



Η Κατάθλιψη ως Προγνωστικός Παράγοντας Επαναπρόσληψης Βάρους σε Πρόγραμμα Πρόληψης για το Σακχαρώδη Διαβήτη

David W. Price^{1,2}, Yong Ma³, Richard R. Rubin^{4,5}, Leigh Perreault⁶, George A. Bray⁷,
David Marrero⁸, William C. Knowler⁹, Elizabeth Barrett-Connor¹⁰,
D. Yvette La Courriere¹¹ for the Diabetes Prevention Program Research Group

1Institute for Health Research, Kaiser Permanente Colorado, Denver, Colorado, 2Department of Family Medicine, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado, 3 Biostatistics Center, George Washington University, Rockville, Maryland, 4 Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, 5 Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, 6 Department of Endocrinology, University of Colorado University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado, 7 Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, Louisiana; the 8Department of Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, 9 National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Phoenix, Arizona, 10 Department of Family and Preventative Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, California, 11 Department of Reproductive Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, California.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: David W. Price, dppmail@biostat.bsc.gwu.edu, david.price@ucdenver.edu, or david.price@kp.org. DOI: 10.2337/dc12-0293. Clinical trial reg. nos. NCT00004992 and NCT00038727, clinicaltrials.gov.

ΣΚΟΠΟΣ

Να καθοριστεί εάν τα συμπτώματα κατάθλιψης, ή η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων προβλέπουν την ανάκτηση του σωματικού βάρους για υπέρβαρα άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT), τα οποία κατάφεραν επιτυχώς να χάσουν το αρχικό τους βάρος.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στη μελέτη συμμετείχαν 1.442 άτομα που κατάφεραν να χάσουν τουλάχιστον το 3% του αρχικού σωματικού βάρους τους μετά από 12 μήνες συμμετοχής στο τυχαίοποιημένο ελεγχόμενο Πρόγραμμα Πρόληψης Διαβήτη (DPP) συζητήσαν σε ειδική ομάδα θεραπείας (μετφορμίνη, εντατικός τρόπος ζωής ή εικονικό φάρμακο) και παρακολουθούνταν σύμφωνα με τη Μελέτη Έκβασης Αποτελεσμάτων του Προγράμματος Πρόληψης Διαβήτη (DPPOS). Ως ανάκτηση βάρους ορίστηκε η επιστροφή στο σωματικό βάρος αναφοράς του DPP. Το σωματικό βάρος των συμμετεχόντων και η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων αξιολογούνταν κάθε 6 μήνες. Τα συμπτώματα κατάθλιψης (βαθμολογία στην Κλίμακα Κατάθλιψης Beck [BDI] ≥ 11) αξιολογούνταν κάθε 12 μήνες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μόνο το 2,7% της συνολικής κοόρτης είχε στην αρχή μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα κατάθλιψης, ενώ οι περισσότεροι από τους συμμετέχοντες με BDI βαθμολογία ≥ 11 παρουσίασαν ήπια συμπτώματα κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης. Σε μη προσαρμοσμένες αναλύσεις, τόσο τα συμπτώματα της κατάθλιψης (αναλογία κινδύνου 1,31 [95% CI 1.03–1.67], $P=0,03$) όσο και η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, είτε κατά την προηγούμενη επίσκεψη (1,72 [1,37–2,15], $P=0,0001$) ή αθροιστικά ως ποσοστό των επισκέψεων (1,005 [1,002–1,008], $P=0,0003$) αποτέλεσαν παράγοντα πρόβλεψης της μετέπειτα επαναπρόσληψης βάρους. Μετά την προσαρμογή πολλαπλές συμμεταβλητές, η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων παρέμεινε σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης της επαναπρόσληψης βάρους ($P<0,0001$ για την προηγούμενη επίσκεψη μελέτης, $P=0,0005$ για την αθροιστική μέτρηση), αντίθετα με τα συμπτώματα κατάθλιψης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Για τα άτομα με IGT που δεν πάσχουν από σοβαρή κατάθλιψη και τα οποία αρχικά χάνουν βάρος, η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο επαναπρόσληψης βάρους.



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κατάθλιψη είναι κοινή σε παχύσαρκα άτομα (1-4) και είναι 50-100% πιο διαδεδομένη σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (3,4). Τα συμπτώματα της κατάθλιψης σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 (5,6) και η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων μπορεί επίσης να συνδέεται με την ανάπτυξη του διαβήτη σε άτομα υψηλού κινδύνου (7-9). Τα συμπτώματα κατάθλιψης και τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα έχουν συσχετιστεί με το υπερβολικό βάρος/παχυσαρκία των ατόμων με ή σε αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 (7,10).

Η κατάθλιψη είναι γνωστό ότι μειώνει την τήρηση των συστάσεων θεραπείας σε διάφορες χρόνιες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη (11,12). Το γεγονός αυτό αυξάνει τις πιθανότητες για τα προβλήματα που σχετίζονται με τα κίνητρα και τη συγκέντρωση, δύο από τα πιο κύρια συμπτώματα της κατάθλιψης, να επηρεάσουν τελικά αρνητικά τις προσπάθειες απώλειας βάρους, όπως εκείνες που πιθανόν να μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2 στο DPP (13) και στη Φινλανδική Μελέτη Πρόληψης Διαβήτη (14). Σύμφωνα με την ανάλυση ενός υποσυνόλου των συμμετεχόντων στο DPP, τα υψηλότερα επίπεδα των συμπτωμάτων κατάθλιψης κατά την έναρξη, συσχετίστηκαν με τα ηπιότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας κατά την έναρξη (15). Σύμφωνα με άλλη ανάλυση από την αρχική κοόρτη του DPP, τα συμπτώματα κατάθλιψης κατά την έναρξη δεν επηρέασαν αρνητικά τις πιθανότητες επιτυχούς αρχικά απώλειας βάρους μεταξύ των συμμετεχόντων που τυχαιοποιήθηκαν ανάλογα με την εντατικότητα του τρόπου ζωής τους (16). Δεν έχει εξακριβωθεί εάν τα συμπτώματα της κατάθλιψης κατά την έναρξη, επηρέασαν το βάρος σε σχέση με τη μετφορμίνη, ή το εικονικό φάρμακο της κλινικής δοκιμής του DPP.

