

ГИПОГЛИКЕМИИ ПОСЛЕ СТАРТА ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СТРУКТУРИРОВАННОГО САМОКОНТРОЛЯ И МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛЮКОЗЫ

Выявление гипогликемий является важной задачей самоконтроля, требующей поиска оптимального режима измерения и пороговых значений глюкозы крови.

Цель работы: оценить выявляемость гипогликемий при проведении структурированного самоконтроля по протоколу Accu-Chek 360 View и предложить меры по повышению эффективности самоконтроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на старте инсулинотерапии. **Материалы и методы:** У 16 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа проведено амбулаторное мониторирование глюкозы параллельно с проведением структурированного самоконтроля по протоколу Accu-Chek 360 View в течение 3 дней после выписки из стационара и через 3 месяца после назначения инсулина.

Результаты: Гипогликемии при мониторинговании выявлены в 38% случаев, у этих пациентов отмечались более низкие значения средней гликемии и более высокие показатели вариабельности. При самоконтроле гипогликемии выявлены в 16% случаев. Из 7 невыявленных гипогликемий 6 приходились на ночное время. У всех этих пациентов минимальная гликемия в дневное время при самоконтроле была менее 5 ммоль/л. При ROC-анализе уровень минимальной гликемии в течение дня 4,8 ммоль/л позволял выявлять гипогликемии при мониторинговании с чувствительностью 92% и специфичностью 74%.

Заключение: Структурированный самоконтроль с использованием протокола Accu-Chek 360 View позволяет достаточно надежно определять дневные гипогликемии. В связи с высокой частотой ночных гипогликемий рекомендуется рутинное периодическое измерение гликемии в середине ночи у всех пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после старта инсулинотерапии. Наличие в течение дня показателей гликемии менее 4,8–5 ммоль/л при самоконтроле позволяет говорить о высоком риске развития гипогликемий.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинотерапия, самоконтроль, мониторингование глюкозы, гипогликемии.

A.V. PETROV, PhD in medicine, L.G. STRONGIN, MD, Prof.

Privolzhskiy Research Medical University of the Ministry of Russia, Nizhny Novgorod

HYPOGLYCEMIA AFTER INITIATING INSULIN THERAPY BASED ON THE RESULTS OF STRUCTURED SELF-CONTROL AND MONITORING OF BLOOD GLUCOSE

Hypoglycemia detection in T2DM patients is an important issue which is usually accomplished with self-monitoring of blood glucose (SMBG). Optimal schedule of testing and diagnostic threshold are important for effective SMBG.

Aims of study: To evaluate hypoglycemia frequency by SMBG using structured AccuChek 360 View protocol and glucose monitoring and increase SMBG efficacy in the detection of hypoglycemia. **Study design:** 16 T2DM patients after initiation of insulin treatment were included. Each patient had 3 days of glucose monitoring together with SMBG 7 times a day after hospital discharge and 3 months later. **Results:** Hypoglycemia was detected in 38% of monitoring periods; this patients had higher glucose variability and lower average glucose. SMBG detected hypoglycemia in 16% of periods. 6 out of 7 unrecognized hypoglycemias were during night. This 6 cases were characterized by minimal daytime glucose levels by SMBG below 5 mmol/L. ROC-analysis demonstrated minimal glucose level during daytime of 4.8 mmol/L to have 92% sensitivity and 74% specificity for detection of any hypoglycemia by glucose monitoring. **Conclusion:** Structured Accu-Chek 360 View SMBG can reliably detect daytime hypoglycemia but regular nighttime testing is recommended in all T2DM patients using insulin for detection of nighttime hypoglycemia. Minimal glucose levels below 4.8-5 mmol/L during daytime corresponds with high hypoglycemia risk.

Keywords: T2DM, insulin, SMBG, CGMS, hypoglycemia.

ВВЕДЕНИЕ

Гипогликемии являются серьезной проблемой в управлении сахарным диабетом 2-го типа, ограничивающей проводимую сахароснижающую терапию и приводящей к снижению качества жизни, повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов. Наиболее выраженным и доказанным эффектом в этом отношении обладают тяжелые гипогликемии, сопровождающиеся нарушениями сознания и требующие помощи других людей для купирования. В крупных клинических исследо-

ваниях (ACCORD, ADVANCE, VADT, ORIGIN) и многочисленных метаанализах было показано повышение риска общей и сердечно-сосудистой смертности в 1,4–3,3 раза, причем данный эффект отмечался как для периода непосредственно после эпизода тяжелой гипогликемии, так и для периода отдаленного наблюдения (до 6 лет после эпизода) [1]. Также в этих исследованиях было показано аналогичное повышение риска сердечно-сосудистых событий. Другими исследователями было продемонстрировано повышение риска деменции и падений у пациентов после тяжелой гипогликемии в 1,9 и 1,6 раза соответственно).

