10,18)	0,930	-0,77 (-10,87-9,32)	0,881
Cambio a 24m	1,35 (-6,54-9,25)	1,28 (-7,08-9,64)	3,95 (-4,15-12,06)	4,47 (-2,49-11,42)	2,60 (-8,75-13,96)	0,653	3,19 (-7,69-14,06)	0,566



Tabla 18 (Cont.). Cambios en calidad de vida relacionada con la salud en las visitas de seguimiento a 12 y 24 meses según el grupo de intervención.

	Media Grupo control (IC 95%)		Media Grupo intervención (IC 95%)		Control vs. Intervención			
					Diferencia entre grupos			
CVRS (SF-36)	Intención de tratar <sup>a</sup> (IM) (n=93)	Datos completos <sup>b</sup> (n=65)	Intención de tratar <sup>a</sup> (IM) (n=103)	Datos completos <sup>b</sup> (n=69)	Intención de tratar (IM)	Valor p <sup>c</sup>	Datos completos	Valor p <sup>c</sup>
<b>Rol emocional</b>								
Cambio a 12m	4,65 (-6,42-15,72) <sup>d</sup>	4,48 (-6,08-15,04)	7,13 (-3,25-17,52) <sup>d</sup>	6,38 (-3,53-16,28)	2,48 (-12,61-17,57)	0,747	1,89 (-12,58-16,37)	0,798
Cambio a 24m	7,58 (-3,50 -18,66) <sup>d</sup>	7,44 (-4,53-19,40)	-3,38 (-14,93- 8,16) <sup>d</sup>	-3,39 (-13,87-7,09)	-10,96 (-26,86-4,93)	0,176	-10,83 (-26,73-5,07)	0,182
<b>DMG</b>								
Cambio a 12m	0,54 (-1,52-2,60)	0,55 (-1,35-2,45)	2,48 (0,54-4,41)	2,36 (0,55-4,17)	1,94 (-0,98-4,77)	0,180	1,81 (-0,81-4,43)	0,176
Cambio a 24m	1,66 (-0,51-3,82)	1,57 (-0,66-3,81)	2,83 (0,55-5,11)	2,84 (0,73-4,94)	1,17 (-1,96-4,30)	0,462	1,26 (-1,81-4,33)	0,421
<b>FÍSICAS</b>								
<b>Salud general</b>								
Cambio a 12m	0,67 (-4,08-5,41)	0,88 (-3,19-4,96)	5,05 (0,63-9,47)	5,88 (1,92-9,83)	4,39 (-2,11-10,88)	0,185	4,99 (-0,69-10,68)	0,085
Cambio a 24m	4,50 (-0,41-9,41)	4,76 (-0,29-9,82)	10,70 (5,58-15,81)	10,92 (5,83-16,00)	6,20 (-0,89-13,28)	0,086	6,15 (-1,02-13,32)	0,093

Tabla 18 (Cont.). Cambios en calidad de vida relacionada con la salud en las visitas de seguimiento a 12 y 24 meses según el grupo de intervención.

	Media Grupo control (IC 95%)		Media Grupo intervención (IC 95%)		Control vs. Intervención			
					Diferencia entre grupos			
CVRS (SF-36)	Intención de tratar <sup>a</sup> (IM) (n=93)	Datos completos <sup>b</sup> (n=65)	Intención de tratar <sup>a</sup> (IM) (n=103)	Datos completos <sup>b</sup> (n=69)	Intención de tratar (IM)	Valor p <sup>c</sup>	Datos completos	Valor p <sup>c</sup>
<b>Dolor físico</b>								
Cambio a 12m	-7,90 (-14,84 a -0,96)	-7,51 (-13,28 a -1,73)	-9,20 (-15,64 a -2,77)	-9,11 (-15,67 a -2,54)	-1,31 (-10,78-8,17)	0,787	-1,60 (-10,34-7,14)	0,720
Cambio a 24m	-11,67 (-18,72 a -4,61)	-11,40 (-18,22 a -4,57)	-3,77 (-11,15-3,62)	-3,72 (-10,47-3,03)	7,90 (-2,36-18,16)	0,131	7,68 (-1,92-17,28)	0,117
<b>Funcionamiento físico</b>								
Cambio a 12m	-2,33 (-5,55-0,88)	-2,48 (-5,39-0,43)	-2,05 (-5,02-0,93)	-1,88 (-5,22-1,36)	0,29 (-4,11-4,68)	0,898	0,61 (-3,75-4,96)	0,785
Cambio a 24m	-3,83 (-7,03 a -0,63)	-3,97 (-7,05 a -0,90)	-3,50 (-6,77 a -0,23)	-3,03 (-5,84 a -0,22)	0,33 (-4,26-4,92)	0,888	0,94 (-3,22-5,10)	0,657
<b>Rol físico</b>								
Cambio a 12m	7,30 (-4,65-19,24)	6,89 (-3,11-16,89)	14,00 (2,88-25,11)	14,01 (2,87-25,16)	6,70 (-9,65-23,05)	0,422	7,13 (-7,85-22,10)	0,351
Cambio a 24m	14,79 (2,77-26,82)	13,54 (1,52-25,55)	5,07 (-7,32-17,47)	4,60 (-6,42-15,62)	-9,72 (-26,87-7,43)	0,266	-8,94 (-25,25-7,37)	0,283

Tabla 18 (Cont.). Cambios en calidad de vida relacionada con la salud en las visitas de seguimiento a 12 y 24 meses según el grupo de intervención.

	Media Grupo control (IC 95%)		Media Grupo intervención (IC 95%)		Control vs. Intervención			
					Diferencia entre grupos			
CVRS (SF-36)	Intención de tratar <sup>a</sup> (IM) (n=93)	Datos completos <sup>b</sup> (n=65)	Intención de tratar <sup>a</sup> (IM) (n=103)	Datos completos <sup>b</sup> (n=69)	Intención de tratar (IM)	Valor p <sup>c</sup>	Datos completos	Valor p <sup>c</sup>
<b>DFG</b>								
Cambio a 12m	-0,54 (-2,26-1,18)	-0,49 (-1,99-1,01)	-0,18 (-1,78-1,43)	-0,03 (-1,60-1,53)	0,36 (-2,00-2,73)	0,115	0,46 (-1,71-2,63)	0,681
Cambio a 24m	-0,47 (-2,22-1,27)	-0,56 (-2,33-1,20)	0,54 (-1,24-2,31)	0,47 (-1,19-2,14)	1,01 (-1,49-3,50)	0,055	1,04 (-1,39-3,47)	0,402

IC: Intervalo de Confianza. CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud. DFG: Dimensión Física Global. DMG: Dimensión Mental Global.

<sup>a</sup>Calculado utilizando los modelos lineales mixtos con datos imputados.

<sup>b</sup>Calculado utilizando los modelos lineales mixtos.

<sup>c</sup>P valor de la diferencia entre grupos de intervención.

<sup>d</sup>Rol emocional: convergencia no hallada con el modelo. Calculado con el modelo de imputación múltiple ajustado por sexo, edad, tabaquismo, índice de masa corporal, ingesta energética total, actividad física, síntomas depresivos (puntuación Beck basal), grupo de intervención y valor basal de rol emocional.

## 5. Sintomatología depresiva y calidad de vida física y mental según adherencia a los patrones cardiosaludables

Se evaluó la relación de la adherencia a los patrones cardiosaludables: dieta Mediterránea según el MEDAS y el MDS, el AHEI y el PDP, y su efecto en la sintomatología depresiva residual y la calidad de vida a corto y medio plazo en pacientes recuperados de depresión.

### 5.1. Síntomas depresivos

#### 5.1.1. Síntomas depresivos a corto-medio plazo según adherencia inicial a los distintos patrones de dieta

Se analizaron los cambios en la clínica depresiva a los 4 y 8 meses según la adherencia inicial a los distintos patrones de dieta para el total de participantes con datos completos para dicho periodo y que asimismo hubiesen completado los cuestionarios de adherencia para cada uno de los patrones de dieta.

##### 5.1.1.1. *Mediterranean Diet Adherence Screener*

Se analizaron de forma observacional los cambios en la clínica depresiva a los 4 y 8 meses según la adherencia inicial a dieta Mediterránea según MEDAS para el total de participantes con datos completos para dicho periodo (n=151) (Tabla 19).

Se puede observar un descenso de la clínica depresiva a los 8 meses [-2,06 (-4,05 a -0,08)] para el grupo de intervención, aunque no se hallaron diferencias significativas entre grupos.

**Tabla 19. Efecto de la intervención con dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra sobre los cambios en la clínica depresiva a los 4 y 8 meses según adherencia inicial a MEDAS.**

Puntuación Beck	Baja adherencia MEDAS (IC 95%) (n=118)	Alta adherencia MEDAS (IC 95%) (n=33)	Diferencia entre grupos (IC 95%)	Valor p <sup>a</sup>
Cambio a 4 meses	-0,81 (-2,25-0,62)	-0,86 (-3,42-1,70)	-0,04 (-2,98-2,89)	0,976
Cambio a 8 meses	-1,25 (-2,49-0,001)	-2,06 (-4,05 a -0,08)	-0,82 (-3,16-1,52)	0,493

IC: Intervalo de Confianza. MEDAS: *Mediterranean Diet Adherence Screener*.

Calculado utilizando los modelos lineales mixtos.

<sup>a</sup>P valor de la diferencia entre grupos de intervención.

Ajustados por factores de confusión: grupo de intervención, sexo, edad, situación laboral, hábito tabáquico, índice de masa corporal, estado civil.

### 5.1.1.2. *Mediterranean Diet Score*

Se evaluó la adherencia a la dieta Mediterránea según el MDS, habiendo un total de 152 participantes con datos completos para dicho cuestionario.

Se observaron los cambios en la clínica depresiva a los 4 y 8 meses, presentando un descenso de la clínica depresiva a los 8 meses [-2,02 (-3,49 a -0,55)] para el grupo de baja adherencia inicial al patrón de dieta MDS, aunque no se hallaron diferencias significativas entre grupos (Tabla 20).

**Tabla 20. Cambios en la clínica depresiva a los 4 y 8 meses durante la intervención con dieta Mediterránea según adherencia inicial a MDS.**

Puntuación Beck	Baja adherencia MDS (IC 95%) (n=74)	Alta adherencia MDS (IC 95%) (n=78)	Diferencia entre grupos (IC 95%)	Valor p <sup>a</sup>
Cambio a 4 meses	-0,86 (-2,60-0,88)	-0,71 (-2,53-1,11)	0,15 (-2,38-2,68)	0,909
Cambio a 8 meses	-2,02 (-3,49 a -0,55)	-0,90 (-2,42-0,61)	1,12 (-1,00-3,23)	0,300

IC: Intervalo de Confianza. MDS: *Mediterranean Diet Score*.

Calculado utilizando los modelos lineales mixtos.

<sup>a</sup>P valor de la diferencia entre grupos de alta/baja adherencia a patrón MDS.

Ajustados por factores de confusión: grupo de intervención, sexo, edad, situación laboral, hábito tabáquico, índice de masa corporal, estado civil.

### 5.1.1.3. *Alternative Healthy Eating Index*

La adherencia al patrón de dieta AHEI se evaluó en aquellos participantes con datos completos para el mismo (n= 152).

En la tabla 21, se observan los cambios en la clínica depresiva a los 4 y 8 meses según la adherencia inicial a AHEI. Observamos un descenso de la clínica depresiva a los 8 meses [-2,26 (-3,67 a -0,84)] para el grupo de baja adherencia al patrón de dieta AHEI, aunque no se hallaron diferencias significativas entre grupos.

**Tabla 21. Cambios en la clínica depresiva a los 4 y 8 meses durante la intervención con dieta Mediterránea según adherencia inicial según adherencia inicial a AHEI.**

Puntuación Beck	Baja adherencia AHEI (IC 95%) (n=74)	Alta adherencia AHEI (IC 95%) (n=78)	Diferencia entre grupos (IC 95%)	Valor p <sup>a</sup>
Cambio a 4 meses	-0,68 (-2,70-1,33)	-0,81 (-2,35-0,74)	-0,12 (-2,67-2,42)	0,925
Cambio a 8 meses	-2,26 (-3,67 a -0,84)	-0,59 (-2,15-0,97)	1,66 (-0,44-3,77)	0,121

AHEI: *Alternative Healthy Eating Index*. IC: Intervalo de Confianza.

Calculado utilizando los modelos lineales mixtos.

<sup>a</sup>P valor de la diferencia entre grupos de alta/baja adherencia a patrón AHEI.

Ajustados por factores de confusión: grupo de intervención, sexo, edad, situación laboral, hábito tabáquico, índice de masa corporal, estado civil.

#### 5.1.1.4. *Provegetarian Dietary Pattern*

Los cambios en la clínica depresiva a los 4 y 8 meses según la adherencia inicial a PDP se observan en la tabla 22. El número de participantes con datos completos para este periodo fue de 152. En este análisis observamos un descenso de la clínica depresiva a los 8 meses [-2,24 (-3,74 a -0,74)] para el grupo de baja adherencia al patrón de dieta PDP, aunque no se hallaron diferencias significativas entre grupos.

**Tabla 22. Cambios en la clínica depresiva a los 4 y 8 meses durante la intervención con dieta Mediterránea según adherencia inicial según adherencia inicial a PDP.**

Puntuación Beck	Baja adherencia PDP (IC 95%) (n=59)	Alta adherencia PDP (IC 95%) (n=93)	Diferencia entre grupos (IC 95%)	Valor p <sup>a</sup>
Cambio a 4 meses	-0,15 (-2,38-2,07)	-1,17 (-2,67-0,33)	-1,02 (-3,70-1,66)	0,456
Cambio a 8 meses	-2,24 (-3,74 a -0,74)	-0,94 (-2,36-0,49)	1,30 (-0,76-3,36)	0,216

IC: Intervalo de Confianza. PDP: *Provegetarian Dietary Pattern*

Calculado utilizando los modelos lineales mixtos.

<sup>a</sup>P valor de la diferencia entre grupos de alta/baja adherencia a patrón PDP.

Ajustados por factores de confusión: grupo de intervención, sexo, edad, situación laboral, hábito tabáquico, índice de masa corporal, estado civil.

### 5.1.2. Cambios en los síntomas depresivos a largo plazo según cambio anual en la adherencia a los distintos patrones de dieta

Se analizaron los cambios en la clínica depresiva a largo plazo (16, 20 y 24 meses) según las modificaciones en la adherencia a los distintos patrones de dieta al año del inicio de la intervención. Para este análisis observacional se utilizaron el total de participantes que hubieran completado los cuestionarios de adherencia para cada patrón de dieta. Se categorizaron los grupos como adherencia baja mantenida, aumento en la adherencia (de baja a alta), disminución en la adherencia (de alta a baja) y adherencia alta mantenida para cada uno de los patrones.

#### 5.1.2.1. *Mediterranean Diet Adherence Screener*

Se analizaron en un análisis observacional los cambios medios en los síntomas depresivos según el cambio anual en la adherencia a la dieta Mediterránea según el cuestionario MEDAS para el total de participantes con datos completos a los 16, 20 y 24 meses (n=95), que se muestran en la tabla 23.

Se puede observar una reducción de la clínica a los 24 meses de intervención para el grupo que mantuvo una alta adherencia a dieta Mediterránea según MEDAS durante el primer año de intervención [-4,67 (-7,18 a -2,17)], sin diferencias significativas entre grupos.

**Tabla 23. Cambio medio e intervalo de confianza al 95% para puntuación de Beck a los dos años de la intervención según cambios anuales en la adherencia a la dieta Mediterránea según MEDAS en el estudio PREDI-DEP.**

Puntuación Beck	Adherencia MEDAS baja mantenida (IC 95%) (n=41)	Aumento adherencia a MEDAS (IC 95%) (n=33)	Disminución en adherencia a MEDAS (IC 95%) (n=5)	Adherencia MEDAS alta mantenida (IC 95%) (n=16)	Diferencia entre grupos (IC 95%)	Valor p <sup>a</sup>
Cambio a 16 meses	1,11 (-1,04-3,27)	-1,10 (-3,98-1,77)	-2,23 (-4,06 a -0,40)	0,44 (-3,17-4,04)	4,50 (-3,45-12,46)	0,267
Cambio a 20 meses	0,62 (-1,20-2,74)	0,11 (-2,26-2,47)	-1,26 (-3,38-0,85)	-1,02 (-4,07-2,03)	1,36 (-7,52-10,25)	0,764
Cambio a 24 meses	-0,22 (-1,81-1,36)	-0,21 (-2,81-2,39)	-0,66 (-2,81-1,49)	-4,67 (-7,18 a -2,17)	-1,73 (-10,42-6,96)	0,697

DM: Dieta Mediterránea; IC: Intervalo de confianza.

<sup>a</sup>P valor de la diferencia entre grupos según adherencia a dieta Mediterránea.

Resultados ajustados por edad, sexo, tabaquismo.

### 5.1.2.2. *Mediterranean Diet Score*

Para la evaluación del cambio en la clínica depresiva a largo plazo según la adherencia al patrón MDS al año de la intervención se obtuvo un tamaño de muestra de 102 participantes.

Se pueden encontrar los cambios medios a los 16, 20 y 24 meses en los síntomas depresivos según cambios en la adherencia a la dieta Mediterránea según MDS al año en la tabla 24. Se observó una reducción de la clínica a los 16 meses para el grupo de adherencia baja mantenida al año [-2,71 (-4,45 a -0,98)], sin diferencias significativas entre grupos.

**Tabla 24. Cambio medio e intervalo de confianza al 95% para puntuación de Beck a los dos años de la intervención según cambios anuales en la adherencia a la dieta Mediterránea según MDS en el estudio PREDI-DEP.**

Puntuación Beck	Adherencia MDS baja mantenida (IC 95%) (n=30)	Aumento adherencia a MDS (IC 95%) (n=22)	Disminución adherencia a MDS (IC 95%) (n=13)	Adherencia MDS alta mantenida (IC 95%) (n=37)	Diferencia entre grupos (IC 95%)	Valor p <sup>a</sup>
Cambio a 16 meses	-2,71 (-4,45 a -0,98)	2,10 (-1,63-5,82)	0,08 (-2,60-2,76)	0,55 (-2,06-3,15)	3,72 (-5,68-13,11)	0,438
Cambio a 20 meses	-0,50 (-3,24-2,23)	0,92 (-2,61-4,46)	-0,08 (-2,22-2,06)	-0,20 (-2,06-1,65)	2,09 (-6,75-10,92)	0,643
Cambio a 24 meses	-1,46 (-3,19-0,27)	-1,41 (-5,02-2,20)	0,83 (-2,31-3,97)	-0,58 (-2,37-1,21)	4,09 (-4,74-12,93)	0,364

MDS: *Mediterranean Diet Score*; IC: Intervalo de confianza.

<sup>a</sup>P valor de la diferencia entre grupos según adherencia a patrón MDS.

Resultados ajustados por edad, sexo y hábito tabáquico.

### 5.1.2.3. *Alternative Healthy Eating Index*

Se obtuvo un tamaño muestral de 103 participantes que presentaran seguimiento mantenido y datos completos para la evaluación de la adherencia al AHEI.

Se encontró una reducción de la clínica a los 20 meses [-3,29 (-5,93 a -0,65)] y a los 24 meses [-3,81 (-7,44 a -0,17)] para el grupo que aumentó su adherencia, con diferencias significativas entre grupo a los 20 meses [diferencia entre grupos= 8,22 (0,18-16,27), p= 0,045] (Tabla 25).



**Tabla 25. Cambio medio e intervalo de confianza al 95% para puntuación de Beck a los dos años de la intervención según cambios anuales en la adherencia a AHEI en el estudio PREDI-DEP.**

Puntuación Beck	Adherencia AHEI baja mantenida (IC 95%) (n=35)	Aumento en adherencia AHEI (IC 95%) (n=15)	Disminución en adherencia AHEI (IC 95%) (n=12)	Adherencia AHEI alta mantenida (IC 95%) (n=41)	Diferencia entre grupos (IC 95%)	Valor p <sup>a</sup>
Cambio a 16 meses	0,11 (-2,12-2,34)	-1,55 (-5,24-2,13)	0,36 (-3,52-4,23)	0,70 (-1,68-3,08)	5,19 (-4,21-14,58)	0,279
Cambio a 20 meses	0,80 (-1,63-3,22)	-3,29 (-5,93 a -0,65)	-0,82 (-3,62-1,97)	1,52 (-0,63-3,67)	8,22 (0,18-16,27)	0,045
Cambio a 24 meses	-1,46 (-3,16-0,24)	-3,81 (-7,44 a -0,17)	1,30 (-1,70-4,30)	0,47 (-1,44-2,38)	7,83 (-0,22-15,88)	0,057

AHEI: *Alternative Healthy Index*; IC: Intervalo de confianza.

<sup>a</sup>P valor de la diferencia entre grupos según adherencia a patrón AHEI.

Resultados ajustados por edad, sexo y hábito tabáquico.

#### 5.1.2.4. *Provegetarian Dietary Pattern*

En este caso, para la evaluación del cambio en la clínica depresiva a largo plazo según la adherencia a PDP al año de la intervención se obtuvo un tamaño de muestra de 101 participantes. No se observaron diferencias o cambios significativos (Tabla 26).

**Tabla 26. Cambio medio e intervalo de confianza al 95% para puntuación de Beck a los dos años de la intervención según cambios anuales en la adherencia a PDP en el estudio PREDI-DEP.**

Puntuación Beck	Adherencia PDP baja mantenida (IC 95%) (n=19)	Aumento en adherencia PDP (IC 95%) (n=19)	Disminución en adherencia PDP (IC 95%) (n=19)	Adherencia PDP alta mantenida (IC 95%) (n=44)	Diferencia entre grupos (IC 95%)	Valor p <sup>a</sup>
Cambio a 16 meses	-1,40 (-3,82-1,02)	-0,99 (-4,10-2,12)	-1,23 (-3,50-1,03)	1,82 (-0,81-4,44)	5,98 (-4,48-16,44)	0,263
Cambio a 20 meses	0,54 (-2,27-3,36)	0,83 (-2,51-4,16)	0,22 (-2,68-3,12)	-0,14 (-2,19-1,90)	-1,19 (-11,78-9,39)	0,825
Cambio a 24 meses	0 (-3,12-3,11)	-2,36 (-4,78-0,05)	-1,02 (-4,20-2,16)	-0,22 (-1,93-1,48)	3,71 (-7,02-14,45)	0,498

PDP: *Provegetarian Diet Score*; IC: Intervalo de confianza.

<sup>a</sup>P valor de la diferencia entre grupos según adherencia a patrón PDP.

Resultados ajustados por edad, sexo y hábito tabáquico.

## 5.2. Calidad de vida relacionada con la salud

### 5.2.1. Calidad de vida relacionada con la salud según adherencia inicial a los distintos patrones de dieta

Estos análisis observacionales se realizaron utilizando datos de los participantes que hubiesen completado los cuestionarios para cada uno de los patrones de dieta saludables evaluados y de calidad de vida (SF-36).

#### 5.2.1.1. *Mediterranean Diet Adherence Screener*

En este análisis observacional hubo cinco participantes con datos perdidos en cuestionario MEDAS de los 134 participantes con el cuestionario SF-36 completo, quedando un total de 129 participantes.

En las dimensiones mentales, se observó en el grupo de alta adherencia inicial a dieta Mediterránea según MEDAS, un incremento significativo en las cifras de Salud Mental [9,29 (1,31-17,27)] y DMG [5,06 (0,74-9,38)], sin cambios en el grupo de baja adherencia tras dos años de intervención. No obstante, las diferencias en estas dimensiones entre grupos no alcanzaron la significación estadística (Tabla 27).

**Tabla 27. Asociación entre la adherencia inicial a dieta Mediterránea según MEDAS y las dimensiones mentales de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones de CVRS	Media Baja adherencia ≤ 9 (MEDAS) (IC 95%) (n=100)	Media Alta adherencia >9 (MEDAS) (IC 95%) (n=29)	Diferencia entre grupos <sup>a</sup> , media (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Salud mental</b>				
Basal	64,20 (53,18-75,23)	63,99 (50,53-77,46)	N/A <sup>c</sup>	N/A
1 año	63,94 (53,17-74,71)	67,99 (54,54-81,45)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-0,27 (-4,05-3,51)	4,00 (-4,01-12,01)	4,27 (-4,59-13,12)	0,345
2 años	66,44 (55,73-77,15)	73,28 (60,06-86,50)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	2,23 (-1,70-6,16)	9,29 (1,31-17,27)	7,05 (-1,84-15,95)	0,120

**Tabla 27 (Cont.). Asociación entre la adherencia inicial a dieta Mediterránea según MEDAS y las dimensiones mentales de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones mentales de CVRS	Media Baja adherencia ≤ 9 (MEDAS) (IC 95%) (n=100)	Media Alta adherencia >9 (MEDAS) (IC 95%) (n=29)	Diferencia entre grupos <sup>a</sup> , media (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Vitalidad</b>				
Basal	55,53 (44,42-66,64)	60,38 (45,61-75,15)	N/A	N/A
1 año	58,17 (47,40-68,94)	68,59 (54,65-82,54)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	2,64 (-1,88-7,17)	8,21 (-0,81-17,24)	5,57 (-4,53-15,67)	0,280
2 años	59,18 (48,20-70,16)	68,59 (53,68-83,51)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	3,65 (-0,73-8,04)	8,21 (-1,86-18,29)	4,56 (-6,43-15,55)	0,416
<b>Funcionamiento social</b>				
Basal	83,09 (68,48-97,69)	83,21 (63,75-102,67)	N/A	N/A
1 año	83,21 (68,61-97,82)	83,21 (64,38-102,04)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	0,12 (-6,17-6,41)	0 (-14,43-14,43)	-0,12 (-15,86-15,62)	0,988
2 años	81,77 (67,92-95,62)	89,46 (70,91-108,01)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-1,32 (-7,41-4,77)	6,25 (-9,63-22,13)	7,57 (-9,44-24,58)	0,383
<b>Rol emocional</b>				
Basal	32,14 (9,84-54,45)	30,95 (2,45-59,46)	N/A <sup>c</sup>	N/A
1 año	38,55 (16,70-60,41)	28,57 (1,33-55,82)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	6,41 (-3,52-16,34)	-2,38 (-14,29-9,53)	-8,79 (-24,30-6,72)	0,267
2 años	36,95 (15,95-57,95)	34,53 (6,61-62,44)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	4,81 (-5,18-14,79)	3,57 (-11,37-18,51)	-1,24 (-19,21-16,73)	0,893

**Tabla 27 (Cont.). Asociación entre la adherencia inicial a dieta Mediterránea según MEDAS y las dimensiones mentales de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones mentales de CVRS	Media Baja adherencia ≤ 9 (MEDAS) (IC 95%) (n=100)	Media Alta adherencia >9 (MEDAS) (IC 95%) (n=29)	Diferencia entre grupos <sup>a</sup> , media (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>DMG</b>				
Basal	35,98 (32,25-39,71)	35,24 (30,80-39,69)	N/A <sup>c</sup>	N/A
1 año	37,40 (33,80-41,00)	37,21 (33,06-41,35)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	1,42 (-0,35-3,19)	1,96 (-0,64-4,57)	0,55 (-2,60-3,69)	0,733
2 años	37,73 (34,05-41,41)	40,30 (35,15-45,46)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	1,75 (-0,04-3,54)	5,06 (0,74-9,38)	3,31 (-1,36-7,99)	0,165

IC: Intervalo de confianza CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud. DMG: Dimensión Mental Global.

<sup>a</sup>Calculado utilizando los modelos lineales mixtos.

<sup>b</sup>p valor de la diferencia entre grupos según adherencia baja/alta a dieta Mediterránea según MEDAS.

<sup>c</sup>N/A: no aplicable.

Ajustado por grupo de intervención, edad, sexo y tabaquismo.

En cuanto a las dimensiones físicas, al año de la intervención se observó un empeoramiento en la cifras de dolor y funcionamiento físicos para el grupo de baja adherencia a MEDAS, sin diferencias significativas entre grupos (ver tabla 28). El grupo con baja adherencia inicial a dieta Mediterránea, redujo la puntuación en la dimensión Funcionamiento Físico [-4,13 (-6,67 a -1,59)] y Dolor Físico [-9,23 (-15,10 a -3,36)] y aumentó la puntuación en la dimensión de Salud General [6,66 (2,46-10,86)] y Rol Físico [10,82 (1,06-20,57)] tras dos años de seguimiento, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre grupos.

**Tabla 28. Asociación entre la adherencia inicial a dieta Mediterránea según MEDAS y las dimensiones físicas de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones físicas de CVRS	Media Baja adherencia $\leq 9$ (MEDAS) (IC 95%) (n=100)	Media Alta adherencia $>9$ (MEDAS) (IC 95%) (n=29)	Diferencia entre grupos <sup>a</sup> , media (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Salud general</b>				
Basal	80,26 (66,55-93,98)	84,72 (67,44-101,99)	N/A <sup>c</sup>	N/A
1 año	82,62 (68,85-96,39)	89,15 (73,10-105,20)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	2,36 (-1,42-6,13)	4,43 (-1,74-10,59)	2,07 (-5,16-9,30)	0,574
2 años	86,93 (73,38-100,48)	92,33 (76,23-108,42)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	6,66 (2,46-10,86)	7,61 (-1,61-16,83)	0,94 (-9,19-11,08)	0,855
<b>Dolor físico</b>				
Basal	85,88 (68,28-103,47)	89,49 (67,45-111,52)	N/A	N/A
1 año	75,49 (57,71-93,27)	80,56 (58,39-102,73)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-10,38 (-16,13 a -4,63)	-8,93 (-19,78-1,93)	1,46 (-10,83-13,74)	0,816
2 años	76,65 (59,38-93,91)	81,99 (60,27-103,70)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-9,23 (-15,10 a -3,36)	-7,50 (-18,50-3,50)	1,73 (-10,74-14,20)	0,786
<b>Funcionamiento físico</b>				
Basal	112,70 (106,19-119,20)	118,81 (108,31-129,31)	N/A <sup>c</sup>	N/A
1 año	109,57 (102,46-116,68)	114,88 (105,11-124,65)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-3,12 (-5,86 a -0,39)	-3,93 (-8,04-0,18)	-0,80 (-5,74-4,13)	0,750
2 años	108,56 (101,66-115,47)	113,45 (102,54-124,37)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-4,13 (-6,67 a -1,59)	-5,36 (-8,54 a -2,18)	-1,22 (-5,29-2,85)	0,556

**Tabla 28 (Cont.). Asociación entre la adherencia inicial a dieta Mediterránea según MEDAS y las dimensiones físicas de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones físicas de CVRS	Media Baja adherencia ≤ 9 (MEDAS) (IC 95%) (n=100)	Media Alta adherencia >9 (MEDAS) (IC 95%) (n=29)	Diferencia entre grupos <sup>a</sup> , media (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Rol físico</b>				
Basal	8,06 (-15,67-31,79)	9,48 (-19,69-38,66)	N/A <sup>c</sup>	N/A
1 año	21,04 (-3,31-45,40)	13,94 (-15,55-43,44)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	12,98 (3,38-22,58)	4,46 (-13,11-22,04)	-8,52 (-28,54-11,51)	0,405
2 años	18,88 (-3,93-41,69)	14,84 (-15,70-45,38)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	10,82 (1,06-20,57)	5,36 (-11,92-22,63)	-5,46 (-25,30-14,38)	0,590
<b>DFG</b>				
Basal	54,71 (51,46-57,95)	57,19 (52,58-61,79)	N/A <sup>c</sup>	N/A
1 año	54,14 (50,79-57,50)	56,35 (52,06-60,63)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-0,56 (-2,02-0,89)	-0,84 (-2,45-0,77)	-0,28 (-2,44-1,89)	0,802
2 años	54,28 (51,00-57,56)	55,77 (51,26-60,27)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-0,43 (-1,87-1,01)	-1,42 (-4,02-1,18)	-0,99 (-3,96-1,99)	0,515

IC: Intervalo de confianza CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud. DFG: Dimensión Física Global. MEDAS: *Mediterranean Diet Adherence Screener*.

<sup>a</sup>Calculado utilizando los modelos lineales mixtos.

<sup>b</sup>P valor de la diferencia entre grupos según adherencia baja/alta a dieta Mediterránea según MEDAS.

<sup>c</sup>N/A: no aplicable.

Ajustado por grupo de intervención, edad, sexo y tabaquismo.

### 5.2.1.2. *Mediterranean Diet Score*

Se obtuvo un tamaño de muestra de 138 participantes para el análisis observacional de la asociación entre la adherencia inicial patrón de dieta MDS y las medias y sus cambios de las dimensiones mentales y físicas de la calidad de vida relacionada con la salud al año y a los dos años de la intervención.

Para las dimensiones mentales de la calidad de vida relacionada con la salud, se observó una mejora en las cifras de Funcionamiento Social [7,54 (0,07-15,00)]

para el grupo de baja adherencia inicial, sin cambios para el grupo de alta adherencia; con diferencias significativas entre grupos [-11,39 (-21,41 a -1,17);  $p=0,026$ ] al año de la intervención (Tabla 29).

Tras dos años de intervención, se observó en el grupo de alta adherencia inicial al patrón de dieta MDS, un incremento en las dimensiones de Salud Mental [4,58 (0,29-8,86)], Vitalidad [7,48 (3,18-11,78)], DMG [3,74 (1,92-5,55)], obteniéndose diferencias significativas entre grupos para la dimensión de DMG [3,65 (0,53-6,78),  $p=0,022$ ] (Tabla 29).

**Tabla 29. Asociación entre la adherencia inicial al patrón de dieta MDS y las dimensiones mentales de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones mentales de CVRS	Media Baja adherencia MDS (IC 95%) (n= 64)	Media Alta adherencia MDS (IC 95%) (n=74)	Diferencia entre grupos <sup>a</sup> , media (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Salud mental</b>				
Basal	62,04 (47,41-76,68)	63,03 (47,54-78,53)	N/A <sup>c</sup>	N/A
1 año	62,10 (47,13-77,07)	63,47 (48,26-78,68)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	0,06 (-4,50-4,62)	0,44 (-3,71-4,59)	0,38 (-5,80-6,56)	0,904
2 años	64,97 (49,70-80,25)	67,61 (52,53-82,69)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	2,93 (-2,46-8,32)	4,58 (0,29-8,86)	1,65 (-5,23-8,53)	0,639
<b>Vitalidad</b>				
Basal	68,71 (47,76-89,66)	71,23 (49,48-92,98)	N/A	N/A
1 año	69,34 (48,03-90,64)	75,46 (54,07-96,85)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	0,63 (-5,03-6,29)	4,23 (-0,23-8,69)	3,60 (-3,60-10,81)	0,327
2 años	69,74 (48,35-91,13)	78,71 (57,17-100,25)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	1,03 (-5,34-7,40)	7,48 (3,18-11,78)	6,45 (-1,22-14,11)	0,099

**Tabla 29 (Cont.). Asociación entre la adherencia inicial al patrón de dieta MDS y las dimensiones mentales de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones mentales de CVRS	Media Baja adherencia MDS (IC 95%) (n= 64)	Media Alta adherencia MDS (IC 95%) (n=74)	Diferencia entre grupos <sup>a</sup> , media (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Funcionamiento social</b>				
Basal	90,23 (66,48-113,97)	94,39 (72,05-120,74)	N/A	N/A
1 año	97,76 (74,44-121,09)	92,54 (67,72-117,36)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	7,54 (0,07-15,00)	-3,85 (-10,56-2,85)	-11,39 (-21,41 a -1,17)	0,026
2 años	90,21 (66,62-113,80)	101,00 (76,43-125,57)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-0,02 (-8,98-8,95)	4,61 (-2,08-11,29)	4,63 (-6,54-15,79)	0,417
<b>Rol emocional</b>				
Basal	35,03 (3,48-66,58)	21,98 (-11,28-55,07)	N/A	N/A
1 año	35,70 (4,15-67,26)	32,00 (-1,74-65,75)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	0,67 (-10,24-11,58)	10,11 (0,40-19,81)	9,43 (-5,17-24,04)	0,205
2 años	30,63 (-1,92-63,18)	29,22 (-3,99-62,43)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-4,40 (-17,39-8,54)	7,33 (-2,52-17,18)	11,73 (-4,57-28,04)	0,158
<b>DMG</b>				
Basal	36,67 (30,30-43,04)	35,26 (28,86-41,66)	N/A	N/A
1 año	37,41 (31,11-43,71)	37,30 (30,86-43,74)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	0,74 (-1,38-2,87)	2,04 (0,39-3,69)	1,29 (-1,40-3,99)	0,347
2 años	36,75 (30,24-43,27)	39,00 (32,58-45,41)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	0,08 (-2,47-2,63)	3,74 (1,92-5,55)	3,65 (0,53-6,78)	0,022

IC: Intervalo de confianza CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud. DMG: Dimensión Mental Global. MDS: *Mediterranean Diet Score*.

<sup>a</sup>Calculado utilizando los modelos lineales mixtos.

<sup>b</sup>P valor de la diferencia entre grupos según adherencia baja/alta a patrón de dieta MDS.

<sup>c</sup>N/A: no aplicable.

Ajustado por grupo de intervención, edad, sexo y tabaquismo.



Para las dimensiones físicas, se observó una mejora en las cifras de Rol Físico [13,71 (1,14-26,28)] para el grupo de baja adherencia inicial, sin cambios para el grupo de alta adherencia; sin diferencias significativas entre grupos al año de la intervención (Tabla 30).

Tras dos años de intervención, para el grupo de baja adherencia se halló un empeoramiento en la dimensión de Funcionamiento Físico [-3,45 (-6,57 a -0,33)], sin cambios para el grupo de alta adherencia y sin diferencias significativas entre grupos.

**Tabla 30. Asociación entre la adherencia inicial al patrón de dieta MDS y las dimensiones físicas de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones físicas de CVRS	Media Baja adherencia MDS (IC 95%) (n= 64)	Media Alta adherencia MDS (IC 95%) (n=74)	Diferencia entre grupos <sup>a</sup> , media (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Salud general</b>				
Basal	97,64 (78,25-120,03)	102,86 (80,48-125,24)	N/A	N/A
1 año	102,42 (80,38-124,47)	105,56 (83,20-127,93)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	4,78 (-0,04-9,61)	2,71 (-0,54-5,96)	-2,08 (-7,90-3,75)	0,485
2 años	106,08 (83,71-128,45)	110,60 (88,46-132,75)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	8,44 (2,77-14,11)	7,75 (2,98-12,51)	-0,69 (-8,10-6,72)	0,855
<b>Dolor físico</b>				
Basal	106,99 (78,84-135,13)	106,31 (77,58-135,04)	N/A	N/A
1 año	97,44 (69,44-125,44)	98,92 (69,70-128,14)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-9,55 (-16,52 a -2,57)	-7,39 (-13,00 a -1,78)	2,16 (-6,81-11,13)	0,637
2 años	97,85 (69,73-125,97)	100,10 (70,78-129,42)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-9,14 (-17,28 a -1,01)	-6,21 (-11,98 a -0,44)	2,93 (-7,05-12,91)	0,565
<b>Funcionamiento físico</b>				
Basal	129,08 (115,93-142,22)	133,04 (118,82-147,24)	N/A	N/A
1 año	127,91 (114,49-141,32)	130,70 (116,55-144,86)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-1,17 (-4,56-2,22)	-2,33 (-5,15-0,49)	-1,16 (-5,59-3,27)	0,607
2 años	125,62 (112,21-139,03)	130,71 (116,55-144,86)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-3,45 (-6,57 a -0,33)	-2,60 (-5,24-0,04)	0,85 (-3,19-4,90)	0,679

**Tabla 30 (Cont.). Asociación entre la adherencia inicial al patrón de dieta MDS y las dimensiones físicas de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones físicas de CVRS	Media Baja adherencia MDS (IC 95%) (n= 64)	Media Alta adherencia MDS (IC 95%) (n=74)	Diferencia entre grupos <sup>a</sup> , media (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Rol físico</b>				
Basal	-26,25 (-65,16-12,65)	-27,82 (-66,98-11,34)	N/A	N/A
1 año	-12,54 (-51,95-26,87)	-20,62 (-60,37-19,13)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	13,71 (1,14-26,28)	7,20 (-1,67-16,07)	-6,51 (-21,92-8,89)	0,407
2 años	-17,31 (-55,68-21,05)	-18,30 (-58,62-22,01)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	8,94 (-4,27-22,15)	9,52 (-0,74-19,78)	0,58 (-16,13-17,29)	0,946
<b>DFG</b>				
Basal	58,85 (53,64-64,07)	61,06 (55,45-66,67)	N/A	N/A
1 año	59,64 (54,40-64,87)	60,02 (54,42-65,62)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	0,79 (-1,02-2,59)	-1,04 (-2,31-0,22)	-1,83 (-4,04-0,38)	0,104
2 años	59,25 (53,83-64,67)	60,94 (55,25-66,63)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	0,40 (-1,35-2,15)	-0,12 (-1,79-1,54)	-0,52 (-2,94-1,89)	0,673

IC: Intervalo de confianza CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud. DFG: Dimensión Física Global. MDS: *Mediterranean Diet Score*.

<sup>a</sup>Calculado utilizando los modelos lineales mixtos.

<sup>b</sup>P valor de la diferencia entre grupos según adherencia baja/alta a patrón de dieta MDS.

<sup>c</sup>N/A: no aplicable.

Ajustado por grupo de intervención, edad, sexo y tabaquismo.

### 5.2.1.3. *Alternative Healthy Eating Index*

En la tabla 31 y 32 se detallan los resultados obtenidos en el análisis de las dimensiones mentales y físicas respectivamente según la adherencia inicial al patrón de dieta AHEI, para cuyo análisis se contó con un total de 139 participantes.

Tras un año de intervención, se observó una mejora significativa para las dimensiones de Rol Emocional [21,91 (12,87-30,95)], [diferencias significativas

entre grupos: 32,06 (18,35-45,77),  $p < 0,0001$ ], DMG [3,03 (1,46-4,60)], [diferencias significativas entre grupos: 3,18 (0,56-5,80),  $p = 0,018$ ] en el grupo de alta adherencia, sin cambios para el de baja adherencia inicial.

A los dos años de la intervención, se encontraron mejoras para la dimensión de Salud Mental [6,84 (2,03-11,65)] para el grupo de baja adherencia sin cambios para el grupo de alta adherencia, sin embargo, las diferencias entre grupos no fueron significativas. En el grupo de alta adherencia, se mantuvo la mejora para Rol Emocional [18,54 (8,66-28,42)], [diferencias significativas entre grupos: 32,19 (16,98-47,40),  $p < 0,0001$ ] y DMG [4,20 (1,97-6,43)], [diferencias significativas entre grupos: 4,18 (1,16-7,21),  $p = 0,007$ ] con un empeoramiento en el grupo de baja adherencia para el Rol Emocional [-13,65 (-25,26 a -2,04)] y, manteniéndose sin cambios para la DMG.

**Tabla 31. Asociación entre la adherencia inicial al patrón de dieta AHEI y las dimensiones mentales de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones mentales de CVRS	Media Baja adherencia AHEI (IC 95%) (n=72)	Media Alta adherencia AHEI (IC 95%) (n=67)	Diferencia entre grupos <sup>a</sup> , media (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Salud mental</b>				
Basal	60,41 (45,58-75,24)	62,41 (47,56-77,26)	N/A <sup>c</sup>	N/A
1 año	63,29 (47,98-78,59)	60,05 (45,28-74,83)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	2,8 (-1,73-7,48)	-2,36 (-6,31-1,60)	-5,23 (-11,30-0,84)	0,091
2 años	67,25 (51,87-82,63)	63,07 (48,29-77,84)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	6,84 (2,03-11,65)	0,65 (-4,03-5,34)	-6,18 (-12,89-0,52)	0,071
<b>Vitalidad</b>				
Basal	64,60 (43,24-85,96)	68,03 (47,13-88,93)	N/A	N/A
1 año	67,95 (46,37-89,54)	69,62 (48,88-90,37)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	3,35 (-2,05-8,75)	1,59 (-3,07-6,25)	-1,76 (-8,88-5,36)	0,628
2 años	69,80 (48,32-91,29)	71,77 (50,84-92,69)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	5,21 (0,22-10,19)	3,74 (-1,95-9,42)	-1,47 (-9,02-6,08)	0,703

**Tabla 31 (Cont.). Asociación entre la adherencia inicial al patrón de dieta AHEI y las dimensiones mentales de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones mentales de CVRS	Media Baja adherencia AHEI (IC 95%) (n=72)	Media Alta adherencia AHEI (IC 95%) (n=67)	Diferencia entre grupos <sup>a</sup> , media (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Funcionamiento social</b>				
Basal	87,40 (64,53-110,27)	95,24 (72,20-118,28)	N/A	N/A
1 año	93,61 (70,81-116,40)	91,88 (68,89-114,87)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	6,21 (-0,57-12,99)	-3,36 (-10,73-4,02)	-9,57 (-19,59-0,46)	0,061
2 años	92,37 (69,30-115,43)	95,29 (72,07-118,51)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	4,97 (-2,71-12,65)	0,05 (-7,83-7,93)	-4,92 (-15,91-6,07)	0,380
<b>Rol emocional</b>				
Basal	44,03 (13,54-74,52)	22,69 (-9,21-54,58)	N/A	N/A
1 año	33,88 (3,30-64,47)	44,60 (12,46-76,73)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-10,15 (-20,48-0,18)	21,91 (12,87-30,95)	32,06 (18,35-45,77)	<0,0001
2 años	30,38 (-1,08-61,84)	41,23 (9,98-72,48)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-13,65 (-25,26 a -2,04)	18,54 (8,66-28,42)	32,19 (16,98-47,40)	<0,0001
<b>DMG</b>				
Basal	37,04 (30,62-43,46)	35,07 (28,92-41,23)	N/A	N/A
1 año	36,89 (30,51-43,27)	38,10 (31,88-44,32)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-0,15 (-2,24-1,94)	3,03 (1,46-4,60)	3,18 (0,56-5,80)	0,018
2 años	37,06 (30,75-43,37)	39,27 (32,78-45,76)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	0,02 (-2,04-2,08)	4,20 (1,97-6,43)	4,18 (1,16-7,21)	0,007

AHEI: *Alternative Healthy Eating Index*. IC: Intervalo de confianza CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud. DMG: Dimensión Mental Global.

<sup>a</sup>Calculado utilizando los modelos lineales mixtos.

<sup>b</sup>P valor de la diferencia entre grupos según adherencia baja/alta a patrón de dieta AHEI.