Η επαναπρόσληψη βάρους είναι κοινή μετά την επιτυχή απώλεια βάρους. Σύμφωνα με όσα είναι γνωστά ως σήμερα, καμιά μελέτη δεν έχει εξετάσει τη διάθεση, ή τη χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων ως παράγοντες πρόβλεψης της ανάκτησης βάρους σε άτομα με προδιαβήτη ή διαβήτη, τα οποία είχαν προηγουμένως καταφέρει να χάσουν βάρος. Σε αυτή τη μελέτη, διερευνήσαμε τη σχέση μεταξύ σωματικού βάρους και συμπτωμάτων κατάθλιψης ή χρήσης αντικαταθλιπτικών σε συμμετέχοντες που έχασαν επιτυχώς τουλάχιστον το 3% του αρχικού σωματικού βάρους τους μετά από 1 χρόνο στο DPP. Εξετάσαμε τη σχέση μεταξύ των συμπτωμάτων της κατάθλιψης ή της χρήσης αντικαταθλιπτικών και την ανάκτηση βάρους για το χρονικό διάστημα των 6 μηνών. Επίσης, μελετήσαμε τη σχέση μεταξύ των συμπτωμάτων κατάθλιψης αθροιστικά ή της χρήσης αντικαταθλιπτικών κατά τη διάρκεια της DPPOS και της επαναπρόσληψης βάρους. Υποθέσαμε ότι τα συμπτώματα κατάθλιψης θα προέβλεπαν την επαναπρόσληψη βάρους και ότι η χρήση αντικαταθλιπτικών θα προέβλεπε ομοίως την επαναπρόσληψη βάρους. Οι συσχετισμοί αυτοί θα επι-

δείκνυαν τη σημασία της τακτικής παρακολούθησης για κατάθλιψη στους συμμετέχοντες που κατάφεραν να χάσουν βάρος, προκειμένου να παρέμβουμε νωρίς για να μειωθεί ο κίνδυνος της επαναπρόσληψης βάρους, καθώς και τη στενή παρακολούθηση για την ανάκτηση βάρους σε άτομα που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Το πρόγραμμα DPP είναι μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη που σχεδιάστηκε για να συγκρίνει τα αποτελέσματα της αλλαγής του τρόπου ζωής (επίτευξη ≥ 150 λεπτών άσκησης ανά εβδομάδα και 7% απώλειας βάρους) ή μετφορμίνη στην καθυστέρηση της εκδήλωσης του διαβήτη τύπου 2 σε υπέρβαρους, ή παχύσαρκους ενήλικες που είχαν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) (17,18). Οι συμμετέχοντες με σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές, καθώς και εκείνοι που λάμβαναν δοσολογία αντικαταθλιπτικών άνω της μετρίας αποκλείστηκαν (19). Η πρώτη φάση της μελέτης DPP, μετά από μια μέση παρακολούθηση 2,8 ετών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τόσο ο τρόπος ζωής όσο και η θεραπεία με μετφορμίνη είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του κινδύνου εξέλιξης σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (13). Στη συνέχεια, η μελέτη εξακολούθησε κατά το 2001 ως Μελέτη Έκβασης Αποτελεσμάτων της DPP (DPPOS), με σκοπό την αξιολόγηση των επιδράσεων του τρόπου ζωής ή της μετφορμίνης στην πρόληψη των μακροπρόθεσμων μακρο- και μικροαγγειακών επιπλοκών στο διαβήτη. Στη DPPOS, οι συμμετέχοντες συνέχισαν στη θεραπευτική ομάδα του DPP που είχαν περιληφθεί: μετφορμίνης, προσαρμογής εντατικού τρόπου ζωής ή εικονικού φαρμάκου. Παρά το γεγονός ότι δεν ήταν ο στόχος η ίδια η απώλεια βάρους για τους συμμετέχοντες στην ομάδα μετφορμίνης ή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, και οι τρεις θεραπευτικές ομάδες στην DPPOS έλαβαν συμβουλές για σωματική άσκηση και απώλεια βάρους και είχαν το δικαίωμα να συμμετάσχουν σε τριμηνιαίες συνεδρίες εκπαίδευσης για τον τρόπο ζωής που ακολουθούσαν. Στους συμμετέχοντες που παρέβησαν στον τρόπο ζωής τους προσφέρθηκαν επίσης πρόσθετες εξαμηνιαίες παρεμβάσεις για απώλεια βάρους. Ενώ ο μηχανισμός απώλειας βάρους στην ομάδα μετφορμίνης μπορεί να διέφερε από τις υπόλοιπες ομάδες, περιλαμβάνονται και οι τρεις θεραπευτικές ομάδες στην παρούσα ανάλυση επειδή ο στόχος ήταν να δούμε ποιες είναι οι επιδράσεις των συμπτωμάτων κατάθλιψης στον κίνδυνο επαναπρόσληψης βάρους μεταξύ εκείνων που κατάφεραν να χάσουν βάρος, ανεξάρτητα από την παρέμβαση ή το μηχανισμό.

Τα στοιχεία συλλέχθηκαν σε όλη τη διάρκεια του DPP/DPPOS. Η μέτρηση του βάρους των συμμετεχόντων γινόταν κάθε 6 μήνες, τόσο στο DPP, όσο και στη DPPOS μέχρι τον Οκτώβριο του 2008. Δεδομένου ότι η επαναπρόσληψη βάρους συνέβη σε όλη τη διάρκεια της μελέ-



της, το αποτέλεσμα της επαναπρόσληψης βάρους ορίστηκε ως μεταβλητή χρόνου-γεγονότος στο επίπεδο του υποκειμένου. Στο DPP/ DPPOS τα δεδομένα των φαρμάκων ταυτόχρονης χορήγησης συλλέγονταν κάθε 6 μήνες. Τα δεδομένα διατροφής συλλέχθηκαν στο DPP κατά την έναρξη και το έτος 1, ενώ στη DPPOS στα έτη 1, 2 και 5. Ψυχολογικά και συμπεριφορικά ερωτηματολόγια παρέχονταν ετησίως τόσο στο DPP όσο και στη DPPOS (17, 18). Οι αναλύσεις σε αυτή τη δημοσίευση περιορίζονται σε αυτούς που κατάφεραν να χάσουν βάρος, οι οποίοι ορίστηκαν ως οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στο κομμάτι του τρόπου ζωής, της μετφορμίνης ή του εικονικού φαρμάκου που πέτυχαν τουλάχιστον τη μέση ή μεγαλύτερη απώλεια βάρους (3% του αρχικού σωματικού βάρους) κατά την 12μηννη επίσκεψη μετά την τυχαιοποίηση. Το κύριο αποτέλεσμα αυτής της ανάλυσης ήταν η επαναπρόσληψη βάρους (δηλαδή, η αποτυχία να διατηρήσει την απώλεια βάρους), που ορίστηκε ως ο χρόνος της πρώτης μέτρησης από την εμφάνιση την ανάκτηση του αρχικού σωματικού βάρους στο DPP. Χρησιμοποιήσαμε μια προοπτική με επίκεντρο τον συμμετέχοντα στην επιλογή επιστροφής στο αρχικό βάρος και όχι το σύνολο των χιλιόγραμμων, για την ανάκτηση του βάρους, καθώς πιστεύουμε ότι οι παλαιότερες προσεγγίσεις αφορούσαν περισσότερο τις αντανακλώμενες ανησυχίες για το πώς τα άτομα που προσπαθούν να χάσουν βάρος και οι θεραπευτές εκτιμούσαν την επιτυχία των προσπαθειών τους στο περιβάλλον της καθημερινότητας.

