



Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση της Συσχέτισης μεταξύ Κατάθλιψης και Αντίστασης στην Ινσουλίνη

Carol Kan¹, Naomi Silva¹, Sherita Hill Goldern^{2,3}, Ulla Rajala⁴, Markku Timonen⁴, Daniel Stahl⁵, Khalida Ismail¹

1 Institute of Psychiatry, King's College London, London, U.K., 2 Department of Medicine, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, 3 Department of Epidemiology, Johns Hopkins University, Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland, 4 Institute of Health Sciences, University of Oulu, Oulu, Finland, 5 Department of Biostatistics, Institute of Psychiatry, King's College London, London, U.K.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Carol Kan, carol.kan@kcl.ac.uk.

DOI: 10.2337/dc12-1442

ΣΚΟΠΟΣ

Η διεξαγωγή συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης μελετών παρατήρησης, δοκιμασιών ελέγχου και μη δημοσιευμένων δεδομένων για τη διερεύνηση του συσχετισμού μεταξύ κατάθλιψης και αντίστασης στην ινσουλίνη (Insulin Resistance - IR), καθώς η κατάθλιψη έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την έναρξη διαβήτη τύπου 2.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πραγματοποιήθηκε ηλεκτρονική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων Medline, EMBASE και PsycINFO για μελέτες που δημοσιεύτηκαν μέχρι το Σεπτέμβριο του 2011. Δύο ανεξάρτητοι αναθεωρητές αξιολόγησαν την επιλεξιμότητα της κάθε αναφοράς βάσει προκαθορισμένων κριτηρίων συμμετοχής (σχεδιασμός μελέτης και μέτρηση κατάθλιψης και αντίστασης στην ινσουλίνη, εξαιρώντας τα παλιά περιστατικά διαβήτη). Τα ατομικά μεγέθη αποτελέσματος ήταν τυποποιημένα και διεξήχθη μετα-ανάλυση για τον υπολογισμό του συνολικού μεγέθους αποτελέσματος χρησιμοποιώντας τυχαία αποτελέσματα. Διεξήχθησαν αναλύσεις και μετα-παλινδρόμηση σε υπο-ομάδες για τη διερεύνηση των οποίων πηγών ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τις 967 περιλήψεις που ανασκοπήθηκαν, 21 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής, από τις οποίες οι 18 είχαν τα κατάλληλα δεδομένα για τη μετα-ανάλυση ($n = 25.847$). Το συνολικό μέγεθος αποτελέσματος (95% CI) ήταν 0,19 (0,11-0,27) με σημαντική ετερογένεια ($I^2 = 82,2\%$) χρησιμοποιώντας το μοντέλο τυχαίων αποτελεσμάτων. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών δεν ερμηνεύτηκε από την ηλικία ή το φύλο, αλλά μπορεί να εξηγηθεί, εν μέρει, από τις μεθόδους αξιολόγησης της κατάθλιψης και της αντίστασης στην ινσουλίνη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρατηρήθηκε ένας μικρός, αλλά σημαντικός συγχρονικός συσχετισμός μεταξύ κατάθλιψης και αντίστασης στην ινσουλίνη, παρά την ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Οι μηχανισμοί παθοφυσιολογίας και η κατεύθυνση αυτού του συσχετισμού χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης χρησιμοποιώντας μια τελολογικά σχεδιασμένη προοπτική μελέτη ή μια μελέτη παρέμβασης σε δείγματα με υψηλό κίνδυνο για διαβήτη.



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κατάθλιψη είναι τουλάχιστον δύο φορές πιο συχνή στα άτομα με διαβήτη συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (1) και σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες στα αποτελέσματα του διαβήτη, συμπεριλαμβανομένων του ελλιπούς γλυκαιμικού ελέγχου (2), των επιπλοκών (3) και των υψηλότερων ποσοστών θνησιμότητας (4,5). Η κατάθλιψη φαίνεται να είναι παρούσα ακόμα και στο στάδιο του προδιαβήτη στο συνεχές του διαβήτη τύπου 2 (type 2 diabetes mellitus- T2DM) με το σύνολο των δεδομένων να υποδεικνύει ότι η κατάθλιψη στο μη διαβητικό πληθυσμό σχετίζεται ανεξάρτητα με έναν κατά 37-60% αυξημένο προοπτικό κίνδυνο ανάπτυξης T2DM (6).

Η αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) είναι ένα στάδιο του προδιαβήτη. Έχουν λάβει χώρα διάφορες μελέτες που εξετάζουν το συσχετισμό μεταξύ κατάθλιψης και αντίστασης στην ινσουλίνη. Αυτές οι μελέτες έχουν φέρει αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι να διεξαχθεί μια συστηματική σύνθεση και μετα-ανάλυση των στοιχείων που αποδεικνύουν το συσχετισμό μεταξύ κατάθλιψης και αντίστασης στην ινσουλίνη. Ένας θετικός συσχετισμός θα αύξανε την πιθανότητα ενός βιολογικού συνδέσμου μεταξύ κατάθλιψης και διαβήτη και θα πρότεινε έναν εν δυνάμει τροποποιήσιμο στόχο για την πρόληψη του διαβήτη τύπου 2.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση διεξήχθη σύμφωνα με τις οδηγίες για Συστηματικές Ανασκοπήσεις και Μετα-Αναλύσεις PRISMA (7).

Πηγές δεδομένων και επιλογή μελετών

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις ακόλουθες ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων – MEDLINE (1948 έως Σεπτέμβριος 2011), EMBASE (1947 έως Σεπτέμβριος 2011) και PsycINFO (1806 έως Σεπτέμβριος 2011) – για την αναγνώριση σχετικών μελετών. Τα στοιχεία αναζήτησης βασίστηκαν στην καθιερωμένη ορολογία χρησιμοποιώντας ορισμούς από τη βάση Cochrane όπου ήταν δυνατό και ήταν οι εξής: “διαβήτης”, “κατάθλιψη”, “αντίσταση στην ινσουλίνη” και “ευαισθησία στην ινσουλίνη”. Ανασκοπήθηκαν οι τίτλοι και/ή οι περιλήψεις για τον αποκλεισμό των εμφανών άσχετων μελετών. Λήφθηκαν κατόπιν τα πλήρη κείμενα των εναπομεινάντων μελετών και διαβάστηκαν πλήρως από δύο ανεξάρτητους μελετητές (C.K. και N.S.) για να καθοριστεί αν οι έρευνες πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής. Οι διαφωνίες επιλύθηκαν από τρίτο μελετητή (K.I.), ο οποίος ανεξάρτητα εξέτασε τις μελέτες. Ελέγχθηκαν επίσης οι λίστες της βιβλιογραφίας των μελετών που εξέταζαν το εν λόγω ζήτημα για επιπλέον δημοσιεύσεις, ενώ έγινε επικοινωνία με τους αντίστοιχους συγγραφείς για επιπλέον πληροφορίες αναφορικά με τις δημοσιευμένες και μη μελέτες.

Κριτήρια συμμετοχής στην ανασκόπηση

Οι περιλήψεις θεωρήθηκαν επιλέξιμες για την πλήρη εξαγωγή δεδομένων, αν η μελέτη πληρούσε όλα τα ακόλουθα κριτήρια: α) αναφερόταν συσχετισμός μεταξύ κατάθλιψης και αντίστασης στην ινσουλίνη (συμπεριλαμβανομένου του αντίστροφου, της χαμηλής ευαισθησίας στην ινσουλίνη), β) το δείγμα αποτελούνταν ενήλικους (≥ 18 ετών) και γ) ο σχεδιασμός αφορούσε συγχρονική, παρατήρησης ή τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη. Τέλος, δεν συμπεριλήφθηκαν οι μελέτες που απέκλειαν ασθενείς με κατάθλιψη στην αναφορά ή αποτελούσαν μόνο από ασθενείς με διαβήτη (ή όπου δεν ήταν δυνατό να διακριθούν οι διαβητικοί από τους μη διαβητικούς συμμετέχοντες).

Εξαγωγή δεδομένων

Χρησιμοποιώντας ένα τυποποιημένο δελτίο εξαγωγής δεδομένων, από τις μελέτες εξήχθησαν και καταγράφηκαν οι ακόλουθες πληροφορίες (εφόσον ήταν διαθέσιμες): συγγραφείς, έτος δημοσίευσης, χώρα προέλευσης, σχεδιασμός μελέτης, συνολικό μέγεθος δείγματος μη διαβητικών συμμετεχόντων, ηλικία, φύλο, μέθοδο αξιολόγησης αντίστασης στην ινσουλίνη, μέθοδο αξιολόγησης κατάθλιψης και είδος συγχυτικών παραγόντων. Πραγματοποιήθηκε επικοινωνία με τους συγγραφείς ώστε να επιβεβαιωθεί αν τα παλιά περιστατικά διαβήτη αποκλείονταν στην αναφορά. Έγινε, επίσης, προσπάθεια να βρεθούν τα ελλιπή ή χαμένα δεδομένα στις δημοσιευμένες έρευνες μέσω e-mail σε τουλάχιστον δύο περιπτώσεις. Εάν παρουσιάζονταν πολλαπλές εκτιμήσεις κινδύνου σε ένα έγγραφο, επιλεγόταν η μη προσαρμοσμένη εκτίμηση για τη βασική μετα-ανάλυση, καθώς ορισμένες μελέτες είχαν προσαρμογή για κύριους συγχυτικούς παράγοντες, όπως οικογενειακό ιστορικό και παχυσαρκία, ενώ άλλες όχι, καθιστώντας αμφιλεγόμενη την άμεση σύγκριση εκτιμήσεων. Η αναφορά μη προσαρμοσμένων εκτιμήσεων επίσης μειώνει τα σφάλματα επιλεκτικής αναφοράς προσαρμοσμένων εκτιμήσεων σε κύριες μελέτες και τη δυνατότητα υπερ-προσαρμογής με πολλαπλούς συγχυτικούς παράγοντες, το οποίο μπορεί να αποτελεί αιτιολογική συνάφεια για τα αποτελέσματα της κατάθλιψης στην αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως η παχυσαρκία (8). Οι μελέτες που ήταν γραμμένες σε γλώσσα άλλη της αγγλικής μεταφράστηκαν από επαγγελματίες της ψυχικής υγείας που μιλούσαν άπταιστα τη γλώσσα αυτή.