<sup>c</sup>N/A: no aplicable.

Ajustado por grupo de intervención, edad, sexo y tabaquismo.

En cuanto a los resultados hallados para las dimensiones físicas, se observó una mejora del Rol Físico [12,23 (2,02-22,44)] y un empeoramiento del Dolor Físico [-11,40 (-17,23 a -5,58)] y la Puntuación Física Global [-1,67 (-3,05 a -0,29)], [diferencias significativas entre grupos: -2,93 (-5,07 a -0,78),  $p=0,007$ ] al año de la intervención (Tabla 32).

**Tabla 32. Asociación entre la adherencia inicial al patrón de dieta AHEI y las dimensiones físicas de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones físicas de CVRS	Media Baja adherencia AHEI (IC 95%) (n=72)	Media Alta adherencia AHEI (IC 95%) (n=67)	Diferencia entre grupos <sup>a</sup> , media (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Salud general</b>				
Basal	96,56 (73,74-119,38)	97,10 (74,81-119,39)	N/A	N/A
1 año	100,58 (77,87-123,29)	100,40 (78,31-122,50)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	4,02 (-0,17-8,22)	3,30 (-0,58-7,18)	-0,72 (-6,43-4,99)	0,804
2 años	107,98 (85,39-130,57)	101,67 (79,42-123,92)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	11,42 (6,55-16,30)	4,56 (-0,82-9,95)	-6,86 (-14,13-0,40)	0,064
<b>Dolor físico</b>				
Basal	105,14 (76,69-133,60)	106,92 (79,40-134,44)	N/A	N/A
1 año	99,77 (71,18-128,35)	95,52 (67,75-123,28)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-5,38 (-12,03-1,27)	-11,40 (-17,23 a -5,58)	-6,02 (-14,88-2,83)	0,182
2 años	101,56 (73,32-129,80)	95,22 (67,02-123,41)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-3,58 (-11,13-3,96)	-11,70 (-17,77 a -5,64)	-8,12 (-17,83-1,59)	0,101
<b>Funcionamiento físico</b>				
Basal	127,49 (114,90-140,08)	128,74 (115,54-141,93)	N/A	N/A
1 año	126,67 (113,42-139,91)	125,95 (113,05-138,85)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-0,82 (-3,91-2,26)	-2,79 (-5,86-0,28)	-1,97 (-6,32-2,38)	0,376
2 años	125,64 (112,63-138,66)	124,56 (110,73-138,39)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-1,84 (-4,51-0,82)	-4,18 (-7,20 a -1,16)	-2,33 (-6,33-1,66)	0,175

**Tabla 32 (Cont.). Asociación entre la adherencia inicial al patrón de dieta AHEI y las dimensiones físicas de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones físicas de CVRS	Media Baja adherencia AHEI (IC 95%) (n=72)	Media Alta adherencia AHEI (IC 95%) (n=67)	Diferencia entre grupos <sup>a</sup> , media (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Rol físico</b>				
Basal	-23,42 (-62,53-15,68)	-23,96 (-61,90-13,97)	N/A	N/A
1 año	-15,17 (-54,71-24,37)	-11,74 (-50,78-27,30)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	8,25 (-2,96-19,46)	12,23 (2,02-22,44)	3,97 (-11,20-19,15)	0,608
2 años	-12,82 (-51,52-25,88)	-16,06 (-55,23-23,11)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	10,60 (-1,15-22,36)	7,90 (-3,56-19,36)	-2,70 (-19,06-13,65)	0,746
<b>DFG</b>				
Basal	57,88 (52,71-63,05)	59,92 (54,72-65,12)	N/A	N/A
1 año	59,14 (53,91-64,36)	58,25 (53,10-63,40)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	1,25 (-0,38-2,89)	-1,67 (-3,05 a -0,29)	-2,93 (-5,07 a -0,78)	0,007
2 años	60,26 (54,95-65,57)	57,67 (52,43-62,91)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	2,38 (0,59-4,17)	-2,25 (-3,70 a -0,79)	-4,63 (-6,94 a -2,31)	<0,0001

AHEI: *Alternative Healthy Eating Index*. IC: Intervalo de confianza CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud. DFG: Dimensión Física Global.

<sup>a</sup>Calculado utilizando los modelos lineales mixtos.

<sup>b</sup>P valor de la diferencia entre grupos según adherencia baja/alta a patrón de dieta AHEI.

<sup>c</sup>N/A: no aplicable.

Ajustado por grupo de intervención, edad, sexo y tabaquismo.

#### 5.2.1.4. *Provegetarian Dietary Pattern*

Se contó con un total de 134 participantes de los que se obtuvieron datos completos para analizar el efecto en las distintas dimensiones de calidad de vida relacionada con la salud según la adherencia inicial al patrón de dieta.

Se halló una mejora en las dimensiones mentales de Rol Emocional [10,77 (1,59-19,94)] y DMG [2,58 (0,94-4,21)] en el grupo de alta adherencia sin cambios para el grupo de baja adherencia tras el primer año de intervención. Sin embargo, sólo

se observaron diferencias entre grupos estadísticamente significativas para la DMG [3,02 (0,27-5,77),  $p=0,032$ ] (Tabla 33).

Tras dos años de intervención, se observaron mejoras para las dimensiones de Vitalidad [5,66 (0,83-10,49)] y DMG [3,55 (1,55-5,55)], diferencias significativas entre grupo: 3,91 (0,84-6,98),  $p=0,013$ ].

**Tabla 33. Asociación entre la adherencia inicial al patrón de dieta PDP y las dimensiones mentales de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones mentales de CVRS	Media Baja adherencia PDP (IC 95%) (n=51)	Media Alta adherencia PDP (IC 95%) (n=83)	Diferencia entre grupos <sup>a</sup> , media (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Salud mental</b>				
Basal	62,20 (47,54-76,87)	60,19 (45,13-75,24)	N/A <sup>c</sup>	N/A
1 año	60,85 (45,96-75,73)	61,41 (46,35-76,48)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-1,35 (-5,90-3,19)	1,23 (-2,84-5,29)	2,58 (-3,52-8,68)	0,407
2 años	65,43 (50,34-80,52)	64,37 (49,25-79,48)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	3,23 (-1,99-8,44)	4,18 (-0,25-8,61)	0,95 (-5,87-7,77)	0,785
<b>Vitalidad</b>				
Basal	66,30 (45,20-87,41)	66,18 (45,18-87,19)	N/A	N/A
1 año	68,53 (46,90-90,16)	68,87 (48,11-89,63)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	2,23 (-2,62-7,08)	2,68 (-2,23-7,60)	0,46 (-6,45-7,36)	0,897
2 años	58,92 (47,30-90,53)	71,85 (51,03-92,67)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	2,61 (-3,37-8,60)	5,66 (0,83-10,49)	3,05 (-4,62-10,72)	0,392
<b>Funcionamiento social</b>				
Basal	91,57 (68,25-114,89)	93,87 (70,84-116,89)	N/A	N/A
1 año	90,30 (67,28-113,32)	96,99 (73,99-120,00)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-1,28 (-9,98-7,42)	3,12 (-3,07-9,32)	4,40 (-6,30-15,10)	0,420
2 años	93,31 (70,05-116,57)	97,00 (73,76-120,23)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	1,73 (-7,04-10,50)	3,13 (-3,91-10,17)	1,39 (-9,81-12,60)	0,807

**Tabla 33 (Cont.). Asociación entre la adherencia inicial al patrón de dieta PDP y las dimensiones mentales de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones mentales de CVRS	Media Baja adherencia PDP (IC 95%) (n=51)	Media Alta adherencia PDP (IC 95%) (n=83)	Diferencia entre grupos <sup>a</sup> , media (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Rol emocional</b>				
Basal	40,56 (9,44-71,69)	26,04 (-5,93-58,00)	N/A	N/A
1 año	38,08 (6,90-69,26)	36,81 (4,28-69,34)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-2,48 (-14,18-9,22)	10,77 (1,59-19,94)	13,25 (-1,60-28,10)	0,080
2 años	31,04 (-0,73-62,81)	35,03 (2,78-67,28)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-9,52 (-23,34-4,30)	8,99 (-0,53-18,51)	18,51 (1,81-35,22)	0,030
<b>DMG</b>				
Basal	37,43 (31,03-43,83)	34,81 (28,59-41,03)	N/A	N/A
1 año	36,99 (30,56-43,42)	37,39 (31,20-43,57)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-0,44 (-2,65-1,76)	2,58 (0,94-4,21)	3,02 (0,27-5,77)	0,032
2 años	37,07 (30,43-43,70)	38,36 (32,15-44,58)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-0,36 (-2,69-1,97)	3,55 (1,55-5,55)	3,91 (0,84-6,98)	0,013

IC: Intervalo de confianza CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud. DMG: Dimensión Mental Global. PDP: *Provegetarian Dietary Pattern*.

<sup>a</sup>Calculado utilizando los modelos lineales mixtos.

<sup>b</sup>P valor de la diferencia entre grupos según adherencia baja/alta a dieta Mediterránea.

<sup>c</sup>N/A: no aplicable.

Ajustado por grupo de intervención, edad, sexo y tabaquismo.

Por otra parte, en cuanto a las dimensiones físicas, hubo un empeoramiento para el Dolor Físico [-9,33 (-17,60 a -1,07)] al año en el grupo de baja adherencia a PDP; y una mejora en Rol Físico [13,49 (4,17-22,80)] a los dos años de la intervención en el grupo de alta adherencia a PDP. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre grupos para estos resultados (Tabla 34).



**Tabla 34. Asociación entre la adherencia inicial al patrón de dieta PDP y las dimensiones físicas de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones mentales de CVRS	Media Baja adherencia PDP (IC 95%) (n=51)	Media Alta adherencia PDP (IC 95%) (n=83)	Diferencia entre grupos <sup>a</sup> , media (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Salud general</b>				
Basal	95,89 (73,30-118,48)	97,01 (74,21-119,81)	N/A	N/A
1 año	100,86 (78,28-123,43)	99,90 (77,37-122,44)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	4,97 (-0,6-10,00)	2,89 (-0,52-6,30)	-2,08 (-8,16-4,00)	0,503
2 años	105,61 (83,04-128,18)	104,09 (81,50-126,67)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	9,72 (3,96-15,49)	7,07 (2,35-11,80)	-2,65 (-10,09-4,79)	0,485
<b>Dolor físico</b>				
Basal	105,40 (77,45-133,36)	111,61 (83,66-139,57)	N/A	N/A
1 año	96,07 (68,13-124,01)	103,70 (75,49-131,92)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-9,33 (-17,60 a -1,07)	-7,91 (-12,94 a -2,87)	1,42 (-8,27-11,11)	0,773
2 años	100,48 (730,4-127,93)	102,43 (73,60-131,26)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-4,92 (-13,67-3,83)	-9,19 (-14,93 a -3,44)	-4,27 (-14,75-6,21)	0,425
<b>Funcionamiento físico</b>				
Basal	128,29 (115,53-141,06)	128,75 (115,37-142,13)	N/A	N/A
1 año	124,85 (111,87-137,83)	127,91 (114,41-141,41)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-3,45 (-6,88 -0,01)	-0,84 (-3,62-1,94)	2,61 (-1,80-7,01)	0,246
2 años	126,57 (113,31-139,84)	124,97 (111,05-138,89)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	-1,72 (-4,76-1,32)	-3,78 (-6,43 a -1,13)	-2,06 (-6,06-1,94)	0,313

**Tabla 34 (Cont.). Asociación entre la adherencia inicial al patrón de dieta PDP y las dimensiones físicas de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones mentales de CVRS	Media Baja adherencia PDP (IC 95%) (n=51)	Media Alta adherencia PDP (IC 95%) (n=83)	Diferencia entre grupos <sup>a</sup> , media (IC 95%)	Valor p <sup>b</sup>
<b>Rol físico</b>				
Basal	-20,19 (-58,79-18,41)	-32,01 (-69,12-5,11)	N/A	N/A
1 año	-13,87 (-53,28-25,54)	-19,21 (-57,10-18,67)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	6,31 (-6,84-19,46)	12,79 (3,63)	6,48 (-9,56-22,52)	0,429
2 años	-17,66 (-55,83-20,50)	-18,52 (-56,86-19,82)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	2,52 (-12,76-17,81)	13,49 (4,17-22,80)	10,96 (-6,90-28,82)	0,229
<b>DFG</b>				
Basal	58,37 (53,20-63,54)	59,58 (54,19-64,96)	N/A	N/A
1 año	58,33 (53,18-63,47)	59,28 (53,86-64,70)	N/A	N/A
Cambio a 1 año	-0,04 (-2,01-1,93)	-0,30 (-1,58-0,98)	-0,26 (-2,61-2,09)	0,829
2 años	59,50 (54,28-64,72)	59,08 (53,54-64,62)	N/A	N/A
Cambio a 2 años	1,13 (-0,46-2,73)	-0,49 (-2,17-1,18)	-1,63 (-3,94-0,69)	0,168

IC: Intervalo de confianza CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud. DFG: Dimensión Física Global. PDP: *Provegetarian Dietary Pattern*.

<sup>a</sup>Calculado utilizando los modelos lineales mixtos.

<sup>b</sup>P valor de la diferencia entre grupos según adherencia baja/alta a dieta Mediterránea.

<sup>c</sup>N/A: no aplicable.

Ajustado por grupo de intervención, edad, sexo y tabaquismo.

### **5.2.2. Cambios en la calidad de vida a largo plazo según cambio anual en la adherencia a los distintos patrones de dieta**

Se analizaron los cambios en las distintas dimensiones de calidad de vida relacionada con la salud a largo plazo (16, 20 y 24 meses) según las modificaciones en la adherencia a los distintos patrones de dieta al año del inicio de la intervención. Para este análisis se utilizaron el total de participantes con datos completos que hubieran completado los cuestionarios de adherencia para cada patrón de dieta.

### 5.2.2.1. Mediterranean Diet Adherence Screener

En cuanto a los cambios medios en las dimensiones físicas y mentales de calidad de vida relacionada con la salud tras dos años de seguimiento según adherencia inicial a la dieta Mediterránea según el patrón MEDAS y el cambio de adhesión anual, pueden observarse en la tabla 35. En este análisis contamos con un tamaño muestral de 129 participantes, es decir, aquellos participantes que contaban con los datos completos tanto del cuestionario SF-36, como del cuestionario MEDAS.

De manera consistente a lo observado en el análisis por intención de tratar, observamos una mejora considerable en las dimensiones de Salud Mental [12,79 (5,05-20,53)], Vitalidad [15,28 (6,53-24,03)] y DMG [5,52 (1,84-9,20)] a los dos años de la intervención en el grupo que mantuvo una alta adherencia a la dieta Mediterránea tras un año de seguimiento. Para el grupo que pasó de una baja a una alta adherencia, observamos mejoras en la Vitalidad [6,02 (0,19-11,86)] y la DMG [2,53 (0,09-4,97)].

En cuanto a las dimensiones físicas, observamos un incremento de la Salud General para todos los grupos. En el grupo que mantiene baja adherencia a dieta Mediterránea observamos una disminución significativa para la dimensión de Dolor Físico [-12,20 (-19,37 a -5,03)] y un aumento de la puntuación de Rol Físico [16,52 (5,20-27,85)], mientras el resto de grupos se mantuvo sin cambios.

**Tabla 35. Cambio medio e intervalo de confianza al 95% para las dimensiones físicas y mentales de calidad de vida relacionada con la salud a los dos años de la intervención según cambios anuales en la adherencia a la Dieta Mediterránea según MEDAS en el estudio PREDI-DEP (n=129).**

Dimensiones físicas y mentales de CVRS	Adherencia MEDAS baja mantenida (IC 95%) (n=57)	Aumento en adherencia MEDAS (IC 95%) (n=43)	Disminución en adherencia MEDAS (IC 95%) (n=8)	Adherencia MEDAS alta mantenida (IC 95%) (n=21)	Valor p <sup>a</sup>
<b>MENTALES</b>					
Salud mental	1,78 (-2,67-6,23)	3,25 (-1,89-8,39)	4,11 (-7,94-16,16)	12,79 (5,05-20,53)	0,1183
Vitalidad	1,29 (-3,74-11,86)	6,02 (0,19-11,86)	2,23 (-11,45-15,91)	15,28 (6,53-24,03)	0,0579
Funcionamiento social	-2,35 (-9,19-4,50)	-1,22 (-9,13-6,68)	-6,09 (-24,78-12,61)	11,63 (-0,29-23,56)	0,2121
Rol emocional	6,63 (-3,67-16,94)	5,63 (-6,28-17,54)	5,71 (-22,19-33,60)	-2,97 (-20,87-14,93)	0,8336
DMG	1,67 (-0,45-3,78)	2,53 (0,09-4,97)	1,22 (-4,50-6,95)	5,52 (1,84-9,20)	0,3445

**Tabla 35 (Cont.). Cambio medio e intervalo de confianza al 95% para las dimensiones físicas y mentales de calidad de vida relacionada con la salud a los dos años de la intervención según cambios anuales en la adherencia a la Dieta Mediterránea según MEDAS en el estudio PREDI-DEP (n=129).**

Dimensiones físicas y mentales de CVRS	Adherencia MEDAS baja mantenida (IC 95%) (n=57)	Aumento en adherencia MEDAS (IC 95%) (n=43)	Disminución en adherencia MEDAS (IC 95%) (n=8)	Adherencia MEDAS alta mantenida (IC 95%) (n=21)	Valor p <sup>a</sup>
<b>FÍSICAS</b>					
Salud general	4,63 (0,01-9,25)	9,25 (3,90-14,59)	13,00 (0,45-25,54)	9,11 (1,08-17,13)	0,4106
Dolor físico	-12,20 (-19,37 a -5,03)	-6,08 (-14,38-2,22)	1,21 (-18,18-20,60)	-6,26 (-18,69-6,17)	0,4682
Funcionamiento físico	-4,40 (-7,55 a -1,25)	-4,56 (-8,18 a -0,94)	1,40 (-7,17-9,96)	-4,92 (-10,39-0,54)	0,6194
Rol físico	16,52 (5,20-27,85)	4,36 (-8,71-17,43)	-8,21 (-38,85-22,42)	11,39 (-8,27-31,06)	0,3199
DFG	-0,70 (-2,30-0,91)	-0,70 (-2,55-1,15)	0,86 (-3,50-5,22)	0,01 (-2,79-2,80)	0,8952

IC: Intervalo de confianza. CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud. DFG: Dimensión Física Global. DMG: Dimensión Mental Global. MEDAS: *Mediterranean Diet Adherence Screener*.

<sup>a</sup>P valor de la diferencia entre grupos de cambio de adherencia a dieta Mediterránea según MEDAS. Resultados ajustados por edad, sexo y hábito tabáquico.

### 5.2.2.2. *Mediterranean Diet Score*

Para el análisis de los cambios medios en las dimensiones físicas y mentales de calidad de vida relacionada con la salud tras dos años de seguimiento según adherencia inicial a la dieta Mediterránea según el patrón MDS y su cambio tras un año de intervención, se obtuvo un tamaño muestral de 138 participantes (Tabla 36).

Se observó una mejora considerable en las dimensiones de Salud Mental [5,56 (0,57-10,74)], Vitalidad [10,93 (5,69-16,17)] y DMG [3,98 (1,84-6,12)] a los dos años de la intervención en el grupo que mantiene una alta adherencia a MDS tras un año de seguimiento, además de un aumento en el Funcionamiento Social [7,76 (0,53-14,99)], con diferencias significativas entre grupo para la Vitalidad ( $p=0,0155$ ).

En relación a las dimensiones físicas, se mantuvo el incremento de Salud General a excepción del grupo que mantiene una baja adherencia. El grupo que mantuvo una baja adherencia mantuvo la reducción en el Dolor Físico y muestra, en la

medición de la adherencia al patrón de Dieta Mediterránea medido según el MDS, reducción de la DFG.

**Tabla 36. Cambio medio e intervalo de confianza al 95% para las dimensiones físicas y mentales de calidad de vida relacionada con la salud a los dos años de la intervención según cambios anuales en la adherencia a la dieta Mediterránea según MDS en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones físicas y mentales de CVRS	Adherencia MDS baja mantenida (IC 95%) (n=35)	Aumento en adherencia MDS (IC 95%) (n=29)	Disminución en adherencia MDS (IC 95%) (n=20)	Adherencia MDS alta mantenida (IC 95%) (n=54)	Valor p <sup>a</sup>
<b>MENTALES</b>					
Salud mental	0,42 (-5,86-6,69)	2,49 (-4,37-9,35)	5,19 (-3,05-13,43)	5,56 (0,57-10,74)	0,6113
Vitalidad	-2,18 (-8,67-4,30)	1,28 (-5,94-8,49)	1,95 (-6,69-10,59)	10,93 (5,69-16,17)	0,0155
Funcionamiento social	-2,29 (-11,16-6,59)	-6,78 (-16,52-2,93)	-0,85 (-12,67-10,98)	7,76 (0,53-14,99)	0,1037
Rol emocional	4,77 (-8,66-18,21)	1,29 (-13,47-16,05)	11,69 (-6,37-29,75)	-0,09 (-11,03-10,84)	0,7328
DMG	1,69 (-0,97-4,36)	-0,19 (-3,14-2,77)	1,31 (-2,24-4,85)	3,98 (1,84-6,12)	0,1381
<b>FÍSICAS</b>					
Salud general	3,58 (-2,75-9,91)	8,99 (2,01-15,97)	9,20 (0,74-17,67)	8,90 (3,75-14,06)	0,5514
Dolor físico	-13,25 (-22,45 a -4,04)	-6,86 (-17,06-3,34)	-10,99 (-23,37-1,39)	-5,14 (-12,54-2,26)	0,5636
Funcionamiento físico	-7,42 (-11,45 a -3,39)	-1,83 (-6,19-2,54)	-1,72 (-7,00-3,56)	-3,85 (-7,06 a -0,64)	0,2108
Rol físico	3,83 (-10,26-17,92)	12,30 (-3,24-27,85)	38,35 (19,64-57,05)	1,24 (-10,05-12,53)	0,0079
DFG	-2,76 (-4,85 a -0,68)	0,82 (-1,46-3,10)	2,43 (-0,36-5,21)	-0,31 (-2,01-1,38)	0,0176

CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud. IC: Intervalo de confianza. DFG: Dimensión Física Global. DMG: Dimensión Mental Global. MDS: *Mediterranean Diet Score*.

<sup>a</sup>P valor de la diferencia entre grupos de cambio de adherencia a patrón MDS.

Resultados ajustados por edad, sexo y hábito tabáquico.

### 5.2.2.3. *Alternative Healthy Eating Index*

En la tabla 37 se observan los cambios medios en las dimensiones físicas y mentales de CVRS tras dos años de seguimiento según adherencia inicial al patrón de dieta AHEI y el cambio de adhesión anual, para cuyos análisis se cuenta con un tamaño de muestra de 139 participantes.

Se observó una mejora considerable en las dimensiones Vitalidad [7,95 (2,64-13,26)], Rol Emocional [11,25 (0,15-22,36)] y DMG [4,12 (1,94-6,30)] a los dos años de la intervención en el grupo que mantuvo una alta adherencia a AHEI tras un año de seguimiento, con diferencias significativas entre grupos para la Vitalidad ( $p= 0,0049$ ). En el grupo que aumentó su adherencia al AHEI se apreció una mejora en la Salud Mental [16,59 (9,89-23,29)] y en la Vitalidad [12,63 (5,30-19,95)].

Para las dimensiones físicas, se observó un incremento de la Salud General para todos los grupos, a excepción del grupo que mantuvo una alta adherencia al AHEI, el cual persistió sin cambios. Para el grupo que mantuvo una baja adherencia, se observó una reducción en el Dolor y Funcionamiento Físicos, que también se presentó en el grupo que mantuvo alta adherencia, así como un aumento en el Rol Físico. Para la DFG, se apreció un aumento en el grupo que aumentó su adherencia al AHEI [2,42 (0,06-4,78)] y una reducción para el grupo que mantuvo una alta adherencia [-1,84 (-3,57 a -0,10)], mientras que el resto se mantiene sin cambios, con diferencias significativas entre grupos ( $p= 0,0408$ ).

**Tabla 37. Cambio medio e intervalo de confianza al 95% para las dimensiones físicas y mentales de calidad de vida relacionada con la salud a los dos años de la intervención según cambios anuales en la adherencia al patrón de dieta AHEI en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones físicas y mentales de CVRS	Adherencia AHEI baja mantenida (IC 95%) (n=45)	Aumento en adherencia AHEI (IC 95%) (n=27)	Disminución en adherencia AHEI (IC 95%) (n=16)	Adherencia AHEI alta mantenida (IC 95%) (n=51)	Valor p
<b>MENTALES</b>					
Salud mental	-0,66 (-5,79-4,47)	16,59 (9,89-23,29)	-0,79 (-9,47-7,89)	2,01 (-2,82-6,83)	0,0006
Vitalidad	-1,76 (-7,40-3,88)	12,63 (5,30-19,95)	-3,25 (-12,80-6,30)	7,95 (2,64-13,26)	0,0049
Funcionamiento social	-3,13 (-11,02-4,76)	6,84 (-3,41-17,09)	-1,46 (-14,89-11,96)	2,79 (-4,63-10,20)	0,4481
Rol emocional	1,39 (-10,26-13,05)	-12,93 (-28,33-2,46)	9,12 (-10,62-28,86)	11,25 (0,15-22,36)	0,1006
DMG	-0,13 (-2,46-2,19)	3,07 (0,07-6,07)	1,20 (-2,73-5,13)	4,12 (1,94-6,30)	0,0681

**Tabla 37 (Cont.). Cambio medio e intervalo de confianza al 95% para las dimensiones físicas y mentales de calidad de vida relacionada con la salud a los dos años de la intervención según cambios anuales en la adherencia al patrón de dieta AHEI en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones físicas y mentales de CVRS	Adherencia AHEI baja mantenida (IC 95%) (n=45)	Aumento en adherencia AHEI (IC 95%) (n=27)	Disminución en adherencia AHEI (IC 95%) (n=16)	Adherencia AHEI alta mantenida (IC 95%) (n=51)	Valor p
<b>FÍSICAS</b>					
Salud general	7,49 (2,06-12,92)	14,60 (7,58-21,63)	11,32 (2,10-20,54)	3,11 (-2,01-8,23)	0,0611
Dolor físico	-10,36 (-18,33 a -2,39)	2,39 (-7,92-12,70)	-10,19 (-23,69-3,31)	-11,67 (-19,15 a -4,19)	0,1553
Funcionamiento físico	-6,13 (-9,59 a -2,67)	1,12 (-3,34-5,58)	-6,23 (-12,07 a -0,40)	-4,40 (-7,64 a -1,17)	0,0730
Rol físico	14,98 (2,10-27,87)	3,57 (-13,08-20,23)	4,26 (-17,60-26,12)	9,53 (-2,55-21,61)	0,6943
DFG	0,08 (-1,76-1,93)	2,42 (0,06-4,78)	-1,08 (-4,17-2,02)	-1,84 (-3,57 a -0,10)	0,0408

AHEI: *Alternative Healthy Index*; IC: Intervalo de confianza. CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud. DFG: Dimensión Física Global. DMG: Dimensión Mental Global.

<sup>a</sup>P valor de la diferencia entre grupos de cambio de adherencia a patrón AHEI.

Resultados ajustados por edad, sexo y hábito tabáquico.

#### 5.2.2.4. *Provegetarian Dietary Pattern*

En la tabla 38 se presentan los cambios medios en las dimensiones físicas y mentales de CVRS tras dos años de seguimiento según adherencia inicial al PDP y su cambio tras un año de intervención para cuyo análisis se contó con un total de 134 participantes.

Se apreció una mejora considerable en las dimensiones Vitalidad [5,25 (0,07-10,42)], y DMG [3,04 (0,93-5,16)] a los dos años de la intervención en el grupo que mantuvo una alta adherencia a PDP tras un año de seguimiento.

Para las dimensiones físicas, se observó un incremento de la Salud General para todos los grupos. El grupo que mantuvo una alta adherencia a PDP presentó un descenso en las dimensiones Dolor y Funcionamiento Físicos, y un incremento en el Rol Físico.

**Tabla 38. Cambio medio e intervalo de confianza al 95% para las dimensiones físicas y mentales de calidad de vida relacionada con la salud a los dos años de la intervención según cambios anuales en la adherencia al patrón de dieta PDP en el estudio PREDI-DEP.**

Dimensiones físicas y mentales de CVRS	Adherencia PDP baja mantenida (IC 95%) (n=25)	Aumento en adherencia PDP (IC 95%) (n=26)	Disminución en adherencia PDP (IC 95%) (n=25)	Adherencia PDP alta mantenida (IC 95%) (n=58)	Valor p
<b>MENTALES</b>					
Salud mental	2,11 (-5,27-9,49)	3,91 (-3,31-11,14)	3,85 (-3,54-11,24)	3,19 (-1,65-8,04)	0,9849
Vitalidad	0,02 (-7,88-7,92)	5,27 (-2,46-12,99)	4,73 (-3,20-12,65)	5,25 (0,07-10,42)	0,7188
Funcionamiento social	5,02 (-5,57-15,61)	-7,43 (-17,77-2,91)	0,35 (-10,20-10,91)	1,88 (-5,02-8,78)	0,3738
Rol emocional	-2,15 (-18,20-13,89)	3,91 (-11,66-19,47)	9,98 (-5,95-25,91)	6,37 (-4,07-16,81)	0,7481
DMG	0,86 (-2,36-4,09)	1,37 (-1,79-4,52)	3,00 (-0,21-6,22)	3,04 (0,93-5,16)	0,6287
<b>FÍSICAS</b>					
Salud general	7,40 (0,04-14,76)	9,43 (2,23-16,63)	8,93 (1,59-16,27)	4,91 (0,10-9,71)	0,6931
Dolor físico	-13,09 (-23,80 a -2,37)	-5,50 (-15,98-4,99)	-0,60 (-11,31-10,10)	-12,15 (-19,15 a -5,15)	0,2056
Funcionamiento físico	-3,30 (-7,98-1,38)	-0,31 (-4,88-4,27)	-4,67 (-9,36-0,01)	-6,34 (-9,41 a -3,27)	0,1883
Rol físico	13,55 (-3,64-30,75)	2,81 (-14,02-19,63)	11,96 (-5,27-29,20)	12,31 (1,07-23,56)	0,7848
DFG	0,44 (-2,07-2,94)	0,01 (-2,43-2,45)	0,49 (-2,01-2,99)	-1,54 (-3,18-0,09)	0,4109

IC: Intervalo de confianza. CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud. DFG: Dimensión Física Global. DMG: Dimensión Mental Global. PDP: *Provegetarian Diet Score*.

<sup>a</sup>P valor de la diferencia entre grupos de cambio de adherencia a patrón PDP.

Resultados ajustados por edad, sexo y hábito tabáquico.



## **DISCUSIÓN**

## **1. Hallazgos principales**

Esta tesis presenta el primer estudio multiprofesional de un amplio tamaño muestral y dos brazos de intervención que evalúa la eficacia de una intervención dietética remota basada en la dieta Mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra en coordinación con la intervención habitual cara a cara con los profesionales de Salud Mental, para la prevención secundaria de la depresión (estudio PREDI-DEP). Se analiza su efecto tanto en la mejora de síntomas depresivos residuales como en la calidad de vida relacionada con la salud. Esta intervención remota fue diseñada específicamente para pacientes que han sufrido al menos un episodio depresivo previo, manteniéndose en remisión durante el período de intervención, con información nutricional personalizada a través de diferentes vías de acceso remoto.

Las puntuaciones iniciales de los participantes eran similares y mostraron que, en su mayoría, presentaban una baja adherencia a la dieta Mediterránea, siendo aquellos participantes de mayor edad, estado civil casado y no fumadores los que mostraron un mejor patrón de ingesta en base a la dieta Mediterránea.

En este estudio de intervención nutricional con dieta Mediterránea se observó una reducción en la ingesta de cereales refinados en ambos grupos, más significativamente en el grupo intervención. Añadido a esto, hubo una importante reducción de la ingesta de productos saludables en el grupo control, tales como frutas, cereales integrales, frutos secos y carnes blancas. De forma paralela, el grupo de intervención también redujo la ingesta de algunos productos saludables, como verduras y legumbres, pero en menor medida que en el grupo control.

Esto podría estar relacionado con la hipótesis de que los pacientes con síntomas depresivos tienden a deteriorar sus hábitos alimentarios. A este respecto, la evidencia ha mostrado resultados a favorables. Un estudio observó una asociación positiva entre síntomas depresivos y una peor calidad de la dieta en pacientes latinos en riesgo de padecer Diabetes Mellitus tipo 2 [368]. Asimismo, otro estudio replicó estos mismos resultados en hombres y mujeres blancos, pero no para hombres o mujeres afroamericanos [369]. De forma más generalizada, un metaanálisis evaluó 33 estudios, incluyendo a 2941 participantes, para evaluar el efecto del estado del ánimo en el consumo de alimentos y determinó que las emociones de carácter negativo y el bajo ánimo se ha relacionado con una peor calidad de la dieta y un aumento en la ingesta de alimentos [370]. A pesar de ello, se trata de una evidencia limitada, por lo que no se pueden generalizar estos resultados y se requieren estudios más amplios para corroborar dichos hallazgos.

Sin embargo, sustentándonos en esta hipótesis y para el objeto del presente estudio, se puede considerar que, a la vista de los resultados hallados, una intervención nutricional a distancia es una herramienta útil para mejorar la calidad de la dieta en individuos recuperados de depresión tomando como referencia el modelo de dieta Mediterránea.

Esto se respalda en los resultados presentados que concluyeron que la intervención con dieta Mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra, a pesar de no mostrar grandes modificaciones en el consumo del grupo de alimentos, permitió mantener la ingesta de productos saludables en el grupo de intervención, evitando así esta tendencia al deterioro de los hábitos alimentarios, propia de los pacientes con este perfil.

Por otra parte, la intervención con dieta Mediterránea también permitió mantener la adherencia de otro patrón de dieta saludable, el patrón de dieta AHEI, no así para el patrón de dieta saludable PDP. Esto se puede deber a las diferencias estructurales de cada uno de ellos. Todos estos patrones de dieta se consideran como “saludables” y presentan características comunes en cuanto al consumo de alimentos, como alta ingesta de frutas, verduras, frutos secos y semillas, y bajo consumo de productos de carne roja y ultraprocesados. Sin embargo, el patrón de dieta PDP presenta considerables restricciones para el consumo no sólo de productos lácteos, huevos y carnes rojas, sino también para otros productos de origen animal tales como carne blanca, pescado y marisco, los cuales se consumen en cantidades importantes en los otros patrones de dieta evaluados, especialmente en el patrón de dieta Mediterránea, en el cual se basa la intervención.

En este ensayo, observamos que aquellos participantes asignados a dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra presentaron una reducción de síntomas depresivos a medio plazo (4 y 8 meses de seguimiento), con resultados similares al analizar otros patrones de dieta saludables (AHEI y PDP). Asimismo, aquellos que mantuvieron una alta adherencia a dieta Mediterránea tras un año de intervención, mostraron reducción de síntomas al finalizar la misma; de forma equiparable se obtuvieron resultados similares en la evaluación del patrón de dieta AHEI. En este sentido, ya se ha detallado ampliamente en la introducción la evidencia que sustenta la relación entre la reducción del riesgo de depresión con una mayor adherencia a la dieta Mediterránea [309-313, 315, 316].

Sin embargo, la evaluación de los otros patrones ha sido más limitada, si bien es cierto que, al compartir características comunes sería asumible esperar resultados similares. De acuerdo con lo expuesto, cabe señalar tres estudios. En primer lugar, Sánchez-Villegas y cols. [309], analizaron la relación entre el patrón de dieta Mediterráneo, el patrón de dieta AHEI y el patrón de dieta PDP en 15.093 adultos españoles durante un período de 8,5 años y observaron una reducción del riesgo de depresión en aquellos individuos con mejor adherencia a estos tres patrones. En segundo lugar, Akbalary y cols. [317] hallaron que una mejor adherencia al patrón de dieta AHEI se relacionaba con una reducción del riesgo de recaída depresiva en mujeres, pero no en hombres en Reino Unido. Sin embargo, Adjibade y cols. [314] que analizaron durante 6 años en un estudio prospectivo de un total de 26.225 participantes en Francia la relación entre diferentes patrones de dieta y el riesgo de depresión, no hallaron asociación significativa para el patrón de dieta AHEI. No obstante, los resultados hallados mayoritariamente en estudios previos relacionan una mayor adherencia a los patrones de dieta saludables y

un menor riesgo de depresión, lo que concuerda con los resultados expuestos en el presente estudio.

Estos resultados podrían considerarse esperables debido a las características comunes en cuanto a componentes nutricionales entre el patrón de dieta Mediterráneo y los otros patrones de dieta saludables. Los patrones de dieta saludables son ricos en alimentos de origen vegetal, los cuales contienen elevados niveles de antioxidantes, vitaminas y otros micronutrientes de los que podríamos destacar el folato. Esta composición nutricional interfiere en los procesos fisiopatológicos que se relacionan con la depresión, tal como se ha desarrollado en detalle en la introducción. De forma simplista podemos resaltar su rico contenido en antioxidantes, que evita el desarrollo de un estado sistémico proinflamatorio y, con ello, la reducción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-6, TNF- $\alpha$  y PCR, entre otras, las cuales propician el estado de estrés oxidativo e inflamación [371, 372]. En segundo lugar, se trata de dietas ricas en vitamina B-12 y folato, los cuales están implicados en la producción de monoaminas mediada por la enzima MAO [373, 374]. De forma específica, señalar que la vitamina B-12 promueve la expresión de genes que codifican los receptores BDNF (Ntrk-2) [375]. Y, por último, señalar que dichos patrones de dieta promueven el desarrollo de una adecuada microbiota intestinal, la cual previene la formación de alteraciones endoteliales evitando así una inadecuada permeabilidad intestinal y disbiosis gastrointestinal-bacteriana propiciadas por la elevación basal del cortisol y los lipopolisacáridos que se ve favorecida ante las disregulaciones del eje HHA y la secreción de glucocorticoides, propios de los estados estrés crónico que ocurren en la depresión [376, 377].

En cuanto a los resultados relacionados con calidad de vida relacionada con la salud, la intervención con dieta Mediterránea impulsó una mejora en la calidad de vida, especialmente en la salud general y en los dominios mentales de calidad de vida relacionada con la salud: Salud Mental y Vitalidad, así como en la Dimensión Mental Global. Es mandatorio señalar la gran magnitud del efecto observada para los dominios mentales de calidad de vida relacionada con la salud, con mejoras en las puntuaciones superiores a los 7 puntos en el grupo de intervención después de dos años de intervención, lo cual podríamos considerar como clínicamente significativo [378, 379]. En cuanto a las dimensiones físicas de la calidad de vida relacionada con la salud, encontramos resultados dispares difíciles de contextualizar. Estos resultados mencionados, llevados a cabo según un análisis por intención de tratar, fueron confirmados en el análisis observacional de los datos.

Por otra parte, al analizar otros patrones dietéticos saludables como el AHEI y el PDP, observamos resultados similares. Esto se explica de forma similar a los resultados obtenidos para la clínica depresiva, ya que los efectos de la dieta se traducen en cambios de la expresión clínica que incluyen la calidad de vida relacionada con la salud. Esto se debe a los cambios fisiopatológicos que los componentes de la dieta propicia, siendo dichos componentes similares para todas las dietas consideradas “saludables”.

## **2. Comparación con trabajos previos**

Hasta donde sabemos, esta investigación es la única intervención nutricional de larga duración (hasta dos años) hecha exclusivamente a distancia, con atención personalizada mediante el contacto continuado con dietistas, que utiliza distintas vías remotas de acceso al paciente (web, correo, teléfono, material impreso) en individuos con antecedentes de haber sufrido al menos un episodio depresivo. Con ello, se ha podido evaluar no solo la eficacia de la intervención dietética, sino también sus efectos en la clínica depresiva y calidad de vida relacionada con la salud pasado el año de la intervención.

No obstante, hay que tener en cuenta la evidencia previa sobre la que se sostienen los resultados obtenidos, especialmente en tres aspectos fundamentales: los cambios dietéticos asociados a la intervención remota, los cambios obtenidos en la clínica depresiva y los cambios en la calidad de vida relacionada con la salud motivados por la intervención con dieta Mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra.

### **2.1. Cambios dietéticos asociados a la intervención remota**

Clásicamente, las intervenciones en la salud han sido cara a cara. Sin embargo, en los últimos años, con el auge de las nuevas tecnologías, ha habido un aumento de la asistencia remota. Como se ha mencionado anteriormente, ello se debe a los menores costes que generan y su mayor accesibilidad. Además de esto, han demostrado ser capaces de llegar a un mayor número de personas susceptibles de la intervención y acceder a áreas geográficas aisladas y poblaciones marginadas y minoritarias [322].

Este incremento del uso de la salud electrónica o *e-Health* [323] ha sido especialmente notorio a lo largo de los últimos dos años debido a la situación mundial de pandemia por COVID-19, habiéndose, a su vez, demostrado como una herramienta de gran utilidad [380, 381]. Una reciente revisión sistemática en la que se evaluaron un total de 21 estudios compuestos por un total de 7,455 adultos y que informaron sobre 19 intervenciones de e-salud diferentes a partir de 1,237 registros, arrojó resultados favorables de este tipo de intervenciones [382]. En cuanto al análisis de la eficacia de las intervenciones en línea para modificación de hábitos en la población general, una revisión sistemática y metanálisis de 2010 estudió e incluyó 85 estudios y 43.236 participantes [383], determinando la eficacia de las mismas, aún con un efecto pequeño.

Es reseñable, la importancia que han adquirido la salud electrónica y las intervenciones electrónicas en el área de la salud mental. Se ha señalado la utilidad de *e-Health* para modificar aspectos en hábitos de vida tales como pérdida de peso, conductas alimentarias y actividad física en este perfil de usuarios [383-386]. En el caso concreto de la depresión, un reciente metanálisis ha evaluado la eficacia de las intervenciones online en personas con depresión para modificar cambios en el estilo

de vida. Se revisaron siete artículos y los hallazgos mostraron que las intervenciones online resultaron ser efectivas para la modificación de hábitos de vida; asimismo, se documentó que determinadas modificaciones beneficiosas en el estilo de vida produjeron reducción de síntomas depresivos [332]. Por otro lado, un ensayo controlado aleatorizado evaluó la eficacia de una intervención en línea para modificar el estilo de vida de carácter multimodal para pacientes con depresión y su efecto en la calidad de vida [387]. El estudio tuvo una duración de 10 semanas y constaba de un total de 71 participantes; se observó que dicha intervención fue eficaz en términos de adherencia para optimizar los hábitos de vida, conllevando mejoras en la clínica depresiva y en calidad de vida.

Para optimizar el rendimiento de esta asistencia remota, es imperativo utilizar múltiples vías de comunicación [383, 384]. Por ello, en este estudio, a parte del contacto telefónico como intervención principal, se utilizó la web, notificaciones telefónicas y al correo electrónico de forma periódica para mantener la adherencia a la intervención nutricional, además de material impreso, para evitar posibles barreras a los medios tecnológicos, especialmente en los individuos mayores.

De forma específica para la dieta Mediterránea, un reciente estudio demostró la eficacia de una intervención nutricional remota basada en dieta Mediterránea en pacientes sometidos a ablación de fibrilación auricular [388]. Este estudio previo utilizó una intervención metodológicamente similar a la del estudio PREDI-DEP, utilizando página web, aplicación móvil, material impreso y asesoramiento personalizado por teléfono y correo electrónico. En relación a los resultados arrojados por este estudio de intervención dietética remota en pacientes sometidos a ablación de la fibrilación auricular, encontramos coincidencia en el mayor consumo de pescado azul, aceite de oliva virgen, frutas y frutos secos en el grupo de intervención, así como una reducción del consumo de cereales refinados durante el período de intervención. Sin embargo, este estudio obtuvo una potencia de efecto mayor y, de forma general, observó no sólo un mantenimiento en la calidad de la dieta, sino mejoras considerables para la gran mayoría de los alimentos en los que se basa el patrón de dieta Mediterránea para el grupo intervención. Esto podría estar en relación con que la población diana eran pacientes sometidos a ablación de la fibrilación auricular, una población potencialmente diferente al objetivo de nuestro estudio, los individuos afectados con depresión. Por lo que los cambios observados en este estudio para otros grupos de alimentos, podría ser el reflejo de las diferencias idiosincráticas inherentes a los perfiles de ambos grupos de pacientes: depresivos vs. cardiopatas.

Por otra parte, cabe asimismo resaltar en esta área el estudio My Food & Mood [389] que evaluó la eficacia de una intervención remota orientada al cambio de dieta según el patrón de dieta Mediterránea en pacientes con depresión autoinformada. Se trata de un estudio de 8 semanas de duración con un total de 153 participantes, en la que se constató la eficacia de una intervención remota basada en aplicaciones

móviles para establecer cambios en la dieta y cómo se asociaron con mejoras en los síntomas depresivos.

Existen otros tres ensayos controlados aleatorizados que evalúan los efectos de intervenciones dietéticas en la depresión [291, 318, 390]. Por un lado, el estudio SMILES, un ensayo controlado aleatorio de 12 semanas de duración y un total de 67 participantes, que halló una relación positiva entre mejoras en la dieta y depresión [318]. Por otro lado, el estudio HELFIMED, un ensayo controlado aleatorio de 6 meses de duración y un total de 85 participantes, que halló una relación positiva entre una intervención específica de dieta Mediterránea suplementada con aceite de pescado y depresión [291]. Y por último, un ensayo controlado en adultos jóvenes de 3 semanas de duración y un total de 76 participantes, en el que se hallaron resultados en consonancia con los estudios anteriores [390]. Sin embargo, los dos primeros estudios se realizaron mediante de intervenciones cara a cara y se centraron en la adherencia al patrón de dieta Mediterránea, mientras que el último fue a través de vídeos en los que se daban indicaciones por internet y se basó en la Guía australiana [391] para una alimentación saludable con recomendaciones adicionales para aumentar la concordancia con las dietas de estilo Mediterráneo.

Por tanto, hasta donde sabemos, esta investigación es la única intervención nutricional de medio-larga duración hecha exclusivamente a distancia, a su vez con atención personalizada mediante el contacto continuado con dietistas, que utiliza distintas vías remotas de acceso al paciente (web, correo, teléfono, material impreso) en individuos afectos de depresión. Asimismo, se incluyó el seguimiento con los profesionales de Salud Mental para superar problemas relacionados con las intervenciones a distancia exclusivas, como las altas tasas de abandono [324-326].