Η συλλογή δεδομένων σε αυτή την ανάλυση που καλύπτει το DPP και την DPPOS, συνεχίστηκε κατά μέσο όρο για 10 έτη. Τα δεδομένα των συμμετεχόντων ελέγχθηκαν στο σημείο της επαναπρόσληψης βάρους. Το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox χρησιμοποιήθηκε για την εξέταση της συσχέτισης μεταξύ των βασικών παραγόντων πρόβλεψης (συμπτώματα κατάθλιψης και χρήση αντικαταθλιπτικών) και του κύριου αποτελέσματος της επαναπρόσληψης βάρους. Πραγματοποιήθηκε η υπόθεση ότι και οι δύο μεταβλητές προβλέπουν την επαναπρόσληψη βάρους. Τα «συμπτώματα κατάθλιψης» ορίστηκαν κατηγορηματικά σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο κατάθλιψης του Beck (BDI) για βαθμολογία ≥ 11 . Το BDI είναι ένα ερωτηματολόγιο 21 σημείων, το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως κλινικά και στον τομέα της έρευνας, ενώ έχει αποδειχθεί αξιόπιστο για τον προσδιορισμό ήπιου ή σοβαρού επιπέδου κατάθλιψης το σημείο τομής της βαθμολογίας ≥ 11 δηλώνει τουλάχιστον ήπια συμπτώματα κατάθλιψης (19). Η παρουσία ή η απουσία χρήσης αντικαταθλιπτικών (εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, σεροτονίνη/ αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης και αγωνιστές της ντοπαμίνης) προήλθε από τα δεδομένα της ταυτόχρονης φαρμακευτικής αγωγής.

Λόγω του ότι τα συμπτώματα της κατάθλιψης και η χρήση αντικαταθλιπτικών ελέγχονταν κατ' επανάληψη

σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, χρησιμοποιήσαμε χρονικά εξαρτώμενη συμμεταβλητή ανάλυση για να δημιουργήσουμε το μοντέλο σχέσης μεταξύ κατάθλιψης και επαναπρόσληψης βάρους. Οι παράγοντες πρόβλεψης περιλάμβαναν τα συμπτώματα κατάθλιψης 6 μήνες πριν από την αξιολόγηση της ανάκτησης βάρους, ποσοστό του χρόνου ύπαρξης των συμπτωμάτων κατάθλιψης σε προηγούμενες DPP/ DPPOS επισκέψεις, λαμβάνοντας ένα αντικαταθλιπτικό φάρμακο 6 μήνες νωρίτερα, καθώς και το ποσοστό του χρόνου λήψης ενός αντικαταθλιπτικού σε προηγούμενες DPP/ DPPOS επισκέψεις. Για τις μεταβλητές που ελέγχονταν μόνο κατά τις ετήσιες επισκέψεις, όπως η βαθμολογία για την κατάθλιψη, οι τιμές που απουσίαζαν κατά τις εξαμηνιαίες επισκέψεις καταλογίστηκαν χρησιμοποιώντας τα στοιχεία των προηγούμενων ετήσιων επισκέψεων. Οι μη δομημένες τιμές που έλλειπαν ήταν σποραδικές και καταλογίστηκαν χρησιμοποιώντας την προσέγγιση της τελευταίας τιμής (last-value-carried-forward). Για ακόμη μια φορά, χρησιμοποιώντας την ανάλυση χρόνου-γεγονότος αξιολογήσαμε ακολούθως διαδοχικά την επίδραση των διαφόρων συμμεταβλητών που πιθανώς σχετιζονταν με την επαναπρόσληψη βάρους συμπεριλαμβανομένων 1) η θεραπευτική ομάδα αναφοράς (τρόπος ζωής, μετφορμίνη και εικονικό φάρμακο), 2) της ηλικίας του φύλλου και της εθνικότητας, 3) της οικογενειακής κατάστασης, του επιπέδου εισοδήματος και του επιπέδου εκπαίδευσης, 4) του ΔΜΣ κατά την τυχαιοποίηση και του ποσοστού απώλειας βάρους κατά την 12μηννη DPP επίσκεψη, 5) της δραστηριότητας κατά την έναρξη και της πρόσληψης θρεπτικών ουσιών κατά την είσοδο στο DPP και την είσοδο στην ανάλυση και την εξαρτώμενη από το χρόνο ψυχαγωγική δραστηριότητα, 6) της ιατρικής συννοσηρότητας (εκτιμάται από τον αριθμό της πρόσληψης χρόνιων φαρμάκων κατά την επίσκεψη πριν από την επαναπρόσληψη βάρους), του συνολικού αριθμού των σοβαρών ανεπιθύμητων γεγονότων πριν την ανάκτηση βάρους, της διάγνωσης διαβήτη και της έναρξης άλλων διαβητικών φαρμάκων, πλην της μετφορμίνης, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, 7) της κατάστασης του διαβήτη και της χρήσης αντιγλυκαιμικών φαρμάκων, 8) της μέτριας ψυχαγωγικής δραστηριότητας καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και 9) της αυτοαξιολόγησης της γενικής υγείας του συμμετέχοντα κατά την έναρξη του DPP, χρησιμοποιώντας τις ερωτήσεις της Γενικής και Σωματικής Λειτουργικότητας του SF-36 και τα ήπια ή σοβαρότερα επίπεδα άγχους. Τα σοβαρά ανεπιθύμητα ιατρικά περιστατικά περιλαμβάνουν συνθήκες που καταλήγουν σε νοσηλεία για >24 ώρες, παράταση της τρέχουσας νοσηλείας, μόνιμη ή σοβαρή αναπηρία, θάνατο ή συγγενή ανωμαλία κατά την εγκυμοσύνη, απειλή για τη ζωή ή σε μια τυχαία ή σκόπιμη υπερδοσολογία φαρμάκων.