Αξιολόγηση ποιότητας

Δεν υφίσταται ομόφωνη συναίνεση για το ποια είναι η καλύτερη τυποποιημένη μέθοδος αξιολόγησης της ποιότητας των μελετών παρακολούθησης και χρησιμοποιήθηκαν οι οδηγίες PRISMA για τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (7) και MOOSE για μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης στην επιδημιολογία (9) για να εξεταστεί η ποιότητα των μελετών. Αυτό περιλαμβάνει την επάρκεια του σχεδιασμού της μελέτης (προοπτική



συγχρονική, παρατήρησης και τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με επαρκή ομάδα ελέγχου), τη στρατολόγηση του δείγματος, την επικύρωση της κατάθλιψης και της αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως επίσης τον έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ). Η ποιότητα των μελετών δεν συνοψίστηκε με κάποια βαθμολογία, καθώς η προσέγγιση αυτή έχει κριθεί ότι δίνει ίδια αξία σε διαφορετικές πλευρές της μεθοδολογίας (10), αλλά έγινε επίσημη αξιολόγηση του κινδύνου σφαλμάτων και της ισχύος των αποδεικτικών στοιχείων σύμφωνα με τις οδηγίες της Υπηρεσίας Ερευνών και Ποιότητας στην Υγεία (AHRQ) (11). Μια μελέτη θεωρούνταν υψηλής ποιότητας όταν ο σχεδιασμός της ήταν προοπτικός, χρησιμοποιούνταν η μέθοδος της διαδοχικής ή τυχαίας δειγματοληψίας, η επιβεβαίωση της κατάθλιψης γινόταν μέσω δομημένης διαγνωστικής συνέντευξης βάσει ICD (12) ή DSM (13) και λαμβάνονταν υπόψη οι συγχυτικοί παράγοντες διαβήτη και κατάθλιψης (ηλικία, φύλο, εθνικότητα, ΔΜΣ/περιφέρεια μέσης, κοινωνικοοικονομική κατάσταση, σωματική δραστηριότητα).

Σύνθεση και ανάλυση δεδομένων

Οι μετα-αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το λογισμικό Stata 10.1 και 11.1 (14,15) με οδηγίες χρήση για μετα-αναλύσεις: metan, metainf, metabias, metarim και metareg (16). Χρησιμοποιήθηκε η προσέγγιση Cohen d για τον υπολογισμό του κύριου μεγέθους αποτελέσματος, καθώς επιτρέπει στα δεδομένα από διαφορετικές πλατφόρμες να συνδυάζονται χωρίς τη χρήση κανονικοποίησης και μπορούν να μετατραπούν από διαφορετικά μεγέθη αποτελέσματος. Υπολογίστηκε από την πλειονότητα των συνόλων δεδομένων με τη μέση διαφορά στην αντίσταση στην ινσουλίνη μεταξύ των ομάδων με και χωρίς κατάθλιψη προς το συνολικό SD. Το SE της τυποποιημένης εκτίμησης αποτελέσματος κάθε μελέτης υπολογίστηκε από το εκτιμώμενο αποτέλεσμα και το μέγεθος της ομάδας της μελέτης σύμφωνα με τον τύπο των Cooper and Hedges (17). Αν αντ' αυτού αναφερόταν ο συντελεστή συσχέτισης Pearson (r), μετατρέπονταν σε Cohen d με τον τύπο μετατροπής του Cohen (1988): $d = 0.4r / \sqrt{1-r^2}$. Η διακύμανση υπολογίστηκε με τον τύπο $Vd = 4Vr / (1-r^2)^3$ όπου Vr είναι η διακύμανση του r. Η ίδια μετατροπή εφαρμόστηκε στους συντελεστές συσχέτισης Spearman (rs) εφόσον το r είναι ίσο με το rs χρησιμοποιώντας δεδομένα βαθμού ή είναι ελαφρώς μικρότερα αν τα δεδομένα κατανέμονται διωνυμικά (18). Σε μια μελέτη (19), χρησιμοποιήθηκε η στατιστική z της δοκιμασίας U κατά Mann-Whitney για τη μετατροπή z σε r χρησιμοποιώντας την μετατροπή Fischer $r = z / \sqrt{0.5 + z^2}$ (20) και ύστερα μετατρέποντας το r σε Cohen d χρησιμοποιώντας τον πιο πάνω τύπο. Τα αποτελέσματα που αναφέρονταν σε λόγους πιθανοτήτων μετατράπηκαν σε Cohen d χρησιμοποιώντας τη μέθοδο που

συστήνουν οι Borenstein et al. (21), $d = 1n(OR) \times 0.3/n$. Η σχετική διακύμανση του d μπορεί τότε να είναι $V(d) = V1n(OR) \times 0.3/n^2$ και $SEOV(d)$.

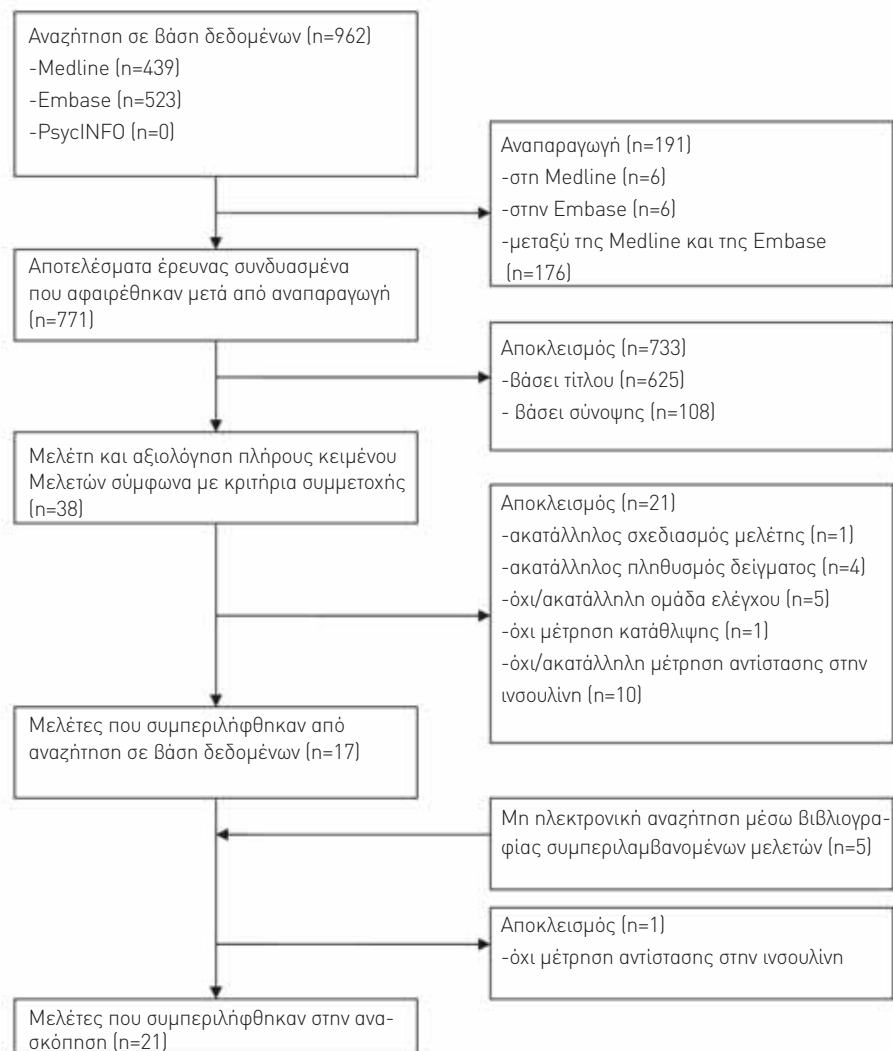
Τα μεγέθη αποτελέσματος και τα SE των μελετών συγκεντρώθηκαν χρησιμοποιώντας μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων. Επιλέχθηκαν τα μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων μετα-ανάλυσης καθώς αναμένεται ετερογένεια δεδομένων των διαφορών στους πληθυσμούς των μελετών και στις διαδικασίες. Η υπόθεση της ομοιογένειας των πραγματικών μεγεθών των αποτελεσμάτων αξιολογήθηκε με δοκιμασία Cochran Q (22) και ο βαθμός ασυνέπειας στις μελέτες υπολογίστηκε με το δείκτη I² (23). Το I² περιγράφει το ποσοστό της συνολικής διακύμανσης στις μελέτες που οφείλεται στην ετερογένεια και όχι στο σφάλμα δείγματος και ποικίλει από 0% (καμία ασυνέπεια) έως 100% (υψηλή ασυνέπεια) με τις τιμές του 25, 50 και 75% να υποδεικνύουν τη χαμηλή, τη μέτρια και την υψηλή ετερογένεια (23). Διεξήχθη ύστερα a priori ανάλυση μετα-παλινδρόμησης για να αξιολογηθεί αν τα συμπεράσματα ήταν ευαίσθητα στο περιορισμό μελετών σε υπο-ομάδες που μπορεί να τροποποιούσαν το μέγεθος αποτελέσματος: α) μέση ηλικία, β) φύλο, γ) μέθοδος αξιολόγησης κατάθλιψης, δ) μέθοδος αξιολόγησης αντίστασης στην ινσουλίνη. Χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα τυχαίου αποτελέσματος για να επιτραπεί η υπολειπόμενη ετερογένεια μεταξύ των ποσοστών τριβής, το οποίο δεν μοντελοποιήθηκε από τις επεξηγηματικές μεταβλητές (24). Διεξήχθη επίσης μια δευτερογενής ανάλυση των προσαρμοσμένων και αντίστοιχα μη προσαρμοσμένων δεδομένων όταν ήταν δυνατόν χρησιμοποιώντας τα μοντέλα τυχαίου αποτελέσματος.