En el presente estudio, se observa que las puntuaciones iniciales en la adherencia a la dieta Mediterránea en ambos grupos fueron similares y aumentaron de forma progresiva en ambos a lo largo de los dos años de seguimiento. Este aumento de adherencia en el grupo control podría deberse a que todos los participantes fueron conscientes de los beneficio entre los hábitos alimentarios y la salud mental referidos al inicio del estudio y, por ellos, se sintieran motivados a modificar sus hábitos, añadido al sesgo de deseabilidad social al preguntársele específicamente por los datos alimentarios [392]. Sin embargo, la mejora en la adherencia a la dieta Mediterránea fue significativamente mayor en el grupo de intervención. Estos resultados son consonantes con estudios previos mencionados que analizaron la eficacia de la intervención nutricional en pacientes con depresión, si bien en ambos casos se trataron de intervenciones cara a cara [318, 393].

De manera específica para las modificaciones encontradas en la ingesta por alimentos, los resultados coincidieron con el ensayo SMILES [318] para el mayor consumo de fruta, aceite de oliva y pescado para los individuos intervenidos; y, en el estudio HELFIMED [291], los resultados hallados concuerdan con fruta y frutos secos. Probablemente esto se deba a que estos alimentos pertenecen a la base de

la pirámide alimenticia del patrón de dieta Mediterránea y, por tanto, su consumo recomendado sea más frecuente que para otros alimentos. Siendo así, es esperable que el aumento en la adherencia a la dieta Mediterránea sea a expensas del aumento de la ingesta de estos alimentos cuya frecuencia de consumo recomendada es mayor. Por otro lado, otro de los alimentos de la base de la pirámide alimentaria que aumenta de forma significativa para el grupo de intervención es el aceite de oliva virgen extra, lo cual probablemente esté en relación con el suministro gratuito de la misma.

Por tanto, la intervención dietética remota combinada con asesoramiento personalizado y junto con la provisión gratuita de alimentos clave (en nuestro estudio, el aceite de oliva virgen extra), parece ser una estrategia eficaz para aumentar la adherencia al patrón basado en la dieta Mediterránea, lo cual se encuentra en consonancia con lo sugerido en estudios previos [388, 394, 395].

## **2.2. Cambios obtenidos en la clínica depresiva por la intervención con dieta Mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra**

Otro aspecto clave del estudio es el efecto de la dieta Mediterránea en la depresión. La evidencia sostiene que una alta adherencia a la dieta Mediterránea representa múltiples beneficios para la salud general de la población y en la prevención y pronóstico de diversos tipos de patologías médicas [341, 396], extendiéndose así mismo de manera específica para la depresión.

Existen cinco estudios prospectivos con tamaños muestrales de entre 3.504 y 10.094 participantes que evaluaron la relación entre la depresión y la adherencia a la dieta Mediterránea. Tanto Sánchez-Villegas y col. [308, 309], como Hodge y col. [310], investigaron la asociación utilizando el Cuestionario de Dieta Mediterránea basado en 9 componentes, encontrándose en ambos estudios asociaciones inversas significativas con síntomas depresivos, en la misma línea que Rienks y col [311]. En consonancia con eso, Skarupski y col. [312] y Adjibade y cols. [313] observaron una asociación inversa significativa que vinculaba una alta adherencia a la dieta Mediterránea con una disminución de los síntomas depresivos.

Asimismo, un reciente metanálisis coincidió con dichos hallazgos tras evaluar un total de 20 estudios longitudinales y 21 transversales de carácter observacional [397]. Sin embargo, la escasez de estudios de intervención ha mostrado en ocasiones resultados inconsistentes en la evaluación en profundidad de la relación entre la depresión y la dieta Mediterránea y los posibles factores intervinientes entre ambas. En esta línea, una reciente revisión sistemática y metaanálisis no pudo concluir asociación significativa entre la adherencia a la dieta Mediterránea y la depresión en estudios de cohortes, pero sí la halló en estudios transversales [398].



En cuanto a los estudios de intervención, existen solo otros tres ensayos controlados aleatorizados, ya mencionados, que evalúan los efectos de intervenciones dietéticas en la depresión [291, 318, 390]. Por un lado, el estudio SMILES, que halló una relación positiva entre mejoras en la dieta y depresión [318]; al igual que el estudio HELFIMED, que halló una relación positiva entre una intervención específica de dieta Mediterránea suplementada con aceite de pescado y depresión [291]. Y por último, el ensayo en adultos jóvenes que se comentó anteriormente, en el que se hallaron resultados en consonancia con los estudios anteriores [390]. Los dos primeros estudios consistieron en intervenciones cara a cara y se centraron en la adherencia al patrón de dieta Mediterránea, mientras que el último fue mediante vídeos en los que se daban indicaciones a través de internet y se basó en la Guía australiana [391] para una alimentación saludable con recomendaciones adicionales para aumentar la concordancia con las dietas de estilo Mediterráneo. De forma congruente a estos estudios de intervención previos, el presente ensayo arroja resultados a favor de la hipótesis que relaciona una mayor adherencia a la dieta Mediterránea con una mejora de la clínica depresiva a corto-medio plazo.

Es de resaltar que el período máximo de seguimiento en estos estudios de intervención previos es de 6 meses, mientras que el presente estudio mantiene un seguimiento y evaluación de dos años, lo cual ha permitido evaluar esta relación a largo plazo, es decir, pasado el año de la intervención. Por lo cual, la efectividad encontrada para la reducción del riesgo depresivo a largo plazo mediante esta intervención dietética remota basada en la dieta Mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra, se trata de un hallazgo novedoso.

### **2.3. Cambios obtenidos en la calidad de vida relacionada con la salud por la intervención con dieta Mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra**

El último aspecto relevante a considerar es la relación entre la calidad de vida relacionada con la salud y la dieta Mediterránea.

El creciente interés en cómo la dieta Mediterránea ha beneficiado a la población en diversos aspectos, ha recaído en gran medida en su relación con la calidad de vida.

Existen varios estudios que han analizado la relación entre calidad de vida relacionada con la salud y dieta Mediterránea. Un reciente metaanálisis [399] evaluó 13 estudios con un total de 43.445 sujetos y determinó que el patrón de dieta “saludable” y “Mediterráneo” se relacionaba con mejores puntuaciones y mayores beneficios potenciales para la calidad de vida relacionada con la salud.

Estos beneficios comentados se consolidan para poblaciones culturalmente diversas, tales como Italia [343] y España [346], Grecia y Reino Unido [400], Estado

Unidos [401] o Irán [402], habiendo demostrado mejoras en diversas dimensiones de calidad de vida relacionada con la salud en aquellos individuos con mayor adherencia al patrón de dieta Mediterránea. Esta universalidad traspasa también cuestiones tales como el perfil etario de las poblaciones, habiendo replicado la evidencia estas mejoras tanto en población adolescente [403] como universitaria [347] o población anciana [404-406].

Sin embargo, no se puede obviar que la población de estudio del presente análisis son adultos afectados de una patología médica, la depresión. Otros estudios han determinado los beneficios de la alta adherencia a dieta Mediterránea en calidad de vida relacionada con la salud para otras patologías, tales como Diabetes Mellitus tipo 2 [48], Esclerosis Múltiple [402], Síndrome Metabólico [346] o individuos en riesgo cardiovascular [408]. En estos casos se hallaron mejoras para las dimensiones de calidad de vida relacionada con la salud tanto mentales, como físicas.

La depresión comparte con todas ellas procesos fisiopatológicos comunes que las hace susceptible a todas de los beneficios potenciales de la dieta Mediterránea. Una reciente revisión narrativa analizó la relación entre la depresión y la calidad de vida relacionada con la salud y propuso que el consumo de vitaminas de grupo B, el folato, la mejora del microbioma intestinal y el aumento de antioxidantes propios de la dieta Mediterránea eran factores clave en el desarrollo y prevención de la depresión [409]. Todos estos factores forman parte del proceso de estado inflamatorio de bajo grado mediado por la microbiota intestinal que, como se ha sustentado, participa de los procesos fisiopatológicos de todas estas enfermedades [410].

Sin embargo, a diferencia de los resultados de los estudios anteriormente mencionados, en nuestro análisis observamos beneficios especialmente para los dominios mentales de calidad de vida relacionada con la salud. Si bien es cierto que dichos resultados potencian aún más las ventajas de la dieta Mediterránea en nuestra población a estudio, los individuos con riesgo potencial de presentar un nuevo episodio depresivo, en los cuales los dominios de calidad de vida relacionada con la salud más afectados son las dimensiones mentales, tal como se refleja en los análisis observacionales basales al inicio del estudio.

Por otra parte, de los ensayos mencionados, sólo el estudio HELFIMED [291] evaluó de forma directa los cambios en calidad de vida relacionada con la salud debidos a una intervención con dieta Mediterránea en pacientes con depresión. En dicho estudio se observó que el grupo en el que se intervino con dieta Mediterránea mejoró la dimensión de Salud Mental de la calidad de vida relacionada con la salud. Este resultado se replica en los análisis mostrados, sin embargo, en el presente estudio se hallan, además, mejoras para las dimensiones de calidad de vida relacionada con la salud de Vitalidad, Dimensión Mental Global y Salud General. Esta disparidad en los resultados puede deberse a las propias diferencias estructurales entre ambos estudios. Por una parte, el estudio HELFIMED es un estudio de menor

duración (6 meses vs. 24 meses). Asimismo, la intervención dietética, si bien se basa igualmente en el patrón de dieta Mediterráneo, está suplementada con aceite de pescado en lugar de aceite de oliva virgen extra. El aceite de oliva virgen extra se compone de una mayor proporción de ácidos grasos oleico, linoleico, omega 6, PUFA y MUFA que el aceite de pescado [411], lo cual podría haber influido en la expresión clínica y, por tanto, generando diferencias entre los resultados hallados en ambos estudios para las diferentes dimensiones de calidad de vida relacionada con la salud.

### **3. Fortalezas y limitaciones**

Hay varias fortalezas y limitaciones de este estudio que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados.

La principal fortaleza de este estudio es que se trata del primer ensayo controlado aleatorizado con un elevado número de pacientes que evalúa la efectividad de una intervención remota en pacientes recuperados de depresión durante un período de larga duración, dos años, lo cual permite evaluar de forma más consistente la adherencia real a la intervención, cuáles son los efectos en la dieta a medio-largo plazo y su impacto en la clínica depresiva residual y la calidad de vida relacionada con la salud.

Añadido a esto, los datos relacionados con los síntomas depresivos, calidad de vida relacionada con la salud y la dieta Mediterránea evaluados mediante cuestionarios validados como son el Inventario de Depresión de Beck, el SF-36 y el MEDAS, respectivamente, fueron valorados desde el inicio de la intervención y a lo largo de toda ella, lo que garantiza la precisión de los análisis y la consistencia temporal de los resultados.

Sin embargo, los resultados de la intervención nutricional en sí misma pueden no ser aplicables a la población general por dos razones principales. Por un lado, la población de este estudio fueron pacientes con depresión, por lo que pudieran estar interfiriendo alteraciones reminiscentes propias de este perfil de pacientes, tales como alteraciones cognitivas, volitivas o hedónicas, para la adecuada comprensión y cumplimiento de las recomendaciones nutricionales dadas por los dietistas. Por otro lado, los pacientes recuperados de depresión presentan de forma basal una peor calidad de vida relacionada con la salud [335], por lo que se desconoce si el impacto del efecto en la calidad de vida relacionada con la salud, así como en las dimensiones de calidad de vida relacionada con la salud afectas, mediado por una mejor adherencia a la dieta Mediterránea será de menor o mayor magnitud que para la población general.

No obstante, la alta prevalencia y los altos costes económicos y de sufrimiento personal que la depresión ocasiona, la han convertido en objeto fundamental de estudio

específico en los últimos años. Por ello, es de gran relevancia la evaluación de intervenciones coste-efectivas y sin efectos perjudiciales, como la dieta Mediterránea, y el impacto de ésta no solo en la clínica depresiva residual, sino también en la calidad de vida relacionada con la salud que, como hemos visto, afecta en el ulterior desarrollo y pronóstico de la depresión, como es el caso del presente estudio.

Por otra parte, aunque los proveedores clínicos estaban cegados a la asignación de los participantes a los distintos grupos de intervención (control/intervención con dieta Mediterránea), las dietistas no. Las dietistas podrían haber introducido un sesgo de información diferencial, aunque mediante el uso de cuestionarios validados como los CSFC para evaluar la información minimiza dicha posibilidad. En este sentido, el uso de CSFC en lugar de instrumentos objetivos, como los biomarcadores, podría haber conducido a la presencia de otros sesgos como el sesgo de recuerdo, sesgo de deseabilidad social y otros posibles sesgos que afectan los resultados. Sin embargo, el CSFC ha sido validado previamente y es adecuado para clasificar repetidamente a las personas según su ingesta de alimentos y nutrientes [351]. Asimismo, de haberse dado un sesgo de información, este sería no diferencial lo que sesgaría los resultados hacia el nulo (ausencia de efectividad), así que cabría esperar que la diferencia obtenida fuera todavía mayor que la observada en nuestro análisis.

En esta misma línea y relacionado con la evaluación de las medidas dietéticas y de calidad de vida relacionada con la salud, otra posible limitación del estudio es que las exposiciones son medidas autoinformadas, por lo que son susceptibles a un sesgo de información. Es posible que la asociación refleje una tendencia a informar la exposición de forma más favorables de lo que realmente es (sesgo de deseabilidad social). Sin embargo, este sesgo, de haberse producido, sería también de tipo no diferencial por lo que nuevamente cabría esperar un efecto todavía mayor al observado. Además, el uso de cuestionarios validados como el MEDAS [355] y el SF-36 [360], así como el control telefónico realizado por la dietista, minimizan dicha posibilidad.

Añadido a esto, es posible que el uso autoinformado de herramientas de intervención nutricional (sitio web y materiales impresos) no refleje por completo la finalización de la educación para la salud hecha a distancia. Sin embargo, las llamadas telefónicas periódicas del dietista se utilizaron como un sistema de seguimiento para evaluar y satisfacer las necesidades educativas de cada participante en el grupo de intervención. A pesar de ello, los resultados proporcionados no muestran evidencia que indique que una intervención remota sea más efectiva que una intervención en persona dado que en este estudio no se utilizó un grupo control con intervención cara a cara.

Igualmente, para evaluar la baja/alta adherencia a la dieta Mediterránea según MEDAS, hemos utilizado un punto de corte ampliamente utilizado para la población española [355, 412] lo cual nos permite obtener resultados comparables con otras poblaciones.

Finalmente, estos análisis han sido ajustados por una amplia gama de características iniciales que pudieran interferir con los resultados, reduciendo así cualquier

heterogeneidad inicial entre los participantes que presentaban o no un mejor perfil y adherencia a la dieta Mediterránea.

Por otra parte, se utilizó la estrategia de donación de alimentos (aceite de oliva virgen extra) como incentivo para fomentar la adherencia a las sesiones educativas. Sin embargo, esta estrategia también puede representar una limitación con respecto a la generalización de estos resultados a poblaciones en las que el acceso o la asequibilidad de aceite de oliva virgen extra podría ser una barrera debido a su alto coste económico.

Por último, como se ha comentado anteriormente en el desarrollo del estudio, es de reseñar que parte de la intervención se realizó durante el crítico período de la pandemia por COVID-19 que incluyó el período de confinamiento. A pesar de estar contemplado en el protocolo del estudio, desafortunadamente se carece de los resultados a los 12 meses del inicio de la intervención. Dicha medición coincide en tiempo con el inicio de la pandemia mundial por COVID-19 para gran parte de los participantes, siendo los especialistas de referencia los responsables de realizar dicha evaluación. Esto fue impedido dadas las exigencias sanitarias derivadas de la situación de alerta del momento. Asimismo, esta situación de pandemia mundial por COVID-19 ocasionó un gran impacto en la salud mental de la población general y supuso un incremento específico de la clínica depresiva [413] y del riesgo de depresión [414], lo cual probablemente haya interferido igualmente en los resultados observados para los cambios en la clínica depresiva a los 16 meses tras el inicio de la intervención.

Por otra parte, durante el confinamiento, se observaron determinados cambios en el estilo de vida y la adopción de comportamientos alimentarios más saludables conllevando una mayor adherencia a la dieta Mediterránea [415]. Todo ello podría haber afectado a los resultados y a la adherencia a la intervención, sin embargo, las tasas de retención del estudio se mantuvieron y los cambios para la dieta Mediterránea medidos según los patrones evaluados fueron significativamente mayores para el grupo de la intervención con dieta Mediterránea. Añadido a ello, en esta misma línea, observamos que los resultados son congruentes, habiéndose observado uniformidad tanto en los análisis según intervención como en los análisis observacionales de seguimiento de adherencia a MEDAS.

#### **4. Implicaciones para la Salud Pública**

Atendiendo a la magnitud que representa el problema de la depresión en todo el mundo, incluida España, parecen justificados todos los esfuerzos que los profesionales con responsabilidad en tareas de Salud Pública puedan llevar a cabo para erradicar esta amenaza.

En la exposición de la evidencia disponible acerca de la materia tratada en este trabajo, se ha procurado resaltar la importancia de la depresión. Teniendo presente que la Salud Pública se define como una actividad organizada de la sociedad dirigida a promover, proteger, mejorar y, cuando sea necesario, restaurar la salud de individuos, de grupos específicos o de la población en su conjunto [416], esta disciplina no puede mantenerse ajena al impacto de la depresión sobre la población [417].

Tal y como quedó reflejado en la introducción del presente estudio, los hábitos dietéticos tienen gran repercusión en la salud de los individuos, incluyéndose el efecto preventivo y pronóstico de la depresión. En esto radica una de las principales razones por las que la elaboración de recomendaciones dietéticas que contribuyan a fundamentar la política nutricional de las poblaciones sea de extrema importancia. Pero el diseño de las recomendaciones que han de vertebrar estos planes de acción debería estar basado en las mejores pruebas y en una sólida evidencia.

El presente trabajo aspira a contribuir en la tarea científica de dilucidar los hábitos dietéticos más beneficiosos para la salud de las personas, en particular para aquellos que tengan un efecto real y específico frente a la depresión. De los resultados obtenidos en el análisis de la asociación entre la alta adherencia a la dieta Mediterránea y reducción de la sintomatología depresiva podemos concluir que estos apoyan la hipótesis que sostener un patrón de dieta saludable basado en los principios de la dieta Mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra se asocia a menores síntomas depresivos en individuos afectados de algún episodio previo y que debería ser promocionado de cara a la prevención secundaria de la depresión. Asimismo, estos resultados se replican al evaluar la asociación entre adecuación a la dieta Mediterránea y la mejora en diversos dominios de la calidad de vida relacionada con la salud.

Por otro lado, de los resultados obtenidos al valorar de forma independiente los alimentos y nutrientes que conforman parte fundamental de la dieta Mediterránea, observamos que gran parte de los cambios de la dieta se deben fundamentalmente a un aumento en el consumo de aceite de oliva virgen. Quizás este hallazgo deba ser tenido en cuenta con mayor atención en la política nutricional de poblaciones cuyo consumo de aceite de oliva sea menor que, por ejemplo, el consumo observado en poblaciones de índole Mediterránea.

El mensaje de Salud Pública que se deriva más claramente de nuestros hallazgos es el de que una intervención dietética de promoción de la salud a distancia basada en los principios de la Dieta Mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra, no sólo es eficaz para mejorar la adherencia a la misma, sino que redundará en mejora en los síntomas depresivos residuales y en los dominios de calidad de vida relacionada con la salud, especialmente los mentales. Si bien es cierto, que se requieren de ulteriores estudios para confirmar estos hallazgos y clarificar sus mecanismos de acción.

Ante todo lo expuesto, cabe destacar la gran utilidad este tipo de las intervenciones de promoción de la salud ya que podrían ofrecer un enfoque comunitario rentable y de bajo coste, de gran utilidad debido a la creciente carga de salud en los servicios sanitarios

públicos. Aún más en la depresión, una de las enfermedades con mayor carga mundial de morbilidad.

## **5. Futuras líneas de investigación**

La presente tesis doctoral aporta nueva y relevante información sobre la relación entre la dieta Mediterránea y la depresión. Sin embargo, con ella, se generan nuevas incógnitas y vías de trabajo alternativas a considerar atendiendo a la evidencia expuesta en la misma.

Entre otros aspectos de especial relevancia para futuras investigaciones, es evaluar la potencia del efecto de la dieta Mediterránea por sexo y grupos de edad, dado que sus características endofenotípicas pudieran hacer diferir el efecto de la intervención. De manera específica, cabe señalar un posible análisis que incluya aspectos hormonales por sexos dado que, como se ha relatado en la introducción, parece ser el único factor que difiere en el modelo diátesis-estrés de la depresión entre hombres y mujeres.

En segundo lugar, otro punto de potencial interés, es el análisis de los cambios mediados por la microbiota, los factores de estrés oxidativo e inmunoinflamatorios, la regulación neuroendocrina o, en definitiva, el eje intestino-cerebro, promovidos por la adherencia a la dieta Mediterránea. Por ello, un objetivo de gran importancia será el esclarecimiento de manera pormenorizada del efecto real de cada uno de ellos sobre la fisiopatología de la depresión. Si bien es cierto, se trata de una tarea de gran complejidad dado el estrecho e interrelacionado vínculo entre todos estos sistemas.

En tercer lugar, es interesante plantearse la hipótesis de si la dieta enriquecida con aceite de oliva virgen extra muestra efectos más beneficiosos para la depresión y la calidad de vida relacionada con la salud que la enriquecida con aceite de pescado, a la vista de los resultados obtenidos y su comparación con el estudio HELFIMED [291]. Hasta donde se sabe, no existe evidencia estandarizada al respecto, si bien es cierto que un estudio halló mejoras en los síntomas depresivos para el aceite de pescado y no para el aceite de oliva en ratas [279].

En cuarto lugar, evaluar si el efecto de la dieta Mediterránea observado en poblaciones Mediterráneas es independiente o si se debe al efecto acumulado de otros aspectos pertenecientes al propio estilo de vida y hábitos Mediterráneos que se incluyen en la propia pirámide alimentaria de dieta Mediterránea. Estos factores relacionados con los estilos de vida característicos de las poblaciones mediterráneas son: ejercicio físico, compartir la comida con familia y amigos; periodos de comida prolongados que proporcionan relajación y alivio del estrés diario; comidas de sabor agradable, cuidadosamente preparadas, que ayudan a disfrutar de comidas saludables; siesta tras la comida, lo cual también proporciona una oportunidad para el descanso y la relajación y conlleva una considerable mejora en la calidad de vida y el bienestar psicológico.

De todos ellos, cabe resaltar el ejercicio físico. Como ya se ha referido en la introducción, el ejercicio físico tiene una correlación directa con la depresión. Sin embargo, también existe una estrecha relación entre este y la dieta Mediterránea. Las poblaciones de las zonas mediterráneas de principios de los años 60 mostraron altos niveles de actividad física, lo que podría haber influenciado en la elevada esperanza de vida y bajas tasas de depresión y otras enfermedades crónicas presentadas por estas poblaciones [270]. Estos resultados deben ser replicados en la actualidad dada la gran repercusión clínica, no sólo en la depresión, sino para el resto de patologías que comparten mecanismos fisiopatológicos con ella.

Finalmente, como última propuesta, profundizar en los efectos de la adherencia a la dieta Mediterránea en la calidad de vida relacionada con la salud en personas afectas de depresión. Específicamente, evaluar con detalle el efecto en cada una de las dimensiones, tanto mentales como físicas, en este perfil de paciente, cuya calidad de vida relacionada con la salud tan mermada está. La evidencia científica disponible hasta el momento es muy limitada y no permite estandarizar resultados y, con ello, propuestas que redunden en beneficios para los Sistemas Públicos de Salud.



## **CONCLUSIONES**

1. Se ha documentado que una intervención nutricional remota multifacética es eficaz para aumentar el conocimiento y las habilidades de los participantes del ensayo (pacientes recuperados de depresión) en el manejo de una dieta saludable.
2. Los resultados presentados arrojan evidencia de que los participantes incluidos en el grupo de intervención mantuvieron un perfil de ingesta dietética saludable siguiendo el modelo de la dieta Mediterránea.
3. En base a los resultados obtenidos, se puede deducir que la intervención con dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra parece reducir la clínica depresiva en pacientes recuperados de depresión, tanto a corto-medio como a largo plazo.
4. Estos hallazgos sugieren que la intervención con dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra mejora la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes recuperados de depresión. Esta asociación fue más sólida para los dominios mentales que para los dominios físicos del cuestionario de salud *Short Form-36*.
5. En los participantes del estudio PREDI-DEP, se observa que el aumento en la adherencia al patrón dietético saludable *Alternative Healthy Eating Index* mejora la sintomatología depresiva residual a largo plazo, no así para el patrón de dieta *Provegetarian Dietary Pattern*.
6. Tras el análisis de los resultados, se puede afirmar que mantener una alta adherencia a otros patrones dietéticos saludables tales como el *Alternative Healthy Eating Index* y el *Provegetarian Dietary Pattern* favorece, asimismo, una mejora de ciertos parámetros de calidad de vida relacionada con la salud, especialmente en los dominios mentales.

## **LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS**

## Tablas

Tabla 1. Resumen de los principales estudios de cohortes sobre dieta Mediterránea y depresión.

Tabla 2. Estudios observacionales que han evaluado el papel de patrones dietéticos en la prevención de la depresión.

Tabla 3. Códigos diagnósticos del trastorno de depresión mayor.

Tabla 4. Especificadores de los episodios depresivos.

Tabla 5. Datos recogidos en la visita basal.

Tabla 6. *Ítems* evaluados en el cuestionario MEDAS.

Tabla 7. Resumen de las puntuaciones de los patrones cardiosaludables analizados en el estudio PREDI-DEP.

Tabla 8. Resumen de las medidas de las variables, frecuencia en la que se evalúan y los responsables de su recogida.

Tabla 9. Características basales de los participantes en el estudio PREDI-DEP.

Tabla 10. Características basales de los participantes en el ensayo PREDI-DEP adherencia inicial a la dieta Mediterránea medidas por MEDAS.

Tabla 11. Adherencia a los distintos *ítems* del MEDAS en los participantes del grupo de intervención básalmente, a los 12 meses y a los 24 meses.

Tabla 12. Consumo inicial de los grupos de alimentos y los cambios por grupo de tratamiento aleatorizado en las visitas de seguimiento de los participantes a los 12 y 24 meses en el estudio PREDI-DEP.

Tabla 13. Ingesta inicial de nutrientes y cambios por grupo de tratamiento aleatorizado en las visitas de seguimiento de los participantes a los 12 y 24 meses en el estudio PREDI-DEP.

Tabla 14. Puntuaciones de adherencia a los distintos patrones de dieta inicial y cambios por grupo de tratamiento en las visitas de seguimiento a los 12 y 24 meses en el estudio PREDI-DEP.

Tabla 15. Efecto de la intervención con dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra sobre los cambios en la clínica depresiva en participantes del estudio PREDI-DEP.

Tabla 16. Análisis de sensibilidad del efecto de la intervención con dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra sobre los cambios en la clínica depresiva en participantes del estudio PREDI-DEP excluyendo a participantes con Beck inicial >18.

Tabla 17. Efecto de la intervención con dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra sobre los cambios en la clínica depresiva en los pacientes que completaron el seguimiento por períodos.

Tabla 18. Cambios en calidad de vida relacionada con la salud en las visitas de seguimiento a 12 y 24 meses según el grupo de intervención.

Tabla 19. Efecto de la intervención con dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra sobre los cambios en la clínica depresiva a los 4 y 8 meses según adherencia inicial a MEDAS.

Tabla 20. Cambios en la clínica depresiva a los 4 y 8 meses durante la intervención con dieta Mediterránea según adherencia inicial a MDS.

Tabla 21. Cambios en la clínica depresiva a los 4 y 8 meses durante la intervención con dieta Mediterránea según adherencia inicial según adherencia inicial a AHEI.

Tabla 22. Cambios en la clínica depresiva a los 4 y 8 meses durante la intervención con dieta Mediterránea según adherencia inicial según adherencia inicial a PDP.

Tabla 23. Cambio medio e intervalo de confianza al 95% para puntuación de Beck a los dos años de la intervención según cambios anuales en la adherencia a la dieta Mediterránea en el estudio PREDI-DEP.

Tabla 24. Cambio medio e intervalo de confianza al 95% para puntuación de Beck a los dos años de la intervención según cambios anuales en la adherencia a la dieta Mediterránea según MDS en el estudio PREDI-DEP.

Tabla 25. Cambio medio e intervalo de confianza al 95% para puntuación de Beck a los dos años de la intervención según cambios anuales en la adherencia a AHEI en el estudio PREDI-DEP.

Tabla 26. Cambio medio e intervalo de confianza al 95% para puntuación de Beck a los dos años de la intervención según cambios anuales en la adherencia a PDP en el estudio PREDI-DEP.

Tabla 27. Asociación entre la adherencia inicial a dieta Mediterránea según MEDAS y las dimensiones mentales de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.

Tabla 28. Asociación entre la adherencia inicial a dieta Mediterránea según MEDAS y las dimensiones físicas de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.

Tabla 29. Asociación entre la adherencia inicial al patrón de dieta MDS y las dimensiones mentales de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.

Tabla 30. Asociación entre la adherencia inicial al patrón de dieta MDS y las dimensiones físicas de CVRS al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.

Tabla 31. Asociación entre la adherencia inicial al patrón de dieta AHEI y las dimensiones mentales de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.

Tabla 32. Asociación entre la adherencia inicial al patrón de dieta AHEI y las dimensiones físicas de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.

Tabla 33. Asociación entre la adherencia inicial al patrón de dieta PDP y las dimensiones mentales de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.

Tabla 34. Asociación entre la adherencia inicial al patrón de dieta PDP y las dimensiones físicas de calidad de vida relacionada con la salud al inicio y tras 1 y 2 años de seguimiento en el estudio PREDI-DEP.

Tabla 35. Cambio medio e intervalo de confianza al 95% para las dimensiones físicas y mentales de calidad de vida relacionada con la salud a los dos años de la intervención según cambios anuales en la adherencia a la Dieta Mediterránea según MEDAS en el estudio PREDI-DEP (n=129).

Tabla 36. Cambio medio e intervalo de confianza al 95% para las dimensiones físicas y mentales de calidad de vida relacionada con la salud a los dos años de la intervención según cambios anuales en la adherencia a la dieta Mediterránea según MDS en el estudio PREDI-DEP.

Tabla 37. Cambio medio e intervalo de confianza al 95% para las dimensiones físicas y mentales de calidad de vida relacionada con la salud a los dos años de la intervención según cambios anuales en la adherencia al patrón de dieta AHEI en el estudio PREDI-DEP.

Tabla 38. Cambio medio e intervalo de confianza al 95% para las dimensiones físicas y mentales de calidad de vida relacionada con la salud a los dos años de la intervención según cambios anuales en la adherencia al patrón de dieta PDP en el estudio PREDI-DEP.

## Figuras

Figura 1. Pirámide actual de la dieta Mediterránea: un estilo de vida actual. Guía de recomendación para la población adulta de la Fundación dieta Mediterránea (2010).

Figura 2. Diagrama de flujo de selección, reclutamiento y aleatorización de participantes.

Figura 3. Funciones del especialista durante el estudio PREDI-DEP.

Figura 4. Funciones de las dietistas durante el estudio PREDI-DEP.

Figura 5. Tareas realizadas a través del sistema web durante el estudio PREDI-DEP.

Figura 6. Adherencia a la dieta Mediterránea según MEDAS entre los participantes del grupo de intervención (n=47).

Figura 7. Adherencia a los distintos ítems del MEDAS en los participantes del grupo de intervención básicamente, a los 12 meses y a los 24 meses.

Figura 8. Resultados de DMG y DFG basal, a los 12 y a los 24 meses en grupo control (n=65).

Figura 9. Resultados de DMG y DFG basal, a los 12 y a los 24 meses en grupo intervención (n=69).

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psycho Med* 2013; 43: 471–481.
2. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004;(420):21-7.
3. Thase M, Jindal R, Howland R. Biological aspects of depression. In: Gotlib I, Hammen C, eds. *Handbook of Depression*. Nueva York: The Guilford Press; 2002.
4. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997;349(9064):1498-504.
5. World Health Organization. *Mental Health Policy and Service Guidance Package: Work-place Mental Health Policies and Programmes*. Geneva, World Health Organization, 2005. Disponible en: <https://www.mindbank.info/item/407>
6. Rehm J, Shield KD. Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21(2):10.
7. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2022;9(2):137-150.
8. Mathers C, Boerma T, Ma Fat D. *The global burden of disease: 2004 update*. Geneva: World Health Organization; 2008.
9. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3(11):e442.
10. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2197-223.
11. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:334-41.
12. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *Am J Psychiatry* 2014;171:453-62.
13. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446-57.
14. Glymour MM, Maselko J, Gilman SE, Patton KK, Avendaño M. Depressive symptoms predict incident stroke independently of memory impairments. *Neurology* 2010;75:2063-70
15. Kozela M, Bobak M, Besala A, Micek A, Kubinova R, Malyutina S, et al. The association of depressive symptoms with cardiovascular and all-cause mortality in



- Central and Eastern Europe: prospective results of the HAPIEE study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1839-47.
16. Teng PR, Yeh CJ, Lee MC, Lin HS, Lai TJ. Change in depressive status and mortality in elderly persons: results of a national longitudinal study. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;56:244-9.
  17. Piquart M, Duberstein PR. Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychol Med* 2010;40(11):1797-810.
  18. Zivin K, Yosef M, Miller EM, Valenstein M, Duffy S, Kales HC, et al. Associations between depression and all-cause and cause-specific risk of death: a retrospective cohort study in the Veterans Health Administration. *J Psychosom Res* 2015;78:324-31.
  19. World Health Organization (WHO) (2017). Depression. Fact sheet. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
  20. Appelhans BM, Whited MC, Schneider KL, Ma Y, Oleski JL, Merriam PA, et al. Depression severity, diet quality, and physical activity in women with obesity and depression. *J Acad Nutr Diet* 2012;112:693-8.
  21. Kingsbury M, Dupuis G, Jacka F, Roy-Gagnon MH, McMartin SE, Colman I. Associations between fruit and vegetable consumption and depressive symptoms: evidence from a national Canadian longitudinal survey. *J Epidemiol Community Health* 2016;70:155-61
  22. Roshanaei-Moghaddam B, Katon WJ, Russo J. The longitudinal effects of depression on physical activity. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31:306-15.
  23. Gilman SE, Sucha E, Kingsbury M, Horton NJ, Murphy JM, Colman I. Depression and mortality in a longitudinal study: 1952-2011. *CMAJ* 2017;189(42):E1304-E1310.
  24. Sobocki P, Jönsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ* 2006;9(2):87-98.
  25. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:119-38.
  26. Benjamin James Sadock, Virginia Alcott Sadock, Pedro Ruiz. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 11a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
  27. Avenevoli S, Knight E, Kessler RC, Merikangas KR. Epidemiology of depression in children and adolescents. In: Abela JRZ, Hankin BL, editors. Handbook of depression in children and adolescents. New York, NY: Guilford Press; 2008. pp. 6–32
  28. Mirowsky J, Reynolds J. Age, depression, and attrition in the National Survey of Families and Households. *Sociolog Methods Res*. 2000;28:476-504
  29. Charney E, Weissman M. Epidemiology of depressive and manic syndromes. In: Georgotas A, Cancro R, eds. Depression and Mania. Nueva York: Elsevier; 1988.
  30. Van de Velde S, Bracke P, Levecque K. Gender differences in depression in 23 European countries. Cross-national variation in the gender gap in depression. *Soc. Sci. Med*. 2010;71:305–313.

31. Nolen-Hoeksema S, Girgus JS. The emergence of gender differences in depression during adolescence. *Psychol. Bull.* 1994. 115(3): 424–43.
32. Graber JA. Pubertal timing and the development of psychopathology in adolescence and beyond. *Hormones Behav.* 2013.64(2): 262–69.
33. Rudolph KD. 2014. Puberty as a developmental context of risk for psychopathology. In *Handbook of Developmental Psychopathology*, ed. M Lewis, K Rudolph, pp. 331–54. New York: Springer-Verlag.
34. Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression. Critical review. *Br. J. Psychiatry.* 2000;177:486–492.
35. Briscoe ME. Sex differences in psychological well-being. *Psychological Medicine Monograph* 1982; 1: 1–46
36. Weissman MM, Paykel ES. 1974. *The Depressed Woman: A Study of Social Relationships*. Chicago: Univ. Chicago Press.
37. Barth J, Bermetz L, Heim E, Trelle S, Tonia T. The current prevalence of child sexual abuse worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Public Health.* 2013. 58(3): 469–83.
38. Stoltenborgh M, Bakermans-Kranenburg MJ, Alink LR, IJzendoorn MH. The prevalence of child maltreatment across the globe: review of a series of meta-analyses. *Child Abuse Rev.* 2015. 24(1): 37–50
39. Harkness KL, Alavi N, Monroe SM, Slavich GM, Gotlib IH, Bagby RM. Gender differences in life events prior to onset of major depressive disorder: the moderating effect of age. *J. Abnorm. Psychol.* 2010.119(4): 791–803.
40. Breslau N, Schultz L, Peterson E. Sex differences in depression: A role for preexisting anxiety. *Psychiatry Research* 1995; 58: 1–12
41. Shih JH, Eberhart NK, Hammen CL, Brennan PA. Differential exposure and reactivity to interpersonal stress predict sex differences in adolescent depression. *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 2006.35(1): 103–15
42. Landgraf D., Long J., Der-Avakian A., Streets M., Welsh D.K. Dissociation of learned helplessness and fear conditioning in mice: A mouse model of depression. *PLoS ONE.* 2015;10:e0125892.
43. Nolen-Hoeksema S, Wisco BE, Lyubomirsky S. Rethinking rumination. *Perspect. Psychol. Sci.* 2008. 3(5): 400–24
44. Nolen-Hoeksema S. Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *J. Abnorm. Psychol.* 1991. 100(4): 569–82.
45. Parker G, Brotchie H. Gender differences in depression. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22(5):429-36.
46. Grigoriadis S, Robinson GE. Gender issues in depression. *Ann Clin Psychiatry.* 2007;19(4):247-55.
47. Strawbridge R, Young A.H, Cleare AJ. Biomarkers for depression: Recent insights, current challenges and future prospects. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017; 13, 1245.
48. Szewczyk B, Albert PR, Burns AM, Czesak M, James C, Jurjus GJ, Austin MC. Gender-specific decrease in NUDR and 5-HT1A receptor proteins in the prefrontal cortex

- of subjects with major depressive disorder. *International Journal*. 2009. 12, 155–168.
49. Tripp A, Oh H, Guilloux JP, Martinowich K, Lewis DA, Sibille E. Brain-derived neurotrophic factor signaling and subgenual anterior cingulate cortex dysfunction in major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2012. 169, 1194–1202.
  50. Yang K, Xie GR, Hu YQ, Mao FQ, Su LY. The effects of gender and numbers of depressive episodes on serum S100B levels in patients with major depression. *J Neural Transm*. 2008;115(12):1687-94.
  51. Tsuang MT, Winokur G, Crowe RR. Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first-degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression, and surgical conditions. *Br J Psychiatry* 1980; 137:497–504.
  52. Weissman MM, Gershon ES, Kidd KK, Prusoff BA, Leckman JF, Dibble E, et al. Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders: the Yale University-NIMH Collaborative Study. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:13–21.
  53. Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, Dibble E, Leckman JF, Sceery W, et al. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39(10):1157-67.
  54. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2013;18(4):497-511.
  55. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, Hafferty JD, Gibson J, Shiralil M, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. 2019;22(3):343-352.
  56. Blendy JA. The role of CREB in depression and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry*. 2006;59(12):1144-50.
  57. Mayr B, Montminy M. Transcriptional regulation by the phosphorylation-dependent factor CREB. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2(8):599-609.
  58. Zubenko GS, Hughes HB 3rd, Stiffler JS, Brechbiel A, Zubenko WN, Maher BS, Marazita ML. Sequence variations in CREB1 cosegregate with depressive disorders in women. *Mol Psychiatry*. 2003;8(6):611-8.
  59. Utge S, Soronen P, Partonen T, Loukola A, Kronholm E, Pirkola S, et al. A population-based association study of candidate genes for depression and sleep disturbance. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B(2):468-476.
  60. Dwivedi Y, Rao JS, Rizavi HS, Kotowski J, Conley RR, Roberts RC, et al. Abnormal expression and functional characteristics of cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(3):273-82.
  61. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301(5631):386-9.

62. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem*. 1994;40(2):288-95.
63. Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, Pan Z, Lee Y, Cao B, Zuckerman H, Kalantarova A, McIntyre RS. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;102:139-152.
64. Vallejo J, et al. Ansiedad-depresión, un problema teórico y clínico polémico. *An. Psiquiatría*. 1987;3(3):109–121.
65. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, Dragomericka E, et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int. J. Methods Psychiatr. Res*. 2003;12:3–21.
66. Gallo JJ, Royall DR, Anthony JC. Risk factors for the onset of depression in middle age and later life. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1993; 28(3):101-8.
67. De Graaf R, Bijl RV, Ravelli A, Smit F, Vollebergh WA. Predictors of first incidence of DSM-III-R psychiatric disorders in the general population: findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106(4):303-13.
68. Lorant V, Deliège D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Anseau M. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2003;157(2):98-112.
69. Catalán R. Epidemiología y factores de riesgo de los trastornos afectivos. Vallejo J, Leal C, eds. *Tratado de psiquiatría*. Barcelona: Ars Medica; 2005.
70. Aichberger MC, Schouler-Ocak M, Rapp MA, Heinz A. Transkulturelle Aspekte der Depression [Transcultural aspects of depression]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2008;51(4):436-42. German.
71. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Kirmayer LJ, Lépine JP, et al. Consensus statement on transcultural issues in depression and anxiety from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 13:47-55.
72. Braam AW, Koenig HG. Religion, spirituality and depression in prospective studies: A systematic review. *J Affect Disord*. 2019 1;257:428-438.
73. Lawrence RE, Oquendo MA, Stanley B. Religion and Suicide Risk: A Systematic Review. *Arch Suicide Res*. 2016;20(1):1-21.
74. Bender A, Farvolden P. Depression and the workplace: a progress report. *Curr Psychiatry Rep*. 2008;10(1):73-9.
75. Murphy GC, Athanasou JA. The effect of unemployment on mental health. *J Occup Organ Psychol*. 1999;72(1):83–99.
76. Paul KI, Moser K. Unemployment impairs mental health: meta-analyses. *J Vocat Behav*. 2009;74(3):264–282.
77. Bruce ML, Hoff RA. Social and physical health risk factors for first-onset major depressive disorder in a community sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1994;29(4):165-71.
78. Katon W, Sullivan MD. Depression and chronic medical illness. *J Clin Psychiatry*. 1990;51.

79. Brown WJ, Ford JH, Burton NW, Marshall AL, Dobson AJ. Prospective study of physical activity and depressive symptoms in middle-aged women. *Am J Prev Med* 2005;29:265–272.
80. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) *JAMA*. 2003;289(23):3095–3105.
81. Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KR, et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry*. 2005;58(3):175–189.
82. Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2013;31:105–114.
83. Benton T, Staab J, Evans DL. Medical co-morbidity in depressive disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2007;19(4):289-303.
84. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):220–229.
85. Fadgyas-Stanculete M, Buga AM, Popa-Wagner A, Dumitrascu DL. The relationship between irritable bowel syndrome and psychiatric disorders: from molecular changes to clinical manifestations. *J Mol Psychiatry*. 2014;2(4)
86. Ruoff GE. Depression in the patient with chronic pain. *J Fam Pract*. 1996;43(6 Suppl):S25-33.
87. Naushad N, Dunn LB, Muñoz RF, Leykin Y. Depression increases subjective stigma of chronic pain. *J Affect Disord*. 2018;229:456-462.
88. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 2003;163(20):2433-45.
89. Bernard JF, Bester H, Besson JM. Involvement of the spino-parabrachio - amygdaloid and -hypothalamic pathways in the autonomic and affective emotional aspects of pain. *Prog Brain Res*. 1996;107:243-55.
90. Lautenbacher S, Sernal J, Schreiber W, Krieg JC. Relationship between clinical pain complaints and pain sensitivity in patients with depression and panic disorder. *Psychosom Med*. 1999;61(6):822-7.
91. Duric V, Clayton S, Leong ML, Yuan LL. Comorbidity Factors and Brain Mechanisms Linking Chronic Stress and Systemic Illness. *Neural Plast*. 2016;2016:5460732
92. Schuch F, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward P, Reichert T, et al. Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;210:139-150.
93. Pappasavvas T, Bonow RO, Alhashemi M, Micklewright D. Depression Symptom Severity and Cardiorespiratory Fitness in Healthy and Depressed Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2016;46(2):219-30.
94. Schuch FB, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward PB, Silva ES, et al. Physical Activity and Incident Depression: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Am J Psychiatry*. 2018;175(7):631-648.

95. Kandola A, Ashdown-Franks G, Stubbs B, Osborn DPJ, Hayes JF. The association between cardiorespiratory fitness and the incidence of common mental health disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2019;257:748-757.
96. Lopresti AL, Hood SD, Drummond PD. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: Diet, sleep and exercise. *J Affect Disord.* 2013;148:12–27.
97. Mammen G, Faulkner G. Physical activity and the prevention of depression: A systematic review of prospective studies. *Am J Prev Med.* 2013;45:649–657.
98. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, et al. Exercise for depression. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013;9:CD004366.
99. Andersson E, Hovland A, Kjellman B, Taube J, Martinsen E. Fysisk aktivitet lika bra som KBT eller läkemedel vid depression [Physical activity is just as good as CBT or drugs for depression]. *Lakartidningen.* 2015;112:DP4E. Swedish.
100. Dishman RK, McDowell CP, Herring MP. Customary physical activity and odds of depression: a systematic review and meta-analysis of 111 prospective cohort studies. *Br J Sports Med.* 2021;55(16):926-934
101. White RL, Babic MJ, Parker PD, Lubans DR, Astell-Burt T, Lonsdale C. Domain-Specific Physical Activity and Mental Health: A Meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2017;52(5):653-666.
102. Ernst C, Olson AK, Pinel JP, Lam RW, Christie BR. Antidepressant effects of exercise: evidence for an adult-neurogenesis hypothesis? *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN.* 2006;31(2):84–92.
103. Garza AA, Ha TG, Garcia C, Chen MJ, Russo-Neustadt AA. Exercise, antidepressant treatment, and BDNF mRNA expression in the aging brain. *Pharmacology, biochemistry, and behavior.* 2004;77(2):209–20.
104. Russo-Neustadt AA, Beard RC, Huang YM, Cotman CW. Physical activity and antidepressant treatment potentiate the expression of specific brain-derived neurotrophic factor transcripts in the rat hippocampus. *Neuroscience.* 2000;101(2):305–12.
105. Lin TW, Kuo YM. Exercise benefits brain function: the monoamine connection. *Brain sciences.* 2013;3(1):39–53.
106. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators of inflammation.* 2008;2008:109502.
107. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:607–615.
108. Lopresti AL, Hood SD, Drummond PD. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. *Journal of affective disorders.* 2013;148(1):12–27.
109. Heijnen S, Hommel B, Kibele A, Colzato LS. Neuromodulation of Aerobic Exercise- A Review. *Front Psychol.* 2016;6:1890.