Το άγχος αξιολογήθηκε σύμφωνα με την Κλίμακα Κατάθλιψης Beck, ένα ερωτηματολόγιο 21 σημείων, το οποίο φαίνεται να ανιχνεύει αξιόπιστα τα ήπια επίπεδα άγχους



σε μια βαθμολογία ≥ 8 (20). Οι συμμετέχοντες δεν ρωτήθηκαν για την ένδειξη χρήσης αντικαταθλιπτικών (κατάθλιψη έναντι άγχους) κατά τις επισκέψεις στην DPPOSa ωστόσο, μόνο το 16% των συμμετεχόντων είχαν ήπια ή υψηλότερα επίπεδα άγχους, ενώ τα συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους αποτελούν συχνά συνυπάρχουσα διαταραχή (21). Για να εξεταστεί η δυνατότητα συσχέτισης των

συμπτωμάτων κατάθλιψης ή της χρήσης αντικαταθλιπτικών και της επαναπρόσληψης βάρους ανάλογα με την αρχική απώλεια βάρους, εξετάσαμε την αλληλεπίδραση μεταξύ του ποσοστού της αρχικής απώλειας (3-7%, ή περίπου 3-7 κιλά, έναντι $\geq 7\%$) και των μεταβλητών κατάθλιψης. Χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SAS για όλες τις αναλύσεις (version 9.3, Institute SAS, Cary, NC).

Πίνακας 1 - Σύγκριση μεταξύ των συμμετεχόντων που έχασαν έναντι αυτών που δεν έχασαν το $\geq 3\%$ του σωματικού βάρους αναφοράς

Χαρακτηριστικά αναφοράς στο DPP	Απώλεια βάρους στο DPP κατά την επίσκεψη 1 του έτους	
	<3% (n=1.782)	$\geq 3\%$ (n=1.452)
Θεραπευτικές Ομάδες*		
Εντατικός τρόπος ζωής	312 (28,9)	767 (71,1)
Μετφορμίνη	618 (57,6)	455 (42,4)
Εικονικό φάρμακο	852 (78,7)	230 (21,3)
Ηλικία κατά την τυχαιοποίηση (έτη)*	49,1 (42,5-56,7)	50,9 (43,8-59,0)
Φύλο		
Γυναίκα	1.219 (55,6)	972 (44,4)
Άνδρας	563 (54,0)	480 (46,0)
Φυλή/ Εθνικότητα		
Καυκάσιος	930 (52,6)	838 (47,4)
Αφροαμερικανικός	392 (60,8)	253 (39,2)
Ισπανόφωνος	282 (55,5)	226 (44,5)
Ινδιάνος/Αυτόχθον	98 (57,3)	73 (42,7)
Ασιάτης	80 (56,3)	62 (43,7)
Έγγαμος #		
Ναι	1.138 (53,6)	986 (46,4)
Όχι	644 (58,0)	466 (42,0)
Εκπαίδευση (έτη)		
≤ 12	468 (56,1)	366 (43,9)
13-16	833 (53,5)	723 (46,5)
≥ 17	481 (57,0)	363 (43,0)
$\Delta M \Sigma$ (kg/ m ²)&	33,2 (29,1-37,9)	32,4 (28,8-36,7)
Ψυχαγωγική δραστηριότητα (MET ώρα/ εβδομάδα)	10,0 (4,1-20,5)	9,6 (3,7-20,7)
Πρόσληψη θερμίδων (kcal)	1.904 (1.470-2.576)	1.886 (1.436-2.522)
Συμπτώματα κατάθλιψης (BDI ≥ 8)		
Ναι	186 (56,7)	142 (43,3)
Όχι	1.563 (54,7)	1.296 (45,3)
Συμπτώματα άγχους (BAI ≥ 8)		
Ναι	286 (55,2)	232 (44,8)
Όχι	1.463 (54,8)	1.206 (45,2)
Χρήση αντικαταθλιπτικών		
Ναι	92 (56,8)	70 (43,2)
Όχι	1.690 (55,0)	1.382 (45,0)

Τα δεδομένα είναι n (%) ή μέσες τιμές (διατεταρτημοριακό εύρος). BAI Κλίμακα Άγχους του Beck (Beck Anxiety Inventory). *P < 0,0001. & P < 0,01. #P < 0,05.



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στο πρόγραμμα DPP κατά την αναφορά που έχασαν $\geq 3\%$ του αρχικού σωματικού βάρους τους κατά την 12μηννη επίσκεψη στο DPP και αυτών που δεν το έχασαν. Από τον αρχικό αριθμό των 3.234 συμμετεχόντων, οι 1.452 (44,9%) είχαν χάσει τουλάχιστον το 3% του αρχικού σωματικού βάρους τους κατά την 12μηννη επίσκεψη στο DPP, που αποτελούσε το μέγιστο σημείο απώλειας βάρους για τους περισσότερους συμμετέχοντες. Το 71% των συμμετεχόντων στον τρόπο ζωής του προγράμματος DPP κατάφεραν να χάσουν $\geq 3\%$ βάρος, συγκριτικά με το 42% των συμμετεχόντων που τυχαιοποιήθηκαν στη μετφορμίνη και το 21% των συμμετεχόντων που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο ($P < 0,001$). Οι συμμετέχοντες που έχασαν $\geq 3\%$ του βάρους τους ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία κατά την αναφορά (50,9 σε σύγκριση με 49,1 ετών, $P < 0,0001$) και είχαν μικρότερο ΔΜΣ κατά την αναφορά (32,4 έναντι 33,2 kg/m², $P = 0,0028$). Οι μη Ισπανόφωνοι λευκοί συμμετέχοντες κατάφεραν με μεγαλύτερη, κατά κάποιο τρόπο, επιτυχία να χάσουν το 3% του αρχικού τους βάρους συγκριτικά με τους συμμετέχοντες άλλων εθνικοτήτων ($P < 0,01$), ενώ οι έγγαμοι συμμετέχοντες το κατάφεραν με μικρή διαφορά συγκριτικά με τους μη έγγαμους ($P < 0,005$). Η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων κατά την έναρξη, τα συμπτώματα κατάθλιψης, τα συμπτώματα άγχους, η πρόσληψη θερμίδων και η ψυχαγωγική δραστηριότητα δεν διέφεραν μεταξύ των συμμετεχόντων που έχασαν βάρος και αυτών που δεν έχασαν. Δέκα από τους συμμετέχοντες δεν πραγματοποίησαν επόμενες επισκέψεις και εξαιρέθηκαν από περαιτέρω ανάλυση. Ως εκ τούτου, 1.442 συμμετέχοντες συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την ανάλυση: 762 (52,8%) από αυτούς που έχασαν επιτυχώς βάρος ήταν οι συμμετέχοντες στην ομάδα αλλαγής του τρόπου ζωής, 452 (31,4%) ήταν οι συμμετέχοντες στη μετφορμίνη και 228 (15,8%) συμμετείχαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η μέση απώλεια βάρους στις τρεις ομάδες ήταν 8,5% [250 – 750 εκατοστημόριο 6,1-12,0], 6,0% [4,3-8,9] και 5,7% [4,1-8,1] αντιστοίχως. Ανάμεσα στους 1.442 συμμετέχοντες της μελέτης που έχασαν $\geq 3\%$ του αρχικού σωματικού βάρους τους κατά τη 12μηννη επίσκεψη του DPP, οι 826 (57%) ανέκτησαν το αρχικό βάρος τους, γεγονός που συνέβη, κατά μέσο όρο, μετά από 5,1 έτη παρακολούθησης. Η ανάκτηση βάρους συνέβη σε 124 (55,6%) συμμετέχοντες στον τρόπο ζωής, σε 245 (54,2%) συμμετέχοντες στη μετφορμίνη και σε 157 (68,9%) συμμετέχοντες στο εικονικό φάρμακο. Το γενικό ποσοστό επίπτωσης της επαναπρόσληψης βάρους στην έναρξη και στις τρεις ομάδες ήταν 10,3 ανά 100 ανθρωποέτη για την ομάδα αλλαγής τρόπου ζωής, 10,3 για τη μετφορμίνη και 17,9 για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($P < 0,0001$). Όπως παρουσιάζεται και στον Πίνακα 1, η διαφορά ανάμεσα στο εικονικό φάρμακο και τις άλλες δύο ομάδες ήταν σημαντική ($P < 0,0001$), ξεκινώντας κατά την 6η μηνιαία επίσκεψη μετά από την έναρξη της μελέτης. Η θεραπευτική ομάδα και η απώλεια βάρους κατά τον πρώτο χρόνο ήταν ανεξάρτητες από την επαναπρόσληψη