Έλαβαν χώρα αναλύσεις ευαισθησίας για να υπολογιστεί η σχετική επίδραση της κάθε μελέτης στο συνολικό μέγεθος αποτελέσματος χρησιμοποιώντας τη λειτουργία metainf του λογισμικού STATA (16). Η παρουσία σφαλμάτων δημοσίευσης για την υπόθεση ενός συσχετισμού μεταξύ κατάθλιψης και αντίστασης στην ινσουλίνη αξιολογήθηκε ανεπίσημα από οπτική εξέταση των διαγραμμάτων κοάνης (25) και επιβεβαιώθηκε με την προσαρμοσμένη συσχέτιση βαθμού Begg (26), όπως εφαρμόστηκε στο metabias. Η μη παραμετρική μέθοδος «trim and fill» χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση του αριθμού των υποθετικών μελετών που έλλειπαν λόγω πιθανών σφαλμάτων δημοσίευσης και εφαρμόστηκε στο metrim του προγράμματος STATA (16). Πρόκειται για ανάλυση ευαισθησίας εφόσον βασίζεται σε ισχυρή συμμετρική υπόθεση μπορεί να επηρεαστεί από την παρουσία ισχυρής ετερογένειας μεταξύ των ομάδων (27).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Επιλογή μελετών

Το διάγραμμα ροής παρουσιάζεται στο Σχήμα 1. Η αναζήτηση στη βιβλιογραφία απέδωσε 962 μελέτες. Μετά από ανασκόπηση του τίτλου και της περίληψής τους, 38 εξ αυτών πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και λήφθη-



Σχήμα 1 Διάγραμμα ροής συστηματικής ανασκόπησης.

καν για ανασκόπηση του πλήρους κειμένου. Από αυτές, οι 21 μελέτες αποκλείστηκαν από τη συστηματική έρευνα, καθώς πλέον δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής. Η έρευνα για επιπλέον μελέτες στη βιβλιογραφία των άρθρων που περιλήφθηκαν έφερε ακόμα πέντε μελέτες, από τις οποίες οι τέσσερις πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής. Συνολικά 21 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και τα δεδομένα που λήφθηκαν συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Τρεις μελέτες αποκλείστηκαν από τη μετα-ανάλυση. Η μία μελέτη δημοσιεύτηκε ως σύνοψη (28) και δεν περιλάμβανε πληροφορίες για τη μέθοδο δειγματοληψίας, τα κλινικά χαρακτηριστικά αναφοράς του πληθυσμού δείγματος και το μέτρο της κατάθλιψης. Τα δεδομένα από δύο μεγάλες μελέτες κοόρτης παρουσιάζονταν σε τεταρτημώρια (29,30) και τα πρωτογενή δεδομένα δεν ήταν διαθέσιμα για να δημιουργήσουν ένα τυποποιημέ-

νο μέγεθος δείγματος. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα 18 μελέτες να συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση.

Μετά από περαιτέρω εξέταση, μία μελέτη διαπιστώθηκε ότι αποτελούνταν από δύο ξεχωριστές μελέτες που χρησιμοποιούσαν δύο διαφορετικούς πληθυσμούς (31), οι οποίες, ως εκ τούτου, χωρίστηκαν σε διαφορετικά σύνολα δεδομένων. Το δείγμα για έξι μελέτες χωρίστηκε σε κανονική/διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (32,33) και άνδρες/γυναίκες (19,34-36), αποφέροντας επιπλέον έξι σύνολα δεδομένων. Ο ολικός αριθμός των συνόλων δεδομένων στις μετα-αναλύσεις έφτασε τα 25.

Ποιοτική σύνοψη

Από τα 25 σύνολα δεδομένων που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση, το ένα προερχόταν από μια προοπτική διαχρονική μελέτη κοόρτης (37), τα έξι ήταν από μελέτες ασθενών-μαρτύρων (31,38-41) και τα 18 ήταν συγ-



χρονικές μελέτες (19,32-36,42-47). Τέσσερα σύνολα δεδομένων βασίστηκαν σε κλινικές διαγνώσεις χρησιμοποιώντας DSM-IV, έξι χρησιμοποίησαν ημιδομημένες διαγνωστικές συνεντεύξεις και 15 χρησιμοποίησαν κλίμακες αυτοαναφοράς για την κατάθλιψη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη αναφερόταν σε 18 σύνολα δεδομένων ενώ σε 7 σύνολα δεδομένων μετρήθηκε η ευαισθησία στην ινσουλίνη. Τα περιγραφικά δεδομένα από τα σύνολα δεδομένων συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Μετα-ανάλυση

Συνολικά 25 σύνολα δεδομένων ($n = 25.847$) παρείχαν μη προσαρμοσμένα δεδομένα για το συσχετισμό μεταξύ κατάθλιψης και αντίστασης στην ινσουλίνη σε ενήλικες χωρίς διαβήτη. Μια μετα-ανάλυση τυχαίων αποτελεσμάτων αποκάλυψε μια μικρή εκτίμηση των μέσων τυποποιημένων μεγεθών αποτελέσματος ($d = 0,19$ [95% CI: 0,11-0,27]) (Σχήμα 2), με τα μεγέθη να ποικίλουν από $d = -0,56$ έως $d = 1,37$. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν στατιστικά σημαντική ($Q(24) = 134,83$, $P < 0,0001$) και μεγάλη ($I^2 = 82,2\%$).

Ανάλυση υπο-ομάδων και μετα-παλινδρόμηση. Διεξήχθη μια σειρά από αναλύσεις και μετα-παλινδρόμηση υπο-ομάδων τυχαίου αποτελέσματος για να εξεταστεί αν ο συσχετισμός μεταξύ κατάθλιψης και αντίστασης στην ινσουλίνη ποίκιλε στις δημογραφικές ομάδες και στις μεθόδους εκτίμησής τους. Η ηλικία ($\beta = -0,002$ ανά έτος, $t = -0,50$, $P = 0,62$) ή το φύλο ($\beta = 0,0006$, $t = 0,33$, $P = 0,74$) δεν άλλαξαν σημαντικά τον παρατηρούμενο συσχετισμό μεταξύ κατάθλιψης και αντίστασης στην ινσουλίνη. Με το μοντέλο τυχαίων αποτελεσμάτων παρατηρήθηκε ένα ακόμα μεγαλύτερο μέγεθος αποτελέσματος για τις διαγνωστικές συνεντεύξεις απ' ό,τι για τα μέτρα αυτο-αναφοράς (0,46 [0,22-0,71] έναντι 0,13 [0,05-0,21]) και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική στη μετα-παλινδρόμηση ($z = 2,22$, $P < 0,0001$). Διαπιστώθηκε μεγαλύτερο μέγεθος αποτελέσματος με την ευαισθησία της ινσουλίνης ως μέτρο αντίστασης στην ινσουλίνη σε σύγκριση με μελέτες που χρησιμοποιούσαν μοντέλο ομοιόστασης για την αξιολόγησή της (HOMA-IR) ή HOMA2-IR τεστ (0,32 [0,12-0,53] έναντι 0,17 [0,08-0,26]) και η διαφορά ήταν σημαντική ($z = 4,70$, $P < 0,001$). Ο παρατηρούμενος συσχετισμός μεταξύ κατάθλιψης και αντίστασης στην ινσουλίνη παρέμεινε στατιστικά σημαντικός σε όλες τις αναλύσεις υπο-ομάδων.