110. Foley L, Prapavessis H, Osuch E, De Pace J, Murphy B, Podolinsky N. An examination of potential mechanisms for exercise as a treatment for depression: A pilot study, *Mental Health and Physical Activity*, Volume 1, Issue 2, 2008, Pages 69-73, ISSN 1755-2966.
111. Krogh J, Gøtze JP, Jørgensen MB, Kristensen LØ, Kistorp C, Nordentoft M. Copeptin during rest and exercise in major depression. *J Affect Disord*. 2013;151(1):284-90.
112. Mathews A, MacLeod C. Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1: 167–95
113. Seligman MEP. Learned helplessness. *Annu Rev Med*. 1972; 23: 407–12.
114. Klein DN, Kotov R, Bufferd SJ. Personality and depression: explanatory models and review of the evidence. *Annu. Rev. Clin. Psychol*. 2011. 7: 269–95.
115. Tsuda H. Seishin Shinkeigaku Zasshi [Depression and personality]. 2005;107(12):1268-85. Japanese.
116. van der Wal SJ, Bienvenu OJ, Romanoski A, Eaton AW, Nestadt G, Samuels J. Longitudinal relationships between personality disorder dimensions and depression in a community sample, *Neurol Psychiatry Brain Res*, 2018. 30, (56-61).
117. Corruble, E, Ginestet, D, Guelfi, JD. Comorbidity of personality disorders and unipolar major depression: A review. *J Affect Disord*. 1996;37(2–3):157–170.
118. Skodol AE, Stout RL, McGlashan TH, Grilo CM, Gunderson JG, Shea MT, et al. Co-occurrence of mood and personality disorders: a report from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study (CLPS). *Depress Anxiety*. 1999;10(4):175-82.
119. Brown GW, Harris TO. 1978. *The Social Origins of Depression: A Study of Psychiatric Disorders in Women*. New York: Free Press.
120. Mazure CM. Life stressors as risk factors in depression. *Clin. Psychol. Sci. Pract*. 1998. 5(3): 291–313
121. Harkness KL, Bagby RM, Stewart JG, Larocque CL, Mazurka R, et al. Childhood emotional and sexual maltreatment moderate the relation of the serotonin transporter gene to stress generation. *J. Abnorm. Psychol*. 2015. 124(2): 275–87
122. Starr L, Hammen C, Brennan P, Najman J. Serotonin transporter gene as a predictor of stress generation in depression. *J. Abnorm. Psychol*. 2012. 4: 810–18
123. Starr L, Hammen C, Conway C, Raposa E, Brennan P. Sensitizing effect of early adversity on depressive reactions to later proximal stress: moderation by polymorphisms in serotonin transporter and corticotropin releasing hormone receptor genes in a 20-year longitudinal study. *Dev Psychopathol*. 2014;26: 1241–54.
124. Rudolph KD, Flynn M, Abaied JL, Groot A, Thompson R. Why is past depression the best predictor of future depression? Stress generation as a mechanism of depression continuity in girls. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2009; 38(4): 473–85.
125. Burbach DJ, Borduin CM. Parent-child relations and the etiology of depression: a review of methods and findings. *Clin Psychol Rev*. 1986; 6(2): 133–53.

126. Weissman MM, Gammon GD, John K, Merikangas KR, Warner V, Prusoff BA, et al. Children of depressed parents: increased psychopathology and early onset of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44(10): 847–53.
127. Green JG, McLaughlin KA, Berglund PA, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, et al. Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(2): 113–23.
128. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry* 2010;197(5): 378–85.
129. Lindert J, von Ehrenstein OS, Grashow R, Gal G, Braehler E, Weiskopf MG. Sexual and physical abuse in childhood is associated with depression and anxiety over the life course: systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health* 2014;59(2): 359–72.
130. Beardslee WR, Versage EM, Gladstone TR. Children of affectively ill parents: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37(11): 1134–41
131. Barker E, Copeland W, Maughan B, Jaffee S, Uher R. . Relative impact of maternal depression and associated risk factors on offspring psychopathology. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 124–29
132. Côté SM, Boivin M, Liu X, Nagin DS, Zoccolillo M, Tremblay RE. Depression and anxiety symptoms: onset, developmental course and risk factors during early childhood. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50(10): 1201–8.
133. Parker G. Parental “affectionless control” as an antecedent to adult depression: a risk factor delineated. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40(9): 956–60.
134. Keitner GI, Miller IW. Family functioning and major depression: an overview. *Am J Psychiatry* 1990;147(9): 1128–37.
135. Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69 Suppl E1:4-7.
136. Rosenblat JD, McIntyre RS, Alves GS, Fountoulakis KN, Carvalho AF. Beyond Monoamines-Novel Targets for Treatment-Resistant Depression: A Comprehensive Review. *Curr Neuropharmacol* 2015; 13(5): 636–655.
137. Dulawa SC, Janowsky DS. Cholinergic regulation of mood: from basic and clinical studies to emerging therapeutics. *Mol Psychiatry*. 2019;24(5):694-709.
138. Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng PF et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature* 2011; 475(7354): 91–95.
139. Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2009;34(1):4–20.
140. Raison C. L., Capuron L., Miller A. H. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*. 2006;27(1):24–31.



141. Miller A. H., Maletic V., Raison C. L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry*. 2009;65(9):732–741.
142. Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68(7):675-90.
143. Martinot JL, Hardy P, Feline A, Huret JD, Mazoyer B, Attar-Levy D, et al. Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation. *Am J Psychiatry*. 1990;147(10):1313-7.
144. François A, Biver F, Goldman S, Luxen A, Mendlewicz J, Lotstra F. Réduction du rapport métabolique frontal supéro-basal dans la dépression unipolaire [Decrease in the frontal-superobasal metabolic ratio in unipolar depression]. *Acta Psychiatr Belg*. 1995;95(4-5):234-45. French.
145. Cardoner N. Neurobiología (III). Neuroimagen. In: Vallejo J, Leal C, eds. *Tratado de Psiquiatría*. Barcelona: Ars Médica; 2005.
146. Duman R. S. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *NeuroMolecular Medicine*. 2004;5(1):11–25.
147. Castrén E., Vöikar V., Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Current Opinion in Pharmacology*. 2007;7(1):18–21.
148. Arborelius L, Owens M, Plotsky P, Nemeroff C. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol*. 1999;160:1-12.
149. Kim JS, de La Serre CB. Diet, gut microbiota composition and feeding behavior. *Physiol Behav*. 2018;192:177-81.
150. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(5):445-52..
151. de Punder K, Pruijboom L. Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability. *Front Immunol*. 2015;6:223.
152. Maes M, Kubera M, Leunis JC. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(1):117-24.
153. Keri S, Szabo C, Kelemen O. Expression of toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells and response to cognitive-behavioral therapy in major depressive disorder. *Brain Behavior and Immunity*. 2014;40:235–243.
154. Leclercq S, Matamoros S, Cani PD, Neyrinck AM, Jamar F, Staerkel P, Windey K, Tremaroli V, Backhed F, Verbeke K, de Timary P, Delzenne NM. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:E4485–E4493.
155. Galley JD, Nelson MC, Yu Z, Dowd SE, Walter J, Kumar PS, et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiol*. 2014;14:189.

156. Rong H, Xie XH, Zhao J, Lai WT, Wang MB, Xu D, et al. Similarly in depression, nuances of gut microbiota: Evidences from a shotgun metagenomics sequencing study on major depressive disorder versus bipolar disorder with current major depressive episode patients. *J Psychiatr Res.* 2019;113:90-9.
157. Naseribafrouei A., Hestad K., Avershina E., et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterology and Motility.* 2014;26(8):1155–1162.
158. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: Paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci.* 2014;34:15490–15496.
159. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012;13:701–712.
160. Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J. Affect. Disord.* 2012;141(1):55–62.
161. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: A novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry.* 2013;74:720–726.
162. Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L, et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37:1885–1895.
163. Wang H, Lee IS, Braun C, Enck P. Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(4):589-605.
164. Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijter RG, Frampton C. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Aust N Z J Psychiatry.* 2017;51(8):810–821.
165. Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, Tzortzis G, Errington S, Burnet PW. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232:1793-801.
166. Nobis A, Zalewski D, Waszkiewicz N. Peripheral Markers of Depression. *JCM.* 2020; 9(12): 3793
167. Carvalho AF, Solmi M, Sanches M, Machado MO, Stubbs B, Ajnakina O, et al. Evidence-based umbrella review of 162 peripheral biomarkers for major mental disorders. *Transl. Psychiatry.* 2020;10:1–13.
168. Goldstein DS, McEwen B. Allostasis, homeostats, and the nature of stress. *Stress.* 2002;5(1):55–58.
169. Gądek-Michalska A, Tadeusz J, Rachwalska P, Bugajski J. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. *Pharmacological Reports.* 2013;65(6):1655–1662.
170. Duman RS. Pathophysiology of depression and innovative treatments: remodeling glutamatergic synaptic connections. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2014;16(1):11–27.

171. Krishnan V, Nestler EJ. Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. *Am. J. Psychiatry*. 2010;167(11):1305–1320.
172. Duric V, Duman RS. Depression and treatment response: dynamic interplay of signaling pathways and altered neural processes. *CMLS*. 2013;70(1):39–53.
173. Knable MB, Barci BM, Webster MJ, Meador-Woodruff J, Torrey EF. Molecular abnormalities of the hippocampus in severe psychiatric illness: postmortem findings from the Stanley Neuropathology Consortium. *Mol. Psychiatry*. 2004;9(6):609–620.
174. Bernard R, Kerman IA, Thompson RC, et al. Altered expression of glutamate signaling, growth factor, and glia genes in the locus coeruleus of patients with major depression. *Mol Psychiatry*. 2011;16(6):634–646.
175. Pace TWW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun*. 2007;21:9–19.
176. Shelton RC, Miller AH. Eating ourselves to death (and despair): The contribution of adiposity and inflammation to depression. *Prog Neurobiol*. 2010;91:275–299.
177. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:46–56.
178. Koo J. W., Duman R. S. IL-1beta is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(2):751–756.
179. Copeland WE, Shanahan L, Worthman C, Angold A, Costello EJ. Cumulative depression episodes predict later C-reactive protein levels: A prospective analysis. *Biol Psychiatry*. 2012;71:15–21.
180. Duivis HE, de Jonge P, Penninx BW, Na BY, Cohen BE, Whooley MA. Depressive symptoms, health behaviors, and subsequent inflammation in patients with coronary heart disease: Prospective findings from the Heart and Soul Study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(9):913–20.
181. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*. 2013;150:736–744.
182. Firk C, Markus CR. Review: Serotonin by stress interaction: a susceptibility factor for the development of depression? *J Psychopharmacol*. 2007 Jul;21(5):538–44.
183. Eyre H, Baune BT. Neuroplastic changes in depression: A role for the immune system. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37:1397–1416.
184. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: Neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther*. 2011;130:226–238.
185. Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M, Geffard M, Bosmans E. In depression, bacterial translocation may drive inflammatory responses, oxidative and nitrosative stress (O&NS), and autoimmune responses directed against O&NS-damaged neoepitopes. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(5):344–354
186. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their

- sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36:764–785.
187. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BW. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;51:164-75.
  188. Palta P, Samuel LJ, Miller ER, Szanton SL. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosom. Med.* 2014; pp. 12-19
  189. Liu T, Zhong S, Liao X, Chen J, He T, Lai S, et al. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression. *PLoS One.* 2015;10(10):e0138904.
  190. Lindqvist D, Dhabhar FS, James SJ, Hough CM, Jain FA, Bersani FS, et al. Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;76:197-205.
  191. Anderson G., Maes M. Oxidative/nitrosative stress and immuno-inflammatory pathways in depression: treatment implications. *Current Pharmaceutical Design.* 2014;20(23):3812–3847.
  192. Bouvier E, Brouillard F, Molet J, Claverie D, Cabungcal JH, Cresto N, et al. Nrf2-dependent persistent oxidative stress results in stress-induced vulnerability to depression. *Mol Psychiatry.* 2017;22(12):1701-1713.
  193. Black CN, Bot M, Révész D, Scheffer PG, Penninx B. The association between three major physiological stress systems and oxidative DNA and lipid damage. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;80:56-66.
  194. Maes M, Kubera M, ObuchowiczwaE, Goehler L, Brzeszcz J . Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32: 7–24.
  195. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron.* 2020;107(2):234-256.
  196. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care.* 2012;35:1171–1180.
  197. Akbaraly TN, Kumari M, Head J, Ritchie K, Ancelin ML, Tabák AG, et al. Glycemia, Insulin Resistance, Insulin Secretion, and Risk of Depressive Symptoms in Middle Age. *Diabetes Care.* 2013;36:928–934.
  198. Milaneschi Y, Simonsick EM, Vogelzangs N, Strotmeyer ES, Yaffe K, Harris TB, et al. Health, Aging, and Body Composition Study. Leptin, abdominal obesity, and onset of depression in older men and women. *J Clin Psychiatry.* 2012;73:1205–1211.
  199. Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, Henry MJ, Nicholson GC, Kotowicz MA, et al. Leptin in depressed women: cross-sectional and longitudinal data from an epidemiologic study. *J Affect Disord.* 2008;107:221–225.
  200. Oxenkrug GF. Metabolic syndrome, age-associated neuroendocrine disorders, and dysregulation of tryptophan-kynurenine metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1199:1–14.

201. Williams KW, Scott MM, Elmquist JK. Modulation of the central melanocortin system by leptin, insulin, and serotonin: co-ordinated actions in a dispersed neuronal network. *Eur J Pharmacol.* 2011;660:2–12.
202. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr.* 2014;5(3):330S-6S.
203. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):953-62.
204. Black PH, Garbutt LD. Stress, inflammation and cardiovascular disease. *J Psychosom Res.* 2002;52(1):1–23.
205. Maes M, Ruckoanich P, Chang YS, Mahanonda N, Berk M. Multiple aberrations in shared inflammatory and oxidative & nitrosative stress (IO&NS) pathways explain the co-association of depression and cardiovascular disorder (CVD), and the increased risk for CVD and due mortality in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(3):769-83.
206. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation.* 2000;102(20):2473-8.
207. Grenon SM, Hiramoto J, Smolderen KG, Vittinghoff E, Whooley MA, Cohen BE. Association between depression and peripheral artery disease: insights from the heart and soul study. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(4):e002667.
208. Stewart JC, Zielke DJ, Hawkins MAW, Williams DR, Carnethon MR, Knox SS, et al. Depressive symptom clusters and 5-year incidence of coronary artery calcification: the coronary artery risk development in young adults study. *Circulation.* 2012;126(4):410–417.
209. Ye S, Muntner P, Shimbo D, Judd SE, Richman J, Davidson KW, et al. Behavioral mechanisms, elevated depressive symptoms, and the risk for myocardial infarction or death in individuals with coronary heart disease: the REGARDS (Reason for Geographic and Racial Differences in Stroke) study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(6):622-30.
210. Alcántara C, Muntner P, Edmondson D, Safford MM, Redmond N, Colantonio LD, et al. Perfect storm: concurrent stress and depressive symptoms increase risk of myocardial infarction or death. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8(2):146-54.
211. Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, Fallgatter A, Deckert J, Faller H, et al. Rationale and design of a randomised, controlled, multicenter trial investigating the effects of selective serotonin re-uptake inhibition on morbidity, mortality and mood in depressed heart failure patients (MOOD-HF). *Eur J Heart Fail.* 2007;9(12):1212-22.
212. Jiang W, Krishnan R, Kuchibhatla M, Cuffe MS, Martsberger C, Arias RM, et al. Characteristics of depression remission and its relation with cardiovascular outcome among patients with chronic heart failure (from the SADHART-CHF Study). *Am J Cardiol.* 2011;107(4):545-51.

213. Al Madany AM, Hassan FH, Al-Nabawy AA, Ramadan ME, Ismail AA. Study of depression among a sample of hypertensive patients. *J Egypt Soc Parasitol.* 2015;45(1):207-16.
214. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens.* 2015;28(11):1295-302.
215. Martín-Peláez S, Serra-Majem L, Cano-Ibáñez N, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, et al. Contribution of cardio-vascular risk factors to depressive status in the PREDIMED-PLUS Trial. A cross-sectional and a 2-year longitudinal study. *PLoS One.* 2022;17(4):e0265079.
216. Seligman F, Nemeroff CB. The interface of depression and cardiovascular disease: therapeutic implications. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1345:25-35.
217. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord.* 2012;142 Suppl:S8-21.
218. Golden S, Lazo M, Carnethon M, Bertoni A, Schreiner P. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA.* 2008;299:2751.
219. Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biological Psychiatry.* 2003;54(3):216–226.
220. Stuart MJ, Baune BT. Depression and type 2 diabetes: Inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2012;36(1):658–676. 1
221. Silva N, Atlantis E, Ismail K. A review of the association between depression and insulin resistance: pitfalls of secondary analyses or a promising new approach to prevention of type 2 diabetes? *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14(1):8–14.
222. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K; European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2010;53(12):2480-6.
223. Epel E. S. Psychological and metabolic stress: a recipe for accelerated cellular aging? *Hormones.* 2009;8(1):7–22.
224. Kyrou I, Chrousos GP, Tsigos C. Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1083:77–110.
225. Pimenta AM, Lahortiga-Ramos F, Sayon-Orea C, Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A. Depression and metabolic syndrome in participants of the "Seguimiento Universidad de Navarra" (SUN) cohort study. *J Affect Disord.* 2021;284:183-189.
226. Raikonen K, Matthews KA, Kuller LH. Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women - a comparison of World Health Organization, Adult Treatment Panel III, and International Diabetes Foundation definitions. *Diabetes Care.* 2007;30:872–877.
227. Brydon L, Wright CE, O'Donnell K, Zachary I, Wardle J, Steptoe A. Stress-induced cytokine responses and central adiposity in young women. *Int J Obes.* 2008;32:443–450.

228. McInnis CM, Thoma MV, Gianferante D, Hanlin L, Chen X, Breines JG, Hong S, Rohleder N. Measures of adiposity predict interleukin-6 responses to repeated psychosocial stress. *Brain Behav Immun*. 2014;42:33–40.
229. Lang UE, Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies. *Cell Physiol Biochem* 2013;31:761-77.
230. Opie RS, O'Neil A, Itsiopoulos C, Jacka FN: The impact of whole-of-diet interventions on depression and anxiety: a systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr* 2015;18:2074-2093.
231. Pyndt Jørgensen B, Hansen JT, Krych L, Larsen C, Klein AB, Nielsen DS, et al. A possible link between food and mood: dietary impact on gut microbiota and behavior in BALB/c mice. *PLoS One* 2014;9:e103398.
232. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505:559-563
233. Ruusunen A, Lehto SM, Mursu J, Tolmunen T, Tuomainen TP, Kauhanen J, et al. Dietary patterns are associated with the prevalence of elevated depressive symptoms and the risk of getting a hospital discharge diagnosis of depression in middle-aged or older Finnish men. *J Affect Disord* 2014;159:1-6.
234. Nanri A, Eguchi M, Kuwahara K, Kochi T, Kurotani K, Ito R, et al. Macronutrient intake and depressive symptoms among Japanese male workers: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Psychiatry Res* 2014;220:263-268.
235. Jacka FN, Rethon C, Taylor S, Berk M, Stansfeld SA. Diet quality and mental health problems in adolescents from East London: a prospective study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013;48:1297-1306.
236. Dipnall JF, Pasco JA, Meyer D, Berk M, Williams LJ, Dodd S, et al. The association between dietary patterns, diabetes and depression. *J Affect Disord* 2015;174:215-24.
237. Akhondzadeh S, Gerbarg PL, Brown RP. Nutrients for prevention and treatment of mental health disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2013;36:25-36.
238. Gangwisch JE, Hale L, Garcia L, Malaspina D, Opler MG, Payne ME, et al. High glycemic index diet as a risk factor for depression: analyses from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2015; 102:454-463.
239. Gómez-Donoso C, Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Gea A, Mendonça RD, Lahortiga-Ramos F, et al. Ultra-processed food consumption and the incidence of depression in a Mediterranean cohort: the SUN Project. *Eur J Nutr*. 2020;59(3):1093-1103.
240. Sanchez-Villegas A, Zazpe I, Santiago S, Perez-Cornago A, Martinez-Gonzalez MA, Lahortiga-Ramos F. Added sugars and sugar-sweetened beverage consumption, dietary carbohydrate index and depression risk in the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. *Br J Nutr*. 2018;119(2):211-221
241. Beezhold BL, Johnston C. Restriction of meat, fish, and poultry in omnivores improves mood: A pilot randomized controlled trial. *Nutrition J* 2012;11:9.

242. Prohan M, Amani R, Nematpour S, Jomehzadeh N, Haghighizadeh MH. Total antioxidant capacity of diet and serum, dietary antioxidant vitamins intake, and serum hs-CRP levels in relation to depression scales in university male students. *Redox Rep* 2014;19:133-139.
243. Perez-Cornago A, de la Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Abete I, Navas-Carretero S, Lacunza CI, et al. A decline in inflammation is associated with less depressive symptoms after a dietary intervention in metabolic syndrome patients: a longitudinal study. *Nutr J* 2014;24:13-36.
244. Ciarambino T, Castellino P, Paolisso G, Coppola L, Ferrara N, Signoriello G, et al. Long term effects of low protein diet on depressive symptoms and quality of life in elderly Type 2 diabetic patients. *Clin Nephrol* 2012;78: 122-8.
245. Fond G, Macgregor A, Leboyer M, Michalsen A. Fasting in mood disorders: Neurobiology and effectiveness. A review of the literature. *Psychiatry Res.* 2013;209:253–258.
246. Aksungar FB, Topkaya AE, Akyildiz M. Interleukin-6, C-reactive protein and biochemical parameters during prolonged intermittent fasting. *Ann Nutr Metab.* 2007;51:88–95.
247. Miki T, Kochi T, Eguchi M, Kuwahara K, Tsuruoka H, Kurotani K, et al. Dietary intake of minerals in relation to depressive symptoms in Japanese employees: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition* 2015;31:686-690.
248. Vashum KP, McEvoy M, Milton AH, McElduff P, Hure A, Byles J, et al. Dietary zinc is associated with a lower incidence of depression: findings from two Australian cohorts. *J Affect Disord* 2014;166:249-257.
249. Eby GA, Eby KL: Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis. *Med Hypotheses* 2010;74:649-660.
250. Pochwat B, Pałucha-Poniewiera A, Szewczyk B, Pilc A, Nowak G. NMDA antagonists under investigation for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Investig Drugs* 2014;23:1181-1192.
251. Park Y, Park YS, Kim SH, Oh DH, Park YC. Supplementation of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids for Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, 12-Week, Placebo-Controlled Trial in Korea. *Ann Nutr Metab* 2015;66:141-148.
252. Panagiotakos DB, Mamplekou E, Pitsavos C, Kalogeropoulos N, Kastorini CM, Papageorgiou C, et al. Fatty acids intake and depressive symptomatology in a Greek sample: an epidemiological analysis. *J Am Coll Nutr* 2010;29:586-594.
253. Yoshikawa E, Nishi D, Matsuoka Y. Fish consumption and resilience to depression in Japanese company workers: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis* 2015;14:51.
254. Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, Corsi A, Lauretani F, et al. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:439–446.
255. Bloch MH, Hannestad J. Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2012;17:1272-1282.



256. Smith KJ, Sanderson K, McNaughton SA, Gall SL, Dwyer T, Venn AJ. Longitudinal associations between fish consumption and depression in young adults. *Am J Epidemiol* 2014;179:1228-1235.
257. McLean A, Rubinsztein JS, Robbins TW, Sahakian BJ. The effects of tyrosine depletion in normal healthy volunteers: implications for unipolar depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;171:286-297.
258. Davis JD, Tremont G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. *Minerva Endocrinol* 2007;32:49-65.
259. McCarty MF. Longevity effect of chromium picolinate - 'rejuvenation' of hypothalamic function? *Med Hypotheses* 1994;43:253-265.
260. McLeod MN, Golden RN. Chromium treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3:311-314.
261. Kay DS, Naylor GJ, Smith AH, Greenwood C. The therapeutic effect of ascorbic acid and EDTA in manic-depressive psychosis: double-blind comparisons with standard treatments. *Psychol Med* 1984;14:533-539.
262. Naylor GJ, Smith AH. Vanadium: a possible aetiological factor in manic depressive illness. *Psychol Med* 1981;11:249-256.
263. Almeida OP, Ford AH, Flicker L. Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression. *Int Psychogeriatr* 2015;27:727-737.
264. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Intake of dairy products and calcium and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: a cross-sectional study. *BJOG* 2015;122:336-43.
265. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Forger NG, Powers SI, Willett WC, Johnson SR, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of premenstrual syndrome in a prospective cohort study. *BMC Womens Health* 2014;14:56.
266. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13:3-9.
267. Kromhout D, Keys A, Aravanis C, Buzina R, Fidanza F, Giampaoli S, et al. Food consumption patterns in the 1960s in seven countries. *Am J Clin Nutr.* 1989;49:889-894.
268. Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr.* 1995;61:1321S-1323S.
269. Hu FB. The Mediterranean diet and mortality--olive oil and beyond. *N Engl J Med.* 2003;348:2595-2596.
270. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995;61:1402S-1406S.
271. Romaguera D, Bamia C, Pons A, Tur JA, Trichopoulos A. Food patterns and Mediterranean diet in western and eastern Mediterranean islands. *Public Health Nutr.* 2008:1-8.
272. Prabhakaran D., Khandelwal S., Martínez-González M.A., Tong T.Y., Forouhi N.G., Trichopoulos A., Mozaffarian D., de Lorgeril M. Definitions and Potential Health

- Benefits of the Mediterranean Diet: Views from Experts around the World. *BMC Med.* 2014;12:112.
273. Bach-Faig A., Berry E.M., Lairon D., Reguant J., Trichopoulou A., Dernini S., Medina F.X., Battino M., Belahsen R., Miranda G., et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011;14:2274–2284.
274. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients.* 2015;7(11):9139-53.
275. Buckland G, Mayén AL, Agudo A, Travier N, Navarro C, Huerta JM, et al. Olive oil intake and mortality within the spanish population (Epic-Spain) *Am. J. Clin. Nutr.* 2012;96:142–149.
276. Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, Romero-Mamani ES, Valderas-Martínez P, Salas-Salvadó J, et al. The mediterranean diet pattern and its main components are associated with lower plasma concentrations of tumor necrosis factor receptor 60 in patients at high risk for cardiovascular disease. *J. Nutr.* 2012;142:1019–1025.
277. Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, Romero-Mamani ES, Valderas-Martínez P, Arranza S, et al. Virgin olive oil and nuts as key foods of the mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. *Pharmacol. Res.* 2012;65:577–583.
278. Li Y, Lv MR, Wei YJ, Sun L, Zhang JX, Zhang HG, et al. Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2017;253:373-382.
279. Tung TH, Tung YT, Lin IH, Shih CK, Nguyen NTK, Shabrina A, et al. Fish Oil, but Not Olive Oil, Ameliorates Depressive-Like Behavior and Gut Microbiota Dysbiosis in Rats under Chronic Mild Stress. *Biomolecules.* 2019;9(10):516.
280. Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Covas MI, et al. Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Med* 2013;11:208.
281. Moreiras. La alimentación española. Características nutricionales de los principales alimentos de nuestra dieta, 2009, Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino.
282. Fundación Dieta Mediterránea. ¿Qué es la Dieta Mediterránea? 2011. Disponible en <http://fdmed.org/dieta-mediterranea/que-es-la-dieta-mediterranea>
283. Holford P. Depression: The nutrition connection. *Prim Care Ment Health.* 2003;1:9–16.
284. Lang UE, Beglinger C, Schweinfurth N, Walter M, Borgwardt S. Nutritional aspects of depression. *Cell Physiol Biochem.* 2015;37(3):1029-43.
285. Alkhatatbeh MJ, Khwaileh HN, Abdul-Razzak KK. High prevalence of low dairy calcium intake and association with insomnia, anxiety, depression and musculoskeletal pain in university students from Jordan. *Public Health Nutr.* 2020 Aug 24:1-9.
286. Chan R, Chan D, Woo J. A Prospective Cohort Study to Examine the Association between Dietary Patterns and Depressive Symptoms in Older Chinese People in Hong Kong. *PLoS One* 2014;9:e105760.

287. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol* 2013;74:580-591.
288. Agarwal U, Mishra S, Xu J, Levin S, Gonzales J, Barnard ND. A multicenter randomized controlled trial of a nutrition intervention program in a multiethnic adult population in the corporate setting reduces depression and anxiety and improves quality of life: the GEICO study. *Am J Health Promot* 2015;29:245-254.
289. Beezhold BL, Johnston CS, Daigle DR: Vegetarian diets are associated with healthy mood states: a cross-sectional study in Seventh Day Adventist adults. *Nutr J* 2010;9:26.
290. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159:477–9.
291. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Bogomolova S, Villani A, et al. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutr Neurosci*. 2019;22(7):474-487.
292. Burhani MD, Rasenick MM. Fish oil and depression: The skinny on fats. *J Integr Neurosci*. 2017;16(s1):S115-S124.
293. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med*. 2015;128(3):229-38.
294. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *N. Engl. J. Med*. 2013;368:1279–1290.
295. Mattioli AV, Palmiero P, Manfrini O, Puddu PE, Nodari S, Dei Cas A, et al. Mediterranean diet impact on cardiovascular diseases: a narrative review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18(12):925-935.
296. Esposito K, Giugliano D. Mediterranean diet and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30 Suppl 1:34-40.
297. Knuops KT, de Groot LC, Kromhout D et al. . Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA*. 2004;292:1433–1439.
298. Knight A, Bryan J, Wilson C, Hodgson J, Murphy K. A randomised controlled intervention trial evaluating the efficacy of a Mediterranean dietary pattern on cognitive function and psychological wellbeing in healthy older adults: the MedLey study. *BMC Geriatr*. 2015;15:55.
299. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(3):318-326.
300. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: A randomized trial. *JAMA*. 2004;292:1440–1446.

301. Dai J, Miller AH, Bremner JD, Goldberg J, Jones L, Shallenberger L, et al. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with circulating interleukin-6 among middle-aged men: A twin study. *Circulation*. 2008;117:169–175.
302. Milaneschi Y, Bandinelli S, Penninx BW, Vogelzangs N, Corsi AM, Lauretani F, et al. Depressive symptoms and inflammation increase in a prospective study of older adults: A protective effect of a healthy (Mediterranean-style) diet. *Mol Psychiatry*. 2011;16:589–590.
303. Esposito K, Nappo F, Giugliano F. Effect of dietary antioxidants on post-prandial endothelial dysfunction induced by a high-fat meal in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:139-143.
304. Esposito K, Nappo F, Giugliano F. Meal modulation of circulating interleukin 18 and adiponectin concentrations in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:1135-1140.
305. Andoh A, Bamba T, Sakasi M. Physiological and anti-inflammatory roles of dietary fiber and butyrate in intestinal functions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1999;23(suppl):S70-S73.
306. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, American Heart Association Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106:2747-2757.
307. Rahe C, Unrath M, Berger K. Dietary patterns and the risk of depression in adults: A systematic review of observational studies. *Eur J Nutr*. 2014;53:997–1013.
308. Sanchez-Villegas A, Delgado-Rodriguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Serra Majem L, et al. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/ University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2009. 66(10):1090–1098.
309. Sánchez-Villegas A, Henríquez-Sánchez P, Ruiz-Canela M, Lahortiga F, Molero P, Toledo E, et al. A longitudinal analysis of diet quality scores and the risk of incident depression in the SUN Project. *BMC Med*. 2015;13:197.
310. Hodge A, Almeida OP, English DR, Giles GG, Flicker L. Patterns of dietary intake and psychological distress in older Australians: benefits not just from a Mediterranean diet. *Int Psychogeriatr*. 2013. 25(3):456–466.
311. Rienks J, Dobson AJ, Mishra GD. Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women: results from a large community-based prospective study. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(1):75-82.
312. Skarupski KA, Tangney CC, Li H, Evans DA, Morris MC. Mediterranean diet and depressive symptoms among older adults over time. *J Nutr Health Aging*. 2013. 17(5):441–445.
313. Adjibade M, Assmann KE, Andreeva VA, Lemogne C, Hercberg S, Galan P, et al. Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and risk of depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort. *Eur J Nutr*. 2018;57(3):1225-1235.
314. Adjibade M, Lemogne C, Julia C, Hercberg S, Galan P, Assmann KE, et al. Prospective association between adherence to dietary recommendations and

- incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *Br J Nutr.* 2018;120(3):290-300.
315. Lai JS, Oldmeadow C, Hure AJ, McEvoy M, Byles J, Attia J. Longitudinal diet quality is not associated with depressive symptoms in a cohort of middle-aged Australian women. *Br J Nutr.* 2016;115(5):842-50.
316. Vermeulen E, Stronks K, Visser M, Brouwer IA, Schene AH, Mocking RJ, et al. The association between dietary patterns derived by reduced rank regression and depressive symptoms over time: the Invecchiare in Chianti (InCHIANTI) study. *Br J Nutr.* 2016;115(12):2145-53.
317. Akbaraly TN, Sabia S, Shipley MJ, Batty GD, Kivimaki M. Adherence to healthy dietary guidelines and future depressive symptoms: evidence for sex differentials in the Whitehall II study. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(2):419-27.
318. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, Castle D, Dash S, Mihalopoulos C, Chatterton ML, Brazionis L, Dean OM, Hodge AM, Berk M. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Med.* 2017;15(1):23.
319. Bot M, Brouwer IA, Roca M, Kohls E, Penninx BWJH, Watkins E, et al. Effect of Multinutrient Supplementation and Food-Related Behavioral Activation Therapy on Prevention of Major Depressive Disorder Among Overweight or Obese Adults With Subsyndromal Depressive Symptoms: The MoodFOOD Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(9):858-868.
320. Lépine J-P, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatric disease and treatment.* 2011;7(Suppl 1):3.
321. Hadjistavropoulos HD, Hesser H, Andersson G, Ivanov M, Butz C, Marchildon G, et al. Therapist-assisted Internet-delivered cognitive behaviour therapy for depression and anxiety: Translating evidence into clinical practice. *Journal of Anxiety Disorders.* 2014;28(8):884-93.
322. Santarossa S, Kane D, Senn CY, Woodruff SJ. Exploring the Role of In-Person Components for Online Health Behavior Change Interventions: Can a Digital Person-to-Person Component Suffice? *J Med Internet Res.* 2018;20(4):e144.
323. Eysenbach G. What is e-health? *J Med Internet Res.* 2001;3(2):e20.
324. Geraghty AW, Torres LD, Leykin Y, Perez-Stable EJ, Munoz RF. Understanding attrition from international Internet health interventions: a step towards global eHealth. *Health Promot Int.* 2013;28(3):442-52.
325. Christensen H, Mackinnon A. The Law of Attrition Revisited. *Journal of Medical Internet Research.* 2006;8(3):e20.
326. Eysenbach G. The law of attrition. *J Med Internet Res.* 2005;7(1):e11.
327. Michie S, Yardley L, West R, Patrick K, Greaves F. Developing and Evaluating Digital Interventions to Promote Behavior Change in Health and Health Care: Recommendations Resulting From an International Workshop. *J Med Internet Res.* 2017;19(6):e232.

328. Richards D, Richardson T. Computer-based psychological treatments for depression: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*. 2012;32(4):329-42.
329. Mohr DC, Siddique J, Ho J, Duffecy J, Jin L, Fokuo JK. Interest in behavioral and psychological treatments delivered face-to-face, by telephone, and by internet. *Annals Of Behavioral Medicine: A Publication Of The Society Of Behavioral Medicine*. 2010;40(1):89-98.
330. Spek V, Nyklicek I, Riper H, Keyzer J, Pop V. Internet-based cognitive behaviour therapy for symptoms of depression and anxiety: a meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2007;37(3):319-28.
331. Huguet A, Rao S, McGrath PJ, Wozney L, Wheaton M, Conrod J, et al. A Systematic Review of Cognitive Behavioral Therapy and Behavioral Activation Apps for Depression. *PLOS ONE*. 2016;11(5):e0154248.
332. Young CL, Trapani K, Dawson S, O'Neil A, Kay-Lambkin F, Berk M, et al. Efficacy of online lifestyle interventions targeting lifestyle behaviour change in depressed populations: A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52(9):834-846.
333. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403-9.
334. Haq N, Ahmed N, Rasool G, Illyas M, Nasim A. Assessment of Health Related Quality of Life (Hrql) of Patients with Severe Mental Illness Attending Tertiary Care Public Hospitals of Quetta, Pakistan. *Value Health*. 2016;19(7):A843.
335. Papakostas GI, Petersen T, Mahal Y, Mischoulon D, Nierenberg AA, Fava M. Quality of life assessments in major depressive disorder: a review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry*. 2004;26(1):13-7.
336. Rayan A, Mahroum MH. The correlates of quality of life among Jordanian patients with major depressive disorder. *Res Psychol Behav Sci*. 2016;4(2):28–33.
337. Priebe S, Reininghaus U, McCabe R, Burns T, Eklund M, Hansson L, et al. Factors influencing subjective quality of life in patients with schizophrenia and other mental disorders: a pooled analysis. *Schizophr Res*. 2010;121(1–3):251–8.
338. Evans S, Banerjee S, Leese M, Huxley P. The impact of mental illness on quality of life: A comparison of severe mental illness, common mental disorder and healthy population samples. *Qual Life Res*. 2007;16(1):17-29.
339. Fransen HP, May AM, Beulens JW, Struijk EA, de Wit GA, Boer JM, et al. Association between lifestyle factors and quality-adjusted life years in the EPIC-NL cohort. *PLoS One*. 2014;9(11):e1111480.
340. Muñoz MA, Fito M, Marrugat J, Covas MI, Schröder H. Adherence to the Mediterranean diet is associated with better mental and physical health. *B J Nutr*. 2009;101:1821–1827.
341. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008. pp. 337–1344.
342. Fransen HP, Beulens JW, May AM, Struijk EA, Boer JM, de Wit GA, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Bueno-de-Mesquita HB, Hoekstra J, Peeters PH. Dietary

- patterns in relation to quality-adjusted life years in the EPIC-NL cohort. *Prev Med.* 2015;77:119-24.
343. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Bonanni A, Costanzo S, De Lucia F, Pounis G, et al.; Moli-sani project Investigators. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a better health-related quality of life: a possible role of high dietary antioxidant content. *BMJ Open.* 2013; 3(8).
344. Sanchez-Aguadero N, Alonso-Dominguez R, Garcia-Ortiz L, Agudo-Conde C, Rodriguez-Martin C, de Cabo-Laso A, et al.; MARK Group. Diet and physical activity in people with intermediate cardiovascular risk and their relationship with the health-related quality of life: results from the MARK study. *Health Qual Life Outcomes.* 2016;14:169
345. Ruano C, Henriquez P, Martínez-González MÁ, Bes-Rastrollo M, Ruiz-Canela M, et al. Empirically derived dietary patterns and health-related quality of life in the SUN project. *PLoS One.* 2013;8:e61490
346. Galilea-Zabalza I, Buil-Cosiales P, Salas-Salvadó J, Toledo E, Ortega-Azorín C, Díez-Espino J, et al. Mediterranean diet and quality of life: Baseline cross-sectional analysis of the PREDIMED-PLUS trial. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198974
347. Henríquez Sánchez P, Ruano C, de Irala J, Ruiz-Canela M, Martínez-González MA and Sánchez-Villegas A. Adherence to the Mediterranean diet and quality of life in the SUN Project. *Eur J Clin Nutr.* 2012; 66:360–8.
348. Ruano C, Henriquez P, Martínez-González MÁ, Bes-Rastrollo M, Ruiz-Canela M, Sánchez-Villegas A. Empirically derived dietary patterns and health-related quality of life in the SUN project. *PLoS One.* 2013;8(5):e61490.
349. Pérez-Tasigchana RF, León-Muñoz LM, López-García E, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F and Guallar-Castillón P. Mediterranean Diet and Health-Related Quality of Life in Two Cohorts of Community-Dwelling Older Adults. *PLoS ONE* 2016; 11:e0151596.
350. Sánchez-Villegas A, Cabrera-Suárez B, Molero P, González-Pinto A, Chiclana-Actis C, Cabrera C, et al. Preventing the recurrence of depression with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil. The PREDI-DEP trial: study protocol. *BMC Psychiatry.* 2019;19(1):63.
351. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez JC, Salvini S, Willett WC. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol.* 1993;22(3):512–9. doi: 10.1093/ije/22.3.512.
352. De la Fuente-Arrillaga C, Vázquez Ruiz Z, Bes-Rastrollo M, Sampson L, Martinez-González MA. Reproducibility of an FFQ validated in Spain. *Public Health Nutr.* 2010;3:1364–72.
353. Moreiras O, Carvajal A, Cabrera L. Tablas de composición de alimentos. 9ª ed. Madrid: Pirámide; 2005.
354. Willett WC, Stampfer M. Implications of total energy intake for epidemiologic analyses. En: Willett WC *Nutritional epidemiology.* 2ª ed. N. York: Oxford University Press, 1998:273-301.