βάρους (τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται).

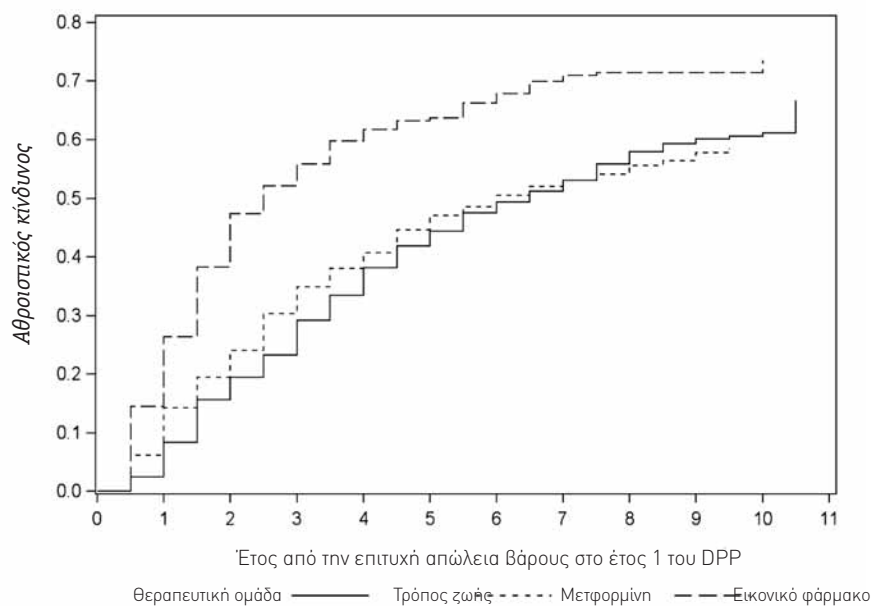
Συνολικά, το 25,6% της κοόρτης σε αυτή την ανάλυση εμφάνισαν αυξημένα συμπτώματα κατάθλιψης και το 23,4% ανέφερε χρήση αντικαταθλιπτικών τουλάχιστον μια φορά κατά τη διάρκεια της περιόδου αξιολόγησης. Η πλειονότητα των συμμετεχόντων με κατάθλιψη είχαν ήπια συμπτώματα (BDI 11-15) μόνο το 36% των συμμετεχόντων με συμπτώματα κατάθλιψης (2,7% της συνολικής κοόρτης) είχαν πιο σοβαρά συμπτώματα κατάθλιψης (βαθμολόγηση στο BDI ≥ 16) περιορίζοντας τις δυνατότητές μας για τη διεξαγωγή υποανάλυσης σχετικά με τους συμμετέχοντες με οξεία κατάθλιψη. Το ποσοστό των συμμετεχόντων με συμπτώματα κατάθλιψης που ορίστηκαν κατηγορηματικά σε ένα συγκεκριμένο σημείο αξιολόγησης στη μελέτη σημείωσε διακυμάνσεις σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, ενώ το ποσοστό των συμμετεχόντων που λάμβαναν αντικαταθλιπτική αγωγή σε ένα συγκεκριμένο σημείο αξιολόγησης στη μελέτη κινήθηκε ανοδικά, στο 11-12% (Σχήμα 2) – αποτέλεσμα το οποίο συνάδει με τον κοινωνικό επιπολασμό και τις τάσεις [22]. Λιγότερο από το 7,4% των συμμετεχόντων ανέφερε ταυτόχρονα συμπτώματα κατάθλιψης και χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σε κάποια επίσκεψη κατά τη διάρκεια της περιόδου αξιολόγησης.