Δευτερογενής ανάλυση. Από τα 17 σύνολα δεδομένων με τους συγχυτικούς παράγοντες να εμπεριέχονται, αποκλείστηκαν τρεις μελέτες από τη δευτερογενή ανάλυση. Η κατάθλιψη και η αντίσταση στην ινσουλίνη δεν ήταν το κύριο αποτέλεσμα σε μια από τις μελέτες (40) και, ως εκ τούτου, ο συσχετισμός δεν προσαρμόστηκε για το συγχυτικό παράγοντα που μετρούνταν, ενώ δύο άλλες μελέτες παρουσίασαν τα δεδομένα τους σε τεταρτημόρια

(45,46) και τα πρωτογενή δεδομένα δεν ήταν διαθέσιμα για να δημιουργήσουν ένα τυποποιημένο μέγεθος αποτελέσματος. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να συμπεριληφθούν 14 σύνολα δεδομένων στη δευτερογενή μετα-ανάλυση τυχαίων αποτελεσμάτων. Η εκτίμηση των μέσων τυποποιημένων μεγεθών αποτελέσματος ήταν 0,11 [0,04-0,17] για τα μη προσαρμοσμένα σύνολα δεδομένων ($n = 22.545$) και 0,02 [-0,02 έως 0,07] για τα προσαρμοσμένα σύνολα δεδομένων ($n = 21.826$) (Σχήμα 3).

Ανάλυση ευαισθησίας και συστηματικά σφάλματα δημοσίευσης. Η ισχύς της εκτίμησης εξετάστηκε από την επακόλουθη αφαίρεση κάθε μελέτης και αναλύοντας ξανά τα υπολειπόμενα σύνολα δεδομένων. Τα εκτιμώμενα μεγέθη αποτελέσματος ποίκιλαν από $d = 0,14$ έως $d = 0,21$, με όλα τα μεγέθη αποτελέσματος να είναι σημαντικά διαφορετικά από το 0, υποδεικνύοντας ότι το σημαντικό μέγεθος αποτελέσματος δεν καθορίζεται από μια μόνο μελέτη. Η ανάλυση ευαισθησίας για τη δευτερογενή ανάλυση επίσης αποκάλυψε ότι καμία μελέτη δεν είχε επαρκή επίδραση στο μέγεθος αποτελέσματος για τα προσαρμοσμένα και μη προσαρμοσμένα σύνολα δεδομένων.

Υπήρχαν στοιχεία που έδειχναν την ύπαρξη συστηματικών σφαλμάτων δημοσίευσης σχετικά με μελέτες για την κατάθλιψη και την αντίσταση στην ινσουλίνη από οπτική εξέταση των διαγραμμάτων χόανης και του συντελεστή Begg ($z = 2,22$, $P = 0,027$). Η μέθοδος ευαισθησίας trim and fill παράγαγε εκτιμήσεις από εννέα υποθετικά αρνητικές μη δημοσιευμένες μελέτες. Τα «συστηματικά σφάλματα δημοσίευσης» διόρθωσαν το μέγεθος αποτελέσματος που μειώθηκε στο 0,07 [-0,02 σε 0,16] και αυτό δεν ήταν σημαντικό ($P = 0,117$).

Κίνδυνος σφαλμάτων και ισχύς τεκμηρίων

Δεδομένου ότι οι περισσότερες μελέτες ήταν συγχρονικές και όλες ήταν μελέτες παρατήρησης, ο γενικός κίνδυνος σφαλμάτων ήταν μέτριος έως υψηλός και η ποιότητα της μελέτης καλή. Το γενικό μέγεθος της συσχέτισης ήταν μικρότερο και υπήρχε ουσιαστική ετερογένεια μεταξύ των μελετών, αλλά η εκτίμηση ήταν ακριβής, όπως δείχνουν τα στενά CI και το μέγεθος συσχετισμού για τα διαγνωστικά κριτήρια για την κατάθλιψη ήταν μεγαλύτερο απ' ό,τι τα μέτρα αυτο-αναφοράς κατάθλιψης. Αυτό υποδεικνύει ότι η ισχύς των δεδομένων είναι χαμηλή έως μέτρια.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Βασικά ευρήματα

Η παρούσα μελέτη αντιπροσωπεύει μια από τις πρώτες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις των στοιχείων που αφορούν τη συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και αντίστασης στην ινσουλίνη, χρησιμοποιώντας δεδομένα από μελέτες παρακολούθησης, ελεγχόμενες μελέτες και μη δημοσιευμένα δεδομένα. Παρατηρήθηκε μια μικρή, αλλά σημαντική συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και αντίστασης στην ινσουλίνη που μειώθηκε



Πίνακας Συνοπτικός πίνακας βασικών μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση

Πρώτος συγγραφέας, έτος, χώρα	Περιβάλλον, πληθυσμός μελέτης	Σχεδιασμός μελέτης, επιλογή δείγματος	Μέγεθος δείγματος*	Ηλικία, μέση τιμή (SD) [§] ή εύρος	Άνδρες/ γυναίκες
Adriaanse, 2006, Ολλανδία	Κοινότητα, IGT	Συγχρονική, τυχαία	164	55-75	84/75
	Κοινότητα, NGT	Συγχρονική, τυχαία	260	55-75	129/129
Chiba, 2000, Ιαπωνία	Νοσοκομείο, υποκείμενα με κατάθλιψη και υγιείς μάρτυρες	Ασθενείς-μάρτυρες, διαδοχική	208	46,8 [12,8]	130/78
	Εξωτερικοί ασθενείς, NGT	Ασθενείς-μάρτυρες, διαδοχική	220	48,7 [8,6]	138/82
Everson-Rose, 2004, ΗΠΑ	Κοινότητα, μεσήλικες γυναίκες	Προοπτική διαχρονική κοόρτη, τυχαίοποιημένη συμπληρωματικά με την τεχνική χιονοστιβάδας	2.662	46,4 [2,7]	0/2.662
Gilbey*, 2011, Η.Β.	Κλινική παχύσαρκων, παχύσαρκοι	Συγχρονική, διαδοχικά	53*	NA	NA
Golden, 2007, ΗΠΑ	Κοινότητα, κάτοικοι περιοχής	Συγχρονική, τυχαία και διαδοχικά, συμπληρωματικά με την τεχνική χιονοστιβάδας	5.790	61,7 [10,3]	2.684/3.106
Holt [§] , 2009, Η.Β.	Κοινότητα, άνδρες	Κοόρτη γέννησης, διαδοχική	986	65,7 [2,9]	986/0
	Κοινότητα, γυναίκες	Κοόρτη γέννησης, διαδοχική	625	66,6 [2,7]	0/625
Hung, 2007, Ταϊβάν	Νοσηλεύοι ασθενείς και προσωπικό	Μάρτυρες-ασθενείς, διαδοχική	35	23,3 [0,12]	35/0
Kahl, 2005, Γερμανία	Ασθενείς και συμμετέχοντες από Πανεπιστήμιο	Μάρτυρες-ασθενείς, διαδοχική	38	28,8 [5,4]	0/38
Kauffman, 2005, ΗΠΑ	Εξωτερικοί ασθενείς, γυναίκες στη γυναικολογική κλινική	Μάρτυρες-ασθενείς, διαδοχική	21	18-45	0/21
Krishnamurthy, 2008, ΗΠΑ	Κοινότητα, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	Συγχρονική, διαδοχική	80	35,6 [7,0]	0/80
Lawlor*, 2003, Η.Β.	Κοινότητα, γυναίκες	Συγχρονική, διαδοχική	4.286*	60-79	0/4.286
Lawlor*, 2005, Η.Β.	Κοινότητα, άνδρες	Προοπτική κοόρτη, διαδοχική	2.512*	45-59	2.512/0
Okamura, 2000, Ιαπωνία	Ασθενείς και προσωπικό	Μάρτυρες-ασθενείς, διαδοχική	33	44,8 [13,2]	20/13
Pan, 2008, Κίνα	Κοινότητα, κάτοικοι περιοχής	Συγχρονική, διαδοχική	2.838	58,4 [6,0]	1.236/1.602
Pearson, 2010, Αυστραλία	Κοινότητα, άνδρες	Συγχρονική, διαδοχική	833	31,1 [2,5]	833/0
	Κοινότητα, γυναίκες	Συγχρονική, διαδοχική	899	30,9 [2,7]	0/899
Roos, 2007, Σουηδία	Κοινότητα, γυναίκες με παράγοντες κινδύνου διαβήτη τύπου 2	Συγχρονική, διαδοχική	1.047	56,0 [5,1]	0/1.047
Schlottz [§] , 2007, Η.Β.	Κοινότητα, κάτοικοι περιοχής	Συγχρονική, διαδοχική	1.196	64,4 [2,6]	618/578
Shen, 2011, ΗΠΑ	Κοινότητα, άνδρες	Στραματοποιημένη, Συγχρονική, διαδοχική	279	29,6 [0,0]	279/0
	Κοινότητα, γυναίκες	Στραματοποιημένη, Συγχρονική, διαδοχική	358	29,7 [0,0]	0/358
Timonen, 2005, Φινλανδία	Κοινότητα, NGT	Συγχρονική, διαδοχική	336	61,8 [0,7]	130/206
	Κοινότητα, IGT	Συγχρονική, διαδοχική	92	61,7 [0,7]	35/57
Timonen, 2006, Φινλανδία	Κοινότητα, άνδρες	Συγχρονική, διαδοχική	2.748	31,3 [0,4]	2.748/0
	Κοινότητα, γυναίκες	Συγχρονική, διαδοχική	3.013 [§]	31,3 [0,4]	0/3.013
Timonen, 2007, Φινλανδία	Στρατιωτικοί, άνδρες	Συγχρονική, διαδοχική	1.086	19,2 [1]	1.086/0