355. Schroeder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Screener Is Valid for Assessing Mediterranean Diet Adherence among Older Spanish Men and Women. *Nutr.* 2011, 41, 1140–1145.
356. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003;348:2599–608.
357. Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, Hu FB, McCullough ML, Wang M, et al. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. *J Nutr.* 2012;142:1009–18.
358. Martínez-González MA, Sánchez-Tainta A, Corella D, Salas-Salvadó J, Ros E, Arós F, et al. A provegetarian food pattern and reduction in total mortality in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:320–8.
359. Sanz J., Navarro M.E., Vázquez C. Adaptación española para el Inventario de Depresión de Beck-II (IDB-II). Propiedades psicométricas en estudiantes universitarios. *Análisis y Modificación de Conducta.* 2003;29:239–288.
360. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. Valores poblacionales de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36 [Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36]. *Med Clin (Barc).* 1998;111(11):410-6.
361. Ruano-Rodríguez C, Serra-Majem L, Dubois D. Assessing the impact of dietary habits on health-related quality of life requires contextual measurement tools. *Front Pharmacol.* 2015;6:101.
362. Organization World Health. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2000.
363. Martínez-González MA, López-Fontana C, Varo JJ, Sánchez-Villegas A, Martínez JA. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and Health Professionals' Follow-up study. *Public Health Nutr.* 2005;8:920–7.
364. Contento IR. Nutrition education: linking research, theory, and practice. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17(Suppl 1):176–9.
365. Gibson AA, Hsu MS, Rangan AM, Seimon RV, Lee CM, Das A, Finch CH, Sainsbury A. Accuracy of hands vs household measures as portion size estimation aids. *J Nutr Sci.* 2016;5:e29.
366. Sánchez-Tainta A, San Julián B, Martínez-González MA. PREDIMED date el gusto de comer sano. Barañain: EUNSA; 2015.
367. Crichton GE, Howe PR, Buckley JD, Coates AM, Murphy KJ, Bryan J. Long-term dietary intervention trials: critical issues and challenges. *Trials.* 2012;13:111.
368. Pagato SL, Ma Y, Bodenlos JS, Olendzki B, Rosal MC, Tellez T, et al. Association of depressive symptoms and lifestyle behaviors among Latinos at risk of type 2 diabetes. *J Amer Dietetic Assoc.* 2009;109(7):1246–1250.
369. Beydoun MA, Kuczmarski MT, Mason MA, Ling SM, Evans MK, Zonderman AB. Role of depressive symptoms in explaining socioeconomic status disparities in dietary



- quality and central adiposity among US adults: a structural equation modeling approach. *Amer J Clinical Nutr.* 2009;90(4):1084–1095.
370. Cardi V, Leppanen J, Treasure J. The effects of negative and positive mood induction on eating behaviour: A meta-analysis of laboratory studies in the healthy population and eating and weight disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;57:299-309.
371. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2015; 49: 206-215.
372. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 135: 373-387.
373. Zellner M, Babeluk R, Jakobsen LH, Gerner C, Umlauf E, Volf I, et al. A proteomics study reveals a predominant change in MaoB expression in platelets of healthy volunteers after high protein meat diet: relationship to the methylation cycle. *J Neural Transm (Vienna)* 2011; 118: 653- 662.
374. Perez-Cornago A, Ramírez MJ, Zulet MÁ, Martínez JA. Effect of dietary restriction on peripheral monoamines and anxiety symptoms in obese subjects with metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 47: 98-106.
375. Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42: 673-685
376. Naughton M, Dinan TG, Scott LV. Corticotropin-releasing hormone and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in psychiatric disease. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier B.V., 2014: 69–91.
377. Simkin DR. Microbiome and Mental Health, Specifically as It Relates to Adolescents. *Curr Psychiatry Rep* 2019; 21: 93
378. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care.* 2003;41(5):582-92.
379. Wright JG. Interpreting health-related quality of life scores: the simple rule of seven may not be so simple. *Med Care.* 2003;41(5):597-8.
380. Colbert GB, Venegas-Vera AV, Lerma EV. Utility of telemedicine in the COVID-19 era. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(4):583-587.
381. Jumreornvong O, Yang E, Race J, Appel J. Telemedicine and Medical Education in the Age of COVID-19. *Acad Med.* 2020;95(12):1838-1843.
382. Young C, Campolonghi S, Ponsonby S, Dawson SL, O'Neil A, Kay-Lambkin F, McNaughton SA, Berk M, Jacka FN. Supporting Engagement, Adherence, and Behavior Change in Online Dietary Interventions. *J Nutr Educ Behav.* 2019;51(6):719-739.
383. Webb TL, Joseph J, Yardley L, Michie S. Using the Internet to Promote Health Behavior Change: A Systematic Review and Meta-analysis of the Impact of

- Theoretical Basis, Use of Behavior Change Techniques, and Mode of Delivery on Efficacy. *J Med Internet Res.* 2010;12(1):e4.
384. Afshin A, Babalola D, Mclean M, Yu Z, Ma W, Chen CY, Arabi M, Mozaffarian D. Information Technology and Lifestyle: A Systematic Evaluation of Internet and Mobile Interventions for Improving Diet, Physical Activity, Obesity, Tobacco, and Alcohol Use. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(9):e003058.
385. Teasdale N, Elhoussein A, Butcher F, Piernas C, Cowburn G, Hartmann-Boyce J, et al. Systematic review and meta-analysis of remotely delivered interventions using self-monitoring or tailored feedback to change dietary behavior. *Am J Clin Nutr.* 2018;107(2):247-256.
386. Recio-Rodriguez JI, Agudo-Conde C, Martin-Cantera C, González-Viejo MN, Fernandez-Alonso MD, Arietaleanizbeaskoa MS, et al. Short-Term Effectiveness of a Mobile Phone App for Increasing Physical Activity and Adherence to the Mediterranean Diet in Primary Care: A Randomized Controlled Trial (EVIDENT II Study). *J Med Internet Res.* 2016;18(12):e331.
387. Abbott RD, Sherwin K, Klopff H, Mattingly HJ, Brogan K. Efficacy of a Multimodal Online Lifestyle Intervention for Depressive Symptoms and Quality of Life in Individuals With a History of Major Depressive Disorder. *Cureus.* 2020;12(7):e9061.
388. Goni L, de la O V, Barrio-López MT, Ramos P, Tercedor L, Ibañez-Criado JL, et al. A Remote Nutritional Intervention to Change the Dietary Habits of Patients Undergoing Ablation of Atrial Fibrillation: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res.* 2020;22(12):e21436.
389. Young CL, Mohebbi M, Staudacher H, Berk M, Jacka FN, O'Neil A. Assessing the feasibility of an m-Health intervention for changing diet quality and mood in individuals with depression: the My Food & Mood program. *Int Rev Psychiatry.* 2021;33(3):266-279.
390. Francis HM, Stevenson RJ, Chambers JR, Gupta D, Newey B, Lim CK. A brief diet intervention can reduce symptoms of depression in young adults - A randomised controlled trial. *PLoS One.* 2019;14(10):e0222768.
391. Collins CE, Boggess MM, Watson JF, Guest M, Duncanson K, Pezdirc K, et al. Reproducibility and comparative validity of a food frequency questionnaire for Australian adults. *Clin Nutr.* 2014;33(5):906-14.
392. Hebert JR, Clemow L, Pbert L, Ockene IS, Ockene JK. Social desirability bias in dietary self-report may compromise the validity of dietary intake measures. *Int J Epidemiol.* 1995;24(2):389-98.
393. Opie RS, O'Neil A, Jacka FN, Pizzinga J, Itsiopoulos C. A modified Mediterranean dietary intervention for adults with major depression: Dietary protocol and feasibility data from the SMILES trial. *Nutr Neurosci.* 2018;21(7):487-501.
394. Sayón-Orea C, Razquin C, Bulló M, Corella D, Fitó M, Romaguera D, Vioque J, et al. Effect of a Nutritional and Behavioral Intervention on Energy-Reduced Mediterranean Diet Adherence Among Patients With Metabolic Syndrome:

- Interim Analysis of the PREDIMED-Plus Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(15):1486-1499.
395. Zazpe I, Sanchez-Tainta A, Estruch R, Lamuela-Raventos RM, Schröder H, Salas-Salvado J, et al. A large randomized individual and group intervention conducted by registered dietitians increased adherence to Mediterranean-type diets: the PREDIMED study. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(7):1134-44; discussion 1145.
396. Sánchez-Sánchez ML, García-Vigara A, Hidalgo-Mora JJ, García-Pérez MÁ, Tarín J, Cano A. Mediterranean diet and health: A systematic review of epidemiological studies and intervention trials. *Maturitas*. 2020;136:25-37.
397. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry*. 2019;24(7):965-986.
398. Shafiei F, Salari-Moghaddam A, Larijani B, Esmailzadeh A. Adherence to the Mediterranean diet and risk of depression: a systematic review and updated meta-analysis of observational studies. *Nutr Rev*. 2019;77(4):230-239. Erratum in: *Nutr Rev*. 2019 Jun 1;77(6):454.
399. Vajdi M, Farhangi MA. A systematic review of the association between dietary patterns and health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2020 12;18(1):337.
400. Klonizakis M, Grammatikopoulou MG, Theodoridis X, Milner M, Liu Y, Chourdakis M. Effects of Long-Versus Short-Term Exposure to the Mediterranean Diet on Skin Microvascular Function and Quality of Life of Healthy Adults in Greece and the UK. *Nutrients*. 2019;11(10):2487.
401. Gigic B, Boeing H, Toth R, Böhm J, Habermann N, Scherer D, et al. Associations Between Dietary Patterns and Longitudinal Quality of Life Changes in Colorectal Cancer Patients: The ColoCare Study. *Nutr Cancer*. 2018;70(1):51-60.
402. Moravejolahkami AR, Paknahad Z, Chitsaz A. Association of dietary patterns with systemic inflammation, quality of life, disease severity, relapse rate, severity of fatigue and anthropometric measurements in MS patients. *Nutr Neurosci*. 2020;23(12):920-930.
403. Costarelli V, Koretsi E, Georgitsogianni E. Health-related quality of life of Greek adolescents: the role of the Mediterranean diet. *Qual Life Res*. 2013;22(5):951-6.
404. Govindaraju T, Sahle BW, McCaffrey TA, McNeil JJ, Owen AJ. Dietary Patterns and Quality of Life in Older Adults: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10(8):971.
405. Zaragoza-Martí A, Ferrer-Cascales R, Hurtado-Sánchez JA, Laguna-Pérez A, Cabañero-Martínez MJ. Relationship between Adherence to the Mediterranean Diet and Health-Related Quality of Life and Life Satisfaction among Older Adults. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(1):89-96.
406. Milte CM, Thorpe MG, Crawford D, Ball K, McNaughton SA. Associations of diet quality with health-related quality of life in older Australian men and women. *Exp Gerontol*. 2015;64:8-16.
407. Alcubierre N, Martinez-Alonso M, Valls J, Rubinat E, Traveset A, Hernández M, et al. Relationship of the adherence to the Mediterranean diet with health-related

- quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes mellitus: a post-hoc analysis of a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14:69.
408. Sanchez-Aguadero N, Alonso-Dominguez R, Garcia-Ortiz L, Agudo-Conde C, Rodriguez-Martin C, de Cabo-Laso A, et al. Diet and physical activity in people with intermediate cardiovascular risk and their relationship with the health-related quality of life: results from the MARK study. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14(1):169.
409. Pano O, Martínez-Lapiscina EH, Sayón-Orea C, Martínez-González MA, Martínez JA, Sánchez-Villegas A. Healthy diet, depression and quality of life: A narrative review of biological mechanisms and primary prevention opportunities. *World J Psychiatr* 2021; 11(11): 997-1016.
410. Hills RD Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*. 2019 ;11(7):1613.
411. Paucar-Menacho LM, Salvador-Reyes R, Guillén-Sánchez J, Capa-Robles J, Moreno-Rojo C. Estudio comparativo de las características físico-químicas del aceite de sacha inchi (*Plukenetia volubilis* L.), aceite de oliva (*Olea europaea*) y aceite crudo de pescado. *Scientia Agropecuaria*. 2015; 6(4), 279-290.
412. García-Conesa MT, Philippou E, Pafilas C, Massaro M, Quarta S, Andrade V, et al. Exploring the Validity of the 14-Item Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS): A Cross-National Study in Seven European Countries around the Mediterranean Region. *Nutrients*. 2020;12(10):2960.
413. Salari N, Hosseinian-Far A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Rasoulpoor S, Mohammadi M, et. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health*. 2020;16(1):57.
414. Luo M, Guo L, Yu M, Jiang W, Wang H. The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on medical staff and general public - A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020;291:113190.
415. Rodríguez-Pérez C, Molina-Montes E, Verardo V, Artacho R, García-Villanova B, Guerra-Hernández EJ, Ruíz-López MD. Changes in Dietary Behaviours during the COVID-19 Outbreak Confinement in the Spanish COVIDiet Study. *Nutrients*. 2020 ;12(6):1730.
416. Last JM. *A dictionary of Public Health*. Nueva York: Oxford University Press; 2007.
417. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 2007;370(9590):851-8.

## **PUBLICACIONES**

1. *Preventing the recurrence of depression with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil. The PREDI-DEP trial: study protocol*

Sánchez-Villegas, Almudena; **Cabrera-Suárez, Beatriz**; Molero, Patricio; González-Pinto, Ana; Chiclana-Actis, Carlos; Cabrera, Claudio; Lahortiga-Ramos, Francisca; Florido-Rodríguez, Mónica; Vega-Pérez, Patricia; Vega-Pérez, Rosario; Pla, Jorge; Calviño-Cabada, María José; Ortuño, Felipe; Navarro, Santiago; Almeida, Yéssica; Hernández-Fleta, Jose Luis.

BMC Psychiatry. 2019;19(1):63. (Factor de impacto: 3,4)

2. *Effectiveness of a Remote Nutritional Intervention to increase the adherence to the Mediterranean diet among recovered depression patients*

**Cabrera-Suárez, Beatriz**; Pla, Jorge; González-Pinto, Ana; Hernández-Fleta, Jose Luis; Chiclana-Actis, Carlos; Ortuño, Felipe; Florido-Rodríguez, Mónica; Sánchez-Villegas, Almudena.

Aceptado en *Nutritional Neuroscience* (Factor de impacto: 5).

3. *Effect on the quality of life of a dietary intervention based on the Mediterranean diet in depression: analysis of the PREDIDEP trial*

**Cabrera-Suárez, Beatriz**; Sayon-Orea, Carmen; Lahortiga-Ramos, Francisca; Hernández-Fleta, Jose Luis; González-Pinto, Ana; Molero, Patricio; Vega-Pérez, Rosario; Sánchez-Villegas, Almudena.

En revision en *European Journal of Nutrition* (Factor de impacto: 5,6).

4. *Mediterranean diet-based intervention to improve depressive symptoms: analysis of the PREDIDEP randomised trial*

**Cabrera-Suárez, Beatriz**; Hernández-Fleta, Jose Luis; Molero, Patricio; González-Pinto, Ana; Lahortiga-Ramos, Francisca; Cabrera, Claudio; Chiclana-Actis, Carlos; Sánchez-Villegas, Almudena.

Enviado a *Nutritional Neuroscience* (Factor de impacto: 5).

# 1. Preventing the recurrence of depression with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil. The PREDI-DEP trial: study protocol

Sánchez-Villegas *et al.* *BMC Psychiatry* (2019) 19:63  
<https://doi.org/10.1186/s12888-019-2036-4>

BMC Psychiatry

## STUDY PROTOCOL

## Open Access

### Preventing the recurrence of depression with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil. The PREDI-DEP trial: study protocol

A. Sánchez-Villegas<sup>1,2\*</sup>, B. Cabrera-Suárez<sup>3</sup>, P. Molero<sup>4,5</sup>, A. González-Pinto<sup>6,7</sup>, C. Chiclana-Actis<sup>8</sup>, C. Cabrera<sup>3</sup>, F. Lahortiga-Ramos<sup>4,5</sup>, M. Florido-Rodríguez<sup>3</sup>, P. Vega-Pérez<sup>6</sup>, R. Vega-Pérez<sup>3</sup>, J. Pla<sup>4,5</sup>, M. J. Calviño-Cabada<sup>3</sup>, F. Ortuño<sup>4,5</sup>, S. Navarro<sup>3</sup>, Y. Almeida<sup>3</sup> and J. L. Hernández-Fleta<sup>3</sup>

Correspondence: [almudena.sanchez@ulpgc.es](mailto:almudena.sanchez@ulpgc.es)

<sup>1</sup>Nutrition Research Group, Research Institute of Biomedical and Health Sciences, University of Las Palmas de Gran Canaria, Paseo Blas Cabrera Felipe Físico s/n, 35016 Las Palmas de Gran Canaria, Spain

<sup>2</sup>Biomedical Research Center Network on Obesity and Nutrition (CIBERObn) Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain

#### Abstract

**Background:** The role of dietary patterns in the prevention of unipolar depression has been analyzed in several epidemiological studies. The primary aims of this study are to determine the effectiveness of an extra-olive oil-enriched Mediterranean diet in reducing the recurrence of depression and improving the symptoms of this condition.

**Methods:** Multicenter, two-arm, parallel-group clinical trial. Arm 1, extra-virgin olive oil Mediterranean diet; Arm 2, control group without nutritional intervention. Dieticians are in charge of the nutritional intervention and regular contact with the participants. Contacts are made through our web platform (<https://predidep.es/participantes/>) or by phone. Recurrence of depression is assessed by psychiatrists and clinical psychologists through clinical evaluations (semi-structured clinical interviews: Spanish SCID-I). Depressive symptoms are assessed with the Beck Depression Inventory. Information on quality of life, level of physical activity, dietary habits, and blood, urine and stool samples are collected after the subject has agreed to participate in the study and once a year.

**Discussion:** To the best of our knowledge, the PREDI-DEP trial is the first ongoing randomized clinical trial designed to assess the role of the Mediterranean diet in the prevention of recurrent depression. It could be a cost-effective approach to avoid recurrence and improve the quality of life of these patients.

**Trial registration:** The study has been prospectively registered in the U.S. National Library of Medicine (<https://clinicaltrials.gov>) with NCT number: NCT03081065.

**Keywords:** Mediterranean diet, Extra-virgin olive oil, Recurrence of depression, Clinical trial

Full list of author information is available at the end of the article

## Background

Unipolar depression is one of the leading global causes of disability-adjusted life years (DALYs) [1] and, in 2016, one of the leading causes of Years Lived with Disability (YLD) [2].

Prevention of depression recurrence is an essential goal in the management of depressive patients. Pharmacological treatment strategies are common to help prevent the risk of recurrence, as well as other alternatives, e.g., psychological interventions, which have shown promising outcomes [3].

Besides pharmacological and psychotherapeutic approaches, other interventions based on lifestyle changes, e.g., diet, physical activity, or alcohol and drug limitations, can be helpful as part of the treatment of these patients. A body of research suggests the beneficial role of these factors in the etiopathogenesis of the condition and their potential utility for its management [4, 5].

Over the last years, several epidemiological studies have analyzed the role of dietary patterns, foods, food groups and nutrients, as factors that can help prevent unipolar depression. A recent systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies shows that higher quality diets associate with lower risks of developing depressive symptoms, although the authors believe that this hypothesis has to be further tested with prospective studies and randomized controlled trials [6]. Being an emerging promising field of research within nutritional epidemiology, to date there is still scarce evidence [7–9]. One of the dietary factors that has been inversely associated with depression is the adherence to the Mediterranean Dietary Pattern (MDP). Several cohort studies report an inverse relationship between following this healthy dietary pattern and the risk of developing depression [10–12]. Furthermore, two clinical trials carried out with depressive patients found significant improvement regarding depressive symptoms in patients assigned to the MDP [13, 14].

To our knowledge there are not clinical trials specifically designed to assess the role of a nutritional intervention based on the Mediterranean diet in the prevention of depression recurrence.

## Objectives

The primary objective of this study, the PREDI-DEP trial, is to investigate the effectiveness of following an extra-virgin olive oil-enriched Mediterranean diet with the risk of depression recurrence and improvement of residual depressive symptoms in participants with previous episodes of major depression. The secondary objectives are to analyze the effect of the Mediterranean nutritional intervention in the quality of life, various biochemical parameters and changes on the microbiota of the participants. We also aim to test the relationship between the nutritional intervention with an extra-virgin olive oil Mediterranean diet with the reduction in the risk of medical and psychiatric comorbidities in patients with a previous diagnosis of unipolar depressive disorder.

## Materials and methods

### Design

Multicenter, two-arm, parallel-group clinical trial. One group of patients (arm 1) is assigned to a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil and the second group (control) (arm 2) has no nutritional intervention. The participants are recruited from four centers across Spain: Hospital Dr. Negrín (Las Palmas de Gran Canaria), Clínica Universidad de Navarra (Pamplona), Hospital Universitario (Vitoria), and Clínica Dr. Chiclana (Madrid). The intervention period lasted two years.

### Participant eligibility

#### *Inclusion criteria*

The inclusion criteria were established after an exhaustive review of the scientific literature and consensus among all participating psychiatric and clinical psychologists. Study subjects are aged  $\geq 18$  years, has had a previous major depressive episode within the last five years and are in a stage of total or partial remission within the last six months, based on DSM-5 criteria. One participant who has undergone a single depression episode is included for every three participants who had undergone two or more episodes.

#### *Exclusion criteria*



Table 1 shows the exclusion criteria in the PREDI-DEP trial:

**Table 1** Exclusion criteria in the PREDI-DEP trial

1. Presence of comorbid psychiatric disorders (current mania/ hypomania or a history of bipolar disorder, psychosis or schizophrenia, predominant anxiety disorder, primary personality disorder, substance abuse or eating disorder)
2. Suspicion of depression (Score > 18 in Beck Depression Inventory) [16]
3. Participants with severe medical conditions with low survival
4. Participants with history of food allergy with hypersensitivity to any of the components of olive oil or nuts, presence of disorders of chewing or swallowing or a low predicted likelihood of changing dietary habits according to the Prochaska and DiClemente stages of change model [35]
5. Institutionalized patients and those participants who lack autonomy

### Patient recruitment

In a first phase of the selection process, we extract names of potential participants from the clinical records of the hospitals or health centers who are willing to collaborate with the study. Next, the participating psychologists and psychiatrists review the clinical records individually to identify the subjects that comply with the inclusion criteria. The potential participants are contacted by phone or during a clinical visit. When a candidate agrees to participate, a face-to-face interview with the specialist is carried out to exclude participants who do not meet the criteria. Besides the semi-structured clinical interview (Spanish SCID-I) [15], participants also self-complete the Beck Depression Inventory to assess depressive symptoms [16]. Information about the participant is completed with questions from the eligibility questionnaire, such as medical conditions or problems related with the adherence to the Mediterranean diet. During the first visit, participants receive a brief explanation of the study, are informed that they are going to be given extra-virgin olive oil for the duration of the trial at no cost, and a signed informed consent is obtained. All study participants are asked to provide blood samples (previous appointment with the hospital) and a subgroup of participants is instructed to also provide urine samples (recruitment centers: Vitoria, Pamplona) and stool samples (recruitment center: Vitoria).

### Randomization

Study participants are randomly assigned to one of two groups (Mediterranean diet or control) once their data are included in a centralized computer system by the specialists. Various stratification factors are considered for the randomization, sex, age group (< 65 years or ≥ 65 years) and recruitment center. At baseline, psychiatrists and clinical psychologists are blinded to the allocation of the participants, following the CONSORT guidelines for randomized trials to prevent selection biases.

**Intervention with the Mediterranean diet and control group** Full-time registered dietitians with experience in the PREDIMED trial are responsible for the dietary intervention in the PREDI-DEP study. The PREDIMED trial is a landmark trial of intervention with a Mediterranean diet in participants at high risk of cardiovascular disease [17, 18]. The methodology in PREDI-DEP is similar to that in PREDIMED.

Participants allocated to the Mediterranean diet receive intensive training on Mediterranean diet and supplemental foods (Table 2), as well as extra-virgin olive oil (one liter of extra-virgin olive oil rich in polyphenols every two weeks), at no cost. The authors have no conflict of interest with any food company.

**Table 2** Intervention with Mediterranean diet

Intervention	Periodicity	Instrument
Free food supply	Quarterly	Collected by participants in medical centers
Book and information regarding Mediterranean Diet	Initial	Collected by participants in medical centers
Buying foods list, plan of meals, cooking recipes, menus	Quarterly	Collected by participants in medical centers
Compliance degree, personalized goal achievement	Quarterly	Telephone
Mediterranean Diet news	Monthly	Web/e-mail
Clarification of doubts, suggestions	Any moment	Any instrument

At the beginning of the trial, the dietitians thoroughly explain the reasons to follow a Mediterranean diet to each participant and negotiate changes in his/her diet, working with the subject to determine what he or she considers an attainable goal. The dietician does this every three months by calling the participant over the phone. To assess adherence to the Mediterranean diet and enhance future adherence (Additional file 1), the dietitians use a validated 14-point Mediterranean Diet Assessment Screener (MEDAS) [19], which was employed in the PREDIMED trial.

Every three months the participants receive written material with information on key Mediterranean foods and seasonal shopping lists, menus and specific recipes for a typical week. This material is discussed in detail with the dietitians.

The website developed for this study (<https://predi-dep.es/participantes/>) is updated monthly with news related to the Mediterranean diet and its health effects. The dietitians take into account any doubt or suggestion made by the participants at any time of the intervention period.

No nutritional intervention is employed with the control group. These participants have an email and access to the website of the project, but with limitations on the contents related with the intervention. To prevent these subjects from withdrawing from a study an incentive at trial termination is offered.

### Data collection and measurements

Table 3 shows the variables, their corresponding time points and the researchers implicated in the collection of the data.

**Table 3** Exposures and outcomes measures, timepoints and researchers implicated in the collection of data.

	Baseline	4 months	6 months	8 months	12 months	16 months	18 months	20 months	Final
Semi-structured clinical interview (SCID)	*				*				*
Eligibility questionnaire	*								
Beck depression inventory	*	*		*	*	*		*	*
General questionnaire	*								
Semi-quantitative food frequency questionnaire	*				*				*
14-Item Mediterranean Diet Adherence Screener*	*				*				*
Physical activity questionnaire	*				*				*
Short Form-36 Quality of Life Questionnaire	*				*				*
Follow-up questionnaire					*				*
Fecal and urine samples**	*								*
Blood samples	*				*				*

\*Yearly in the overall sample, every 3 months in the intervention group

\*\* Only in some recruitment centers

 Dieticians	 Psychiatrist
 Dietician or participant	 Nurse

The dietitians are in charge of the nutritional interventions (Mediterranean diet), as well as for the regular contact and follow-up of the participants. Contacts are made using current technologies such as our web platform (<https://pre-didep.es/participantes/>), phone calls, or email. When a participant is not familiarized with these technologies, the dietitians use postal mail to send all the information.

### **Assessment of exposure**

#### ***Baseline information***

The dietitians have the first contact with the participants over the phone to inform them in which arm they have been allocated and give instructions to the subjects who have been assigned to the Mediterranean diet as where and when to collect the food supply. Moreover, the dietitians complete the information for each participant through: 1) a general questionnaire; 2) a physical activity questionnaire; 3) a semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ); 3) the 14-Item Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS), and 4) the Short Form-36 Quality of Life Questionnaire (SF-36).

#### ***Dietary assessment***

Diet is assessed with a semi-quantitative FFQ validated in Spain [20]. The questionnaire covers 137 foods and is completed at baseline and yearly by the dietitians over the phone. The estimation of nutrient intake will be calculated as frequency multiplied by nutrient composition of the specified portion for each food item, using an ad hoc computer program developed specifically for this purpose. The repeated collection of dietary data allows us to use the PREDI-DEP trial as a unique setting for subsequent cohort studies, analyzed as a prospective observational follow-up study with repeated measurements of diet, thus improving the quality of our dietary assessment.

Changes in adherence to the Mediterranean diet is assessed through the MEDAS questionnaire at baseline and yearly in the control group and every three months in the Mediterranean diet group.

#### ***Assessment of the physical activity***

Physical activity is assessed using a validated physical activity questionnaire with seventeen activities [21]. Leisure activities will be computed by assigning an equivalent metabolic score to each activity, multiplied by the time spent in each one and adding up all activities. The baseline questionnaire is completed over the phone. Yearly, participants complete the same questionnaire using the website of the project or by phone with the help of the dietitian if they request it.

#### ***Assessment of other variables***

Information regarding socioeconomic (educational level, employment and marital status), anthropometric (weight, height, and waist and hip circumferences), life-style (to-bacco or history of illegal drug use), and medical characteristics of the participants, including medication, family history of mental disorders or the use of psychotherapy or relaxation techniques are obtained from the general questionnaire at baseline. This information is updated on a yearly basis using follow-up questionnaires.

#### ***Outcome assessment of the nutritional intervention Recurrence of depression***

The clinical evaluations by specialists are limited to yearly follow-up visits that consist of the same examinations performed at baseline. If any suspicion of depression is detected through the Beck depression inventory or the subject him/herself communicates it, the specialist arranges an appointment with the participant. Specialists review the clinical records of participants lost to follow-up in order to assess possible cases of recurrence of depression not reported by the participants or detected by their specialists at follow-up.

#### ***Assessment of depressive symptoms***

Depressive symptoms are assessed using the Beck Depression Inventory validated in Spain, which includes 21 questions with four possible answers sorted according to symptom severity [16].

Every four months, the participants complete this questionnaire over the phone with the aid of the dietitians or by themselves through the website. Exceptionally, at the beginning of the study or once a year the inventory is completed in the psychiatrist's consulting room.

### **Quality of life assessment**

Quality of life is assessed at baseline and yearly (over the phone or through the website) with the Spanish version of the SF-36 [22], a general, widely used, and thoroughly validated health scale. It contains 36 items that measure eight multi-item domains of health status: 1) physical functioning, 2) role limitations due to physical health problems (role-physical), 3) bodily pain, 4) general health perceptions, 5) vitality, 6) social functioning, 7) role limitations due to emotional problems (role-emotional), and 8) mental health. Domains 1 to 4 of the questionnaire deal with physical aspects, while domains 5 to 8 measure psychological features. For each parameter, scores will be coded, added up and transformed into a scale from 0 (the worst possible condition) to 100 (the best possible condition). For bodily pain domain a score of 100 implied complete tolerance or absence of pain.

### **Biological samples**

Blood, urine and stool samples are collected at baseline and yearly during medical visits. EDTA plasma tubes, buffy coat, and serum are collected and aliquots are kept at  $-80^{\circ}\text{C}$ . All the samples are correctly identified and labeled with an alphanumeric code.

Biological compliance markers (plasma proportions of oleic and  $\alpha$ -linolenic acid and urinary levels of tyrosol, hydroxytyrosol, resveratrol and ethanol) will be measured randomly in participants from the two arms of the trial at baseline and at the end of the study.

### **Sample size and data analyses**

The original sample size calculation indicated that 250 people per group were required (assuming an attrition of 5%) to provide a statistical power of 80% for detecting a relative risk reduction of 30% in the Mediterranean diet group versus the control group for a two-year follow-up period. The assumed recurrence rate was 50% for the control group and 35% for the group assigned to the Mediterranean diet. The relative risk reduction of 30% was slightly lower than the observed in the SUN cohort study. In this latter study, we found a 40% risk reduction of depression comparing extreme quintiles of adherence to the Mediterranean Diet Score [23] and the observed among diabetic participants of the PREDIMED trial after three years of intervention with the Mediterranean diet supplemented with nuts [24].

A researcher blinded to the conditions of the intervention will carry out the analysis of the data. Intention-to-treat analysis will be done. For each participant we will compute person-years of follow-up from the study inclusion date to the date of recurrence of the depression or study termination, whichever comes first.

Log Rank analysis will be used to assess the effect of the intervention on the risk of depression recurrence. If distribution differences of baseline characteristics are detected, the Cox proportional-hazards regression models will be used to check by recruitment center, age group and sex, and adjusting for possible confounding factors (educational level, marital status, prevalence of diseases, body mass index, tobacco use, leisure-time physical activity, alcohol intake, total energy intake, type, dose and use of antidepressants, psychotherapy, presence, number, and time since last of depressive symptoms/episodes, and family history of mental disorders). Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) will be calculated considering the control group as reference.

We will also carry out a protocol analysis [25]. Categories of adherence to the Mediterranean diet will be defined using information from the FFQ and MEDAS, and Cox regression models will be fitted. Marginal structural models (inverse probability of exposure-weighted estimators) will be fitted to exposure measures that vary over time [26]. Finally, to examine quantitative variables such adherence to the Mediterranean diet scorings [27], other analysis will be explored, e.g., smoothing splines and regression analysis based on fractional polynomials [28, 29].

Changes in residual depressive symptoms, quality of life or biochemical parameters were evaluated through Generalized Estimating Equation (GEE) models and will be adjusted for possible confounding factors and baseline values of depressive symptoms, quality of life or each biochemical parameter, respectively.

Subgroup and sensitivity analyses will be done under different assumptions. To assess a possible interaction between the intervention and some variables (e.g., age, sex or the presence of non-communicable diseases),

product terms will be introduced in the multivariable models. P values for the interaction will be calculated using the log-likelihood ratio test.

Multiple imputation will be employed for handling missing data [30, 31].

### Monitoring of Data

Three independent clinical trial experts in Nutrition, Psychiatry and Statistics made up the data monitoring committee (DMC). They will hold an annual meeting to review the implementation of the protocol, monitor trial progress, and recommend the continuation or termination of the study based on safety, outstanding benefit, or futility criteria.

A web-based system of data access was created ([https:// predidep.es/participantes/](https://predidep.es/participantes/)), from where authorized investigators and the coordinator of the trial can download forms and datasets. For privacy and security, an ID and password are required to access the data and the forms.

Quality control reports are generated for key aspects of the trial, e.g., digit preference and variability. We perform checks on missing and/or inconsistencies of the data. Following data entry, cross-form edit checks are done. Audits are carried out periodically to detect unresolved problems. Standardized edit reports summarizing database problems reassures the quality of the data.

### Discussion

Recent studies have assessed the role of the Mediterranean diet in patients with depressive disorders. Jacka et al. reported improvements in depressive symptoms in a sample of 56 depressive patients after 12 weeks of a dietary intervention with a Mediterranean diet in comparison to a social intervention [13]. Similarly, Parletta et al. observed reduced depression and higher quality of life among participants with higher MedDiet scorings in a clinical trial of 95 depressive patients based on the intervention with a Mediterranean diet supplemented with fish [14]. However, these small trials did not evaluate the long-term effect on depression of the Mediterranean diet. Moreover, the aim of the trials was to assess the role of the Mediterranean diet in the treatment of depression and not on its prevention.

The MooDFOOD prevention trial examines the feasibility and effectiveness of two different nutritional strategies (multi-nutrient supplementation and food-related behavioral change therapy). However, it does not examine the effect of a Mediterranean diet intervention in preventing depression in subjects with overweight and have elevated depressive symptoms, but with no current -or in the last six months- criteria for an episode of major depressive disorder [32].

Therefore, to the best of our knowledge, the PREDI-DEP clinical trial is the first randomized clinical trial designed to assess the role of a MDP in the prevention of recurrent depression. Preventing recurrence of depression is one of the priorities in the management of patients with depression, particularly when the number of relapses is high. Whereas the risk of recurrence is approximately 40–60% in patients with a unique depression episode, this risk raises to 90% in patients with three or more previous episodes [33, 34]. Our study provides essential evidence regarding the effectiveness and cost-effectiveness of improving the diet based on a Mediterranean eating pattern for preventing the recurrence of depression and improving the quality of life of patients with previous episodes of depression.

### Abbreviations

CI: Confidence Intervals; DALYs: Disability-Adjusted Life Years; DMC: Data Monitoring Committee; DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition; FFQ: Food Frequency Questionnaire; GEE: Generalized Estimating Equation; HRs: Hazard Ratios; MEDAS: Mediterranean Diet Assessment Screener; PREDIMED: *Prevención con Dieta Mediterránea* (Prevention with the Mediterranean Diet); SCID-I: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders; SF-36: Short Form (36) Health Survey; SUN: *Seguimiento Universidad de Navarra* (University of Navarra Follow-up Project); YLDs: Years Lived with Disability

### Acknowledgements

The authors are grateful to all the PREDI-DEP study participants.

### Funding

This study is externally funded by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (ISCIII), PI16/01274. The *Interprofesional del Aceite de Oliva-Aceites de Oliva de España* (Madrid, Spain) donated the olive oil used in the study.

None of the funding sources played a role in the design, collection, analysis or interpretation of the data or in the decision to submit the manuscript for publication.

### Availability of data and materials

Data sharing is not applicable to this article as no datasets were generated

or analyzed during this study.

### Authors' contributions

ASV: Acquisition of funding, study coordination, and manuscript drafting. ASV, PM, AGP, CCA, FL, JP, FO and JLHF: substantial contributions to conception and design of the trial. BCS, PM, CCA, CC, FL, MFR, PVP, SN, RVP, YA, MJCC, and JLHF: substantial contributions to acquisition of data. All authors revised the draft critically for important intellectual content, and gave final approval of the last version.

### Ethics approval and consent to participate

The Human Research Ethics Committees of Hospital Dr. Negrín of Las Palmas de Gran Canaria, Clínica Universidad de Navarra of Pamplona, and Hospital Universitario of Vitoria approved this study.

The psychiatrists and clinical psychologists of the project obtain a general informed consent for the collection and use of the data and biological specimens of the participants at the beginning of the trial. The informed consent includes permission to publish the data of the patients. Future publications of clinical data of the participants does not compromise anonymity or confidentiality or breach local data protection laws. This study was carried out following the CONSORT guidelines and the SPIRIT 2013 Checklist.

### Consent for publication

Not applicable.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests

### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

### Author details

<sup>1</sup>Nutrition Research Group, Research Institute of Biomedical and Health Sciences, University of Las Palmas de Gran Canaria, Paseo Blas Cabrera Felipe Físico s/n, 35016 Las Palmas de Gran Canaria, Spain. <sup>2</sup>Biomedical Research Center Network on Obesity and Nutrition (CIBERObn) Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain. <sup>3</sup>Psychiatry and Clinical Psychology Service, Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain. <sup>4</sup>Department of Psychiatry and Medical Psychology, University Clinic of Navarra, Pamplona, Spain. <sup>5</sup>IDISNA (Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra), Pamplona, Spain. <sup>6</sup>Psychiatry and Clinical Psychology Service, Hospital Universitario de Alava, Vitoria, Spain. <sup>7</sup>Biomedical Research Center Network on Mental Health (CIBERSam), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain. <sup>8</sup>Consulta Dr. Chiclana, Madrid, Spain.

Received: 7 June 2018 Accepted: 25 January 2019

Published online: 11 February 2019

### References

- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2013;380(9859):2197–23.
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–59.
- de Jonge M, Bockting CL, Kikkert MJ, Bosmans JE, Dekker JJ. Preventive cognitive therapy versus treatment as usual in preventing recurrence of depression: protocol of a multi-centered randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2015;15:139.
- Berk M, Sarris J, Coulson CE, Jacka FN. Lifestyle management of unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2013;443:38–54.
- Lopresti AL, Hood SD, Drummond PD. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. *J Affect Disord*. 2013;148(1):12–279.
- Molendijk M, Molero P, Ortuño Sánchez-Pedreño F, Van der Does W, Angel Martínez-González M. Diet quality and depression risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Affect Disord*. 2018;226:346–54.
- Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A. Food patterns and the prevention of depression. *Proc Nutr Soc*. 2016;75(2):139–46.
- Opie RS, Itsiopoulos C, Parletta N, Sánchez-Villegas A, Akbaraly TN, Ruusunen A, et al. Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutr Neurosci*. 2017;20(3):161–71.
- Sarris J, Alan C, Logan BA, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):271–4.
- Sánchez-Villegas A, Henríquez-Sánchez P, Ruiz-Canela M, Lahortiga F, Molero P, Toledo E, et al. A longitudinal analysis of diet quality scores and the risk of incident depression in the SUN Project. *BMC Med*. 2015;13:197.
- Vermeulen E, Stronks K, Visser M, Brouwer IA, Schene AH, Mocking RJ, et al. The association between dietary patterns derived by reduced rank regression and depressive symptoms over time: the Invecchiare in chianti (InCHIANTI) study. *Br J Nutr*. 2016;115(12):2145–53.

12. Adjibade M, Assmann KE, Andreeva VA, Lemogne C, Hercberg S, Galan P, et al. Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and risk of depressive symptoms in the French [SU.VI.MAX](#) cohort. *Eur J Nutr*. 2008;57(3):1225–35.
13. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Bogomolova S, Villani A, et al. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFI-MED). *Nutr Neurosci*. 2017:1–14. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1411320>. [Epub ahead of print]. In press
14. Opie RS, O'Neil A, Jacka FN, Pizzinga J, Itsiopoulos C. A modified Mediterranean dietary intervention for adults with major depression: Dietary protocol and feasibility data from the SMILES trial. *Nutr Neurosci*. 2018;21(7):487–501. First MB, Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M. *Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV, Versión Clínica (SCID-I-VC)*. Barcelona: Masson; 1999.
15. Sanz J, Perdigón AL, Vázquez C. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 2. Propiedades psicométricas en población general. *Clínica y Salud*. 2003;1(3):249–80.
16. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E, et al. Benefits of the Mediterranean diet: insights from the PREDIMED study. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58(1):50–60.
17. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279–90.
18. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Validation of a short screener for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr*. 2011;141:1140–5.
19. Fernández-Ballart JD, Pinol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, et al. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr*. 2009;103(12):1808–16.
20. Martínez-González MA, López-Fontana C, Varo JJ, Sánchez-Villegas A, Martínez JA. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' health study and the health Professionals' follow-up study. *Public Health Nutr*. 2005;8(7):920–7.
21. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005;19:135–50.
22. Sánchez-Villegas A, Delgado-Rodríguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Serra Majem L, et al. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/ University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66(10):1090–8.
23. Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Covas MI, et al. Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Med*. 2013;11:208.
24. Porta M, Bonet C, Cobo E. Discordance between reported intention-to-treat and per protocol analyses. *J Clin Epidemiol*. 2007;60:663–9.
25. Robins JM, Hernán M, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology*. 2000;11:550–60.
26. Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003; 348(26):2599–608.
27. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med*. 2010;29(9):1037–57.
28. Royston P, Sauerbrei W. MFP: multivariable model-building with fractional polynomials. En: Royston P, editor. *Multivariable model-building: a pragmatic approach to regression analysis based on fractional polynomials for modelling continuous variables*. Chichester: John Wiley & Sons, 2008. pp. 79–96.
29. Groenwold RH, Donders AR, Roes KC, Harrell FE Jr, Moons KG. Dealing with missing outcome data in randomized trials and observational studies. *Am J Epidemiol*. 2012;175:210–7.
30. Little RJA, Rubin DB. *Statistical Analysis with Missing Data*, 2ª ed. Hoboken: J. W. Wiley & Sons; 2002.
31. Roca M, Kohls E, Gili M, Watkins E, Owens M, Hegerl U, et al. Prevention of depression through nutritional strategies in high-risk persons: rationale and design of the MoodFOOD prevention trial. *BMC Psychiatry*. 2016;16:192.
32. Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee HB, Bienvenu OJ, Zandi P. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:513–20.
33. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2000; 157:229–33.
34. Nigg CR, Burbank PM, Padula C, Dufresne R, Rossi JS, Velicer WF, et al. Stages of change across ten health risk behaviors for older adults. *Gerontologist*. 1999;39(4):473–82.

2. Effectiveness of a Remote Nutritional Intervention to increase the adherence to the Mediterranean diet among recovered depression patients

Ref.: NNS2738R1

Effectiveness of a Remote Nutritional Intervention to increase the adherence to the Mediterranean diet among recovered depression patients  
Nutritional Neuroscience.

Dear Prof. Sanchez-Villegas,

I am pleased to inform you that we have received favourable comments on the above submission, and that it is accepted for publication in Nutritional Neuroscience. It was accepted on 19 May 2022.

Thank you for submitting your work to Nutritional Neuroscience.

With kind regards

Zoltan Sarnyai, M.D., Ph.D.

Associate Editor

Nutritional Neuroscience

Comments from the Editors and Reviewers:

Reviewer #1: Thank you for taking the time to review your manuscript in accordance to my earlier indications. I am satisfied that the article is now acceptable, best of luck with your future research.



**“Effectiveness of a Remote Nutritional Intervention to increase the adherence to the Mediterranean diet among recovered depression patients”**

**B M Cabrera-Suárez**<sup>1,2</sup>, J Pla<sup>3</sup>, A González-Pinto<sup>4,5</sup>, J L Hernández-Fleta<sup>1,2</sup>, C Chiclana-Actis<sup>6</sup>, F Ortuño<sup>3,7</sup>, M Florido-Rodríguez<sup>1</sup>, A Sánchez-Villegas<sup>7,8,9</sup>, PREDI-DEP investigators\*.

<sup>1</sup> Psychiatry and Clinical Psychology Service, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain.

<sup>2</sup> Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, ULPGC, Las Palmas de Gran Canaria, Spain.

<sup>3</sup> Department of Psychiatry and Clinical Psychology, Clínica Universidad de Navarra, Spain.

<sup>4</sup> Psychiatry and Clinical Psychology Service, Hospital Universitario de Alava, Vitoria, Spain.

<sup>5</sup> Biomedical Research Center Network on Mental Health (CIBERSam), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain

<sup>6</sup> Consulta Dr. Carlos Chiclana. Madrid, Spain.

<sup>7</sup> IdiSNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Spain.

<sup>8</sup> ISFOOD - Institute for Innovation & Sustainable Development in Food Chain. Universidad Pública de Navarra (UPNA), Spain.

<sup>9</sup> Biomedical Research Center Network on Obesity and Nutrition (CIBERObn) Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain.

\*PREDI-DEP investigators: P Molero, C Cabrera, F Lahortiga-Ramos, P Vega-Pérez, R Vega-Pérez, J Pla, F Ortuño, S Navarro.

Corresponding author: Almudena Sánchez-Villegas.

IdiSNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Spain.

ISFOOD - Institute for Innovation & Sustainable Development in Food Chain. Universidad Pública de Navarra (UPNA), Pamplona, Spain.

Biomedical Research Center Network on Obesity and Nutrition (CIBERObn) Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain.

almudena.sanchez@unavarra.es

---

**ABSTRACT****Background**

There is substantial evidence supporting that remotely interventions are useful to to change dietary habits. However, the effect of a remote intervention based on Mediterranean diet (MD) in depressive patients has been less explored.

**Objective**

This study aims to assess the effectiveness of a remotely provided Mediterranean diet–based nutritional intervention in the context of a secondary prevention trial of depression.

**Methods**

The PREDIDEP study was a 2-year multicenter, randomized, single-blinded trial designed to assess the effect of the MD enriched with extra virgin olive oil (EVOO) on the prevention of depression recurrence. The intervention group received usual care for depressed patients and remote nutritional intervention every three months which included phone contacts and web-based interventions; and the control group, usual care. At baseline and at 1-year and 2-year follow-up, the 14-item MD Adherence Screener (MEDAS) questionnaire and a semiquantitative food frequency questionnaire (FFQ) were collected by a dietitian. Mixed effects linear models were used to assess changes in nutritional variables according to the group of intervention. The trial was registered at ClinicalTrials.gov NCT03081065.

**Results**

Compared with control group, the MD intervention group showed more adherence to MD (between-group difference: 2.76; 95% CI 2.13-3.39;  $p < 0.001$ ); and a healthier diet pattern with a significant increase in the consumption of olive oil ( $p < 0.001$ ), and a significant reduction in refined cereals ( $p = 0.031$ ) after 2 years of intervention.

**Conclusions**

The remote nutritional intervention increases adherence to the MD among recovered depression patients.

**Keywords**

Mediterranean diet; olive oil; remote intervention; depression; clinical trial.

**INTRODUCTION**

Unipolar depression is a growing global Public Health challenge. It is estimated that unipolar depression will be one of the most important cause of global burden of disease in 2030 [1]. Within last years, life factors such as diet, have been identified as a target for the development of adjunctive treatment that could help reduce the current relapse rates of depression [2]. One of the dietary factors that has been inversely most associated with depression is the adherence to the Mediterranean Diet (MD) [3- 6].

A recent systematic review and meta-analysis showed that online interventions targeted in lifestyle behaviour changes significantly reduced depressive symptoms [7]. It is important to highlight My food & Mood study [8], which showed that dietary change was associated with reduced depressive symptoms when a dietary intervention delivered via smartphone application was applied.

As far as we know, no previous study has assessed the effect of a MD intervention for 2 year on preventing recurrences of depression. The PREDIDEP study was an ongoing secondary prevention trial aimed at assessing the effect of a MD enriched with extra virgin olive oil (EVOO) on depression recurrence [9]. The novelty of this trial is that dietitians conduct the nutritional intervention remotely in coordination with the face-to-face intervention conducted by the psychiatrists and health care team. The principal objective of this study was to assess the effect of a remote intervention in obtaining favorable dietary changes in the context of the PREDIDEP trial.

## **METHODS**

### **Overview of the PREDIDEP Study**

The PREDIDEP study was a multicenter, randomized, controlled, single-blind trial for 2 years. The study design and methodology has been described previously [9]. Briefly, study participants are randomly assigned to one of two groups (Mediterranean diet or control) once their data are included in a centralized computer system by the specialists. Various stratification factors are considered for the randomization, sex, age group (< 65 years or ≥ 65 years) and recruitment center. At baseline, psychiatrists and clinical psychologists are blinded to the allocation of the participants, following the CONSORT guidelines for randomized trials to prevent selection biases.

The flowchart (Figure 1) shows participants who completed 1- or 2-year follow-up. 222 patients were invited to participate in the study. Of them, although 208 patients were recruited and randomized, 196 started the intervention. Participants were randomly assigned to the intervention (MD enriched with EVOO) or the control group (usual clinical care). The number of dropouts was 17, and the retention rate was 92.9% among participants with follow-up over 12 months (182/196), and 91.3% at 24 months (179/196).

The trial was registered at ClinicalTrials.gov NCT03081065. The Research Ethics Committees from each recruitment center approved the protocol. All participants provided written informed consent after they received the information sheet and additional verbal explanation.

### **Remote Nutritional Intervention**

The aim of our study was to assess the effectiveness of a remotely provided Mediterranean diet-based nutritional intervention in the context of a secondary prevention trial of depression. The MD is characterized by use of EVOO for all culinary purposes and high consumption of vegetables, fruits, whole grains, legumes, and nuts; moderate consumption of fish; and very low

consumption of red and processed meats, refined grains, sweet desserts, and whole-fat dairy products and ultraprocessed foods [3].