Στα μη προσαρμοσμένα μοντέλα, τόσο τα συμπτώματα κατάθλιψης (αναλογία κινδύνου 1,31 [95% CI 1,03-1,67], $P=0,03$) όσο και η χρήση αντικαταθλιπτικών που σημειώθηκε κατά την επίσκεψη της μελέτης 6 μήνες νωρίτερα (1,72 [1,37-2,15], $P < 0,0001$) αποτέλεσαν παράγοντες πρόβλεψης για την επαναπρόσληψη βάρους. Η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων αθροιστικά που υπολογίστηκε ως ποσοστό όλων των προηγούμενων επισκέψεων διαπιστώθηκε ομοίως ότι αποτελεί παράγοντα πρόβλεψης της επαναπρόσληψης βάρους (1,005 [1,002-1,008], $P=0,0003$), ενώ τα συμπτώματα κατάθλιψης αθροιστικά που υπολογίστηκαν ως ποσοστό όλων των προηγούμενων επισκέψεων της μελέτης δεν αποτέλεσαν παράγοντα πρόβλεψης (1,003 [1,000-1,006], $P=0,09$). Δεν σημειώθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συμπτωμάτων κατάθλιψης και της θεραπευτικής ομάδας. Μετά την προσαρμογή όλων των συμμεταβλητών, τα συμπτώματα κατάθλιψης κατά την προηγούμενη επίσκεψη δεν αποτελούσαν πια παράγοντα πρόβλεψης για την επαναπρόσληψη βάρους. Ωστόσο, η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων είτε κατά την προηγούμενη επίσκεψη (1,735 [1,338-2,250], $P < 0,0001$) ή σε οποιαδήποτε προηγούμενη επίσκεψη της μελέτης ως ένα ποσοστό (1,006 [1,002-1,009], $P=0,0005$) παρέμεινε σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης για την επαναπρόσληψη βάρους. Ο συσχετισμός της χρήσης αντικαταθλιπτικών και της επακόλουθης επαναπρόσληψης βάρους σημειώθηκε επίσης στην υποομάδα των συμμετεχόντων με εκλεκτικό αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) (1,92 [1,43-2,58], $P < 0,0001$ για την προηγούμενη επίσκεψη, 1,006 [1,003-1,01] για οποιαδήποτε προηγούμενη επίσκεψη της μελέτης, προσαρμοσμένα για τις ίδιες συμμεταβλητές όπως και στο αντικαταθλιπτικό μοντέλο). Στην πραγματικότητα, η αντικαταθλιπτική επίδραση απο-

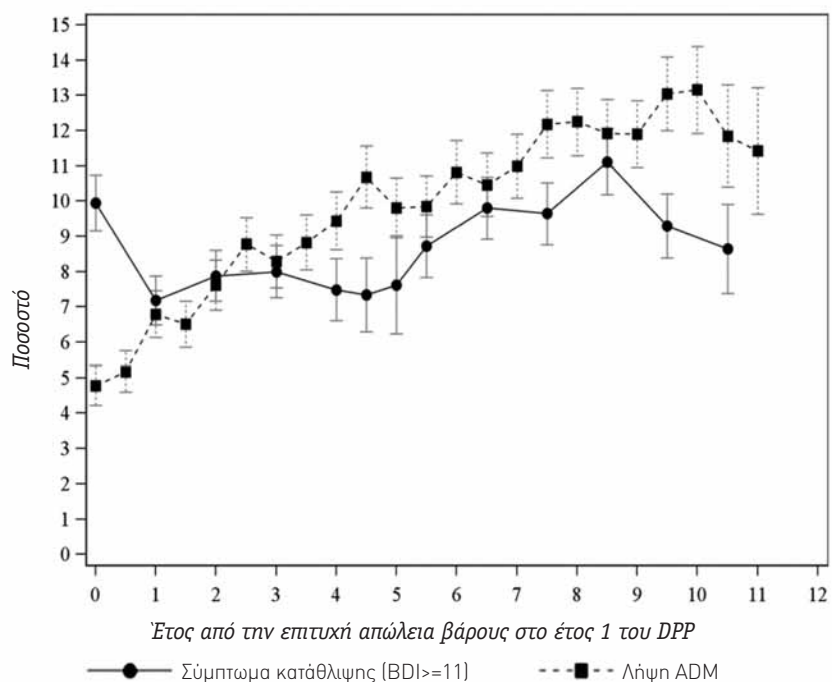


δίδεται κυρίως στους χρήστες με SSRI. Για τον καθορισμό της σχέσης ανάμεσα στα συμπτώματα κατάθλιψης ή στη χρήση αντικαταθλιπτικών και στην επαναπρόσληψη βάρους και αν η σχέση αυτή διαφέρει ανάλογα με τα άτομα που έχασαν μέτριο ή πολύ μεγάλο σωματικό βάρος αναφοράς, πραγματοποιήσαμε ανάλυση ευαισθησίας προ-

κειμένου να αναζητηθεί μια σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της κατηγορικής μεταβλητής της απώλειας βάρους (3-7 έναντι $\geq 7\%$ απώλεια βάρους) και των τεσσάρων μετρήσεων κατάθλιψης. Δεν διαπιστώθηκε καμιά αλληλεπίδραση, γι' αυτό και δεν διεξήχθη περαιτέρω ανάλυση της υποομάδας.



Σχήμα 1 - Αθροιστική επίπτωση επαναπρόσληψης βάρους κατά θεραπευτική ομάδα DPP



Σχήμα 2 - Τα συμπτώματα κατάθλιψης και η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων (ADM) για μεγάλο χρονικό διάστημα από τους συμμετέχοντες που κατάφεραν να χάσουν τουλάχιστον το 3% του σωματικού βάρους τους



ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το 55% των ατόμων που έχασαν επιτυχώς σωματικό βάρος ($\geq 3\%$ από την έναρξη και 1 έτος μετά από το DPP) ανέκτησαν το βάρος που είχαν αρχικά χάσει μετά από κατά μέσο όρο 5,1 έτη. Το 43% των ατόμων που έχασαν επιτυχώς σωματικό βάρος κατάφεραν να διατηρήσουν ένα ποσοστό του βάρους που έχασαν. Τα ευρήματα αυτά δεν αποτελούν έκπληξη, σύμφωνα με τα αποτελέσματα άλλων μελετών που τεκμηριώνουν τις δυσκολίες διατήρησης της αρχικής απώλειας βάρους μακροπρόθεσμα (23). Οι συμμετέχοντες στις ενεργές θεραπευτικές ομάδες του DPP (τρόπος ζωής και μετφορμίνη) κατάφεραν κατά κάποιον τρόπο να διατηρήσουν με μεγαλύτερη επιτυχία το βάρος που έχασαν σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (με τις διαφορές να γίνονται εμφανείς στις αρχές της περιόδου παρακολούθησης), παρότι αρκετοί συμμετέχοντες των ενεργών ομάδων ανέκτησαν ομοίως βάρος. Οι ομοιότητες ανάκτησης βάρους μεταξύ των ομάδων μετφορμίνης και τρόπου ζωής σε αυτή την ανάλυση παραλληλίζονται με αυτές που διαπιστώνονται σε ολόκληρη την κοόρτη του DPP και εν μέρει αντανακλούν το γεγονός ότι ορισμένα στοιχεία του τρόπου ζωής προσφέρθηκαν στους συμμετέχοντες στην ομάδα μετφορμίνης και η παρέμβαση της ομάδας του τρόπου ζωής έγινε κάπως λιγότερο έντονη μετά την ολοκλήρωση της αρχικής μελέτης του DPP (24).