BDI: Ερωτηματολόγιο Κατάθλιψης Beck, CES-D: Κέντρο για την Κλίμακα Κατάθλιψης Επιδημιολογικών Μελετών, CHD: Στεφανιαία Νόσος, CI: Κλινική Συνέντευξη, CID: Συνθετη Διεθνής Διαγνωστική Συνέντευξη, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, DI: Διαγνωστική Συνέντευξη, EQ5D: EuroQuality 5 Διαστάσεων της Ζωής, GHQ: Ερωτηματολόγιο Γενικής Υγείας, HAD-D: Κλινική Άγχους και Κλίμακα-Υποκλίμακα Κατάθλιψης για την κατάθλιψη, HAM-D: Κλίμακα Εκτίμησης του Hamilton για την Κατάθλιψη, HRQL-MH: Ποιότητα Ζωής που σχετίζεται με την Υγεία-Ψυχικής Υγείας, HSCL-25: Λίστα Ελέγχου Συμπτωμάτων Hopkins-25, IGT: διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, NA: Μη διαβητικό, NGT: φυσιολογική ανοχή γλυκόζης, PCOS, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, R-BDI: Αναθεωρημένη Κλίμακα Κατάθλιψης του Beck, SCID: Δομημένη Κλινική Συνέντευξη για το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο των Ψυχικών Διαταραχών, SES: κοινωνικοοικονομική κατάσταση, SR: αυτο-αναφορά, SRSD: Αυτο-αξιολόγηση συμπτωμάτων κατάθλιψης, SBP: συστολική αρτηριακή πίεση, WHR: αναλογία μέσης-ισχίων, ZSDS: Κλίμακα Αυτο-αξιολόγησης



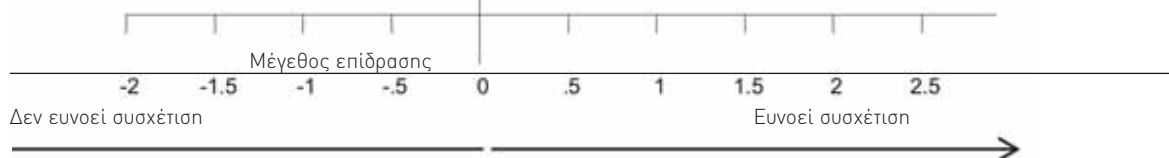
Στοιχεία σφαλμάτων επιλογής	Μέτρηση IR	Αξιολόγηση κατάθλιψης (μέτρηση)	Προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες
Μη συμμετοχή στην παρακολούθηση ανεξήγητη	HOMA-IR	SR (CES-D)	Καμία
Μη συμμετοχή στην παρακολούθηση ανεξήγητη	HOMA-IR	SR (CES-D)	Καμία
Μη αντιπροσωπευτική ομάδα ελέγχου	HOMA-IR	CI	Καμία
Μη συμμετοχή στην παρακολούθηση ανεξήγητη	HOMA-IR	SR (ZSDS)	Καμία
Μη συμμετοχή στην παρακολούθηση ανεξήγητη	HOMA-IR	SR (CES-D)	Ηλικία, εθνικότητα, περιφέρεια μέσης, εκπαίδευση, σωματική δραστηριότητα, αντικαταθλιπτικά, φάρμακα για νευρικές διαταραχές, τόπος
Κανένα στοιχείο για μέθοδο δείγματος ή κλινικά χαρακτηριστικά αναφοράς	HOMA-IR	CI	Καμία
Μη συμμετοχή στην παρακολούθηση ανεξήγητη, μικρός αριθμός υποκειμένων με κατάθλιψη [17/1.578 ¹]	HOMA-IR	SR (CES-D, χρήση αντικαταθλιπτικών)	Ηλικία, φύλο, εθνικότητα, ΔΜΣ, SES, τρόπος ζωής, μεταβολισμός, φλεγμονή, τόπος
Μη συμμετοχή στην παρακολούθηση ανεξήγητη, μικρός αριθμός υποκειμένων με κατάθλιψη [20/1.417 ²]	HOMA-IR	SR (HAD-D)	Ηλικία, ΔΜΣ, SES, κάπνισμα, αλκοόλ
Μη αντιπροσωπευτική ομάδα ελέγχου	Ελάχιστο μοντέλο	CI	Καμία
Μη αντιπροσωπευτική ομάδα ελέγχου	HOMA-IR	DI (SCID I/II)	Ηλικία
	HOMA-IR	CI	Καμία
	HOMA-IR	DI (SCID)	Καμία
Δεν παρέχεται αιτιολόγηση για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων σε τερταρτημώρια	HOMA-IR	SR (EQ5D, παλαιότερη κατάθλιψη, χρήση αντικαταθλιπτικών)	Ηλικία, ΔΜΣ, WHR, SES, σωματική δραστηριότητα, κάπνισμα, αλκοόλ
Δεν παρέχεται αιτιολόγηση για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων σε τερταρτημώρια	HOMA-IR	SR (GHQ)	Ηλικία, SES, σωματική δραστηριότητα, κάπνισμα, αλκοόλ, χρόνος δείγματος
Μη αντιπροσωπευτική ομάδα ελέγχου	Ελάχιστο μοντέλο	CI	Καμία
	HOMA2-IR	SR (CES-D)	Ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, συννοσηρότητες, εκπαίδευση, σωματική δραστηριότητα, κάπνισμα, αλκοόλ, γεωγραφική τοποθεσία, τόπος κατοικίας
Υψηλή μη συμμετοχή κατά την παρακολούθηση [25% της αρχικής κοόρτης δείγματος], μικρός αριθμός των υποκειμένων με κατάθλιψη [45/833]	HOMA-IR	DI (CIDI)	Ηλικία, εκπαίδευση, σωματική δραστηριότητα, κάπνισμα, αλκοόλ, αντικαταθλιπτικά, κατανάλωση ψαριών, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
Υψηλή μη συμμετοχή κατά την παρακολούθηση [25% της αρχικής κοόρτης δείγματος]	HOMA-IR	DI (CIDI)	Ηλικία, εκπαίδευση, σωματική δραστηριότητα, κάπνισμα, αλκοόλ, αντικαταθλιπτικά, αντισυλληπτικά από το στόμα, κατανάλωση ψαριών, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
Δεν παρέχεται η αιτιολόγηση για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων σε τερταρτημώρια	HOMA-IR	DI (CIDI)	Ηλικία, ΔΜΣ, WHR, κάπνισμα, αλκοόλ, σωματική δραστηριότητα, χρονική καθυστέρηση
Στοιχεία σφαλμάτων επιλογής	HOMA-IR	SR (HRQoL-MH)	Ηλικία, ΔΜΣ, CHD, κατάθλιψη, SES, κάπνισμα, αλκοόλ
Δεν περιγράφεται η επιλογή των υποδειγμάτων, μικρός αριθμός υποκειμένων με κατάθλιψη [16/279]	HOMA-IR	DI (CIDI)	Ηλικία, εθνικότητα, περιφέρεια μέσης, κάπνισμα, sBP, τριγλυκερίδια
Δεν περιγράφεται η επιλογή των υποδειγμάτων, μικρός αριθμός υποκειμένων με κατάθλιψη [18/358]	HOMA-IR	DI (CIDI)	Ηλικία, εθνικότητα, περιφέρεια μέσης, κάπνισμα, sBP, τριγλυκερίδια
Μη συμμετοχή στην παρακολούθηση ανεξήγητη	QUICKI	SR (BDI)	Ηλικία, ΔΜΣ, εκπαίδευση, σωματική αδράνεια, κάπνισμα, αλκοόλ
Μη συμμετοχή στην παρακολούθηση ανεξήγητη	QUICKI	SR (BDI)	Ηλικία, ΔΜΣ, εκπαίδευση, σωματική αδράνεια, κάπνισμα, αλκοόλ
	QUICKI	SR (HSC-25)	ΔΜΣ, συννοσηρότητα, SES, σωματική αδράνεια, κάπνισμα, αλκοόλ, CRP, χοληστερόλη
	QUICKI	SR (HSC-25)	ΔΜΣ, συννοσηρότητα, SES, σωματική αδράνεια, κάπνισμα, αλκοόλ, CRP, χοληστερόλη
Πιθανές επιδράσεις υγιούς προσωπικού	QUICKI	SR (HSC-25)	Περιφέρεια μέσης, εκπαίδευση, σωματική αδράνεια, αλκοόλ, κάπνισμα

Κατάθλιψη κατά Zung. *Μελέτες που αποκλείστηκαν από τη μετα-ανάλυση. αΜέγεθος δείγματος που χρησιμοποιείται στη μετα-ανάλυση μπορεί να είναι μια υποομάδα στα πλαίσια μελέτης που πληροί τα κριτήρια ένταξης (π.χ., άτομα χωρίς διάγνωση διαβήτη). β[προσωπική επικοινωνία με τον K. Jameson του MRC Lifecourse Μονάδας Επιδημιολογίας αποκάλυψε ότι η μελέτη της κοόρτης του Hertfordshire πραγματοποιήθηκε σε φάσεις και βασίστηκε σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές]. γ0 αριθμός των συμμετεχόντων στις αναλύσεις για τις μεταβλητές αυτές ποικίλλει λόγω της έλλειψης στοιχείων. δΑναφέρονται σταθμισμένοι μέσοι όροι και διακυμάνσεις. εΑνεπεξέργαστα δεδομένα.