Specifically, the dietary recommendations for the intervention group were the use of 4 or more spoons per day of EVOO; consumption of 2 or more servings per day of vegetables; 3 or more servings per day of fruits; 3 or more servings per week of legumes; 3 or more servings per week of fish or seafood; 3 or more servings per week of nuts; selected white meats instead of red or processed meats; regularly cooking with sauce made with minced tomato, garlic, and onion simmered in olive oil (sofrito); selected whole grain cereals instead of refined cereals; eliminate or limit the consumption of cream, butter, and margarine, carbonated and/or sweetened beverages, commercial bakery products, and ultraprocessed foods.

The intervention began with a phone call from the dietitian who collected information about lifestyle, nutrition, and quality of life [10-12]. Those participants in the control group received only general information about the study and they were called every year of follow-up to collect further information. Every 3 months during the 2-year follow-up, participants in the intervention group were contacted by the dietitian by phone to complete the MEDAS questionnaire and to conduct the personalized nutritional education session [12].

Participants in the control group had access to general information on the website; for participants in the intervention group, the content was divided into 5 areas. Recommended foods encompassed 53 typical foods, with an overview of the food with definition, portion size, frequency of consumption, nutritional value, health benefits and examples of how to include it in the diet. The Menus area was a week eating plan and recommended frequency of consumption. The area News and Online resources included 71 news items, 7 web pages, blogs, and web-based tools. Practical tips used graphic images to calculate the hand-based portion size of food groups, and identify the seasonality of food, guide healthy food shopping, how to eat healthy food outside, and the benefits of eating in family. The Mediterranean diet classroom

area consisted of 24 videos related to theoretical aspects of nutrition, and 12 videos with practical tips.

Intervention group participants also received a book about the traditional MD [13], binders with print modules with the information of the website and 0.5 L of EVOO per week for free.

### **Dietary Assessment**

MEDAS questionnaire [12] was used to assess the level of compliance with the intervention and to evaluate MD adherence. This instrument comprises of 14 questions regarding the main groups of food consumed as part of the MD and was validated against a 136-item food frequency questionnaire (FFQ). The 14-item MEDAS questionnaire was indicated to be a moderate and reasonably valid tool for the rapid estimation of MD adherence. Its scores goes from 0 to 14. Dietary intake was analyzed through a 147-item semiquantitative food frequency questionnaire (FFQ) validated in Spain [10], and energy and nutrient intakes were calculated from Spanish food composition tables [14].

For the present analysis, changes in food consumption were assessed for 12 food groups: vegetables, fruits, refined cereals, whole grain cereals, pulses, nuts, white fish, fatty fish, white meat, red meat, olive oil, and red wine; and 10 nutrients: total fat, monounsaturated fatty acids (MUFAs), polyunsaturated fatty acids (PUFAs), saturated fatty acids (SFAs), trans fatty acids, omega-3, magnesium, vitamin B6, vitamin B12 and folic acid.

In addition, the Provegetarian Dietary Pattern (PDP) or preference for plant-derived foods but not exclusion of animal foods [15], was also evaluated. To build the PDP we adjusted the consumption of 7 food groups from plant origin and 5 food groups from animal origin for total energy intake by using the residual method proposed by Willett [16].

### **Statistical Analyses**

We used the PREDIDEP database including 1- and 2-year follow-up data. The analysis were done by protocol with participants with complete information available. Quantitative variables were expressed as means and standard deviations (SDs), whereas categorical variables were described as number and percentages (n [%]). The Student t test for continuous variables and the chi-square test for categorical variables were applied to test differences in baseline characteristics between the intervention groups. Mixed effects linear models were used to assess changes in nutritional variables from baseline to 12- and 24-month follow-up visits. A 2-level mixed linear model with random intercepts at the recruitment center and participant was fitted. The analyses were performed using STATA (v 12.0, StataCorp LP). The significance level (2-tailed) was set at P values lower than 0.05.

## **RESULTS**

### **Baseline Characteristics**

Among 157 patients which completed the intervention, 70.06% were women and mean age was 51.15 years (SD 13.74). Table 1 shows the demographic, anthropometric, and lifestyle baseline characteristics of participants according to the randomized groups. Intervention group showed an increased protein intake. No other significant differences between intervention groups were found.

### **Mediterranean Diet Adherence**

After 12 and 24 months of follow-up, a significant increase in the adherence to the MD was observed in the intervention group. The mean (95% CI) MEDAS score was 7.2 (6.73-7.67) at baseline, 9.91 (9.44-10.38) at 12 months (increase 2.71 [2.06-3.36]) and 9.79 (9.34-10.25) at 24 months (increase 2.59 [1.95-3.23]) in the intervention group.



In the control group, the mean was 6.83 (6.28-7.38) at baseline, 7.13 (6.68-7.58) at 12 months (increase 0.3 [-0.99 to 0.39]) and 7.03 (6.59-7.47) at 24 months (increase 0.2 [-0.88 to 0.48]). Accordingly, no significant increment in adherence was observed for this group.

The increase in MD adherence was higher in the intervention than in the control group at 12 months (between-group difference 2.77, 95% CI 2.12-3.43,  $p < 0.001$ ) and at 24 months of follow-up (between-group difference 2.76, 95% CI 2.13-3.39;  $p < 0.001$ ).

Figure 2 shows the adherence to the MD for each 3-month follow-up visit among participants of the intervention group. The median score of the adherence to the MD increased gradually until the 9-month follow-up visit. After that, the median adherence was maintained until the last follow-up phone call.

### **Food Group Consumption**

After one year of intervention, the intervention group showed an increased consumption nuts=53.58 (8.10-99.06) (Table 2). Whereas no significant changes were observed for olive oil, pulses and whole grains consumption in the intervention group, a significant reduction in the consumption of these food items was observed in the control group after 1 year. The intervention group reduced the consumption of refined cereals, red meat and sweets after 1 year of follow-up, but these reductions were also observed for the control groups; so, no significant differences were found between groups.

After 2 years of intervention, a significant increment in olive oil consumption was observed for the group assigned to the MD=8.45 (3.99-12.91) with no changes in the control group [between groups difference=15.07 (8.96-21.19)] Furthermore, a significant reduction in the consumption of fruits, whole grains, nuts and white meat was observed in control group after 2 years of follow-up with no significant changes for the intervention group although differences between both groups were only significant for fruits [between groups difference=92.3 (14.21-170.4)] and nuts [between groups difference=67.56 (21.17-113.95)]. Although both groups reduced similarly

the consumption of several unhealthy products such as red meat and sweets, the reduction in the consumption of refined cereals was higher in the intervention group after 2 years of follow-up [between groups difference= -36.31 (-69.37 to -3.24)]. Both groups showed a lower vegetable and legume consumption after 2 years of follow-up.

### **Energy and Nutrient Intake**

All the subjects of the trial reduced their energy intake during the follow up. However, although a significant decrease in MUFA and omega-3 fatty acids intake was observed for the control group, we failed to find significant changes in these fats among participants assigned to the MD. Between group difference was 0.22 (0.04-0.40) for omega-3 fatty acids intake and 9.18 (3.11-15.25) for MUFA intake after one year of follow-up; and 13.54 (7.73-19.35) for MUFA intake after 2 years of follow-up. (Table 3).

Moreover, although both groups reduced their intake of trans fatty acids during the follow-up this decrease was higher among participants in the MD group. Regarding several micronutrients such as magnesium and several B vitamins such as B6 vitamin or folic acid it is important to highlight that although both groups decrease their intake after 2 years, this decrease was more pronounced in the control group.

### **Dietary patterns adherence**

As intended, the MD intervention group showed a significant improvement in the adherence to MD pattern analyzed by MEDAS at 1 and 2 years of follow-up when compared with the control group. In addition, there were no significant differences between groups for Provegetarian Dietary Pattern (Table 4).

---

## **DISCUSSION**

### **Principal Findings**

This trial is, to our knowledge, the first multiprofessional intervention study which has assessed the effectiveness of a MD intervention enriched with EVOO with personalized nutritional information through different remote access routes, in coordination with the face-to-face intervention conducted by psychiatrists and psychologists.

Participants' baseline scores were similar and showed that they had a reasonably good Mediterranean-style food pattern. In general, our results showed an important reduction of healthy products intake in control group, such as fruits, whole grains, nuts and white meat. Moreover, it seems that intervention group also reduced some healthy products intake, as vegetables and pulses, but to a lesser extent than in control group. These results are according to depressed patients's tendency to deteriorate eating habits. However, we also found a refined cereals intake reductions in boths groups, more significantly in intervention one. It seems that the intervention with Mediterranean diet enriched with extra virgin olive oil did not show great changes in food group consumption, but allowed maintaining healthy products intake in intervention group.

### **Comparison with Prior Work**

On one hand, the nutritional interventions are classically made face to face. However, during last years, e-Health or "internet medicine" are becoming more frequent [17]. This remote consultation and telemedicine have especially increased during last year due to COVID-19 pandemic showign promising results [18]. Using the internet or smartphone technology to deliver interventions for behaviour change in mental health has been seen as an advantageous way to intertwine selfmanagement and/or treatment into daily activities. A recent systematic review reviewed seven studies and they established the efficacy of online lifestyle interventions and its potential to improve depressive symptoms when targeting lifestyle behaviour change

[7]. To increase the effectiveness of remote interventions, it is recommended to use multiple modes of communication and techniques based on theory of planned behaviour [19]. For these reasons, we used different behavioral change strategies and remotely tools such as phone calls and web page notifications. Moreover, we also used printed resources to overcome potential barriers to internet access, especially among older participants.

On the other hand, there is substantial observational evidence supporting the relationship between high adherence to Mediterranean diet and low risk for depression [3, 4, 20-22]. Furthermore, intervention studies and trials [5, 6, 23] have shown that improving diet quality leads to reduced depressive symptoms. Regarding remote nutritional interventions based on the Mediterranean diet carried out among depressed patients, it is worth to mention two randomized, controlled trials that obtained positive results [5, 6]. Firstly, the SMILES trial, an adjunctive dietary improvement face-to-face 12-week program for the treatment of moderate to severe major depression including 166 participants [5]. Secondly, the HELFIMED study, with 152 participants, which tested a face-to-face MD intervention with fish oil supplementation for 6 months [6]. Participants' baseline scores were similar. However, the improvement in the adherence to the Mediterranean diet was significantly higher in the intervention group after 2 years of follow-up. These results are similar than showed in a previous face-to-face intervention study developed in the Mediterranean area with depressed patients [24]. In concordance to the SMILES trial, we found significant differences between groups in fruits and olive oil consumption [5]. As in the HELFIMED study, statistically significant differences according to the intervention were found for fruits and nuts consumption in our trial [6].

### **Strengths and limitations**

There are several strengths and limitations of this study that should be considered when interpreting the results.

The main strength of this study is that, as far as we know, this is the first trial that has evaluated the effect of a remote dietary intervention for a large period of time, up to 2 years. That long duration has allowed us to accurately evaluate the intervention adherence and its medium-long term effects.

However, the results of the nutritional intervention might not be applicable to the general population for two main reasons. On the one hand, the target of this study were recovered depression patients, and some clinical features common in these patients, such as latent cognitive, volitional or hedonic changes, could be interfering in a proper comprehension and compliance of nutritional recommendations given by dietitians. On the other hand, the free provision of EVOO, which could be a strength of our study, could also represent a barrier for recommendation generalization because of the high cost of this product.

Moreover, although the clinical providers were blinded to the allocation group, the dietitians were not. The dietitians might have introduced a differential information bias, although through the use of validated questionnaires such as FFQs to assess information minimizes this possibility. In this sense, the use of FFQs instead of objective instruments, such as biomarkers, could have conducted to the presence of a recall bias, a social desirability bias, and other potential biases affecting the results. However, the FFQ has been previously validated [10].

Although self-reported use of nutritional intervention tools may not fully reflect the completion of health education, periodical phone calls from the dietitian were used as a monitor system to assess and meet the educational needs of each participant.

Finally, we acknowledge that our results do not provide evidence to indicate that a remote intervention is more effective than an in-person intervention because this study did not use a control group with face-to-face intervention.

### ***Conclusions***

We found that a multifaceted remote nutritional intervention is a useful tool kit to maintain the quality of the diet according to the goals of the MD. We also consider that remote health promotion interventions could offer a cost-effective community approachment.

### **ACKNOWLEDGMENTS**

The authors are grateful to all the PREDIDEP study participants.

## **Funding**

This study is externally funded by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (ISCIII), PI16/01274. The Interprofesional del Aceite de Oliva-Aceites de Oliva de España (Madrid, Spain) donated the olive oil used in the study.

None of the funding sources played a role in the design, collection, analysis or interpretation of the data or in the decision to submit the manuscript for publication.

## **ABBREVIATIONS**

BMI: Body mass index.

CI: Confidence Intervals.

SD: standard deviation.

EVOO: extra virgin olive oil.

FFQ: Food Frequency Questionnaire.

HELFI-MED: Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil.

MD: Mediterranean diet.

MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener.

MET: Metabolic equivalent.

MUFAs: monounsaturated fatty acids.

PDP: Provegetarian Dietary Pattern.

PREDIDEP: Prevention of depression with Mediterranean Diet (Prevención con Dieta Mediterránea de Depresión).

PUFAs: polyunsaturated fatty acids.

SFA: saturated fatty acids.

SMILES: randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression.

## **FOOTNOTES**

The authors report no conflict of interest.

**REFERENCES**

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006 Nov;3(11):e442.
2. Lopresti AL, Hood SD, Drummond PD. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. *J Affect Disord.* 2013;148(1):12–279.
3. Rahe C, Unrath M, Berger K. Dietary patterns and the risk of depression in adults: A systematic review of observational studies. *Eur J Nutr.* 2014;53:997–1013.
4. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry.* 2019 Jul;24(7):965-986. Erratum in: *Mol Psychiatry.* 2018 Nov 21; Erratum in: *Mol Psychiatry.* 2021 Mar 4;:
5. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Med.* 2017 Jan 30;15(1):23. Do. Erratum in: *BMC Med.* 2018 Dec 28;16(1):236.
6. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Bogomolova S, Villani A, et al. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutr Neurosci.* 2019 Jul;22(7):474-487.
7. Young CL, Trapani K, Dawson S, O'Neil A, Kay-Lambkin F, Berk M, et al. Efficacy of online lifestyle interventions targeting lifestyle behaviour change in depressed populations: A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry.* 2018 Sep;52(9):834-846.
8. Young CL, Mohebbi M, Staudacher H, Berk M, Jacka FN, O'Neil A. Assessing the feasibility of an m-Health intervention for changing diet quality and mood in individuals with depression: the My Food & Mood program. *Int Rev Psychiatry.* 2021 May;33(3):266-279.

9. Sánchez-Villegas A, Cabrera-Suárez B, Molero P, González-Pinto A, Chiclana-Actis C, Cabrera C, et al. Preventing the recurrence of depression with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil. The PREDI-DEP trial: study protocol. *BMC Psychiatry*. 2019 Feb 11;19(1):63.
10. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez JC, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol*. 1993 Jun;22(3):512–9.
11. Martínez-González MA, López-Fontana C, Varo JJ, Sánchez-Villegas A, Martínez JA. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutr*. 2005 Oct;8(7):920–927.
12. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr*. 2011 Jun;141(6):1140-5.
13. Sánchez-Tainta A, San Julián B, Martínez-González MA. *PREDIMED date el gusto de comer sano*. Ed. Barañain: EUNSA; 2015.
14. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. *Tablas de composición de alimentos: Guía de prácticas (Spanish food composition tables)*. 7th edition. Ed. PIRAMIDE; 2003.
15. Martínez-González MA, Sánchez-Tainta A, Corella D, Salas-Salvadó J, Ros E, Arós F, et al. A provegetarian food pattern and reduction in total mortality in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *Am J Clin Nutr*. 2014 Jul;100 Suppl 1:320S-8S. Erratum in: *Am J Clin Nutr*. 2014 Dec;100(6):1605.
16. Willett WC, Stampfer M. Implications of total energy intake for epidemiologic analyses. In: Willett WC. *Nutritional epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1998:273-301
17. Eysenbach G. What is e-health? *J Med Internet Res*. 2001 Apr-Jun;3(2):E20.



18. Jumreornvong O, Yang E, Race J, Appel J. Telemedicine and Medical Education in the Age of COVID-19. *Acad Med.* 2020 Dec;95(12):1838-1843.
19. Webb TL, Joseph J, Yardley L, Michie S. Using the internet to promote health behavior change: a systematic review and meta-analysis of the impact of theoretical basis, use of behavior change techniques, and mode of delivery on efficacy. *J Med Internet Res.* 2010 Feb 17;12(1):e4.
20. Sánchez-Villegas A, Henríquez-Sánchez P, Ruiz-Canela M, Lahortiga F, Molero P, Toledo E, Martínez-González MA. A longitudinal analysis of diet quality scores and the risk of incident depression in the SUN Project. *BMC Med.* 2015 Sep 17;13:197.
21. Adjibade M, Assmann KE, Andreeva VA, Lemogne C, Herceberg S, Galan P, Kesse-Guyot E. Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and risk of depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort. *Eur J Nutr.* 2018 Apr;57(3):1225-1235.
22. Rienks J, Dobson AJ, Mishra GD (2013) Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women: results from a large community-based prospective study. *Eur J Clin Nutr* 67(1):75–82.
23. Francis HM, Stevenson RJ, Chambers JR, Gupta D, Newey B, Lim CK. A brief diet intervention can reduce symptoms of depression in young adults - A randomised controlled trial. *PLoS One.* 2019;14(10):e0222768.
24. Opie RS, O'Neil A, Jacka FN, Pizzinga J, Itsiopoulos C. A modified Mediterranean dietary intervention for adults with major depression: Dietary protocol and feasibility data from the SMILES trial. *Nutr Neurosci.* 2018 Sep;21(7):487-501.

## TABLES AND FIGURES

Figure 1. Flow-chart of participant screening, recruitment, and randomization.

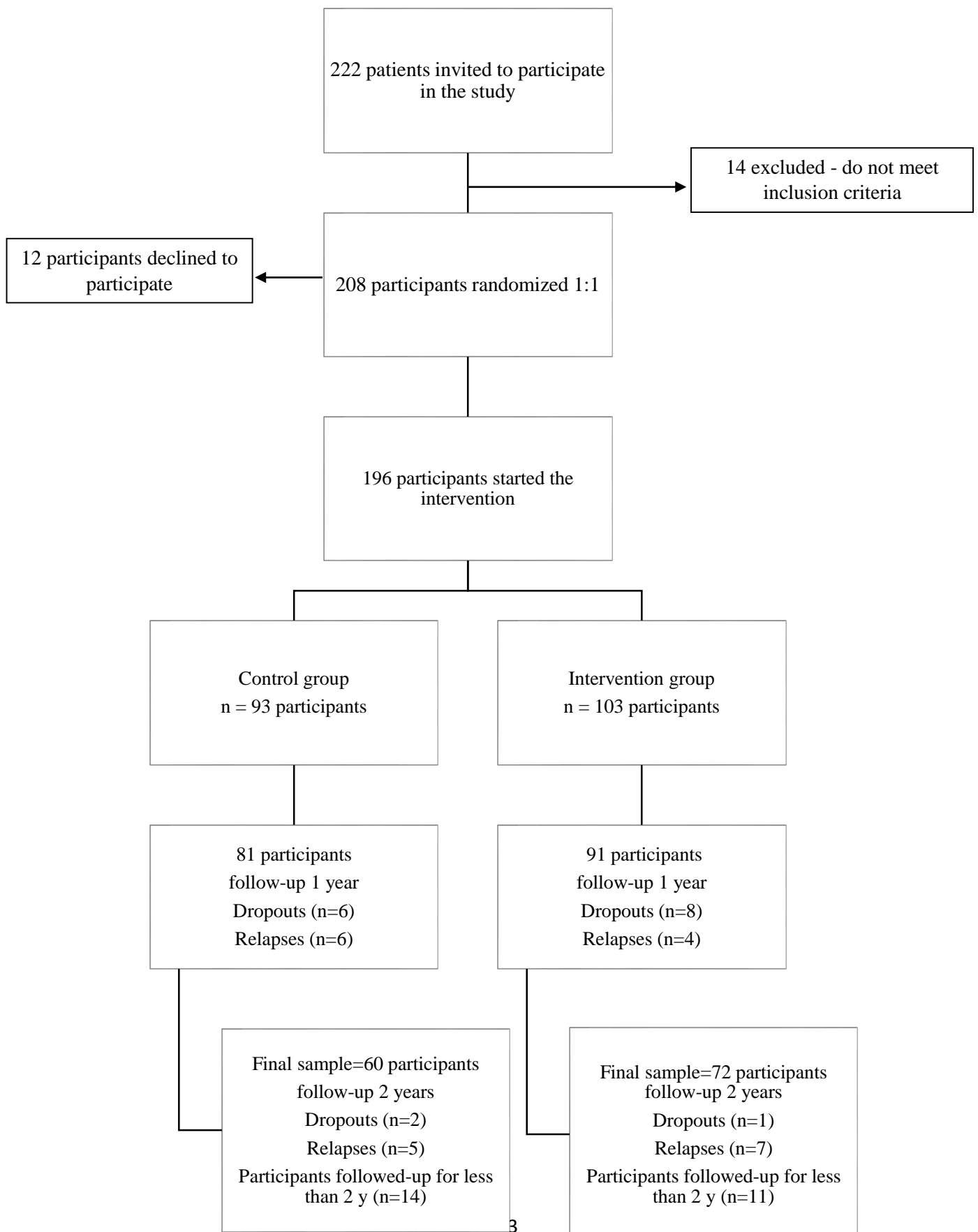
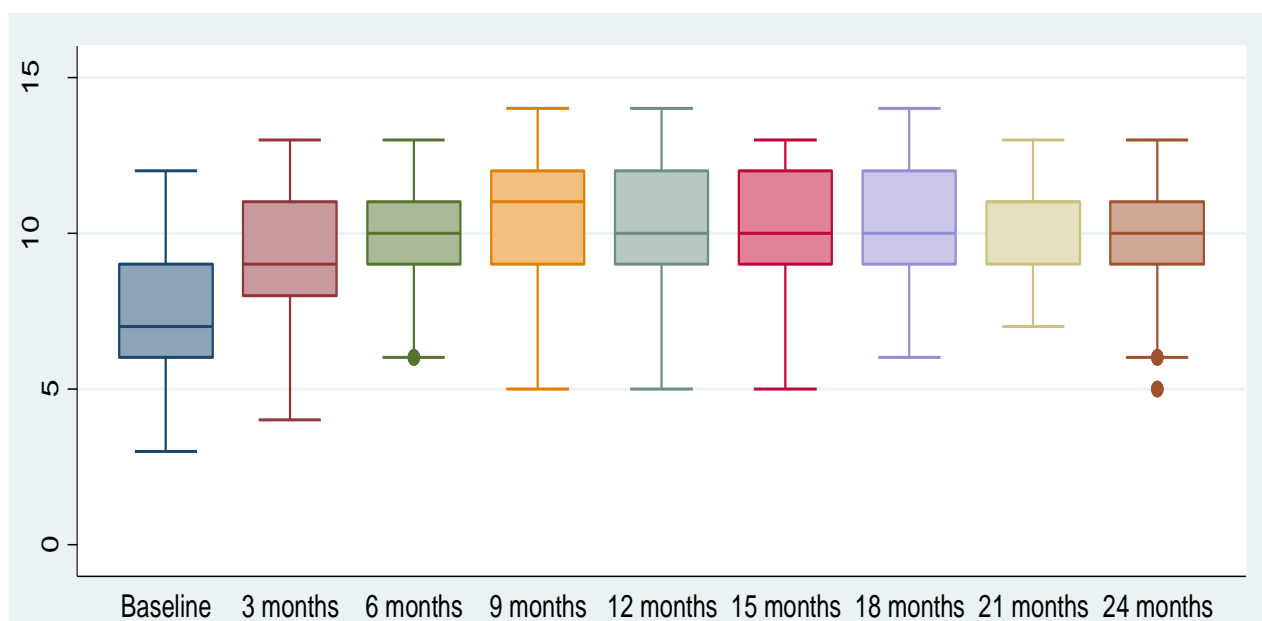


Figure 2. Adherence to the MD among participants in the intervention group.



\*Analysis based on n=47 participants with complete data.

Adherence to the Mediterranean diet (MEDAS score)	Median (Percentile 25-Percentile 75)
Baseline	7 (6-9)
3 months	9 (8-11)
6 months	10 (9-11)
9 months	11 (9-12)
12 months	10 (9-12)
15 months	10 (9-12)
18 months	10 (9-12)
21 months	11 (9-11)
24 months	10 (9-11)

Table 1. Baseline characteristics of PREDIDEP participants (n=157).

Characteristics	Control (n=74)	Intervention (n=83)	p value*
Age, years, mean (SD)	50.89 (14.28)	51.39 (13.33)	0.8207
Sex, n (%)			0.452
Men	20 (27.03)	27 (32.53)	
Women	54 (72.97)	56 (67.47)	
Depressive episodes, n (%)			0.266
1	35 (47.30)	30 (36.14)	
2	18 (24.32)	20 (24.10)	
3 or more	21 (28.38)	33 (39.76)	
Antidepressants use, n (%)	56 (75.68)	65 (78.31)	0.695
Civil status, n (%)			0.226
Single	27 (36.99)	28 (33.73)	
Married	29 (39.73)	43 (51.81)	
Others	17 (23.29)	12 (14.46)	
Education, n (%)			0.299
Secondary or less	43 (58.90)	42 (50.60)	
University	30 (41.10)	41 (49.40)	
Working status, n (%)			0.997
Working			
Retired	33 (45.21)	37 (44.58)	
Others	14 (19.18)	16 (19.28)	
	26 (35.62)	30 (36.14)	
BMI (kg / m <sup>2</sup> )	25.90 (4.84)	26.57 (4.84)	0.3910
Smoking status, n (%)	34 (46.58)	42 (50.60)	0.616
Illegal drugs, n (%)	6 (8.11)	7 (8.43)	0.941
Physical activity (MET -hours / week)	15.89 (19.23)	17.89 (24.73)	0.5771
MEDAS score (14 ítems)	6.90 (2.15)	7.20 (2.03)	0.3701
Energy intake (kcal / day)	2515.75 (811.52)	2715.32 (783.47)	0.1192
Carbohydrate intake (g / day)	288.32 (119.94)	314.11 (115.77)	0.1726
Protein intake (g / day)	98.40 (25.73)	110.89 (30.33)	0.0064
Fat intake (g / day)	104.33 (35.83)	108.16 (34.14)	0.4948

\* P-value obtained by the Student's t test (quantitative variables) or the Chi-square (qualitative variables).

BMI: body mass index; MET: Metabolic equivalent; MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener.

Table 2. Baseline food groups consumption and changes by randomized treatment group at 12- and 24-month follow-up visits of PREDIDEP participants (n=157).

Food groups	Control, mean (95% CI) (n=74)	Intervention, mean (95% CI) (n=83)	Between group difference <sup>a</sup> , mean (95% CI)	P value <sup>b</sup>
<b>Vegetables (g/day)</b>				
Baseline	312.54 (275.05-350.03)	337.53 (300.30-374.77)	N/A <sup>c</sup>	N/A
1 year	282.61 (245.31-319.91)	327.88 (300.61-355.15)	N/A	N/A
1-year change	-29.93 (-75.09-15.23)	-9.65 (-45.94-26.63)	20.27 (-37.66-78.21)	0.493
2 years	224.92 (200.60-249.25)	285.34 (262.83-307.85)	N/A	N/A
2-years change	-87.61 (-127.62 to -47.61)	-52.19 (-92.97 to -11.41)	35.42 (-21.7-92.54)	0.224
<b>Fruits (g/day)</b>				
Baseline	368.29 (309.63-426.95)	360.94 (314.40-407.47)	N/A	N/A
1 year	326.78 (277.96-375.60)	367.85 (327.80-407.90)	N/A	N/A
1-year change	-41.5 (-94.33-11.31)	6.9 (-45.34-59.15)	48.41 (-25.88-122.71)	0.202
2 years	292.69 (243.57-341.82)	377.65 (342.47-412.83)	N/A	N/A
2-years change	-75.59 (-135.69 to -15.50)	16.71 (-33.16-66.58)	92.3 (14.21-170.40)	<b>0.021</b>
<b>Refined cereals (g/day)</b>				
Baseline	108.09 (84.73-131.45)	136.84 (112.56-161.12)	N/A	N/A
1 year	54.7 (43.61-65.78)	55.28 (44.69-65.86)	N/A	N/A
1-year change	-53.39 (-75.76 to -31.02)	-81.56 (-106.63 to -56.59)	-28.16 (-61.69-5.36)	0.100
2 years	46.31 (36.94-55.68)	38.74 (31-46.48)	N/A	N/A
2-years change	-61.78 (-83.43 to -40.12)	-98.09 (-123.08 to -73.10)	-36.31 (-69.37 to -3.24)	<b>0.031</b>
<b>Whole cereals (g/day)</b>				
Baseline	52.22 (38.50-65.93)	41.42 (27.50-55.33)	N/A	N/A
1 year	33.82 (22.44-45.20)	32.63 (23.52-41.75)	N/A	N/A

1-year change	-18.39 (-33.16 a -3.63)	-8.78 (-23.81- 6.24)	9.61 (-11.45- 30.68)	0.371
2 years	23.78 (16.80- 30.77)	30.86 (21.86- 39.86)	N/A	N/A
2-years change	-28.43 (-41.39 to -15.47)	-10.56 (-26.28- 5.16)	17.87 (-2.50- 38.24)	0.086
<b>Pulses (g/week)</b>				
Baseline	209.45 (171.06- 247.83)	272.07 (228.28- 315.86)	N/A	N/A
1 year	161.8 (128.47- 195.14)	229 (192.71- 265.28)	N/A	N/A
1-year change	-47.64 (-95.04 to -0.23)	-43.07 (-93.54- 7.39)	4.56 (-64.67- 73.81)	0.897
2 years	119.79 (99.89- 139.68)	190.41 (166.47- 214.34)	N/A	N/A
2-years change	-83.66 (-128.91 to -50.40)	-81.66 (-127.80 to -35.51)	7.99 (-52.58- 68.58)	0.796
<b>Nuts (g/week)</b>				
Baseline	117.18 (86.94- 147.42)	153.43 (124.00- 182.19)	N/A	N/A
1 year	112.37 (83.00- 141.75)	207.02 (163.23- 250.81)	N/A	N/A
1-year change	-4.8 (-44.02- 34.40)	53.58 (8.10- 99.06)	58.39 (-1.65- 118.44)	0.057
2 years	84.44 (64.04- 104.84)	188.25 (160.84- 215.67)	N/A	N/A
2-years change	-32.74 (-62.23 to -3.25)	34.82 (-0.98- 70.62)	67.56 (21.17- 113.95)	<b>0.004</b>
<b>White fish (g/week)</b>				
Baseline	348.08 (301.16- 395.00)	440.61 (359.51- 521.72)	N/A	N/A
1 year	325.89 (274.71- 377.06)	526.58 (450.21- 602.95)	N/A	N/A
1-year change	-22.18 (-70.76- 26.38)	85.96 (-18.15- 190.08)	108.15 (-6.73- 223.04)	0.065
2 years	327.54 (281.45- 373.64)	468.55 (421.39- 515.71)	N/A	N/A
2-years change	-20.53 (-66.55- 25.48)	27.93 (-54.13- 110.00)	48.46 (-45.61- 142.55)	0.313
<b>Fatty fish (g/week)</b>				
Baseline	199.46 (166.51- 232.24)	233.06 (194.18- 271.96)	N/A	N/A
1 year	179.31 (148.03- 210.58)	280.86 (238.65- 323.08)	N/A	N/A

1-year change	-20.16 (-51.38-11.06)	47.79 (-2.54-98.14)	67.96 (8.71-127.19)	<b>0.025</b>
2 years	164.5 (128.58-200.42)	241.99 (204.16-279.83)	N/A	N/A
2-years change	-34.96 (-75.87-5.94)	8.92 (-37.18-55.03)	43.89 (-17.75-105.53)	0.163
<b>White meat (g/week)</b>				
Baseline	440.24 (390.32-490.15)	452.39 (400.39-504.39)	N/A	N/A
1 year	412.05 (358.56-465.53)	478.02 (430.41-525.64)	N/A	N/A
1-year change	-28.18 (-89.65-33.27)	25.63 (-26.58-77.86)	53.82 (-26.83-134.47)	0.191
2 years	377.47 (332.88-422.06)	454.3 (400.96-507.64)	N/A	N/A
2-years change	-62.76 (-124.18 to -1.35)	1.91 (-65.92-69.75)	64.68 (-26.82-156.18)	0.166
<b>Red and processed meat (g/week)</b>				
Baseline	521.23 (441.41-601.06)	537.94 (472.23-603.64)	N/A	N/A
1 year	431.03 (368.57-493.49)	447.65 (383.66-511.65)	N/A	N/A
1-year change	-90.2 (-175.92 to -4.48)	-90.28 (-153.77 to -26.79)	-0.08 (-106.75-106.59)	0.999
2 years	385.81 (327.62-443.99)	402.64 (346.17-459.12)	N/A	N/A
2-years change	-135.42 (-223.85 to -47.00)	-135.29 (-199.91 to -70.67)	0.13 (-109.38-109.65)	0.998
<b>Olive oil (g/day)</b>				
Baseline	32.39 (28.95-35.83)	29.21 (26.35-32.07)	N/A	N/A
1 year	21.5 (17.72-25.28)	26.55 (22.10-31.00)	N/A	N/A
1-year change	-10.89 (-15.20 to -6.57)	-2.66 (-7.93-2.61)	8.23 (1.41-15.05)	<b>0.018</b>
2 years	25.77 (21.81-29.73)	37.66 (34.25-41.08)	N/A	N/A
2-years change	-6.62 (-10.81 a -2.43)	8.45 (3.99-12.91)	15.07 (8.96-21.19)	<b>&gt;0.001</b>
<b>Sweets (g/week)</b>				

Baseline	349.75 (268.35-431.14)	331.71 (263.33-400.09)	N/A	N/A
1 year	223.63 (175.41-271.86)	164.62 (122.28-206.97)	N/A	N/A
1-year change	-126.11 (-201.17 to -51.06)	-167.08 (-231.63 to -102.53)	-40.97 (-139.96-58.02)	0.417
2 years	245.56 (176.83-314.28)	140.81 (99.69-181.94)	N/A	N/A
2-years change	-104.18 (-189.99 to -18.38)	-190.89 (-265.62 to -116.16)	-86.7 (-200.49-27.08)	0.135
<b>Red wine (g of alcohol/day)</b>				
Baseline	10.21 (4.22-16.19)	15.89 (3.90-27.88)	N/A	N/A
1 year	7.96 (3.72-12.21)	24.9 (11.63-38.17)	N/A	N/A
1-year change	-2.24 (-7.52-3.03)	9.01 (-7.75-25.77)	11.25 (-6.31-28.83)	0.209
2 years	13.17 (6.07-20.28)	30.99 (11.59-50.38)	N/A	N/A
2-years change	2.96 (-3.24-9.17)	15.09 (-7.78-37.98)	12.12 (-11.57-35.84)	0.316

<sup>a</sup>Calculated using mixed-effect models with center as random factor.

<sup>b</sup>P value between group intervention difference.

<sup>c</sup>N/A: not applicable.

Table 3. Baseline nutrient intake and changes by randomized treatment group at 12- and 24-month follow-up visits of PREDIDEP participants (n=157).

Energy nutrient	Control, mean (95% CI) (n=74)	Intervention, mean (95% CI) (n=83)	Between group difference <sup>a</sup> , mean (95% CI)	P value <sup>b</sup>
<b>Energy (kcal/day)</b>				
Baseline	2527.67 (2367.26-2688.09)	2644.73 (2479.96-2809.50)	N/A <sup>c</sup>	N/A
1 year	1983.53 (1853.76-2113.29)	2116.12 (2004.70-2227.55)	N/A	N/A
1-year change	-544.14 (-702.61 to -385.67)	-528.6 (-687.50 to -369.70)	15.53 (-208.87-239.94)	0.892



2 years	1871.46 (1761.28- 1981.63)	2093.63 (1987.68- 2199.58)	N/A	N/A
2-years change	-656.21 (- 813.68 to - 498.74)	-551.1 (-715.86 to -386.33)	105.11 (-122.80- 333.03)	0.336
<b>Fat (g/day)</b>				
Baseline	104.32 (97.33- 111.31)	105.54 (98.69- 112.39)	N/A	N/A
1 year	82.61 (76.44- 88.77)	92.43 (85.87- 98.98)	N/A	N/A
1-year change	-21.71 (-28.31 to -15.11)	-13.11 (-20.22 to - 6.00)	8.59 (-1.10- 18.29)	0.082
2 years	84.09 (77.49- 90.68)	100.8 (94.98- 106.62)	N/A	N/A
2-years change	-20.23 (-27.83 to -12.63)	-4.74 (-11.81- 2.33)	15.49 (5.10- 25.87)	<b>0.003</b>
<b>MUFA (g/day)</b>				
Baseline	51.91 (48.14- 55.68)	50.39 (46.90- 53.87)	N/A	N/A
1 year	39.2 (35.75- 42.64)	46.86 (42.66- 51.06)	N/A	N/A
1-year change	-12.71 (-16.71 to -8.71)	-3.53 (-8.09-1.03)	9.18 (3.11-15.25)	<b>0.003</b>
2 years	40.94 (37.28- 44.60)	52.96 (49.68- 56.23)	N/A	N/A
2-years change	-10.97 (-15.13 to -6.80)	2.57 (-1.47-6.62)	13.54 (7.73- 19.35)	<b>&lt;0.001</b>
<b>PUFA (g/day)</b>				
Baseline	18.15 (16.64- 19.67)	20.23 (18.60- 21.87)	N/A	N/A
1 year	15.15 (13.61- 16.68)	17.86 (16.54- 19.17)	N/A	N/A
1-year change	-3.00 (-4.79 to - 1.21)	-2.37 (-4.06 to - 0.69)	0.62 (-1.83-3.08)	0.618
2 years	14.17 (12.83- 15.51)	18.40 (17.05- 19.76)	N/A	N/A
2-years change	-3.98 (-5.80 to - 2.16)	-1.82 (-3.59 to - 0.06)	2.15 (-0.38-4.68)	0.096
<b>SFA (g/day)</b>				
Baseline	28.26 (25.87- 30.65)	28.86 (26.51- 31.19)	N/A	N/A
1 year	22.86 (20.96- 24.77)	22.82 (21.20- 24.45)	N/A	N/A
1-year change	-5.39 (-7.39 to - 3.38)	-6.02 (-7.99 to - 4.06)	-0.63 (-3.44- 2.16)	0.656

2 years	23.3 (21.17-25.44)	24.09 (22.39-25.79)	N/A	N/A
2-years change	-4.95 (-7.46 to -2.44)	-4.76 (-6.90 to -2.62)	0.19 (-3.10-3.48)	0.910
<b>Trans fatty acids (g/day)</b>				
Baseline	0.68 (0.59-0.78)	0.67 (0.58-0.76)	N/A	N/A
1 year	0.54 (0.46-0.62)	0.44 (0.38-0.51)	N/A	N/A
1-year change	-0.14 (-0.21 to -0.07)	-0.22 (-0.30 to -0.14)	-0.08 (-0.19-0.02)	0.150
2 years	0.57 (0.47-0.66)	0.42 (0.36-0.49)	N/A	N/A
2-years change	-0.11 (-0.22 to -0.01)	-0.24 (-0.32 to -0.16)	-0.12 (-0.26-0.004)	0.058
<b>Omega 3 (mg / day)</b>				
Baseline	0.73 (0.63-0.83)	0.86 (0.72-0.98 )	N/A	N/A
1 year	0.63 (0.54-0.72)	0.98 (0.85-1.11)	N/A	N/A
1-year change	-0.09 (-0.18-0)	0.12 (-0.03-0.28)	0.22 (0.04-0.40)	<b>0.017</b>
2 years	0.57 (0.48-0.66)	0.86 (0.75-0.97)	N/A	N/A
2-years change	-0.16 (-0.26 to -0.06)	0.01 (-0.13-0.15)	0.16 (-0.01-0.34)	0.064
<b>Magnesium (mg / day)</b>				
Baseline	452.19 (421.8-482.59)	477.69 (444.03-511.36)	N/A	N/A
1 year	378.09 (346.56-409.62)	436.28 (408.99-463.58)	N/A	N/A
1-year change	-74.1 (-107.26 to -40.96)	-41.4 (-76.67 to -6.14)	32.7 (-15.69-81.09)	0.185
2 years	329.33 (307.56-351.10)	406.42 (383.41-429.43)	N/A	N/A
2-years change	-122.86 (-153.29 to -92.42)	-71.27 (-106.89 to -35.65)	51.58 (4.73-98.44)	<b>0.031</b>
<b>Vitamin B6 (mg /day)</b>				
Baseline	2.51 (2.36-2.66)	2.69 (2.52-2.87)	N/A	N/A
1 year	2.25 (2.08-2.41)	2.61 (2.46-2.75)	N/A	N/A
1-year change	-0.26 (-0.42 to -0.10)	-0.08 (-0.27-0.10)	0.18 (-0.18-0.42)	0.154
2 years	1.97 (1.84-2.11)	2.44 (2.31-2.56)	N/A	N/A
2-years change	-0.53 (-0.70 to -0.36)	-0.26 (-0.43 to -0.07)	0.27 (0.03-0.52)	<b>0.028</b>
<b>Vitamin B12 (mcg/ day)</b>				
Baseline	8.08 (7.28-8.88)	8.85 (7.93-9.77)	N/A	N/A

1 year	7.91 (7.04-8.77)	8.85 (7.93-9.77)	N/A	N/A
1-year change	-0.16 (-0.86-0.53)	1.56 (0.09-3.02)	1.72 (0.10-3.34)	<b>0.037</b>
2 years	7.17 (6.21-8.14)	9.3 (8.42-10.17)	N/A	N/A
2-years change	-0.9 (-1.93-0.12)	0.44 (-0.54-1.44)	1.35 (-0.08-2.78)	0.065
<b>Folic acid (mcg / day)</b>				
Baseline	399.42 (364.70-434.14)	416.2 (381.34-451.06)	N/A	N/A
1 year	332.11 (300.33-363.89)	388.14 (360.18-416.11)	N/A	N/A
1-year change	-67.3 (-104.64 to -29.97)	-28.06 (-64.52-8.39)	39.24 (-12.93-91.43)	0.14
2 years	270.73 (250.16-291.29)	344.38 (323.84-364.91)	N/A	N/A
2-years change	-128.69 (-162.28 to -95.09)	-71.82 (-106.70 to -36.94)	56.86 (8.43-105.29)	<b>0.021</b>

<sup>a</sup>Calculated using mixed-effect models with center as random factor.

<sup>b</sup>P value between group intervention difference.

<sup>c</sup>N/A: not applicable.

MUFA: monounsaturated fatty acid; PUFA: polyunsaturated fatty acid; SFA: saturated fatty acid.

3. *Effect on the quality of life of a dietary intervention based on the Mediterranean diet in depression: analysis of the PREDIDEP trial*

**“Effect on the quality of life of a dietary intervention based on the Mediterranean diet in depression: analysis of the PREDIDEP trial”**

**B M Cabrera-Suárez**<sup>1</sup>, C Sayon-Orea<sup>2</sup>, F Lahortiga-Ramos<sup>3,4</sup>, J L Hernández-Fleta<sup>1</sup>, A González-Pinto<sup>2,5</sup>, P Molero<sup>3,4</sup>, R Vega-Pérez<sup>1</sup>, A Sánchez-Villegas<sup>4,6,7</sup>, PREDI-DEP investigators\*.

<sup>1</sup> Psychiatry and Clinical Psychology Service, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain.

<sup>2</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

<sup>3</sup> Department of Psychiatry and Medical Psychology, University Clinic of Navarra, Pamplona, Spain.

<sup>4</sup> IdiSNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Spain.

<sup>5</sup> BIOARABA, Hospital Universitario de Alava, UPV/EHU.

<sup>6</sup> ISFOOD - Institute for Innovation & Sustainable Development in Food Chain. Universidad Pública de Navarra (UPNA), Spain.

<sup>7</sup> Biomedical Research Center Network on Obesity and Nutrition (CIBERObn) Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain.

\*PREDI-DEP investigators: J Pla, C Cabrera, A González-Pinto, C Chiclana-Actis, P Vega-Pérez, S Navarro, F Ortuño, M Florido.

Corresponding author: Almudena Sánchez-Villegas.

IdiSNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Spain.

ISFOOD - Institute for Innovation & Sustainable Development in Food Chain. Universidad Pública de Navarra (UPNA), Pamplona, Spain.

Biomedical Research Center Network on Obesity and Nutrition (CIBERObn) Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain.

almudena.sanchez@unavarra.es

#### **ACKNOWLEDGMENTS**

The authors are grateful to all the PREDIDEP study participants.

This study is externally funded by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (ISCIII), PI16/01274. The Interprofesional del Aceite de Oliva-Aceites de Oliva de España (Madrid, Spain) donated the olive oil used in the study. None of the funding sources played a role in the design, collection, analysis or interpretation of the data or in the decision to submit the manuscript for publication.

---

## ABSTRACT

### Purpose

This study aims to assess the effectiveness of a Mediterranean diet-based nutritional intervention enriched with extra virgin olive oil (EVOO) to improve Health Related Quality of Life (HRQoL) in the context of a secondary prevention trial of depression.

### Methods

The PREDIDEP study is a 2-year multicenter, randomized, single-blinded trial designed to assess the effect of the Mediterranean Diet enriched with EVOO in the prevention of depression recurrence. At baseline and at 1-year and 2-year follow-up, the SF-36 health survey questionnaire was collected to evaluate participants' HRQoL. Mixed effects linear models were used to assess changes in HRQoL according to the adherence to the Mediterranean diet. The trial was registered at ClinicalTrials.gov NCT03081065.

### Results

After 2 years of intervention, in a total of 196 participants, the Mediterranean Diet intervention group as compared to control group showed an improvement in some dimensions of HRQoL as Mental Health (7.22; 95% CI= 2.22-12.22) (between-group difference: 6.79; 95% CI -0.14-13.73,  $p=0.055$ ); Vitality (9.51; 95% CI= 4.00-15.03) (between-group difference: 9.00; 95% CI 1.75-16.25,  $p=0.020$ ); Mental Summary Component (2.83; 95% CI= 0.55-5.11) (between-group difference: 1.17; 95% CI= -1.96-4.30,  $p=0.462$ ); and General Health (10.70; 95% CI= 5.58-15.81) (between-group difference: 6.20; 95% CI= -0.89-13.28,  $p=0.086$ ).