Στα μη προσαρμοσμένα μοντέλα, τόσο τα συμπτώματα κατάθλιψης όσο και η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων - είτε κατά την προηγούμενη επίσκεψη του DPP είτε στις αθροιστικές μετρήσεις - συνδέονταν με την επαναπρόσληψη βάρους. Μετά από την προσαρμογή πολλαπλών παραγόντων που συνδέονταν δυνητικά με την επαναπρόσληψη βάρους, τη χρήση αντικαταθλιπτικών, χωρίς όμως συμπτώματα κατάθλιψης, εξακολούθησε η σύνδεση με τον κίνδυνο ανάκτησης βάρους από τους συγκεκριμένους συμμετέχοντες. Ο κίνδυνος επαναπρόσληψης βάρους ήταν 72% μεγαλύτερος για τους συμμετέχοντες που έκαναν χρήση αντικαταθλιπτικών στην επίσκεψη 6 μήνες πριν συγκριτικά με τα άτομα που δεν έκαναν χρήση αντικαταθλιπτικών. Η σχέση αυτή διατηρήθηκε όταν η ανάλυση περιορίστηκε από τους χρήστες αντικαταθλιπτικών με SSRI.

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης αποτελούν το πιο διαδεδομένο (78%) αντικαταθλιπτικό μεταξύ των συμμετεχόντων του DPP (25). Παρά το γεγονός ότι οι SSRI σχετίζονται παραδοσιακά με τη λιγότερη επαναπρόσληψη βάρους σε σύγκριση με άλλα παλαιότερα αντικαταθλιπτικά, πρόσφατοι έλεγχοι (26) υποδεικνύουν την τάση κάποιοι χρήστες SSRI να ανακτούν βάρος μακροπρόθεσμα - ένα εύρημα το οποίο συνάδει και με άλλες αναλύσεις DPP (7). Είναι, λοιπόν, πιθανό η επαναπρόσληψη βάρους που διαπιστώνεται στους δικούς μας συμμετέχοντες να οφείλεται σε παρενέργειες του αντικαταθλιπτικού. Ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων που λαμβάνουν μη SSRI αντικαταθλιπτικά απέκλεισε τη σύγκριση του κινδύνου επαναπρόσληψης βάρους από την τάξη των αντικαταθλιπτικών.

Υπάρχουν αρκετές πιθανές εξηγήσεις για το γεγονός ότι τα συμπτώματα κατάθλιψης αποτυγχάνουν να προβλέψουν την αύξηση βάρους στην κοόρτη. Παρότι η αύξηση του σωματικού βάρους αποτελεί χαρακτηριστικό ορισμένων μορφών κατάθλιψης, δεν είναι τόσο διαδεδομένη όσο η απώλεια βάρους (27). Άλλοι ερευνητές έχουν διαπιστώσει ότι ο επιπολασμός της παχυσαρκίας σχετίζεται με τη σοβαρότητα της κατάθλιψης (1,2). Τα άτομα που πάσχουν από πιο σοβαρή μορφή κατάθλιψης αποκλείστηκαν από το DPP - μόνο το 2,7% έπασχε από μέτρια ή σοβαρότερη κατάθλιψη κατά το χρόνο της αρχικής εγγραφής (18) - και οι περισσότεροι από τους συμμετέχοντες που συγκέντρωναν βαθμολογία στο BDI ≥ 11 κατά την περίοδο της παρατήρησης είχαν μόνο ήπια συμπτώματα. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι τα πιο σοβαρά, αλλά όχι τα πιο ήπια, συμπτώματα κατάθλιψης συνδέονται με την ανάκτηση βάρους, αν και δεν είχαμε τη δυνατότητα να εντοπίσουμε τη σύνδεση. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει τη σύνδεση μεταξύ της χρήσης αντικαταθλιπτικού φαρμάκου και της επαναπρόσληψης βάρους.

Τα συμπτώματα κατάθλιψης αξιολογούνταν επείσως κατά τη διάρκεια της παρατήρησης, ενώ για τη χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων γινόταν εκτίμηση κάθε 6 μήνες. Έτσι, είναι πιθανό ότι, ομοίως με την αρχική κοόρτη του DPP, τα συμπτώματα κατάθλιψης των συμμετεχόντων μας ήταν μικρής διάρκειας και μπορεί να έχουν αναλυθεί μέχρι τη στιγμή της αξιολόγησης της παρακολούθησης (25). Η τακτική προσοχή που έλαβαν οι συμμετέχοντες στο DPP στη διάρκεια της μελέτης πιθανόν να συνέβαλε στην ανάλυση των συμπτωμάτων σε κάποιους συμμετέχοντες με ηπιότερα συμπτώματα κατάθλιψης. Επίσης, ενδέχεται τα αντικαταθλιπτικά να είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία των ήπιων συμπτωμάτων κατάθλιψης του πληθυσμού μας που οδηγούν σε υποχώρηση των συμπτωμάτων, ενώ διατηρήθηκε η χρήση αντικαταθλιπτικών. Παρόλο που το DPP και η DPPOS δεν σχεδιάστηκαν για να διαπιστωθεί κάτι τέτοιο, σύμφωνα με μια πρόσφατη ανάλυση (26) διαπιστώνεται ότι οι οριακές διαφορές μεταξύ των αντικαταθλιπτικών και του εικονικού φαρμάκου για τους συμμετέχοντες με ήπια συμπτώματα κατάθλιψης μειώνουν αυτή τη δυνατότητα. Επομένως, δεν μπορεί να υπάρξει διαφοροποίηση στην αυτόματη ανάλυση των συμπτωμάτων κατάθλιψης της κοόρτης, η οποία ενισχύεται από τα αντικαταθλιπτικά και είναι υποβοηθούμενη από την ψυχοκοινωνική στήριξη. Όλες αυτές οι δυνατότητες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μια αποτυχία της διαπίστωσης εάν υπάρχει σύνδεση μεταξύ των συμπτωμάτων κατάθλιψης ως προγνωστικός παράγοντας για την επαναπρόσληψη βάρους.