Μελέτη (πρώτος συγγραφέας, έτος, πληθυσμός μελέτης)

Μελέτη (πρώτος συγγραφέας, έτος, πληθυσμός μελέτης)	Μέγεθος επίδρασης (95% CI)	% Βάρος
Adriaanse, 2006 (IGT)	0,23 (-0,08, 0,53)	3,5
Adriaanse, 2006 (NGT)	0,08 (-0,16, 0,33)	4,3
Chiba, 2000 (Νοσοκομείο)	0,84 (0,49, 1,20)	3,0
Chiba, 2000 (Εξωτερικοί ασθενείς)	1,14 (0,83, 1,46)	3,4
Everson-Rose, 2004	0,22 (0,13, 0,31)	6,5
Golden, 2007	0,01 (-0,05, 0,06)	6,8
Holt, 2009 (Ανδρες)	0,17 (0,05, 0,30)	6,0
Holt, 2009 (Γυναίκες)	0,15 (-0,01, 0,31)	5,6
Hung, 2007	0,83 (0,13, 1,54)	1,1
Kahl, 2004	0,48 (-0,16, 1,13)	1,3
Kauffman, 2005	0,60 (-0,32, 1,52)	0,7
Krishnamurthy, 2008	0,32 (-0,14, 0,78)	2,1
Okamura, 2000	1,37 (0,60, 2,14)	0,9
Pan, 2008	0,10 (-0,03, 0,22)	6,0
Pearson, 2010 (Ανδρες)	0,26 (-0,04, 0,56)	3,6
Pearson, 2010 (Γυναίκες)	0,21 (0,01, 0,42)	4,9
Roos, 2007	0,02 (-0,10, 0,14)	6,1
Schlotz, 2007	-0,05 (-0,16, 0,07)	6,2
Shen, 2011 (Ανδρες)	-0,56 (-1,51, 0,38)	0,7
Shen, 2011 (Γυναίκες)	0,38 (-0,37, 1,13)	1,0
Timonen, 2005 (IGT)	0,67 (0,23, 1,10)	2,3
Timonen, 2005 (NGT)	0,05 (-0,16, 0,27)	4,7
Timonen, 2006 (Ανδρες)	0,02 (-0,05, 0,10)	6,6
Timonen, 2006 (Γυναίκες)	-0,05 (-0,13, 0,02)	6,7
Timonen, 2007	0,10 (-0,02, 0,22)	6,1
Συνολικό μέγεθος επίδρασης	0,19 (0,11, 0,27)	100,0



Σχήμα 2 Διάγραμμα Forest που παρουσιάζει το μέγεθος της επίδρασης του συσχετισμού κατάθλιψης και αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι εκτιμήσεις βρίσκονται στο κέντρο των πλαισίων και αναλογικά με τα SE. Οι γραμμές παρουσιάζουν τα 95% CI. Οι ρόμβοι παρουσιάζουν το συνολικό μέγεθος επίδρασης στο κέντρο και 95% CI στα οριζόντια σημεία. IGT, διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, NGT, φυσιολογική ανοχή γλυκόζης.

όμως στις προσαρμοσμένες για σωματικό βάρος και άλλους συγχυτικούς παράγοντες, αναλύσεις. Το μέγεθος της συσχέτισης αυξήθηκε όταν χρησιμοποιήθηκε μια διαγνωστική συνέντευξη για την κατάθλιψη, ώστε να καθοριστεί ότι η κατάθλιψη ή η ευαισθησία στην ινσουλίνη ήταν μέτρο της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Δυνατά σημεία και περιορισμοί

Το βασικό προτέρημα της παρούσας μετα-ανάλυσης είναι η εκτεταμένη αναζήτηση στη βιβλιογραφία, αλλά υπάρχουν και ορισμένοι περιορισμοί, οι οποίοι κυρίως προέρχονται από την ποιότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν, όπως συνοψίζεται και στον Πίνακα 1. Υπάρ-

χουν επαρκή δεδομένα που υποστηρίζουν την ετερογένεια και τα πιθανά σφάλματα δημοσίευσης. Η παρατηρούμενη ασυμμετρία των διαγραμμάτων χόανης μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από την ετερογένεια στα μέτρα κατάθλιψης καθώς οι κλινικές/διαγνωστικές συνεντεύξεις ήταν οι εκτιμήσεις της κατάθλιψης σε πέντε από τα έξι σύνολα δεδομένων με μέγεθος δείγματος κάτω του 100. Το μοντέλο τυχαίων αποτελεσμάτων επιλέχθηκε για την ετερογένεια και ο συσχετισμός παρέμεινε σημαντικός σε όλες τις αναλύσεις υπο-ομάδων. Υπήρχαν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν την ετερογένεια και τα πιθανά σφάλματα δημοσίευσης.

Ένας επιπλέον περιορισμός της μελέτης είναι η ασυ-



νεπής αναφορά αποτελεσμάτων, το οποίο καθιστά απαραίτητη τη μετατροπή διαφορετικών μεγεθών αποτελέσματος σε ένα κοινό. Η μετατροπή του συντελεστή και του λόγου πιθανοτήτων σε Cohen d βασίζεται στις υποθέσεις ότι η κατανομή του υποκείμενου χαρακτηριστικού είναι συνεχής (21). Ο συσχετισμός δεν συνεπάγεται, επίσης, αιτιώδη συνάφεια και η προσωρινή σχέση μεταξύ κατάθλιψης και αντίστασης στην ινσουλίνη δεν μπορεί να οριοθετηθεί, εφόσον η παρούσα μετα-ανάλυση βασίζεται κυρίως σε συγχρονικά δεδομένα. Σχεδόν κάθε μελέτη ήταν και μια δευτεροβάθμια ανάλυση μιας μελέτης που είχε σχεδιαστεί για να δοκιμαστεί κάποια διαφορετική βασική υπόθεση και αυτό έχει αναπόφευκτα ως αποτέλεσμα ορισμένα σφάλματα στις μετρήσεις και υπολειμματικούς συχυτικούς παράγοντες. Η ισχύς των συστηματικών ανασκοπήσεων αφορά στο γεγονός ότι η συστηματική αναγνώριση αυτών των περιορισμών μπορεί να βελτιώσει το μελλοντικό σχεδιασμό.

Ερμηνεία

Τα παραπάνω αποτελέσματα δείχνουν ότι η συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και διαβήτη μπορεί να ξεκινήσει σε πρώιμο στάδιο, εφόσον τα παλιότερα περιστατικά διαβήτη αποκλείστηκαν από τη μελέτη αυτή και η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει αιτιώδη συνάφεια με την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2. Αυτό υποστηρίζεται από άλλες πρόσφατες ανασκοπήσεις (6,48) και μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, η οποία παρέχει τα στοιχεία για αμφίδρομο συσχετισμό μεταξύ κατάθλιψης και μεταβολικού συνδρόμου (49) με την υπεργλυκαιμία να είναι ένα από τα διαγνωστικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν έναν μικρό, αλλά σημαντικό συσχετισμό μεταξύ κατάθλιψης και προδιαβήτη ή άλλων βιολογικών δεικτών απορύθμισης της γλυκόζης.

Υφίστανται διάφοροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που μπορεί να εξηγούν την παρατηρούμενη σχέση. Η κατάθλιψη σχετίζεται με τη διακοπή του άξονα υποθαλάμου, υπόφυσης, επινεφριδίων, προκαλώντας αύξηση κορτιζόλης και κατεχολαμίνης, ορμόνες που είναι υπεύθυνες για τον ανταγωνισμό των υπογλυκαιμικών αποτελεσμάτων της ινσουλίνης επιφέροντας αντίσταση σε αυτήν (50). Τα άτομα με διάγνωση κατάθλιψης έχουν αυξημένα επίπεδα φλεγμονής (51) και οι ψυχολογικές πιέσεις έχει διαπιστωθεί ότι ενεργοποιούν εγγενή φλεγμονώδη αντίδραση με χρόνια κυτοκιναιμία που οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη και απόπτωση β-κυττάρων, προγενέστερα της ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (52). Η κατάθλιψη μπορεί επίσης να επηρεάσει τις συμπεριφορές τρόπου ζωής, όπως η διατροφή, η άσκηση και η τήρηση της αγωγής (53,54). Τα ευρήματα από τη δευτερογενή ανάλυση χρησιμοποιώντας δεδομένα προσαρμοσμένα για συχυτικούς παράγοντες, όπως η παχυσαρκία, ενδεχομένως να εξηγούν κάποιους από τους παρατηρούμενους συσχετισμούς μεταξύ κατάθλιψης και αντίστασης στην ινσουλίνη, παρότι θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή διότι

το σωματικό βάρος έχει αναφερθεί ότι έχει αιτιολογική συνάφεια με την κατάθλιψη και την αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξάνοντας την δυνατότητα υπερπροσαρμογής.