### Conclusions

The intervention based on Mediterranean diet enriched with EVOO in patients with previous depression seems to be effective in improving many dimensions of HRQoL, especially the mental ones.

### Trial registration

ClinicalTrials.gov NCT03081065; March 15, 2017

**Keywords**

Mediterranean diet; quality of life; depression; olive oil; clinical trial.

**STATEMENTS AND DECLARATIONS****Competing interests**

None

**INTRODUCTION**

The World Health Organization (WHO) defines Quality of Life concept as individuals' perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns [1]. Unipolar depression is a prevalent and disabling condition that negatively influences quality of life (QOL). It is one of the leading global causes of quality of life impairment measured in disability-adjusted life years (DALYs) and Years Lived with Disability (YLD) [2].

Quality of life is an important component and prognostic indicator of mental illness and it is recommended to be integrated into the clinical assessment and interventions of people with severe mental illness [3, 4]. In addition, patients with depression are more vulnerable to have a poorer health-related quality of life (HRQoL) [4].

In depression, HRQoL is affected for the nature of the symptoms (depressed mood, anhedonia, apathy, low self-esteem, psychomotor retardation, among others), comorbid diseases, and social, occupational and cognitive deterioration [5]. On the other hand, factors such as the age of onset of depression, lack of therapeutic adherence, the existence of comorbid diseases, poor social support, perceived self-stigma, and a positive family history influence in depressed patients' HRQoL [6].

There is substantial evidence supporting the relationship between high adherence to Mediterranean diet and low risk for depression [7-10] or improvement in HRQoL [11-13].

Regarding the results found for HRQoL, there is controversy. Some studies have found better quality of life related to health in the mental dimensions [14, 15], while others observed improvements in the physical dimensions [16, 17].

The specific biological mechanisms that link depression, HRQoL and diet are still unknown. It is a challenge for Public Health policies to identify new strategies to increase depressed patients' quality of life to reduce their huge resource expenditure and personal and familiar suffering.

The principal objective of this study was to assess the effect of 2-year intervention with Mediterranean Diet enriched with EVOO in the HRQoL improvement in the context of a secondary prevention trial of depression.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Study population**

The PREDIDEP study was a multicenter, randomized, controlled, single-blind trial. The study design and methodology has been described previously in detail elsewhere [18]. Briefly, study participants were randomly assigned to one of two groups (Mediterranean diet or control) once their data were included in a centralized data management system by the specialists. Various stratification factors were considered for randomization, sex, age group (< 65 years or ≥ 65 years), and recruitment centre. At baseline, psychiatrists and clinical psychologists were blinded to the allocation of participants, following the CONSORT guidelines for randomised trials to prevent information biases.

The PREDIDEP study included 52 men and 144 women between 18 and 86 years old who had suffered at least one depression episode and who were in a stage of clinical remission. Between March 2017 and December 2020, 222 patients from different Spanish regions or provinces (Alava, Navarra, Madrid, and Las Palmas) were invited to participate in the study by their specialists. Of them, although 208 patients were recruited and randomized, 196 started the intervention. The number of dropouts was 17, and the retention rate was 92.9% among



participants with follow-up over 12 months (182/196), and 91.3% with follow-up over 24 months (179/196).

In a secondary analysis, we included all participants who had already been followed up for at least 2 years ( $n = 157$ ). Among them, 134 had successfully fulfilled the information about HRQoL collected in SF-36 questionnaires (Figure 1).

All procedures contributing to this work complied with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. The trial was registered at ClinicalTrials.gov NCT03081065. The Research Ethics Committees at each recruitment centre approved the protocol. All participants provided written informed consent after they received the information sheet and an additional verbal explanation of the study characteristics.

### **Exposure assessment**

The aim of the nutritional intervention of the PREDIDEP study was to improve adherence to the Mediterranean diet in recovered depressed patients. In the PREDIDEP study, we used a remote nutritional intervention rather than an in-person approach. This remote intervention was conducted by a team of registered dietitians by phone and on the internet, and participants had access to web-based information on a website and printed material. Each participant in the intervention group also received EVOO for free. Participants in control group received usual clinical care. The nutritional intervention has been described previously in detail elsewhere [18]. Adherence to the traditional Mediterranean diet was also appraised by a validated 14-item MEDAS questionnaire at baseline and every three months in the intervention group and yearly in the control group. The MEDAS questionnaire is a Spanish-validated questionnaire that consists of 14 items that include 12 questions about the frequency of food intake (olive oil, vegetables, fruit, red meat, animal fats, carbonated beverages, red wine, fish/seafood, nuts, commercial food, and sofrito (a traditional dish with tomato sauce, garlic, onion, etc.)) and two

questions about the preferred cooking fat used and meat consumed. Each item is scored as zero or one, and the final score is the sum of each (0–14). The MEDAS scores were categorized as low adherence (<9) and high adherence to the Mediterranean dietary pattern ( $\geq 9$ ) [19, 20]. Finally, changes in Mediterranean diet adherence through the first year of follow-up was measured as low maintained adherence, increased adherence (from low to high), decreased adherence (from high to low) and high maintained adherence.

### **Outcome assessment**

HRQoL was assessed baseline and yearly during follow-up (by phone or through web page) with the validated Spanish version of the SF-36 Health Survey [21]. This instrument is useful to evaluate the relationship between lifestyle habits and non-disease-specific quality of life [22].

This questionnaire contains 36 items, which measure eight multi-item parameters of health status: physical functioning, role limitations because of physical health problems (role-physical), bodily pain (tolerance), general health perceptions, vitality, social functioning, role limitations because of emotional problems (role emotional) and mental health. The first four domains deal with physical aspects, and the next four reflect psychological features. For each parameter, scores are coded, summed and transformed to a scale from 0 (the worst possible condition) to 100 (the best possible condition) [23].

Changes in HRQoL was measured for each parameter as the difference between one year follow-up and baseline scores (short-term changes) or two years follow-up and baseline scores (long-term changes).

### **Other covariate assessment**

At baseline, the dietitians also collected information about sociodemographic characteristics (education level, civil status, and working status), smoking habit, and anthropometric measurements (self-reported weight and height). During this phone call, information about the

physical activity was also collected with a physical activity questionnaire validated for the Spanish population [24].

Depressive symptoms were assessed through the Beck Depression Inventory. In case of suspected recurrence (score Beck Depression Inventory >18), participants were examined by care providers and they were excluded if they suffered a depression recurrence.

### **Statistical analysis**

The main analysis of the study included all randomized participants with baseline data, regardless of whether they had incomplete information at follow-up visits, with multiple imputation procedures for missing data (intention to treat analysis). Multiple imputation methods used an iterative Markov chain Monte Carlo method (STATA “mi” command). We generated 20 imputations for each missing measurement. Imputed missing values were used for follow-up data but not for baseline data. The imputation models included sex, age, smoking status, body mass index (BMI), civil status, education level, total energy intake, physical activity, depressive symptoms (baseline Beck score), intervention group, and the baseline value of the variable that was imputed as predictor. Secondary analyses included only participants with complete information available at each follow-up visit (completers only).

Finally, the relationship between adherence to the Mediterranean diet and its changes during the first year of follow-up and the HRQoL of the participants after two years of intervention was analyzed according to an observational design.

Quantitative variables were expressed as means and standard deviations (SDs), whereas categorical variables were described as number and percentages (n [%]). The Student t test for continuous variables and the chi-square test for categorical variables were applied to test differences in baseline characteristics between the intervention groups.

Mixed effects linear models were used to assess changes in HRQoL from baseline to 12- and 24-month follow-up visits in all randomized participants and completer-only analyses. A 2-level mixed linear model with random intercepts at the recruitment center and participant was fitted. Finally, multiple linear regression models were also used to assess the relationship between the joint exposure to both baseline adherence to the Mediterranean diet and its change after one year follow-up and 2-year change in each dimension of the SF-36 Health Survey.

The analyses were performed using STATA (v 12.0, StataCorp LP). The significance level (2-tailed) was set at P values lower than 0.05.

## **RESULTS**

### **Baseline Characteristics**

Among 196 patients which started the intervention, 73.5% were women and mean age was 51.1 years (SD 14.2). Table 1 shows the demographic, anthropometric, and lifestyle baseline characteristics of participants according to the randomized groups (intervention or control). No significant differences between intervention groups were found for age, sex, depressive episodes, somatic diseases history, antidepressants use, civil and working status, educational level, BMI, smoking habit, illegal drug consumption, depressive symptoms, physical activity, adherence to the Mediterranean diet, HRQoL physical or mental dimensions, or energy intake.

### **HRQoL changes by intervention groups**

The effect of dietary intervention in HRQoL changes are showed in Table 2.

After one year of follow-up, intervention group showed a significant improvement in Vitality [5.41 (0.51-10.31)], Mental Summary Component [2.48 (0.54-4.41)], General Health [5.05 (0.63-9.47)] and Role physical [14.00 (2.88-25.11)], with no changes in control group (Table 2). However, these differences did not reach statistical significance.

After two years of intervention, there was a significant increase in Mental Health [7.22 (2.22-12.22)], Vitality [9.51 (4.00-15.03)], Mental Summary Component [2.83 (0.55-5.11)] and General Health [10.70 (5.58-15.81)] in the intervention group with Mediterranean Diet enriched with EVOO, with no changes for control group. In addition, significant differences between groups were observed for Vitality (between-group difference: 9.00; 95% CI 1.75-16.25,  $p=0.015$ ).

Bodily pain scores were reduced in both groups after one year of follow-up. Although this decrease was maintained only for control group after two years of follow-up [-11.67 (-18.72 a -4.61)], these differences were not statistically significant between groups.

Concordantly with multiple imputation analyses, in the analyses included only completers, intervention group showed a significant improvement in Vitality [5.37 (0.47-10.27)], Mental Summary Component [2.36 (0.55-4.17)], General Health [5.88 (1.92-9.83)] and Role physical [14.01 (2.87-25.16)], with no changes in control group after one year of follow-up (Table 3).

After 2 years of intervention, there were similar significant increases in Mental Health [7.60 (2.85-12.36)], Vitality [8.78 (3.49-14.06)], Mental Summary Component [2.84 (0.73-4.94)] and General Health [10.92 (5.83-16.00)] in the intervention group with Mediterranean Diet enriched with EVOO, with no changes for control group. In addition, significant differences between groups were observed not only for Vitality (between-group difference: 9.00; 95% CI 1.75-16.25,  $p=0.015$ ), but also for Mental Health (between-group difference: 7.37; 95% CI 0.82-13.92,  $p=0.027$ ).

We observed a reduction in bodily pain scores in both groups after one year of follow-up. As in previous analysis, this decrease was maintained only for control group after two years of follow-up [-11.40 (-18.22 to -4.57)].

#### **HRQoL changes after two years of follow-up according to changes in the adherence to Mediterranean Diet after one year of intervention**

Mean change for HRQoL mental and physical dimensions after 2 years follow-up according to annual changes in Mediterranean Diet adherence are presented in table 4.

Consistent with the results observed in the intention-to-treat analysis, participants who maintained high adherence to the Mediterranean diet after one year of follow-up showed a considerable improvement in Mental Health [12.79 (5.05-20.53)], Vitality [15.28 (6.53-24.03)] and Mental Summary Component [5.52 (1.84-9.20)] after two years in the study. For those who increased their adherence to the Mediterranean diet after one year, we also observed an improvement in Vitality [6.02 (0.19-11.86)] and Mental Summary Component [2.53 (0.09-4.97)]. Related to physical dimensions, we found an improvement in General Health for all groups. Besides, participants who maintained low adherence to Mediterranean Diet presented a significant reduction for Bodily pain [-12.20 (-19.37 a -5.03)] and an augmentation in Role physical dimension [16.52 (5.20-27.85)], with no changes in other groups.

## **DISCUSSION**

This trial is, to our knowledge, the first multi-professional intervention study which has evaluated the effect of a remote dietary intervention based on the Mediterranean diet enriched with EVOO in increasing HRQoL in recovered depressed patients. This dietary intervention was specifically designed for patients in clinical remission who had suffered at least one depression episode and was based in personalized nutritional information through different remote access routes, in coordination with face-to-face intervention, carried out by psychiatrists and psychologists.

The intervention based on Mediterranean diet resulted in an improvement in quality of life, especially in General Health and in the mental domains of HRQoL: Mental Health and Vitality, as well as Total Mental Score.

Furthermore, it should be highlighted the great magnitude of the effect observed for mental domains of HRQoL, with an average of 7 points increments in the intervention group after two

years of follow-up. So, it could be considered clinically significant [25, 26]. Related to physical dimensions of HRQoL, we found contradictory results difficult to be contextualized. Finally, intention-to-treat analyses were confirmed in the observational analysis.

The benefits of a high adherence to the Mediterranean Diet are more than those which evidence has already demonstrated for general health population or in the prevention and prognosis of different kinds of pathologies [27]. During last years, the benefit of Mediterranean diet has been focus on its relationship with quality of life. In fact, there are several studies that have analyzed the relationship between Mediterranean Diet and HRQoL. A recent meta-analysis [28] evaluated 13 studies with a total of 43,445 subjects. It determined that both a “healthy” and a “Mediterranean” diet pattern were related to better HRQoL scores.

The perceived benefits found for Mediterranean diet have been consolidated in culturally diverse populations and countries, such as Italy [29] and Spain [10], Greece and the United Kingdom [30], the United States [31] or Iran [32], with improvements for various dimensions of HRQoL in those individuals with greater adherence to the Mediterranean diet pattern. This universality also goes beyond issues such as population age profile. The evidence has replicated these improvements in adolescent [33], university [34] and elderly [35, 36] population.

However, we cannot forget that our study is based on adults affected by a medical condition, depression. Other studies have determined the benefits of high adherence to a Mediterranean diet in HRQoL for other pathologies, such as type 2 diabetes mellitus [37], multiple sclerosis [32], metabolic syndrome [10] individuals at cardiovascular risk [38]. In these pathologies, improvements were found for both mental and physical dimensions of HRQoL. Depression shares with all of them a common pathophysiological process that makes them susceptible to all the potential benefits of Mediterranean diet, such as a low-grade inflammatory state mediated by the gut microbiota [39].

Nevertheless, unlike the results of the aforementioned studies, in our analysis we observed benefits especially for the mental domains of HRQoL. Our participants are individuals with a

potential risk of presenting a new depressive episode whose most affected HRQoL domains are mental dimensions. So, we consider that observed results are of special importance in the management of this kind of patients.

However, to our knowledge, only one previous study, the HELFIMED study, has directly evaluated changes in HRQoL in an intervention with a Mediterranean diet in patients with depression, with a shorter sample size and duration [40]. Similar to our results, this study concluded that the intervention with Mediterranean diet supplemented with fish oil improved Mental Health dimension of HRQoL. We also found improvements for Vitality, Total Mental Score and General Health parameters in HRQoL.

There are several strengths and limitations of this study that should be considered when interpreting the results.

The main strength of this study is that, as far as we know, this is the first trial including such a high number of participants and that has evaluated the effect of a dietary intervention based on the principles of the Mediterranean diet on the HRQoL of individuals recovered from depression for a large period of time, up to 2 years. That long duration has allowed us to accurately evaluate the medium-long-term effects of adherence to the Mediterranean diet in HRQoL. Moreover, HRQoL and adherence to Mediterranean diet related data evaluated by SF-36 and MEDAS respectively, were assessed at baseline and during the intervention. Thereby, the precision of analyses and temporal consistency of the results are guaranteed.

Likewise, to evaluate low/high adherence to the Mediterranean diet according to MEDAS, we have used a widely used reference point for Spanish population [19, 20] which allows us to obtain comparable results with other populations. Finally, some analyses have been adjusted for a wide range of baseline characteristics that could have interfered with the results.

However, the results obtained in our study might not be applicable to the general population.

Our study is based on patients with depression, who present worse HRQoL baseline scores [4].



Another possible limitation of this study is that MEDAS and SF-36 scores are self-reported measures, which are susceptible to information bias. It is possible that the association reflects a tendency to report exposure and outcomes as more favourable than they are (social desirability bias). Likewise, if there had been an information bias, this would be a non-differential one; and it would have biased the results towards null (lack of effectiveness). So, it would be expected that the difference obtained would be even greater than that observed. Furthermore, the use of validated questionnaires such as MEDAS [19] and SF-36 [23] to assess information minimizes this possibility.

## **CONCLUSIONS**

Our results suggest that a Mediterranean diet-based nutritional intervention enriched with EVOO compared with usual care, resulted in a significantly greater increase in HRQoL in recovered depressed patients. This association was greater for mental dimensions rather than physical dimensions of SF-36.

Depression is an important condition for its high prevalence and economic costs, and the personal suffering that involves. For that reason, the evaluation of cost-effective, safe and inexpensive interventions, such as Mediterranean Diet nutritional interventions, is mandatory. It reaches greater importance due to its impact on HRQoL which affects the subsequent development and prognosis of depression.

## **ABBREVIATIONS**

BMI: Body mass index.

BP: Bodily pain.

CIs: Confidence Intervals.

DALYs: disability-adjusted life years.

DS: standard deviation.

EVOO: extra virgin olive oil.

GH: General Health.

HELFIMED: Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil.

HRQoL: health-related quality of life.

MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener.

MET: Metabolic equivalent.

MH: Mental Health.

MSC: Mental Summary Component.

PF: Physical functioning.

PREDIDEP: Prevention of depression with Mediterranean Diet (Prevención con Dieta Mediterránea de Depresión).

PSC: Physical Summary Component.

RE: Role emotional.

SDs: standard deviations.

SF: Social functioning

SF-36: The Short Form-36 Health Survey.

VT: Vitality.

WHO: World Health Organization.

YLD: Years Lived with Disability.

## REFERENCES

1. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL) (1995) position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine* 41(10):1403-9.
2. Rehm J, Shield KD (2019) Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders. *Curr Psychiatry Rep* 21(2):10.

3. Evans S, Banerjee S, Leese M, et al. (2007) The impact of mental illness on quality of life: A comparison of severe mental illness, common mental disorder and healthy population samples. *QualLife Res* 16(1):17-29.
4. Papakostas GI, Petersen T, Mahal Y, et al. (2004) Quality of life assessments in major depressive disorder: a review of the literature. *Gen HospPsychiatry* 26(1):13-7.
5. ulHaq N, Ahmed N, Rasool G, et al. (2016) Assessment of Health Related Quality of Life (Hrqol) of Patients with Severe Mental Illness Attending Tertiary Care Public Hospitals of Quetta, Pakistan. *ValueHealth* 19(7):A843.
6. Priebe S, Reininghaus U, McCabe R, et al. (2010) Factors influencing subjective quality of life in patients with schizophrenia and other mental disorders: a pooled analysis. *Schizophr Res* 121(1–3):251–8.
7. Rahe C, Unrath M, Berger K (2014) Dietary patterns and the risk of depression in adults: A systematic review of observational studies. *Eur J Nutr* 53:997–1013.
8. Sanchez-Villegas A, Delgado-Rodriguez M, Alonso A, et al. (2009) Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/ University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry* 66(10):1090–1098.
9. Hodge A, Almeida OP, English DR, et al. (2013) Patterns of dietary intake and psychological distress in older Australians: benefits not just from a Mediterranean diet. *IntPsychogeriatr* 25(3):456–466.
10. Rienks J, Dobson AJ, Mishra GD (2013) Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women: results from a large community-based prospective study. *Eur J ClinNutr* 67(1):75–82.
11. Muñoz MA, Fito M, Marrugat J, et al. (2009) Adherence to the Mediterranean diet is associated with better mental and physical health. *Br J Nutr* 101:1821–1827.

12. Sofi F, Cesari F, Abbate R, et al. (2008) Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 337:a1344.
13. Galilea-Zabalza I, Buil-Cosiales P, Salas-Salvadó J, et al. (2018) Mediterranean diet and quality of life: Baseline cross-sectional analysis of the PREDIMED-PLUS trial. *PLoS One* 13(6):e0198974.
14. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Bonanni A, et al. (2013) Adherence to a Mediterranean diet is associated with a better health-related quality of life: a possible role of high dietary antioxidant content. *BMJ Open* 3(8). pii: e00300.
15. Ruano C, Henriquez P, Martínez-González MÁ, et al. (2013) Empirically derived dietary patterns and health-related quality of life in the SUN project. *PLoSOne* 8:e61490
16. Pérez-Tasigchana RF, León-Muñoz LM, López-García E, et al. (2016) Mediterranean Diet and Health-Related Quality of Life in Two Cohorts of Community-Dwelling Older Adults. *PLoS ONE* 11:e0151596
17. Henríquez Sánchez P, Ruano C, de Irala J, et al. (2012) Adherence to the Mediterranean diet and quality of life in the SUN Project. *Eur J Clin Nutr* 66:360–8.
18. Sánchez-Villegas A, Cabrera-Suárez B, Molero P, et al. (2019) Preventing the recurrence of depression with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil. The PREDI-DEP trial: study protocol. *BMC Psychiatry* 19(1):63. doi: 10.1186/s12888-019-2036-4.
19. Schröder H, Fitó M, Estruch R, et al. (2011) Screener Is Valid for Assessing Mediterranean Diet Adherence among Older Spanish Men and Women. *J. Nutr* 41: 1140–1145.
20. García-Conesa MT, Philippou E, Pafilas C, et al. (2020) Exploring the Validity of the 14-Item Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS): A Cross-National Study in Seven European Countries around the Mediterranean Region. *Nutrients* 12(10):2960.
21. Alonso J, Regidor E, Barrio G, et al. (1998) Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36. *MedClin (Barc)* 111(11):410-6.

22. Ruano-Rodríguez C, Serra-Majem L, Dubois D. (2015) Assessing the impact of dietary habits on health-related quality of life requires contextual measurement tools. *Front Pharmacol* 6:101.
23. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. (1992) Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 305(6846):160-4.
24. Martínez-González MA, López-Fontana C, Varo JJ, Sánchez-Villegas A, Martínez JA. (2005) Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutr* 8(7):920–927.
25. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. (2003) Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 41(5):582-92.
26. Wright JG. (2003) Interpreting health-related quality of life scores: the simple rule of seven may not be so simple. *Med Care* 41(5):597-8.
27. Sánchez-Sánchez ML, García-Vigara A, Hidalgo-Mora JJ, et al. (2020) Mediterranean diet and health: A systematic review of epidemiological studies and intervention trials. *Maturitas* 136:25-37.
28. Vajdi M, Farhangi MA (2020) A systematic review of the association between dietary patterns and health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes* 18(1):337.
29. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Bonanni A, et al. (2013) Adherence to a Mediterranean diet is associated with a better health-related quality of life: a possible role of high dietary antioxidant content. *BMJ Open* 3(8):e003003.
30. Klonizakis M, Grammatikopoulou MG, Theodoridis X, et al. (2019) Effects of Long-Versus Short-Term Exposure to the Mediterranean Diet on Skin Microvascular Function and Quality of Life of Healthy Adults in Greece and the UK. *Nutrients* 11(10):2487.

31. Gigic B, Boeing H, Toth R, et al. (2018) Associations Between Dietary Patterns and Longitudinal Quality of Life Changes in Colorectal Cancer Patients: The ColoCare Study. *Nutr Cancer* 70(1):51-60.
32. Moravejolahkami AR, Paknahad Z, Chitsaz A. (2020) Association of dietary patterns with systemic inflammation, quality of life, disease severity, relapse rate, severity of fatigue and anthropometric measurements in MS patients. *Nutr Neurosci* 23(12):920-930.
33. Costarelli V, Koretsi E, Georgitsogianni E. (2013) Health-related quality of life of Greek adolescents: the role of the Mediterranean diet. *Qual Life Res* 22(5):951-6.
34. Henríquez Sánchez P, Ruano C, de Irala J, et al. (2012) Adherence to the Mediterranean diet and quality of life in the SUN Project. *Eur J Clin Nutr* 66(3):360-8.
35. Govindaraju T, Sahle BW, McCaffrey TA, et al. (2018) Dietary Patterns and Quality of Life in Older Adults: A Systematic Review. *Nutrients* 10(8):971.
36. Zaragoza-Martí A, Ferrer-Cascales R, Hurtado-Sánchez JA, et al. (2018) Relationship between Adherence to the Mediterranean Diet and Health-Related Quality of Life and Life Satisfaction among Older Adults. *J Nutr Health Aging* 22(1):89-96.
37. Alcubierre N, Martinez-Alonso M, Valls J, et al. (2016) Relationship of the adherence to the Mediterranean diet with health-related quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes mellitus: a post-hoc analysis of a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 14:69.
38. Sanchez-Aguadero N, Alonso-Dominguez R, Garcia-Ortiz L, et al. (2016) Diet and physical activity in people with intermediate cardiovascular risk and their relationship with the health-related quality of life: results from the MARK study. *Health Qual Life Outcomes* 14(1):169.
39. Hills RD Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, et al. (2019) Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients* 11(7):1613.

40. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, et al. (2019) A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutr Neurosci* 22(7):474-487.

## TABLES AND FIGURES

Figure 1. Flow-chart of participant screening, recruitment, and randomization.

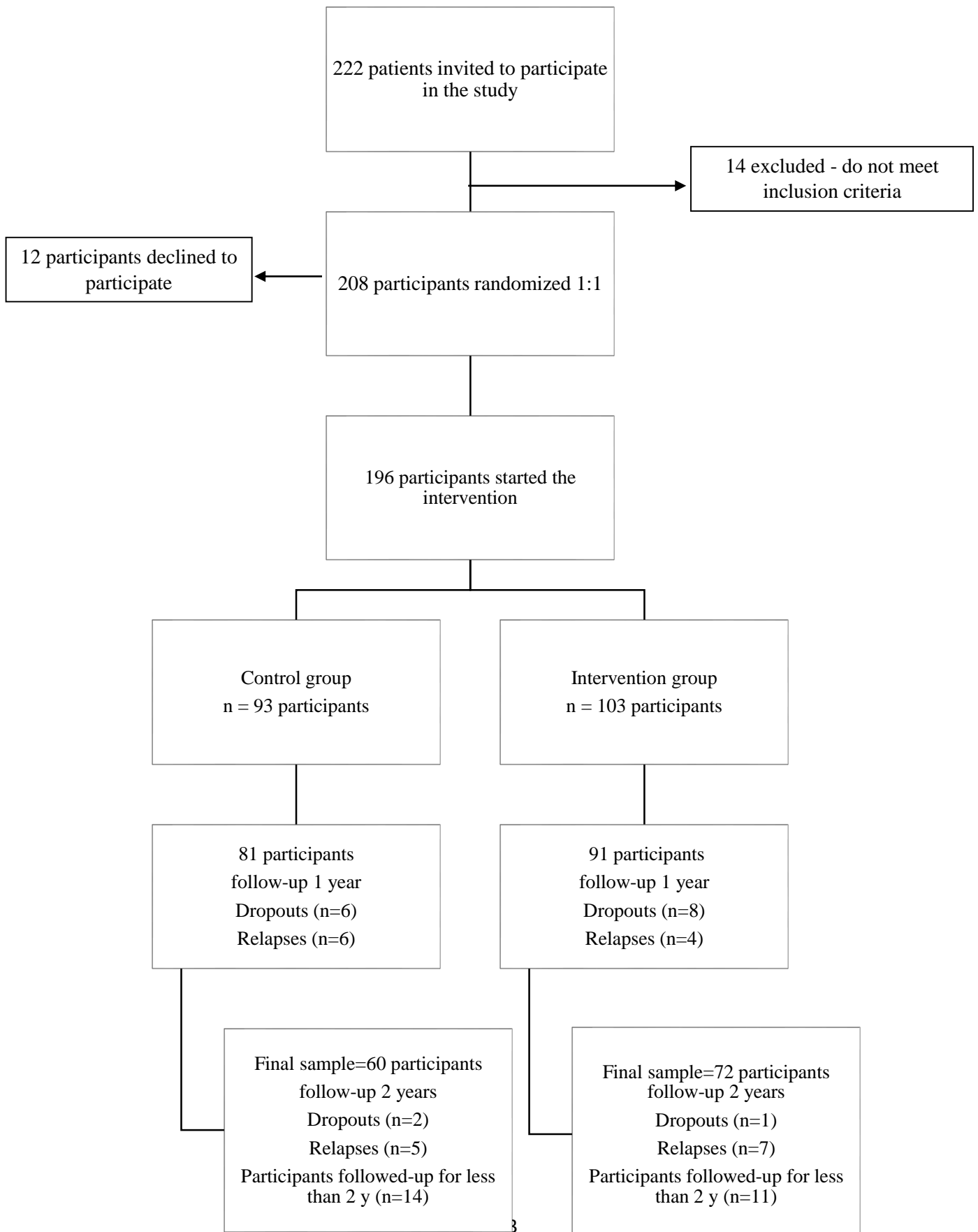




Table 1. Baseline characteristics of the participants in the prevention of recurrent depression with Mediterranean diet trial.

Characteristics	Control (n=93)	Intervention (n=103)	p value*
Age, years, mean (SD)	51.48 (14.7)	51.16 (13.79)	0.8647
Sex, n (%)			0.588
Men	23 (24.73)	29 (28.16)	
Women	70 (75.27)	74 (71.84)	
Depressive episodes, n (%)			0.274
1	42 (45.16)	35 (33.98)	
2	21 (22.58)	27 (26.21)	
3 or more	30 (32.26)	41 (39.81)	
Somatic diseases	28 (30.43)	26 (25.24)	0.419
Antidepressants use, n (%)	70 (75.27)	81 (78.64)	0.575
Civil status, n (%)			0.558
Single	33 (35.87)	34 (33.01)	
Married	37 (40.22)	49 (47.57)	
Others	22 (23.91)	20 (19.41)	
Education, n (%)			0.613
Secondary or less	48 (52.17)	50 (48.54)	
University	44 (47.82)	53 (51.45)	
Working status, n (%)			0.826
Working	39 (42.39)	47 (45.63)	
Retired	16 (17.39)	19 (18.45)	
Others	37 (40.22)	37 (35.92)	
BMI (kg / m <sup>2</sup> )	26.04 (5.29)	26.09 (4.78)	0.945
Smoking status, n (%)	24 (26.09)	24 (23.30)	0.457
Illegal drugs, n (%)	8 (8.6)	9 (8.74)	0.973
Beck score	5.78 (5.24)	6.41 (5.84)	0.428
Physical activity (MET - hours / week)	16.30 (19.19)	18.13 (24.99)	0.5694
MEDAS score (14 ítems)	7.01 (2.1)	7.04 (1.97)	0.8959
HRQoL Mental dimensions (SF-36)			
- MSC	37.07 (7.13)	37.85 (7.00)	0.4462
- MH	62.70 (1.99)	67.02 (1.81)	0.1090
- VT	53.10 (2.30)	54.02 (2.16)	0.7705
- SF	75.54 (3.29)	81.74 (2.90)	0.1582
- RE	29.35 (4.40)	23.53 (3.90)	0.3219
HRQoL Physical dimensions (SF-36)			
- PSC	47.81 (7.35)	48.36 (7.21)	0.6002
- GH	60.67 (2.64)	60.62 (2.54)	0.9878
- BP	70.11 (2.95)	73.04 (2.85)	0.4761
- PF	88.26 (1.78)	90.00 (1.60)	0.4676

- RP	21.74 (4.00)	20.34 (3.71)	0.7982
Energy intake (kcal / day)	2531 (809)	2683 (874)	0.2094

\* P-value obtained through the Student's t test (quantitative variables) or the Chi-square (qualitative variables).

BMI: body mass index; BP: Bodily pain; GH: General Health; HRQoL: Health Related Quality of Life; MET: Metabolic equivalent; MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener; MH: Mental Health; MSC: Mental Summary Component; PF: Physical functioning; PSC: Physical Summary Component; RE: Role emotional; RP: Role physical; SF: Social functioning; VT: Vitality.

Table 2. Changes in HRQoL at 12- and 24-month follow-up visits of all randomized PREDIDEP participants according to randomized treatment group.

Multiple Imputation: All Randomized Participants (n=196) <sup>a</sup>				
HRQoL mental and physical dimensions	Control, mean change (95% CI)	Intervention, mean change (95% CI)	Between group difference <sup>b</sup> , mean (95% CI)	P value <sup>c</sup>
<b>MENTAL</b>				
<b>Mental Health</b>				
1-year change	-2.43 (-7.13-2.27)	2.73 (-1.63-7.09)	5.16 (-1.26-11.59)	0.115
2-years change	0.43 (-4.38-5.23)	7.22 (2.22-12.22)	6.79 (-0.14-13.73)	0.055
<b>Vitality</b>				
1-year change	-0.53 (-5.81-4.75)	<b>5.41 (0.51-10.31)</b>	5.94 (-1.27-13.16)	0.106
2-years change	0.43 (-4.90-5.76)	<b>9.51 (4.00-15.03)</b>	<b>9.09 (1.42-16.75)</b>	<b>0.020</b>
<b>Social functioning</b>				
1-year change	2.09 (-5.69-9.88)	1.62 (-5.64-8.88)	-0.47 (-11.13-10.18)	0.930
2-years change	1.35 (-6.54-9.25)	3.95 (-4.15-12.06)	2.60 (-8.75-13.96)	0.653
<b>Role emotional<sup>d</sup></b>				
1-year change	4.65 (-6.42-15.72)	7.13 (-3.25-17.52)	2.48 (-12.61-17.57)	0.747
2-years change	7.58 (-3.50-18.66)	-3.38 (-14.93-8.16)	-10.96 (-26.86-4.93)	0.176
<b>Mental Summary Component</b>				
1-year change	0.54 (-1.52-2.60)	<b>2.48 (0.54-4.41)</b>	1.94 (-0.98-4.77)	0.180
2-years change	1.66 (-0.51-3.82)	<b>2.83 (0.55-5.11)</b>	1.17 (-1.96-4.30)	0.462
<b>PHYSICAL</b>				
<b>General Health</b>				
1-year change	0.67 (-4.08-5.41)	<b>5.05 (0.63-9.47)</b>	4.39 (-2.11-10.88)	0.185
2-years change	4.50 (-0.41-9.41)	<b>10.70 (5.58-15.81)</b>	6.20 (-0.89-13.28)	0.086
<b>Bodily pain</b>				
1-year change	<b>-7.90 (-14.84 to -0.96)</b>	<b>-9.20 (-15.64 to -2.77)</b>	-1.31 (-10.78-8.17)	0.787
2-years change	<b>-11.67 (-18.72 to -4.61)</b>	-3.77 (-11.15-3.62)	7.90 (-2.36-18.16)	0.131
<b>Physical functioning</b>				

1-year change	-2.33 (-5.55-0.88)	-2.05 (-5.02-0.93)	0.29 (-4.11-4.68)	0.898
2-years change	<b>-3.83 (-7.03 to -0.63)</b>	<b>-3.50 (-6.77 to -0.23)</b>	0.33 (-4.26-4.92)	0.888
<b>Role physical</b>				
1-year change	7.30 (-4.65-19.24)	<b>14.00 (2.88-25.11)</b>	6.70 (-9.65-23.05)	
2-years change	<b>14.79 (2.77-26.82)</b>	5.07 (-7.32-17.47)	-9.72 (-26.87-7.43)	
<b>Physical Summary Component</b>				
1-year change	-0.54 (-2.26-1.18)	-0.18 (-1.78-1.43)	0.36 (-2.00-2.73)	0.762
2-years change	-0.47 (-2.22-1.27)	0.54 (-1.24-2.31)	1.01 (-1.49-3.50)	0.428

CI: Confidence Interval. HRQoL: Health-Related Quality of Life.

<sup>a</sup>Calculated using multiple imputation method with 20 imputations for each missing measurement.

<sup>b</sup>Calculated using mixed-effect models with site and intracluster correlations (couples) as random factors.

<sup>c</sup>P value between group intervention difference.

<sup>d</sup>Role emotional: convergence not achieved with the original model; thus, for this variable, the imputation model included sex, age, smoking status, body mass index (BMI), total energy intake, physical activity, depressive symptoms (baseline Beck score), intervention group, and the baseline value of role emotional. Marital status and education were excluded from the imputation method.

Table 3. Changes in HRQoL at 12- and 24-month follow-up visits of only completers PREDIDEP participants according to randomized treatment group.

HRQoL mental and physical dimensions	Control, mean change (95% CI)	Intervention, mean change (95% CI)	Between group difference <sup>a</sup> , mean (95% CI)	P value <sup>b</sup>
<b>MENTAL</b>				
<b>Mental Health</b>				
1-year change	-2.30 (-6.30-1.70)	2.87 (-1.55-7.28)	5.17 (-0.79-11.12)	0.089
2-years change	0.23 (-4.28-4.74)	<b>7.60 (2.85-12.36)</b>	<b>7.37 (0.82-13.92)</b>	<b>0.027</b>
<b>Vitality</b>				
1-year change	-0.56 (-5.54-4.42)	<b>5.37 (0.47-10.27)</b>	5.93 (-1.06-12.92)	0.096
2-years change	-0.22 (-5.18-4.74)	<b>8.78 (3.49-14.06)</b>	<b>9.00 (1.75-16.25)</b>	<b>0.015</b>
<b>Social functioning</b>				
1-year change	2.12 (-5.59-9.83)	1.35 (-5.16-7.86)	-0.77 (-10.87-9.32)	0.881
2-years change	1.28 (-7.08-9.64)	4.47 (-2.49-11.42)	3.19 (-7.69-14.06)	0.566
<b>Role emotional</b>				
1-year change	4.48 (-6.08-15.04)	6.38 (-3.53-16.28)	1.89 (-12.58-16.37)	0.798
2-years change	7.44 (-4.53-19.40)	-3.39 (-13.87-7.09)	-10.83 (-26.73-5.07)	0.182
<b>Mental Summary Component</b>				
1-year change	0.55 (-1.35-2.45)	<b>2.36 (0.55-4.17)</b>	1.81 (-0.81-4.43)	0.176
2-years change	1.57 (-0.66-3.81)	<b>2.84 (0.73-4.94)</b>	1.26 (-1.81-4.33)	0.421
<b>PHYSICAL</b>				

<b>General Health</b>				
1-year change	0.88 (-3.19-4.96)	<b>5.88 (1.92-9.83)</b>	4.99 (-0.69-10.68)	0.085
2-years change	4.76 (-0.29-9.82)	<b>10.92 (5.83-16.00)</b>	6.15 (-1.02-13.32)	0.093
<b>Bodily pain</b>				
1-year change	<b>-7.51 (-13.28 to -1.73)</b>	<b>-9.11 (-15.67 to -2.54)</b>	-1.60 (-10.34-7.14)	0.720
2-years change	<b>-11.40 (-18.22 to -4.57)</b>	-3.72 (-10.47-3.03)	7.68 (-1.92-17.28)	0.117
<b>Physical functioning</b>				
1-year change	-2.48 (-5.39-0.43)	-1.88 (-5.22-1.36)	0.61 (-3.75-4.96)	0.785
2-years change	<b>-3.97 (-7.05 to -0.90)</b>	<b>-3.03 (-5.84 to -0.22)</b>	0.94 (-3.22-5.10)	0.657
<b>Role physical</b>				
1-year change	6.89 (-3.11-16.89)	<b>14.01 (2.87-25.16)</b>	7.13 (-7.85-22.10)	0.351
2-years change	<b>13.54 (1.52-25.55)</b>	4.60 (-6.42-15.62)	-8.94 (-25.25-7.37)	0.283
<b>Physical Summary Component</b>				
1-year change	-0.49 (-1.99-1.01)	-0.03 (-1.60-1.53)	0.46 (-1.71-2.63)	0.681
2-years change	-0.56 (-2.33-1.20)	0.47 (-1.19-2.14)	1.04 (-1.39-3.47)	0.402

CI: Confidence Interval. HRQoL: Health-Related Quality of Life.

<sup>a</sup>Calculated using mixed-effect models with center as random factor.

<sup>b</sup>P value between group intervention difference.

Table 4. Mean change and 95% confidence interval for HRQoL mental and physical dimensions after 2 years follow-up according to annual changes in adherence to the Mediterranean Diet in the PREDIDEP study.

HRQoL mental and physical dimensions	Low maintained adherence (CI 95%)	Increased adherence (CI 95%)	Decreased adherence (CI 95%)	High maintained adherence (CI 95%)	P value <sup>a</sup>
<b>MENTAL</b>					
Mental Health	1.78 (-2.67-6.23)	3.25 (-1.89-8.39)	4.11 (-7.94-16.16)	<b>12.79 (5.05-20.53)</b>	0.1183
Vitality	1.29 (-3.74-11.86)	<b>6.02 (0.19-11.86)</b>	2.23 (-11.45-15.91)	<b>15.28 (6.53-24.03)</b>	0.0579
Social functioning	-2.35 (-9.19-4.50)	-1.22 (-9.13-6.68)	-6.09 (-24.78-12.61)	11.63 (-0.29-23.56)	0.2121
Role emotional	6.63 (-3.67-16.94)	5.63 (-6.28-17.54)	5.71 (-22.19-33.60)	-2.97 (-20.87-14.93)	0.8336
Mental Summary Component	1.67 (-0.45-3.78)	<b>2.53 (0.09-4.97)</b>	1.22 (-4.50-6.95)	<b>5.52 (1.84-9.20)</b>	0.3445

<b>PHYSICAL</b>					
General Health	<b>4.63 (0.01-9.25)</b>	<b>9.25 (3.90-14.59)</b>	<b>13.00 (0.45-25.54)</b>	<b>9.11 (1.08-17.13)</b>	0.4106
Bodily pain	<b>-12.20 (-19.37 to -5.03)</b>	-6.08 (-14.38-2.22)	1.21 (-18.18-20.60)	-6.26 (-18.69-6.17)	0.4682
Physical functioning	<b>-4.40 (-7.55 to -1.25)</b>	<b>-4.56 (-8.18 to -0.94)</b>	1.40 (-7.17-9.96)	-4.92 (-10.39-0.54)	0.6194
Role physical	<b>16.52 (5.20-27.85)</b>	4.36 (-8.71-17.43)	-8.21 (-38.85-22.42)	11.39 (-8.27-31.06)	0.3199
Physical Summary Component	-0.70 (-2.30-0.91)	-0.70 (-2.55-1.15)	0.86 (-3.50-5.22)	0.01 (-2.79-2.80)	0.8952

CI: Confidence Interval. HRQoL: Health-Related Quality of Life.

<sup>b</sup>P value between group adherence to Mediterranean diet difference.

\*Adjusted for age, sex, and smoking habit.

4. *Mediterranean diet-based intervention to improve depressive symptoms: analysis of the PREDIDEP randomised trial*

**“Mediterranean diet-based intervention to improve depressive symptoms: analysis of the PREDIDEP randomised trial”**

**Beatriz M Cabrera-Suárez**<sup>1,2</sup>, Jose L Hernández-Fleta<sup>1,2</sup>, Patricio Molero<sup>3,4</sup>, Ana González-Pinto<sup>5,6</sup>, Francisca Lahortiga<sup>3,4</sup>, Claudio Cabrera<sup>1</sup>, Carlos Chiclana-Actis<sup>7</sup>, Almudena Sánchez-Villegas<sup>4,8,9</sup>, PREDI-DEP investigators\*.

<sup>1</sup> Psychiatry and Clinical Psychology Service, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain.

<sup>2</sup> Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, ULPGC, Las Palmas de Gran Canaria, Spain.

<sup>3</sup> Department of Psychiatry and Clinical Psychology, Clínica Universidad de Navarra, Spain.

<sup>4</sup> IdiSNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Spain.

<sup>5</sup> Biomedical Research Center Network on Mental Health (CIBERSAM), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain.

<sup>6</sup> BIOARABA, Hospital Universitario de Alava, UPV/EHU.

<sup>7</sup> Consulta Dr. Carlos Chiclana, Madrid, Spain

<sup>8</sup> ISFOOD - Institute for Innovation & Sustainable Development in Food Chain. Universidad Pública de Navarra (UPNA), Spain.

<sup>9</sup> Biomedical Research Center Network on Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain.

\*PREDI-DEP investigators: Jorge Pla, Santiago Navarro, Felipe Ortuño, Patricia Vega-Pérez, Rosario Vega-Pérez, Mónica Florido.

Corresponding author: Almudena Sánchez-Villegas.

IdiSNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Spain.

ISFOOD - Institute for Innovation & Sustainable Development in Food Chain. Universidad Pública de Navarra (UPNA), Pamplona, Spain.

Biomedical Research Center Network on Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain.

almudena.sanchez@unavarra.es

**Short running title:** Mediterranean diet and depressive symptoms

**Data availability statement:** The data that support the findings of this study are available from the corresponding author [ASV], upon reasonable request.

**Funding statement:** This study is externally funded by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (ISCIII), PI16/01274. The Interprofesional del Aceite de Oliva-Aceites de Oliva de España (Madrid, Spain) donated the olive oil used in the study.

None of the funding sources played a role in the design, collection, analysis, or interpretation of the data or in the decision to submit the manuscript for publication.

**Conflict of interest disclosure:** None

**Trial registration number:** ClinicalTrials.gov NCT03081065.

**Acknowledgments:** The authors are grateful to all PREDIDEP study participants.

**ABSTRACT****Background**

The effect of an intervention based on Mediterranean diet on reducing recurrence risk or subsyndromal depressive symptoms in recovered depressed patients has not been explored.

**Methods**

The PREDIDEP study was a two-year randomized trial designed to assess the effect of the Mediterranean Diet enriched with extra virgin olive oil on depression recurrence. At baseline and at four, eight, 16, 20, and 24 months of follow-up, depressive symptoms were evaluated through the Beck Depression inventory. Cox regression analysis was fitted to assess the role of dietary intervention on the risk of depression recurrence. Mixed effects linear models were used to assess changes in depressive subsyndromal symptoms according to the intervention.

**Results**

After two years of intervention, the dietary intervention group (n=103) compared to the control group (n=93) showed no differences regarding depression recurrence risk as main outcome. As secondary outcomes, an improvement of depressive symptoms was yielded at four (-2.15; 95% CI= -4.00 to -0.29) and eight months (-2.42; 95% CI= -4.17 to -0.67) in the intervention group, with no changes in control group. Moreover, at 20 months, significant differences were found between groups (-3.35; 95% CI= -6.08 to -0.61).

**Conclusions**

An intervention with Mediterranean diet in patients with previous depressive episodes might contribute to the reduction of depressive subsyndromal symptoms.