Η δική μας ανάλυση ήταν επίσης περιορισμένη από τον μικρό αριθμό συμμετεχόντων (7,4%) που δήλωναν ταυτόχρονα συμπτώματα κατάθλιψης και χρήση αντικαταθλιπτικών. Ο χαμηλότερος από τον αναμενόμενο επιπολασμό της κατάθλιψης στο δείγμα μας ενδέχεται να είναι το αποτέλεσμα των κριτηρίων επιλογής της μελέτης DPP (εξαιρέθηκαν τα άτομα που λάμβαναν παραπάνω δοσολογία αντικαταθλιπτικών από την αρχική φυσιολογική) και των



σφαλμάτων συμμετοχής (τα άτομα που πάσχουν από κατάθλιψη είναι λιγότερο πιθανό να προσφερθούν εθελοντικά σε μια μακρόχρονη και εντατική μελέτη). Η συντριπτική πλειονότητα των συμμετεχόντων της κοόρτης είχαν τόσο ήπια συμπτώματα κατάθλιψης που δεν φαίνεται να άγγιζαν το όριο για μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, γεγονός που πιθανόν εξηγεί γιατί πολλοί από τους συμμετέχοντες με συμπτώματα κατάθλιψης δεν ανέφεραν χρήση αντικαταθλιπτικών. Για το λόγο αυτό, δεν ήταν δυνατή η μελέτη των διαφορών μεταξύ των συμμετεχόντων με συμπτώματα κατάθλιψης και χρήση αντικαταθλιπτικών και των συμμετεχόντων που είχαν μόνο συμπτώματα κατάθλιψης ή έκαναν μόνο χρήση αντικαταθλιπτικών. Επιπλέον, η ήπια φύση των συμπτωμάτων κατάθλιψης στην κοόρτη μας ενδέχεται να περιορίζει τη γενίκευση των ευρημάτων μας σε άλλους πληθυσμούς ατόμων που κινδυνεύουν από διαβήτη με πιο σοβαρή κατάθλιψη.

Στη δική μας μελέτη των ατόμων που έχασαν αρχικά βάρος, μετά την προσαρμογή πολλαπλών σχετικών μεταβλητών, η χρήση αντικαταθλιπτικών στην προηγούμενη (6μηνη) επίσκεψη του DPP αποτέλεσε παράγοντα πρόβλεψης για την επαναπρόσληψη βάρους κατά την παρακολούθηση. Αυτό αποδεικνύει ότι τα υπέρβαρα άτομα με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, τα οποία καταφέρνουν να χάσουν βάρος και είναι πρόσφατοι χρήστες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, ενδεχομένως να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για επαναπρόσληψη βάρους σε σχέση με τα άτομα που έχουν διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη αλλά δεν είναι χρήστες αντικαταθλιπτικών. Η διατήρηση της στρατηγικής της αρχικής απώλειας βάρους μακροπρόθεσμα μπορεί να είναι δύσκολη (23). Τα άτομα αυτά που διατρέχουν κίνδυνο ίσως ωφεληθούν από τη διαρκή υποστήριξη μέσω μιας τακτικά δομημένης κατεύθυνσης και ενίσχυσης για να μπορέσουν να διατηρήσουν την επιτυχημένη στρατηγική απώλειας βάρους και να εξειδικευθούν στις νέες ή απροσδόκητες αλλαγές για τη διατήρηση των αλλαγών στη συμπεριφορά. Η έγκαιρη διαπίστωση επαναπρόσληψης βάρους θα μπορούσε να οδηγήσει στην εντατικοποίηση της στρατηγικής απώλειας βάρους ή και στην προσθήκη νέων στρατηγικών για την ελαχιστοποίηση του ανακτημένου βάρους. Οι μελλοντικές μελέτες πιθανόν να σχεδιάσουν και να αποσαφηνίσουν πρακτικές και αποτελεσματικές στρατηγικές για την καθημερινή ζωή που θα βοηθήσουν τα άτομα αυτά που διατρέχουν κίνδυνο να διατηρήσουν την επιτυχή απώλεια βάρους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Strine TW, Mokdad AH, Dube SR, et al. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:127-137
2. Simon GE, Ludman EJ, Linde JA, et al. Association between obesity and depression in middle-aged women. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:32-39
3. Everson SA, Maty SC, Lynch JW, Kaplan GA. Epidemiologic evidence for the relation between socioeconomic status and depression, obesity, and diabetes. *J Psychosom Res* 2002;53:891-895
4. Blazer DG, Moody-Ayers S, Craft-Morgan J, Burchett B. Depression in diabetes and obesity: racial/ethnic/gender issues in older adults. *J Psychosom Res* 2002;53:913-916
5. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008;31:2383-2390
6. Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 2006;49:837-845
7. Rubin RR, Ma Y, Marrero DG, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2008;31:420-426
8. Kivimäki M, Takahashi AG, Lawlor DA, et al. Antidepressant use before and after the diagnosis of type 2 diabetes: a longitudinal modeling study. *Diabetes Care* 2010;33:1471-1476
9. Rubin RR, Ma Y, Peyrot M, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Antidepressant medicine use and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program and diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care* 2010;33:2549-2551
10. Rubin RR, Gaussoin SA, Peyrot M, et al. Knowler WC for the Look AHEAD Research Group. Cardiovascular disease risk factors, depression symptoms and antidepressant medicine use in the Look AHEAD [Action for Health in Diabetes] clinical trial of weight loss in diabetes. *Diabetologia* 2010;55:1581-1589
11. Lin EH, Katon W, Von Korff M, et al. Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes Care* 2004;27:2154-2160
12. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE, Hirsch IB. The relationship of depressive symptoms to symptom reporting, self-care and glucose control in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:246-252
13. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403
14. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350
15. Delahanty LM, Conroy MB, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Psychological predictors of physical activity in the diabetes prevention program. *J Am Diet Assoc* 2006;106:698-705
16. Wing RR, Hamman RF, Bray GA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Achieving weight and activity goals among diabetes prevention program lifestyle participants. *Obes Res* 2004;12:1426-1434
17. The Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program. Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:623-634
18. Rubin RR, Fujimoto WY, Marrero DG, et al.; DPP Research Group. The Diabetes Prevention Program: recruitment methods and results. *Control Clin Trials* 2002;23:157-171
19. Beck AT, Steers RA. Manual of the Beck Depression Inventory. San Antonio, TX, Psychological Corp., 1993
20. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893-897
21. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893-897
22. Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Spencer DC. Major depression symptoms in primary care and psychiatric care settings: a cross-sectional analysis. *Ann Fam Med* 2007;5:126-134
23. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2005-2008. NCHS data brief, no. 76. Hyattsville, MD, National Center for Health Statistics, 2011
24. Turk MW, Yang K, Hravnak M, Sereika SM, Ewing LJ, Burke LE. Randomized clinical trials of weight loss maintenance: a review. *J Cardiovasc Nurs* 2009;24:58-80
25. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677-1686
26. Rubin RR, Knowler WC, Ma Y, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Depression symptoms and antidepressant medicine use in Diabetes Prevention Program participants. *Diabetes Care* 2005;28:830-837
27. Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P, et al. Comparative effectiveness of second generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression. Comparative effectiveness rev. no. 7 [article online], 2007. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality. Available from www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm. Accessed on 27 December 2010
28. Thase ME. Recognition and diagnosis of atypical depression. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl. 8):11-16