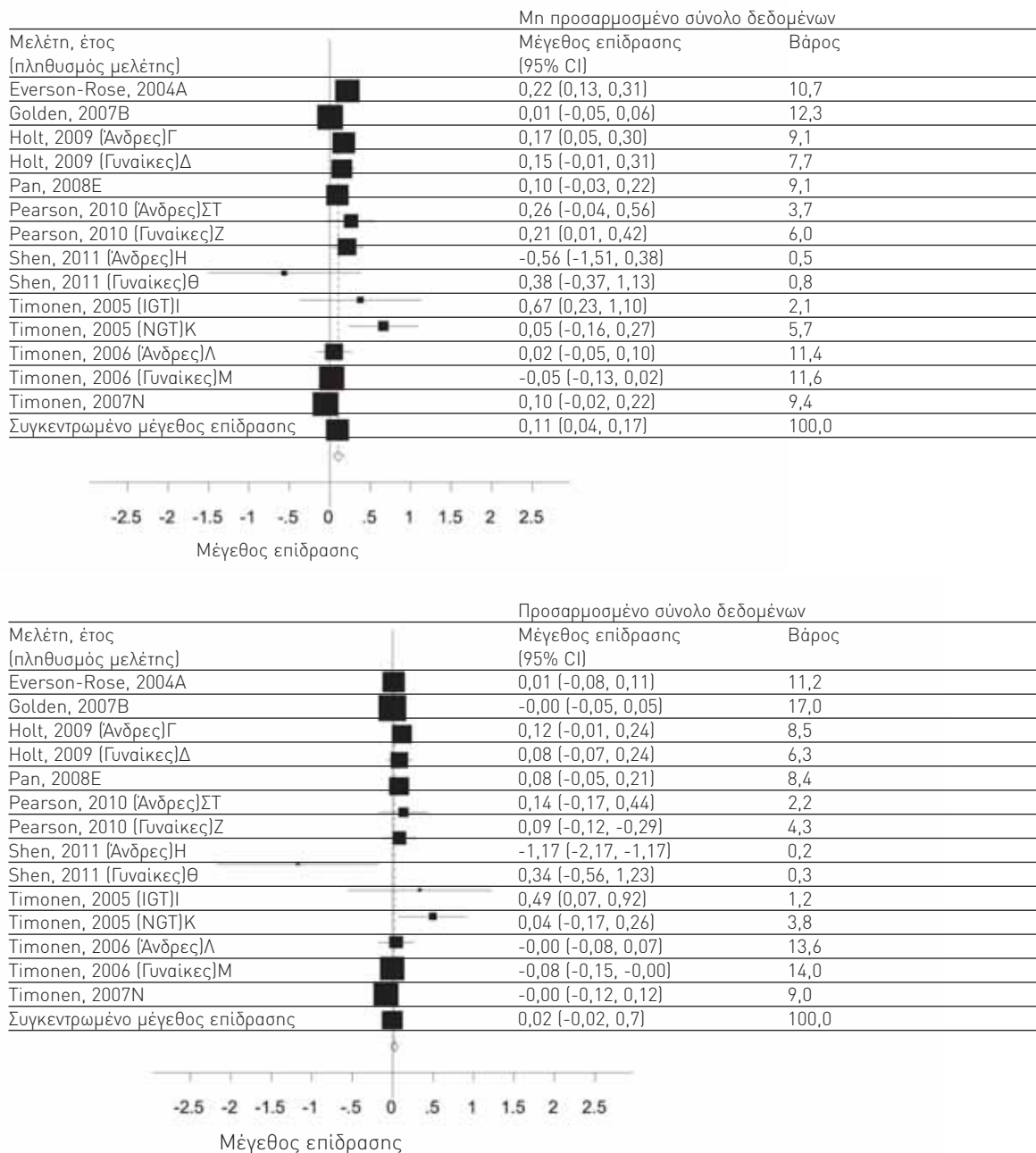
Το είδος της αξιολόγησης της κατάθλιψης κάνει σημαντική διαφορά στον παρατηρούμενο συσχετισμό μεταξύ κατάθλιψης και αντίστασης στην ινσουλίνη, το οποίο μπορεί εν μέρει να ανταποκρίνεται σε μεγαλύτερη ευαισθησία κλινικών συνεντεύξεων για την αναγνώριση της κατάθλιψης. Τα μέτρα αυτο-αναφοράς, όπως η Κλίμακα Κατάθλιψης του Κέντρου Επιδημιολογικών Μελετών (CES-D) έχουν εγκριθεί σε επιδημιολογικές μελέτες (55) αλλά παραμένουν αμφιβολίες αναφορικά με τη σχέση τους με την κλινικά διαγνωσμένη κατάθλιψη. Εκτιμήσεις κατάθλιψης έχουν δείξει ότι διαφέρουν ανάλογα με τη χρήση των κατηγορικά βασισμένων εργαλείων αξιολόγησης της κατάθλιψης (56). Η μέθοδος με την οποία η αντίσταση στην ινσουλίνη μετράται έχει επίσης αντίκτυπο στα ευρήματα. Υπάρχουν αρκετές διαφορετικές μέθοδοι για τη μέτρηση της κατάθλιψης και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η υπερινσουλιναμική-ευγλυκαιμική αντλία είναι αυτή τη στιγμή ο χρυσός κανόνας, αλλά δεν είναι κατάλληλη για συγχρονικές μελέτες μεγάλης κλίμακας για πρακτικούς λόγους. Έχει αναφερθεί ότι υφίσταται καλός συσχετισμός μεταξύ εκτιμήσεων HOMA και ευγλυκαιμικής αντλίας ($R_s = 0,88$, $P < 0,0001$) (57), ενώ για τον δείκτη QUICKI δεν έχει αναφερθεί ότι είναι ανώτερος από το HOMA_IR (58). Ορισμένες μελέτες, παρ' όλα αυτά, έχουν δείξει ότι η ελάχιστη ανάλυση μοντέλου από τακτικά τεστ ενδοφλέβιας γλυκόζης υποεκτιμούν την ευαισθησία της ινσουλίνης (59).

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Η νέα αυτή ανασκόπηση προτείνει ότι έχει φτάσει η στιγμή να σταματήσουμε την επανάληψη συγχρονικών μελετών και να οδηγηθούμε σε μελέτες που εξετάζουν την αιτιώδη συνάφεια. Ο ιδανικός σχεδιασμός μελέτης είναι είτε ο προοπτικός για ασθενείς που διατρέχουν εν δυνάμει υψηλό κίνδυνο διαβήτη τύπου 2 (π.χ. θετικό ιστορικό διαβήτη), με ή χωρίς διάγνωση κατάθλιψης, με αντιστοιχία για τουλάχιστον την ηλικία, το φύλο, την παχυσαρκία και την αλλαγή στη μέτρηση της αντίστασης στην ινσουλίνη με το πέρας του χρόνου, ή τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε δείγμα από ασθενείς με κατάθλιψη για τον έλεγχο αν η εντατική θεραπεία για την κατάθλιψη (φαρμακολογική ή ψυχολογική) οδηγεί σε βελτιώσεις στην αντίσταση στην ινσουλίνη και άλλου δείκτες απορύθμισης της γλυκόζης. Επιπλέον δευτερογενείς αναλύσεις είναι απίθανο να συμβάλλουν περαιτέρω στον τομέα αυτό, εκτός αν υπάρχει επαρκής αξιολόγηση των πιθανών συχυτικών παραγόντων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση συμβάλλει στην αύξηση των αποδεικτικών στοιχείων της ύπαρξης ενός μικρού, αλλά επίμονου συσχετισμού μεταξύ κατάθλιψης και έναρξης διαβήτη τύπου 2.