**Keywords:** Mediterranean diet; depression; olive oil; clinical trial.



## INTRODUCTION

Unipolar depression is a growing global Public Health challenge. It is a common worldwide mental disorder which could appear at short ages (even in three-year-old children).<sup>1</sup> Depression prevalence is estimated at five percent, this value is even higher when evaluating subcases. Lifetime prevalence is around 17%,<sup>2</sup> with some differences between countries in Europe (range from 8.8 to 23.6%). Depression is one of the leading global causes of quality of life impairment measured in disability-adjusted life years (DALYs) and Years Lived with Disability (YLD).<sup>3</sup>

Mediterranean diet is currently considered one of the healthiest dietary models worldwide.<sup>4</sup> This dietary pattern is a modifiable lifestyle factor which might influence the onset, development, and prognosis of depression. In fact, several observational studies have described a relationship between high adherence to Mediterranean diet and a lower depression risk.<sup>5-11</sup> Moreover, short-term field trials have also showed similar results for depression treatment.<sup>12-14</sup>

The principal objective of this study was to assess the effect of two-year intervention with Mediterranean diet enriched with extravirgin olive oil (EVOO), in addition to usual care, on reducing the risk of recurrence and improving depressive subsyndromal symptoms in recovered depressed patients.

## MATERIAL & METHODS

### Study population

The PREDIDEP study was a multicentre, randomized, controlled, single-blind trial. The study design and methodology have been described previously in detail elsewhere.<sup>15</sup> Briefly, the aim of the PREDIDEP study was to analyse the effect of a Mediterranean diet intervention enriched with EVOO in addition to usual care, compared to usual care without nutritional intervention (control group) in the prevention of recurrence of depression. Study participants are randomly assigned to one of two groups (Mediterranean diet or control) once their data are included in a

centralized data management system by the specialists. Various stratification factors are considered for the randomization, sex, age group (< 65 years or  $\geq$  65 years) and recruitment centre. At baseline, psychiatrists and clinical psychologists are blinded to the allocation of the participants, following the CONSORT guidelines for randomized trials to prevent selection biases. Originally, the trial included another arm with a Mediterranean intervention supplemented with tree nuts that finally was not considered because of a budget adjustment. The PREDIDEP study included 52 men and 144 women between 18 and 86 years old who had suffered at least one depression episode within the last five years and who were in a stage of total or partial clinical remission in the last six months, based on DSM-5 criteria. The flowchart (Figure 1) shows participants who completed two-year follow-up. Between March 2017 and December 2020, 222 patients were invited to participate in the study. Of them, although 208 patients were recruited and randomized, 196 started the intervention. The number of dropouts was 17. Thus, the retention rate was 91.3% after 2 years of follow-up (179/196), similar for both groups.

The main analysis of this trial included 196 participants who started the intervention to analyse the effect of the Mediterranean Diet enriched with extra virgin olive oil on depression recurrence. In a secondary analysis, we included all participants who had already been followed up for at least two years and had successfully fulfilled the overall information about depressive symptoms collected in Beck depression inventories at four, eight, 16, 20 and 24 months (n=91) (Figure 1).

All procedures contributing to this work complied with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. The trial was registered at ClinicalTrials.gov NCT03081065. The Research Ethics Committees at each recruitment centre approved the protocol. All participants provided written informed consent after they received the information sheet and an additional verbal explanation of the study characteristics.

### **Exposure assessment**

The aim of the nutritional intervention of the PREDIDEP study was to improve adherence to the Mediterranean diet in recovered depressed patients. In the PREDIDEP study, we used a remote nutritional intervention rather than an in-person approach. This remote intervention was conducted by a team of registered dietitians by phone and on the internet, and participants had access to web-based information on a website and printed materials. Beyond usual clinical care and dietary intervention, each participant in the intervention group also received EVOO for free (1 litre per week). Participants in the control group received usual clinical care. The nutritional intervention has been described previously in detail elsewhere.<sup>15</sup>

Adherence to the traditional Mediterranean diet was also appraised by a validated 14-item MEDAS questionnaire at baseline and every three months in the intervention group and yearly in the control group. The MEDAS questionnaire is a Spanish-validated questionnaire that consists of 14 items that include 12 questions about the frequency of food intake (olive oil, vegetables, fruit, red meat, animal fats, carbonated beverages, red wine, fish/seafood, nuts, commercial food, and sofrito (a traditional dish with tomato sauce, garlic, onion, etc.)) and two questions about the preferred cooking fat used and meat consumed. Each item is scored as zero or one, and the final score is the sum of each (0–14). The MEDAS scores were categorized as low adherence (<9) and high adherence to the Mediterranean dietary pattern (≥9).<sup>16,17</sup>

Finally, changes in Mediterranean diet adherence through the first year of follow-up was measured as low maintained adherence, increased adherence (from low to high by MEDAS), decreased adherence (from high to low) and high maintained adherence after one year of follow-up.

### **Outcome assessment**

Although the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) was originally proposed to assess changes in subsyndromal symptoms, finally MADRS was not used because this scale is

affected by inter-evaluator differences. Thus, subsyndromal depressive symptoms were evaluated at baseline and every four months by phone with the validated Spanish version of The Beck Depression Inventory (BDI).<sup>18</sup>

The BDI is a self-report 21-item, multiple-choice self-report inventory. Respondents are asked to rate each item based on four response choices according to the severity of the symptoms, ranging from the absence of a symptom to an intense level during the past week. The 21 symptoms and attitudes contained in the BDI reflect the intensity of depression; items receive a rating of zero to three to reflect their intensity and are summed linearly to create a score which ranges from zero to 63. The BDI is interpreted using cut-off points: scores from zero through 9 indicate none or minimal depression; scores from 10 through 18 indicate mild to moderate depression; scores from 19 through 29 indicate moderate to severe depression; and scores from 30 through 63 indicate severe depression.

Baseline and yearly depressive symptoms were evaluated by psychiatrists and psychologists through the BDI and a clinical interview. At baseline, eight individuals showed BDI scores >18, but they were included in the trial after the specialists ruled out any current depressive episode. It is important to mention that many of the participants were not evaluated by specialists after 12 months of intervention because this period temporally coincided with COVID-19 lockdown in Spain. For that reason, in this paper we solely analysed changes in depressive symptoms after four, eight, 16, 20, and 24 months of follow-up.

If any suspicion of depression was detected through the BDI (score BDI>18), or the subject him/herself communicated it, the participant was examined by care providers to confirm or rule out the diagnosis of recurrence.

#### **Other covariate assessment**

At baseline, the dietitians also collected information about sociodemographic characteristics, such as educational level (secondary or less/University or more), civil status

(single/married/others), and working status (working/retired/others); smoking habits (smoker/non-smoker); and anthropometric measurements (self-reported weight and height). During this phone call, information about physical activity was also collected with a physical activity questionnaire validated for the Spanish population.<sup>19</sup> Health related quality of life was also ascertained through the validated Spanish version of the SF-36 Health Survey.<sup>20</sup>

### **Sample size and statistical analysis**

To detect a mean two-year difference of 3 points in the Beck Inventory with a standard deviation equal to 6 in each group considering a five percent significance level and 80% power, a sample size of 126 participants was necessary. Considering an attrition of 15%, the final number of required participants was 150.

Quantitative variables were expressed as means and standard deviations (SDs), whereas categorical variables were described as number and percentages (n [%]). Student t test for continuous variables and chi-square test for categorical variables were applied to test differences in baseline characteristics according to the intervention groups.

For each participant, we computed person-months of follow-up from the date of inclusion in the study to the date of depression recurrence, the date of dropping out from the study, or the date of returning the last BDI completed by the participant, whichever came first.

Cox proportional hazards regression models were fitted to assess the relationship between the dietary intervention with Mediterranean diet and the risk of depression recurrence. Hazard Ratio (HR) and its 95 % CI was calculated considering the control group as the reference category.

For the analysis of changes in depressive symptoms, we included all randomized participants with baseline data, regardless of whether they had incomplete information at follow-up visits, with multiple imputation procedures for missing data (intention-to-treat analysis). Multiple imputation method used an iterative Markov chain Monte Carlo method (STATA "mi" command) was applied. We generated 20 imputations for each missing measurement. Imputed missing

values were used for follow-up data but not for baseline data. The imputation models included sex, age, smoking status, body mass index, civil status, educational level, total energy intake, physical activity, intervention group, and the baseline value of the variable that was imputed as a predictor.

Furthermore, we analysed only participants with complete/available information for the overall follow-up visits (completers only). Secondly, different analyses were carried out to assess the role of the intervention in depressive symptom changes at different time periods.

Finally, the association between adherence to the Mediterranean diet (and yearly adherence change) and changes in depressive symptoms at several time periods was analysed according to an observational design.

Mixed effects linear models were used to assess the effect of the nutritional intervention on changes in depressive symptoms from baseline to four, eight, 16, 20, and 24-month follow-up visits in all randomized participants and in completers only. A two-level mixed linear model with random intercepts at the recruitment center and participants was fitted.

Finally, mixed effects linear models were also used to assess the relationship between baseline adherence to the Mediterranean diet and joint exposure to both baseline adherence to the Mediterranean diet and adherence change after one-year follow-up and changes in BDI scores at different periods of time.

The analyses were performed using STATA (v 12.0, StataCorp LP). The significance level (two-tailed) was set at P values lower than 0.05.

## **RESULTS**

### **Baseline Characteristics**

Among the 196 patients who started the intervention, 73.5% were women with a mean age of 51.1 years (SD 14.2). Participants' age range was between 18 to 86 years old. Table 1 shows the

demographic, anthropometric, and lifestyle baseline characteristics of participants according to the randomized groups. No significant differences between groups were found.

### **Primary Outcomes**

#### Risk of depression recurrence by intervention group

During a total of 4,256 person-months of follow-up, we found 22 cases of depression recurrence.

We did not find any significant association between the dietary intervention and the risk of depression recurrence with HR=0.91 and 95% CI=0.39-2.13.

#### Depressive symptoms changes by intervention groups

The effects of dietary intervention on depressive symptom changes in all randomized and completer-only participants are shown in Table 2.

After two years of intervention, the Mediterranean Diet intervention group compared to the control group showed no differences regarding the primary outcome (recurrence of depression).

Intervention group showed a depressive symptom reduction after four months [-2.15 (-4.00 to -0.29)] and eight months [-2.42 (-4.17 to -0.67)], with no changes in the control group when analysing all randomized participants. In addition, significant differences between groups were observed at 4 months (between-group difference: -3.10; 95% CI -5.72 to -0.47, p=0.021).

After 20 months of intervention, depressive symptoms increased in the control group and descended in the intervention group, with significant differences between groups (between-group difference: -3.35; 95% CI -6.08 to -0.61, p=0.017).

Results obtained from the completers-only analysis did not differ from the main analysis.

A sensitivity analysis was made excluding participants with baseline BDI values >18 (n=8). The results did not change from the main estimation (data not shown).

## Secondary Outcomes

### Depressive symptoms changes at every independent temporal period by intervention groups

The effects of dietary intervention on depressive symptom changes at every independent temporal evaluation in completers-only participants are shown in Table 3.

Consistent with the results observed in the previous analysis, participants in the intervention group showed a reduction in depressive symptoms at 4 months [-2.14 (-3.71 to -0.58)] (between-group difference: -3.05; 95% CI -5.59 to -0.51,  $p=0.018$ ); and after 8 months [-2.62 (-4.11 to -1.13)] (between-group difference: -2.24; 95% CI -4.33 to -0.14,  $p=0.036$ ), with no changes in control group.

In addition, depressive symptoms reduction in intervention group at 20 months [-1.91 (-3.52 to -0.30)] (between-group difference: -3.57; 95% CI -6.12 to -1.01,  $p=0.006$ ) was confirmed.

Although participants in the intervention group showed a significant reduction in depressive symptoms after 24 months in the study [-1.86 (-3.65 to -0.09)], the difference between the groups was not statistically significant.

### Changes in depressive symptoms at short-medium term according to baseline adherence to

#### Mediterranean Diet

Mean changes in depressive symptoms after four and eight months of follow-up according to baseline Mediterranean Diet adherence are presented in Table 4.

After 8 months of follow-up, participants with high baseline adherence to the Mediterranean diet (MEDAS score >9) showed a significant reduction in depressive symptoms [-2.06 (-4.05 to -0.08)], with no changes in those participants with baseline low adherence to this pattern.

However, the difference between categories did not reach statistical significance.

### Change in depressive symptoms at long term according to changes in adherence to

#### Mediterranean Diet after one year of intervention



Mean changes in depressive symptoms after 16, 20, and 24 months of follow-up according to the annual change in Mediterranean Diet adherence are presented in Table 5.

Participants who maintained high adherence to the Mediterranean diet after one year of follow-up showed a considerable reduction of depressive symptoms [-4.67 (-7.18 to -2.17)]. However, the differences between groups were not statistically significant.

## **DISCUSSION**

This trial is, to our knowledge, the first intervention study which has evaluated the effect of a remote dietary intervention based on the Mediterranean diet enriched with EVOO in addition to the usual treatment on reducing the risk of depression recurrence and on decreasing subsyndromal depressive symptoms in recovered depressed patients. This dietary intervention was specifically designed for patients in clinical remission who had suffered at least one depression episode and was based on personalized nutritional information through different remote access routes, in coordination with face-to-face interventions, carried out by psychiatrists and psychologists. Although we did not find any significant effect of the dietary intervention on the reduction of recurrence risk, our results showed, in general, an important reduction of depressive symptoms at short-medium term (four and eight months of follow-up) among participants in the intervention group. Besides, participants who maintained a high adherence to the Mediterranean diet after one year of intervention, showed a significant reduction in depressive symptoms after 24 months of follow-up.

The lack of effect of the dietary intervention for preventing the risk of depression recurrence, or secondary prevention, could be probably explained by the small number of recurrences observed (only 22 cases) after a median follow-up of 24.3 months.

Unfortunately, we do not present results from the one-year visit to the psychiatrist although it was included in the study protocol. This visit coincided in most of the cases with the beginning of the COVID-19 outbreak and lockdown in Spain, and specialists could not carry out it due to

health requirements derived from the epidemic situation. Furthermore, COVID-19 pandemic caused a negative great impact on population mental health with an increase in depression rates, which could have also interfered with the 16-month follow-up results.<sup>21</sup>

There is substantial evidence supporting the beneficial role of high adherence to Mediterranean diet in the population's general health and in the prevention and prognosis of several diseases.<sup>22,23</sup>

These benefits have also been described for depression. On the one hand, observational studies have analysed the relationship between Mediterranean diet adherence and depression risk. There are several observational studies with a large sample size that have supported the relationship between high adherence to Mediterranean diet and low risk of depression. Sánchez-Villegas et al.<sup>6</sup> and Hodge et al.<sup>7</sup>, investigated the association using the Trichopoulos's Mediterranean Diet Score based on 9 components. They found significant inverse associations with depressive symptoms, as well as Rienks et al.<sup>9</sup> Consistent with these results, Skarupski et al.<sup>10</sup> and Adjibade et al.<sup>11</sup> found a significant inverse association linking high adherence to the Mediterranean diet with decreased depressive symptoms. Moreover, a recent meta-analysis confirmed these findings after evaluating a total of 20 longitudinal and 21 cross-sectional observational studies.<sup>24</sup> However, a recent systematic review and meta-analysis was unable to conclude a significant association between adherence to the Mediterranean Diet and depression when analysing cohort studies, although the authors found significant associations in cross-sectional studies.<sup>25</sup>

On the other hand, there are only three randomized controlled trials which have evaluated the effects of dietary interventions based on a Mediterranean dietary pattern on depression.<sup>12-14</sup> Firstly, the SMILES study, a 12-week randomized controlled trial with a total of 67 participants, found a positive relationship between improvements in diet and depression.<sup>12</sup> Secondly, the HELFIMED study, a 6-month randomized controlled trial with a total of 85 participants, showed a positive relationship between a specific Mediterranean diet intervention supplemented with

fish oil and depression.<sup>13</sup> Finally, a three-week controlled trial in young adults with a total of 76 participants, found similar results than previous studies.<sup>14</sup> SMILES and HELFIMED studies were face-to-face interventions that focused on adherence to the Mediterranean diet pattern while the last trial was an internet video guided intervention based on Australian Guide to Healthy Eating with additional recommendations to increase concordance with Mediterranean-style diets. As these previous trials, the present study showed a positive effect of a Mediterranean diet intervention on depression at short-medium term. It is important to highlight the studies duration. While the maximum follow-up period in these previous clinical trials was six months, the present study maintained the intervention and follow-up for two years. However, our results should be interpreted with caution given the absence of an effect in our primary outcome, which parallels the negative results of the recent MoodFOOD Randomized Clinical Trial that found that daily multinutrient supplementation or food-related behavioural activation therapy did not reduce episodes of major depressive disorder during 1 year among overweight or obese adults with subsyndromal depressive symptoms.<sup>26</sup>

As far as we know, no previous studies have assessed the effect of a Mediterranean diet personalized intervention added to usual care on reducing subsyndromal symptoms of patients recovered from depression. Moreover, worldwide it is the first time that a long-term evaluation of a dietary intervention (follow-up and intervention period of two years) has been carried out in this type of patients. In this sense, we observed that the efficacy of the Mediterranean diet intervention on subsyndromal symptoms of depression was maintained over time.

There are several strengths and limitations of this study that should be considered when interpreting the results. The main strength of this study is that, as far as we know, this is the first multiprofessional intervention study which has assessed the effect of a Mediterranean diet intervention enriched with EVOO combined with usual treatment on the reduction of subsyndromal symptoms of depression in patients recovered from this disease using personalized nutritional information through different remote access routes, in coordination

with the face-to-face intervention conducted by psychiatrists and psychologists. To our knowledge, this is the first trial including such a high number of participants and that has evaluated the effect of a dietary intervention for a large period of time, up to two years. That long duration has allowed us to accurately evaluate the medium-long-term effects of adherence to the Mediterranean diet on subsyndromal depressive symptoms. Moreover, depressive symptoms and adherence to Mediterranean diet were evaluated by BDI and MEDAS questionnaire, respectively, which were assessed at baseline and during the intervention. Thereby, the precision of the analyses and temporal consistency of the results are guaranteed. Likewise, to evaluate low/high adherence to the Mediterranean diet according to MEDAS, we have used a widely used reference point for Spanish population 16,27 which allows us to obtain comparable results with other populations. Finally, some analyses have been adjusted for a wide range of baseline characteristics that could have interfered with the results.

The free provision of EVOO, which could be a strength of our study, could also represent a barrier for a generalized recommendation because of the high cost of this product.

Another possible limitation of this study is that MEDAS and BDI questionnaires are self-reported measures, which are susceptible to information bias. It is possible that participants exert a tendency to report exposure and outcomes as more favourable than they are (social desirability bias). Likewise, if there had been an information bias, this would have been a nondifferential one biasing the results towards null (lack of effectiveness). Therefore, it would expect that the difference obtained would be even greater than that observed. Furthermore, both MEDAS and BDI are validated questionnaires. Thus, this possibility is unlikely. Given that the blinding of patients was not possible in this nutritional intervention, the influence of a placebo effect on the self-report of depressive symptoms in the intervention group cannot be ruled out. Moreover, we need to underline that participants in the intervention group could have felt more supported and this fact could partly explain the protective effect observed in this group.

Finally, it should be highlighted that part of the intervention was made during COVID-19 pandemic (especially, between 12 and 16 months of follow-up), including the lockdown period in Spain. Evidence suggests a significant increase in the risk of depressive episodes has been observed during this period.<sup>28</sup> Moreover, adoption of healthier dietary habits and higher adherence to the Mediterranean diet was also observed during COVID-19 outbreak beginning and lockdown in Spain.<sup>29</sup> All these factors could have interfered in our results. However, study retention rates were sustained over time. Moreover, adherence to the Mediterranean diet pattern were significantly greater for the intervention group than for the control group during the development of the trial, as we have already found.<sup>30</sup> Finally, our results are consistent, showing similar figures between intention-to-treat and per protocol analysis.

## CONCLUSIONS

Our results indicate that a Mediterranean diet–based nutritional intervention enriched with EVOO in addition to usual treatment, compared with usual care without nutritional intervention did not show efficacy regarding relapse prevention but might to a greater extent, significantly reduce subsyndromal depressive symptoms in patients with remitted major depression. For that reason, Mediterranean Diet nutritional interventions, which are safe and inexpensive interventions, seem to be a great tool for secondary depression prevention if its preventive properties are confirmed in future clinical trials in major depressive disorder.

## REFERENCES

1. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med* 2013;43: 471–481.
2. Thase M, Jindal R, Howland R. Biological aspects of depression. In: Gotlib I, Hammen C, eds. *Handbook of Depression*. Nueva York: The Guilford Press; 2002.

3. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137-150.
4. Morris L, Bhatnagar D. The Mediterranean diet. *Curr Opin Lipidol* 2016;27(1):89-91.
5. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry* 2019;24(7):965-986.
6. Sanchez-Villegas A, Delgado-Rodriguez M, Alonso A, et al. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/ University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66(10):1090–1098.
7. Sánchez-Villegas A, Henríquez-Sánchez P, Ruiz-Canela M, et al. A longitudinal analysis of diet quality scores and the risk of incident depression in the SUN Project. *BMC Med* 2015;13:197.
8. Hodge A, Almeida OP, English DR, Giles GG, Flicker L. Patterns of dietary intake and psychological distress in older Australians: benefits not just from a Mediterranean diet. *Int Psychogeriatr* 2013;25(3):456–466.
9. Rienks J, Dobson AJ, Mishra GD. Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women: results from a large community-based prospective study. *Eur J Clin Nutr* 2013;67(1):75–82.
10. Skarupski KA, Tangney CC, Li H, Evans DA, Morris MC. Mediterranean diet and depressive symptoms among older adults over time. *J Nutr Health Aging* 2013;17(5):441–445.
11. Adjibade M, Assmann KE, Andreeva VA, et al. Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and risk of depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort. *Eur J Nutr* 2018;57(3):1225-1235.
12. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Med* 2017;15(1):23. Erratum in: *BMC Med* 2018;16(1):236.

13. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, et al. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutr Neurosci* 2019;22(7):474-487.
14. Francis HM, Stevenson RJ, Chambers JR, Gupta D, Newey B, Lim CK. A brief diet intervention can reduce symptoms of depression in young adults - A randomised controlled trial. *PLoS One* 2019;14(10):e0222768.
15. Sánchez-Villegas A, Cabrera-Suárez B, Molero P, et al. Preventing the recurrence of depression with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil. The PREDI-DEP trial: study protocol. *BMC Psychiatry* 2019;19(1):63.
16. Schröder H, Fitó M, Estruch R, et al. Screener Is Valid for Assessing Mediterranean Diet Adherence among Older Spanish Men and Women. *J Nutr* 2011;41:1140–1145.
17. García-Conesa MT, Philippou E, Pafilas C, et al. Exploring the Validity of the 14-Item Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS): A Cross-National Study in Seven European Countries around the Mediterranean Region. *Nutrients* 2020;12(10):2960.
18. Sanz J., Navarro M.E., Vázquez C. Adaptación española para el Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II). Propiedades psicométricas en estudiantes universitarios. *Análisis y Modificación de Conducta* 2003;29:239–288 [article in Spanish]
19. Martínez-González MA, López-Fontana C, Varo JJ, Sánchez-Villegas A, Martínez JA. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutr* 2005;8(7):920–927.
20. Alonso J, Regidor E, Barrio G, et al. Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36. *Med Clin (Barc)* 1998;111(11):410-6.
21. Salari N, Hosseini-Far A, Jalali R, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health* 2020;16(1):57.

22. Sánchez-Sánchez ML, García-Vigara A, Hidalgo-Mora JJ, García-Pérez MÁ, Tarín J, Cano A. Mediterranean diet and health: A systematic review of epidemiological studies and intervention trials. *Maturitas* 2020;136:25-37.
23. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr* 2014;17(12):2769-82.
24. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry* 2019;24(7):965-986.
25. Shafiei F, Salari-Moghaddam A, Larijani B, Esmailzadeh A. Adherence to the Mediterranean diet and risk of depression: a systematic review and updated meta-analysis of observational studies. *Nutr Rev* 2019;77(4):230-239. Erratum in: *Nutr Rev* 2019;77(6):454.
26. Bot M, Brouwer IA, Roca M, et al. Effect of Multinutrient Supplementation and Food-Related Behavioral Activation Therapy on Prevention of Major Depressive Disorder Among Overweight or Obese Adults With Subsyndromal Depressive Symptoms: The MoodFOOD Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321(9):858-868
27. García-Conesa MT, Philippou E, Pafilas C, et al. Exploring the Validity of the 14-Item Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS): A Cross-National Study in Seven European Countries around the Mediterranean Region. *Nutrients* 2020;12(10):2960.
28. Luo M, Guo L, Yu M, Jiang W, Wang H. The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on medical staff and general public - A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2020;291:113190.
29. Rodríguez-Pérez C, Molina-Montes E, Verardo V, et al. Changes in Dietary Behaviours during the COVID-19 Outbreak Confinement in the Spanish COVIDiet Study. *Nutrients* 2020 ;12(6):1730.



30. Cabrera-Suárez BM, Pla J, González-Pinto A, et al. Effectiveness of a Remote Nutritional Intervention to increase the adherence to the Mediterranean diet among recovered depression patients. *Nutr Neuroscience* (in press).

## TABLES AND FIGURES

Table 1. Baseline characteristics of PREDIDEP participants.

Characteristics	Control (n=93)	Intervention (n=103)	p value*
Age, years, mean (SD)	51.48 (14.7)	51.16 (13.79)	0.8647
Sex, n (%)			0.588
Men	23 (24.73)	29 (28.16)	
Women	70 (75.27)	74 (71.84)	
Depressive episodes, n (%)			0.274
1	42 (45.16)	35 (33.98)	
2	21 (22.58)	27 (26.21)	
3 or more	30 (32.26)	41 (39.81)	
Antidepressants use, n (%)	70 (75.27)	81 (78.64)	0.575
Civil status, n (%)			0.558
Single	33 (35.87)	34 (33.01)	
Married	37 (40.22)	49 (47.57)	
Others	22 (23.91)	20 (19.41)	
Education, n (%)			0.613
Secondary or less	48 (52.17)	50 (48.54)	
University	44 (47.82)	53 (51.45)	
Working status, n (%)			0.826
Working	39 (42.39)	47 (45.63)	
Retired	16 (17.39)	19 (18.45)	
Others	37 (40.22)	37 (35.92)	
BMI (kg / m <sup>2</sup> )	26.04 (5.29)	26.09 (4.78)	0.945
Smoking status, n (%)	24.00 (26.09)	24.00 (23.30)	0.457
Illegal drugs, n (%)	8.00 (8.6)	9.00 (8.74)	0.973
Depressive symptoms (BDI)	5.78 (5.24)	6.41 (5.84)	0.428
Physical activity (MET-hours/week)	16.30 (19.19)	18.13 (24.99)	0.5694
MEDAS score (14 items)	7.01 (2.1)	7.04 (1.97)	0.8959
HRQoL scores (SF-36)			
- MSC	37.07 (7.13)	37.85 (7.00)	0.4462
- PSC	47.81 (7.35)	48.36 (7.21)	0.6002
Energy intake (kcal / day)	2531.00 (809)	2683.00 (874)	0.2094

\* P-value obtained by the Student's t test (quantitative variables) or the Chi-square (qualitative variables).

BDI: Beck Depression Inventory; BMI: body mass index; HRQoL: Health Related Quality of Life; MET: Metabolic equivalent; MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener; MSC: Mental Summary Component; PSC: Physical Summary Component.

Table 2. Effect of an intervention based on Mediterranean diet enriched with EVOO on changes in depressive symptoms in PREDIDEP study.

	Control group, mean change (CI 95%)		Intervention group, mean change (CI 95%)		Control vs. Intervención			
					Between-group difference			
Depressive symptoms	Intention-to-treat <sup>a</sup> (n=93)	Completers-only <sup>b</sup> (n=39)	Intention-to-treat <sup>a</sup> (n=103)	Completers-only <sup>b</sup> (n=52)	Intention-to-treat <sup>a</sup> (MI)	P value <sup>c</sup>	Completers-only <sup>b</sup>	P value <sup>c</sup>
4-months change	0.94 (-0.97-2.86)	1.11 (-0.86-3.08)	<b>-2.15 (-4.00 to -0.29)</b>	<b>-2.17 (-3.72 to -0.62)</b>	<b>-3.10 (-5.72 to -0.47)</b>	<b>0.021</b>	<b>-3.28 (-5.79 to -0.77)</b>	<b>0.010</b>
8-months change	-0.30 (-2.13-1.53)	-0.21 (-1.68-1.27)	<b>-2.42 (-4.17 to -0.67)</b>	<b>-2.50 (-3.96 to -1.04)</b>	-2.12 (-4.67-0.42)	0.102	<b>-2.29 (-4.37 to -0.22)</b>	<b>0.030</b>
16-months change	0.31 (-1.71-2.34)	0.55 (-1.13-2.23)	-0.21 (-2.12-1.70)	-0.07 (-2.19-2.06)	-0.52 (-3.44-2.39)	0.723	-0.61 (-3.33-2.10)	0.657
20-months change	1.83 (-0.13-3.80)	1.74 (-0.19-3.68)	-1.51 (-3.37-0.35)	-1.18 (-2.81-0.46)	<b>-3.35 (-6.08 to -0.61)</b>	<b>0.017</b>	<b>-2.92 (-5.45 to -0.39)</b>	<b>0.024</b>
24-months change	-0.66 (-2.59-1.26)	-0.17 (-1.71-1.38)	-1.78 (-3.63-0.70)	-1.17 (-2.95-0.61)	-1.12 (-3.73-1.50)	0.403	-1.00 (-3.36-1.36)	0.405

CI: Confidence Interval. BDI: Beck Depression Inventory.

<sup>a</sup>Calculated using mixed-effect models with multiple imputation method with 20 imputations for each missing measurement.

<sup>b</sup>Calculated using mixed-effect models.

<sup>c</sup>P value between group intervention difference.

Table 3. The effects of dietary intervention on depressive symptoms changes at every independent temporal evaluation in completers-only participants in PREDIDEP study.

Depressive symptoms	n	Control group, mean change (CI 95%)	Intervention group, mean change (CI 95%)	Between-group difference (CI 95%)	P value <sup>a</sup>
4-months change	161	0.91 (-1.09-2.90)	<b>-2.14</b> <b>(-3.71 to -0.58)</b>	<b>-3.05</b> <b>(-5.59 to -0.51)</b>	<b>0.018</b>
8-months change	169	-0.38 (-1.85-1.09)	<b>-2.62</b> <b>(-4.11 to -1.13)</b>	<b>-2.24</b> <b>(-4.33 to -0.14)</b>	<b>0.036</b>
16-months change	147	0.25 (-1.47-1.97)	-0.55 (-2.69-1.60)	-0.80 (-3.55-1.95)	0.570
20-months change	132	1.66 (-0.32-3.64)	<b>-1.91</b> <b>(-3.52 to -0.30)</b>	<b>-3.57</b> <b>(-6.12 to -1.01)</b>	<b>0.006</b>
24-months change	132	-0.39 (-1.89-1.12)	<b>-1.86</b> <b>(-3.65 to -0.09)</b>	-1.48 (-3.81-0.86)	0.215

CI: Confidence Interval. BDI: Beck Depression Inventory.

Calculated using mixed-effect models.

<sup>a</sup>P value between group intervention difference.

Table 4. Mean changes in depressive symptoms after 4 and 8 months of follow-up according to baseline Mediterranean Diet adherence in the PREDIDEP study (n=151).

Depressive symptoms	Low adherence to MD (MEDAS ≤9), mean change (CI 95%) (n=118)	High adherence to MD (MEDAS >9), mean change (CI 95%) (n=33)	Between-group difference (CI 95%)	P value <sup>a</sup>
4-months change	-0.81 (-2.25-0.62)	-0.86 (-3.42-1.70)	-0.04 (-2.98-2.89)	0.976
8-months change	-1.25 (-2.49-0.001)	<b>-2.06 (-4.05 to -0.08)</b>	-0.82 (-3.16-1.52)	0.493

CI: Confidence Interval. BDI: Beck Depression Inventory. MD: Mediterranean Diet; MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener.

Calculated using mixed-effect models.

<sup>a</sup>P value between group intervention difference.

Adjusted for intervention group, age, sex, working status, smoking habit, BMI and civil status.

Table 5. Mean change and 95% confidence interval in depressive symptoms after 16, 20 and 24 months of follow-up according to annual change in the adherence to the Mediterranean Diet in the PREDIDEP study (n=95).

Depressive symptoms (BDI)	Low maintained adherence (95% CI) (n=41)	Increased adherence (95% CI) (n=33)	Decreased adherence (95% CI) (n=5)	High maintained adherence (95% CI) (n=16)	P value <sup>a</sup>
16-months change	1.11 (-1.04-3.27)	-1.10 (-3.98-1.77)	<b>-2.23 (-4.06 to -0.40)</b>	0.44 (-3.17-4.04)	0.267
20-months change	0.62 (-1.20-2.74)	0.11 (-2.26-2.47)	-1.26 (-3.38-0.85)	-1.02 (-4.07-2.03)	0.764
24-months change	-0.22 (-1.81-1.36)	-0.21 (-2.81-2.39)	-0.66 (-2.81-1.49)	<b>-4.67 (-7.18 to -2.17)</b>	0.697

CI: Confidence Interval. BDI: Beck Depression Inventory; MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener.

Calculated using mixed-effect models.

<sup>a</sup>P value between group intervention difference.

Adjusted for intervention age, sex, and smoking habit.

## **ANEXOS**

## 1. Anexo I: Cuestionario de elegibilidad

### CUESTIONARIO DE ELEGIBILIDAD

#### DATOS GENERALES

Identificador

- Nodo:
- Psiquiatra:
- Paciente:
- Visita:

Fecha de examen:

Datos pacientes:

- Primer apellido
- Segundo apellido
- Nombre
- Dirección
- Población
- CP
- Teléfono 1
- Teléfono 2
- E-mail

Fecha de nacimiento:

Sexo:

- Hombre
- Mujer

Procedencia:

- Europea
  - Latinoamericana
  - Norteafricana
  - Subsahariana
  - Asiática
  - Otras \_\_\_\_\_
- 

#### INCLUSIÓN

¿El paciente ha presentado al menos un episodio de trastorno depresivo unipolar en los 5 años anteriores según criterios clínicos?

- sí
- no
- datos insuficientes

Número de episodios de depresión a lo largo de la vida:

- Fecha de inicio:
- Duración:
  
- Fecha de inicio:
- Duración:
  
- Fecha de inicio:
- Duración:

- Fecha de inicio:
- Duración:

Del último episodio de depresión, ¿el paciente se encuentra en estado de remisión desde hace 6 meses?

- el paciente se encuentra en estado de remisión
- el paciente continúa con depresión
- el paciente no ha sufrido depresión en los últimos 5 años
- datos insuficientes

¿Usa antidepresivos actualmente?

- sí
- no

Si la respuesta es afirmativa:

- Fecha de inicio:
- Tipo:
- Dosis:

**INCLUSIÓN:**

- sí
- no

Si datos insuficientes, el paciente no se incluirá

---

## **EXCLUSIÓN**

¿Piensa mudarse a otro municipio en los próximos años o tiene alguna limitación que le impida o dificulte poder acudir a los controles y reuniones programados?

- sí
- no
- datos insuficiente

¿Evita usted habitualmente comer con mucha grasa de origen animal (mantequilla, manteca, bollería industrial...)? En caso de no ser así, ¿estaría usted dispuesto a intentarlo?

- Sí, lo hago desde hace MÁS de 6 meses
- Sí, lo hago desde hace MENOS de 6 meses
- No lo hago, pero lo intentaré en los próximos 30 días
- No lo hago, pero lo intentaré en los próximos 6 meses
- No lo hago, y no lo intentaré en los próximos 6 meses
- datos insuficientes

¿Sigue usted una alimentación rica en fibra, es decir con abundante fruta, verdura y legumbres? En caso de no ser así, ¿estaría usted dispuesto a intentarlo?

- Sí, lo hago desde hace MÁS de 6 meses
- Sí, lo hago desde hace MENOS de 6 meses
- No lo hago, pero lo intentaré en los próximos 30 días
- No lo hago, pero lo intentaré en los próximos 6 meses
- No lo hago, y no lo intentaré en los próximos 6 meses
- datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que padezca una enfermedad que le impida seguir alguna dieta determinada que incluya aceite de oliva y/o frutos secos?

- sí
- no
- datos insuficientes



¿Es usted capaz de cambiar/seguir la dieta que le aconsejen los médicos del estudio?

- sí
- no
- datos insuficientes

¿El paciente ha presentado alguna de las siguientes patologías psiquiátricas?

<input type="radio"/> trastorno primario de personalidad	No	Sí	Datos insuficientes
<input type="radio"/> esquizofrenia o cualquier tipo de psicosis			
<input type="radio"/> trastorno del comportamiento alimentario			
<input type="radio"/> abuso/dependencia de drogas y/o alcohol			
<input type="radio"/> trastorno bipolar			
<input type="radio"/> cuadro actual de manía o hipomanía			
<input type="radio"/> trastorno de ansiedad			

¿El paciente presenta algún tipo de patología médica en su historia clínica con una supervivencia inferior a un año (p.e. cáncer terminal)?

- sí
- no
- datos insuficientes

¿El paciente presenta falta de autonomía (p.e. deterioro cognitivo, discapacidad intelectual)?

- sí
- no
- datos insuficientes

EXCLUSIÓN:

- sí
- no

MOTIVO de exclusión:

- No cumplir criterios de inclusión (depresión en los últimos 5 años en estado de remisión)
- Presencia de patología mental
- Enfermedad médica grave
- Imposibilidad para cambiar de hábitos
- Dificultad de seguimiento del estudio
- Intolerancia a elementos de la dieta Mediterránea
- Paciente internado en alguna institución o sin autonomía
- Datos insuficientes
- Otros

## 2. Anexo II: Cuestionario general

### CUESTIONARIO GENERAL

Identificador (aportado por el sistema, ya que se contestó con el cuestionario de inclusión)

- Nodo:
- Psiquiatra:
- Paciente:

Datos pacientes (aportado por el sistema):

- Primer apellido
- Segundo apellido
- Nombre
- Dirección
- Población
- CP
- Fecha de nacimiento

Fecha de entrevista inicial (aportado por el sistema):

Sexo (aportado por el sistema)

¿Podría aportar un número de teléfono?

Teléfono 1 \_\_\_\_\_

Teléfono 2 \_\_\_\_\_

¿Dispone de correo electrónico?

- No
- Si

De disponer de correo electrónico:

Dirección 1:

Dirección 2:

¿Cómo le gustaría contestar a la información que vamos a solicitarle?

- A través de la Web o aplicación móvil
- A través del teléfono
- A través de correo ordinario (no incidir mucho en esto, solo si es muy reticente a los otros dos medios)

Estado Civil:

- Soltero/a
- Casado/a
- Viudo/a
- Divorciado/a Separado/a
- Religioso

¿Cuál es el nivel más alto de escolarización que ha completado?

- Doctorado o máster
- Titulado Superior o similares (grado, licenciatura, diplomatura)
- Escuela secundaria o Bachiller
- Escuela primaria
- No sabe leer ni escribir
- Datos insuficientes

Número de personas con las que comparte el hogar:

¿Cuál es su situación laboral actual?

- Está trabajando
- Incapacidad permanente
- Ama de casa
- Estudiante
- Jubilado
- Trabaja pero tiene una baja laboral de más de tres meses
- Paro
- Paro sin subsidio
- Datos insuficientes

Altura (m):

Peso (Kg):

Cintura (cm):

Cadera (cm):

¿Has fumado 100 o más cigarrillos en toda tu vida?

- No
- Sí, y sigo fumando
- Sí, pero ya no fumo

Si fumas, ¿cuántos cigarrillos fumas al día?

Si lo has dejado, ¿cuántos años hace que lo hiciste?

¿Has consumido o consumes algún tipo de drogas?

DROGA	Periodicidad (diaria, semanal, mensual, trimestral, semestral anual)	Fecha de inicio-fecha fin (despegable, con opción actualidad)
<input type="radio"/> Cannabis o marihuana		
<input type="radio"/> Cocaína		
<input type="radio"/> Heroína		
<input type="radio"/> Éxtasis o anfetaminas		
<input type="radio"/> Otras:		
<input type="radio"/> _____		

¿Algún profesional te ha diagnosticado alguna de las siguientes enfermedades? Si así ha sido, ¿puedes indicar la fecha o el año de diagnóstico?

ENFERMEDAD	FECHA
<input type="radio"/> Diabetes tipo 2 (glucosa alta)	
<input type="radio"/> Infarto	
<input type="radio"/> Angina de pecho	
<input type="radio"/> Accidente cerebrovascular	
<input type="radio"/> Otras enfermedades cardiovasculares/circulatorias (especificar cuál)	
_____	
<input type="radio"/> Tensión alta	
<input type="radio"/> Colesterol alto	
<input type="radio"/> Triglicéridos altos	
<input type="radio"/> Asma	
<input type="radio"/> Artritis reumatoide	
<input type="radio"/> Cáncer (especificar cuál)	
<input type="radio"/> _____	

Antecedentes psiquiátricos familiares

Enfermedad	Madre	Padre	Hermano 1	Hermano 2
Depresión				
Suicidio o intento de suicidio				
Esquizofrenia o psicosis				
Trastorno comportamiento alimentario				
Abuso/dependencia de drogas y/o alcohol				
Trastorno de ansiedad				
Trastorno bipolar				

¿Recibes tratamiento de psicoterapia?

- sí
- no

Fecha de inicio:

Fecha de fin (de existir):

Uso de técnicas de relajación, meditación, etc.

- sí
- no

Especifica cual

- Mindfulness
- Yoga
- Taichi
- Chi kung
- Reiki
- Otra:-----

Uso de fármacos **DE FORMA HABITUAL**

TIPO	DOSIS Y PERIODICIDAD (diaria, semanal, mensual o anual)	Fecha de inicio
<input type="radio"/> Analgésicos (especificar) <input type="radio"/> _____		
<input type="radio"/> Antihipertensivos (especificar): <input type="radio"/> _____		
<input type="radio"/> Hipocolesterolemiantes (especificar) <input type="radio"/> _____		
<input type="radio"/> Insulina		
<input type="radio"/> Antidiabéticos orales (especificar) <input type="radio"/> _____		
<input type="radio"/> Tranquilizantes/ansiolíticos (especificar) <input type="radio"/> _____		
<input type="radio"/> Hipnóticos (especificar) <input type="radio"/> _____		
<input type="radio"/> Otros (especificar): <input type="radio"/> _____		

### **3. Anexo III: Cuestionario anual de seguimiento**

#### **CUESTIONARIO ANUAL DE SEGUIMIENTO**

Identificador (aportado por el sistema, ya que se contestó con el cuestionario de inclusión)

- Nodo:
- Psiquiatra:
- Paciente:
- Visita:

Datos pacientes (aportado por el sistema):

- Primer apellido
- Segundo apellido
- Nombre
- Dirección
- Población
- CP
- Teléfono 1
- Teléfono 2
- E-mail
- Fecha de nacimiento

Fecha de entrevista anual (aportado por el sistema):

Desde la entrevista inicial, ¿ha cambiado de estado civil?

- No
- Sí

Si su respuesta es afirmativa, ¿puede indicar cuál es su estado civil actual?

- Soltero/a
- Casado/a
- Viudo/a
- Divorciado/a Separado/a
- Religioso

Desde la entrevista inicial, ¿ha cambiado su situación laboral?

- No
- Sí

Si su respuesta es afirmativa, ¿puede indicar cuál es su situación laboral actual?

- Está trabajando
- Incapacidad permanente
- Ama de casa
- Estudiante
- Jubilado
- Trabaja pero tiene una baja laboral de más de tres meses
- Paro
- Paro sin subsidio
- Datos insuficientes

Altura (m):

Peso (Kg):

Cintura (cm):

Cadera (cm):

Desde la entrevista inicial, ¿ha cambiado su hábito de tabaco?

- No
- Sí

Si su respuesta es afirmativa, ¿puede indicar cuál es su hábito de tabaco actual?

- No he fumado nunca
- Soy fumador
- He dejado de fumar desde que comencé el estudio
- Dejé de fumar antes de empezar el estudio

Desde la entrevista inicial, ¿ha cambiado su consumo de drogas?

- No
- Sí

Si su respuesta es afirmativa, ¿puede indicar cuál es su consumo de droga actual?

DROGA	Periodicidad (diaria, semanal, mensual, anual)	Fecha de inicio-fecha fin (despegable, con opción actualidad)
<input type="radio"/> Cannabis o marihuana		
<input type="radio"/> Cocaína		
<input type="radio"/> Heroína		
<input type="radio"/> Éxtasis o anfetaminas		
<input type="radio"/> Otras:		

¿Algún profesional le ha diagnosticado alguna de las siguientes enfermedades desde que entró a formar parte de este estudio? Si así ha sido, ¿puedes indicar la fecha de diagnóstico?

ENFERMEDAD	FECHA
<input type="radio"/> Diabetes tipo 2 (glucosa alta)	
<input type="radio"/> Infarto	
<input type="radio"/> Angina de pecho	
<input type="radio"/> Accidente cerebrovascular	
<input type="radio"/> Otras enfermedades cardiovasculares/circulatorias (especificar cuál) -----	
<input type="radio"/> Tensión alta	
<input type="radio"/> Colesterol alto	
<input type="radio"/> Triglicéridos altos	
<input type="radio"/> Asma	
<input type="radio"/> Artritis reumatoide	
<input type="radio"/> Cáncer (especificar cuál)	

Desde la entrevista inicial, ¿algún familiar suyo ha sido diagnosticado de alguna enfermedad mental?

- No
- Sí

Si su respuesta es positiva, indique por favor, qué familiar y que enfermedad le ha sido diagnosticada

<b>Enfermedad</b>	<b>Madre</b>	<b>Padre</b>	<b>Hermano 1</b>	<b>Hermano 2</b>
Depresión				
Suicidio o intento de suicidio				
Esquizofrenia o psicosis				
Trastorno comportamiento alimentario				
Abuso/dependencia de drogas y/o alcohol				
Trastorno de ansiedad				
Trastorno bipolar				

Uso de fármacos

TIPO	DOSIS Y PERIODICIDAD (diaria, semanal, mensual o anual)	Fecha de inicio
○ Aspirina, paracetamol, ibuprofeno		
○ Antihipertensivos		
○ Hipocolesterolemiantes		
○ Insulina		
○ Antidiabéticos orales		
○ Tranquilizantes/ansiolíticos		
○ Hipnóticos		
○ Otros (especificar):		