Σχήμα 3 - Διάγραμμα Forest της μη προσαρμοσμένης και της προσαρμοσμένης σχέσης μεταξύ κατάθλιψης και αντίστασης στην ινσουλίνη για μελέτες που συμπεριλαμβάνονται συγκριτικοί παράγοντες. Συγκριτικοί παράγοντες που προσαρμόστηκαν για Α: ηλικία, εθνικότητα, περιφέρεια μέσης, εκπαίδευση, σωματική δραστηριότητα, αντικαταθλιπτικά, φάρμακα για παθήσεις του νευρικού συστήματος, τοποθεσία, Β: ηλικία, φύλο, εθνικότητα, ΔΜΣ, Γ: Βάρος, ΔΜΣ, αναλογία μέσης-ισχίων, Δ: Βάρος, ΔΜΣ, αναλογία μέσης-ισχίων, Ε: ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, συννοσηρότητες, εκπαίδευση, σωματική δραστηριότητα, κάπνισμα, αλκοόλ, γεωγραφική θέση, περιοχή κατοικίας, ΣΤ: ηλικία, εκπαίδευση, σωματική δραστηριότητα, κάπνισμα, αλκοόλ, αντικαταθλιπτικά, κατανάλωση ψαριών, Ζ: ηλικία, εκπαίδευση, σωματική δραστηριότητα, κάπνισμα, αλκοόλ, αντικαταθλιπτικά, αντιυψηλιπτικά από το στόμα, κατανάλωση ψαριών, σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, Η: ηλικία, εθνικότητα, περιφέρεια μέσης, κάπνισμα, συστολική αρτηριακή πίεση, τριγλυκερίδια, Θ: ηλικία, εθνικότητα, περιφέρεια μέσης, κάπνισμα, συστολική αρτηριακή πίεση, τριγλυκερίδια, Ι: φύλο, ΔΜΣ, εκπαίδευση, έλλειψη σωματικής άσκησης, κάπνισμα, αλκοόλ, Κ: φύλο, ΔΜΣ, εκπαίδευση, έλλειψη σωματικής άσκησης, κάπνισμα, αλκοόλ, Λ: ΔΜΣ, συννοσηρότητα, κοινωνικοοικονομική κατάσταση, έλλειψη σωματικής άσκησης, κάπνισμα, αλκοόλ, Μ: ΔΜΣ, συννοσηρότητα, κοινωνικοοικονομική κατάσταση, έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, κάπνισμα, αλκοόλ, Ν: περιφέρεια μέσης, εκπαίδευση, έλλειψη σωματικής άσκησης, αλκοόλ, κάπνισμα. IGT, διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, NGT, φυσιολογική ανοχή γλυκόζης.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a metaanalysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069–1078
2. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 2005;19:113–122
3. de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001;63:619–630
4. Ismail K, Winkley K, Stahl D, Chalder T, Edmonds M. A cohort study of people with diabetes and their first foot ulcer: the role of depression on mortality. *DiabetesCare* 2007;30:1473–1479
5. Katon WJ, Rutter C, Simon G, et al. The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2668–2672
6. 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
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097
8. Morris AA, Ahmed Y, Stoyanova N, et al. The association between depression and leptin is mediated by adiposity. *Psychosom Med* 2012;74:483–488
9. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283:2008–2012
10. Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001;323:42–46
11. OwensDK, LohrKN, AtkinsD, et al. AHRQ series paper 5: grading the strength of a body of evidence when comparing medical interventions: agency for healthcare research and quality and the effective healthcare program. *J Clin Epidemiol* 2010;63: 513–523
12. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization, 1992
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000
14. StataCorp, Stata Statistical Software: Release 2009
15. StataCorp, Stata Statistical Software: Release 2007
16. Sterne JAC, Newton HJ, Cox NJ. Meta-Analysis in Stata: An Updated Collection from the Stata Journal. College Station, TX, Stata Press, 2009
17. Cooper HM, Hedges LV. The Handbook of Research Synthesis. New York, Russell Sage Foundation, 1994
18. Gilpin AR. Table for conversion of Kendall's Tau to Spearman's Rho within the context of measures of magnitude of effect for meta-analysis. *Educ Psychol Meas* 1993;53:87–92
19. Shen Q, Bergquist-Beringer S, Sousa VD. Major depressive disorder and insulin resistance in nondiabetic young adults in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002. *Biol Res Nurs* 2011;13:175–181
20. Rosenthal, R. Meta-analytic Procedures For Social Research. Newbury Park, CA, Sage Publications, 1991
21. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Introduction to Meta-Analysis. New York, John Wiley & Sons, 2009
22. Cochran WG. The comparison of percentages in matched samples. *Biometrika* 1950;37:256–266
23. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557–560
24. Thompson SG, Sharp SJ. Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. *Stat Med* 1999;18:2693–2708
25. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629–634
26. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50: 1088–1101
27. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. New York, John Wiley & Sons, 2011
28. Gilbey MP, Casale C, Lei S, et al. Prevalence and treatment of depression are differentially associated with insulin resistance and obesity. 1st Joint Meeting of the International Society for Autonomic Neuroscience and the American Autonomic Society (ISAN/AAS 2011), Buzios, Rio de Janeiro, Brazil, September 12–16, 2011(Abstracts). *Clin Auton Res* 2011;21:215–308
29. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S; British Women's Heart and Health Study. Association of insulin resistance with depression: cross sectional findings from the British Women's Heart and Health Study. *BMJ* 2003;327:1383–1384
30. Lawlor DA, Ben-Shlomo Y, Ebrahim S, et al. Insulin resistance and depressive symptoms in middle aged men: findings from the Caerphilly prospective cohort study. *BMJ* 2005;330:705–706
31. Chiba M, Suzuki S, Hinokio Y, et al. Tyrosine hydroxylase gene microsatellite polymorphism associated with insulin resistance in depressive disorder. *Metabolism* 2000;49:1145–1149
32. Timonen M, Laakso M, Jokelainen J, Rajala U, Meyer-Rochow VB, Keinänen-Kiukaanniemi S. Insulin resistance and depression: cross sectional study. *BMJ* 2005;330:17–18
33. Adriaanse MC, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Associations between depressive symptoms and insulin resistance: the Hoorn Study. *Diabetologia* 2006;49:2874–2877
34. Holt RI, PhillipsDI, Jameson KA, Cooper C, Dennison EM, Peveler RC; Hertfordshire Cohort Study Group. The relationship between depression and diabetes mellitus: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Diabet Med* 2009;26:641–648
35. Timonen M, Rajala U, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Meyer-Rochow VB, Räsänen P. Depressive symptoms and insulin resistance in young adult males: results from the Northern Finland 1966 birth cohort. *Mol Psychiatry* 2006;11:929–933
36. Pearson S, Schmidt M, Patton G, et al. Depression and insulin resistance: cross-sectional associations in young adults. *Diabetes Care* 2010;33:1128–1133
37. Everson-Rose SA, Meyer PM, Powell LH, et al. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife. *Diabetes Care* 2004;27:2856–2862
38. Hung YJ, Hsieh CH, Chen YJ, et al. Insulin sensitivity, proinflammatory markers and adiponectin in young males with different subtypes of depressive disorder. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67:784–789
39. Kauffman RP, Castracane VD, White DL, Baldock SD, Owens R. Impact of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram on insulin sensitivity, leptin and basal cortisol secretion in depressed and non-depressed euglycemic women of reproductive age. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:129–137
40. Kahl KG, Bester M, Greggersen W, et al. Visceral fat deposition and insulin sensitivity in depressed women with and without comorbid borderline personality disorder. *Psychosom Med* 2005;67:407–412
41. Okamura F, Tashiro A, Utumi A, et al. Insulin resistance in patients with depression and its changes during the clinical



- course of depression: minimal model analysis. *Metabolism* 2000;49:1255–1260
42. Golden SH, Lee HB, Schreiner PJ, et al. Depression and type 2 diabetes mellitus: the multiethnic study of atherosclerosis. *Psychosom Med* 2007;69:529–536
 43. Krishnamurthy P, Romagni P, Torvik S, et al.; P.O.W.E.R. (Premenopausal, Osteoporosis Women, Alendronate, Depression) Study Group. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms in premenopausal women with major depression. *Horm Metab Res* 2008;40:194–198
 44. Pan A, Ye X, Franco OH, et al. Insulin resistance and depressive symptoms in middle-aged and elderly Chinese: findings from the Nutrition and Health of Aging Population in China Study. *J Affect Disord* 2008;109:75–82
 45. Roos C, Lidfeldt J, Agardh CD, et al. Insulin resistance and self-rated symptoms of depression in Swedish women with risk factors for diabetes: the Women's Health in the Lund Area study. *Metabolism* 2007; 56:825–829
 46. Schlotz W, Ambery P, Syddall HE, et al.; Hertfordshire Cohort Study Group. Specific associations of insulin resistance with impaired health-related quality of life in the Hertfordshire Cohort Study. *Qual Life Res* 2007;16:429–436
 47. Timonen M, Salmenkaita I, Jokelainen J, et al. Insulin resistance and depressive symptoms in young adult males: findings from Finnish military conscripts. *Psychosom Med* 2007;69:723–728
 48. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, et al.; European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and metaanalysis. *Diabetologia* 2010;53:2480–2486
 49. Pan A, Sun Q, Czernichow S, et al. Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:595–602
 50. Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003;54:317–329
 51. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009;71:171–186
 52. Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stress response: implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Behav Immun* 2003; 17:350–364
 53. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;160:2101–2107
 54. Marcus MD, Wing RR, Guare J, Blair EH, Jawad A. Lifetime prevalence of major depression and its effect on treatment outcome in obese type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1992;15:253–255
 55. McDowell I. *Measuring Health: A Guide to Rating Scales and Questionnaires*. Newell C, Ed. New York, Oxford University Press, 1987
 56. Kessler RC. The categorical versus dimensional assessment controversy in the sociology of mental illness. *J Health Soc Behav* 2002;43:171–188
 57. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28: 412–419
 58. Rabasa-Lhoret R, Bastard JP, Jan V, et al. Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting-based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 4917–4923
 59. Cobelli C, Caumo A, Omenetto M. Minimal model SG overestimation and SI underestimation: improved accuracy by a Bayesian two-compartment model. *Am J Physiol* 1999;277:E481–E488