Легкие гипогликемии являются значительно более частыми событиями для пациентов с сахарным диабетом, а их значимость для здоровья и прогноза жизни пациентов менее изучена в связи со сложностями выявления и документирования эпизодов легкой гипогликемии. В проспективном исследовании [2], включавшем 19 000 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, было продемонстрировано повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний в 1,4 раза при наличии повторных легких симптомных гипогликемий у пациентов на инсулинотерапии и у страдающих хронической болезнью почек. В данном исследовании наличие гипогликемий определялось на основании жалоб пациента. Помимо сердечно-сосудистых эффектов, также было показано влияние легких гипогликемий на снижение качества жизни пациентов, повышение веса, когнитивные нарушения [3].

Экспериментальные и клинические наблюдения также поддерживают предположение о значимости снижения гликемии без развития тяжелой гипогликемии в провоцировании электрической нестабильности миокарда [4]. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, в частности, было показано развитие различных аритмий при нетяжелых ночных гипогликемиях по результатам мониторинга глюкозы. В связи с этим продолжается дискуссия о нижнем пороге целевого уровня гликемии для пациентов с сахарным диабетом и о критериях для диагностики гипогликемии. Для практического использования в клинике наиболее широко используется пороговое значение в 3,9 ммоль/л, определенное как критерий гипогликемии рекомендациями Американской диабетической ассоциации, хотя также предложены значения в 4,0; 3,5 и 3,0 ммоль/л [5, 6]. В национальных российских Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом значение в 3,9 ммоль/л также принято как пороговое для начала мероприятий по купированию гипогликемии для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получающих сахароснижающую терапию [7].

Вне зависимости от избранного порогового значения и определения гипогликемии исследования демонстрируют высокую частоту этих событий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, а также недостаточную выявляемость в повседневной клинической практике. В уже упомянутом выше исследовании [2], продемонстрировавшем повышение сердечно-сосудистого риска при нетяжелых повторных гипогликемиях, к этой группе на основании симптомов были отнесены 8% всех пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В другом исследовании при определении гипогликемии по типичным симптомам и улучшению после приема углеводов хотя бы один эпизод в течение года имели 79% пациентов и у 23% отмечались тяжелые гипогликемии. К сожалению, определение гипогликемий на основании симптомов сопровождается значительной неточностью как в силу неспецифичности симптомов, так и за счет частого бессимптомного протекания гипогликемии. Бессимптомные гипогликемии, как уже было показано выше, также могут сопровождаться нарушениями ритма сердца, что определяет их потенциальную опасность для пациентов. В связи с этим основным инструментом для

выявления гипогликемий и определения тактики сахароснижающей терапии является самоконтроль гликемии пациентом, а в последнее время также результаты мониторинга гликемии в интерстициальной жидкости.

Самоконтроль гликемии является наиболее доступным инструментом в выявлении гипогликемий, однако его эффективность зависит от частоты проведения самоконтроля, выбора времени измерения глюкозы крови пациентом [8]. Распространение методики мониторинга гликемии позволило сопоставить результаты самоконтроля и длительного измерения гликемии у пациента и оценить истинную частоту гипогликемий и их выявляемость. Так, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на инсулинотерапии ежедневное двукратное измерение гликемии в течение 8 недель позволило выявить эпизоды гипогликемий у 50% пациентов. При проведении мониторинга глюкозы у этих пациентов в течение 1-й недели гипогликемии были выявлены у 59% пациентов, при этом у 19% отмечались гипогликемии при мониторинге, но не при ежедневном самоконтроле (большая часть – ночные) [9]. При оценке гипогликемий в стационаре на фоне инсулинотерапии 6-кратное измерение гликемии в день позволило выявить гипогликемии у 22% пациентов при их частоте в 72% по результатам мониторинга в течение 2 суток [6]. В другом исследовании [10], включавшем 108 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с различной сахароснижающей терапией, хотя бы один эпизод гипогликемии был выявлен у 49% пациентов и у 37% отмечались ночные гипогликемии. Также из всех эпизодов гипогликемии 75% были бессимптомными, что демонстрирует низкую надежность определения гипогликемий только лишь на основе симптомов или измерения глюкозы крови при их появлении.

К сожалению, доступность мониторинга гликемии для выявления гипогликемических эпизодов является ограниченной, что требует выделения групп высокого риска гипогликемий на основании клинических данных и результатов самоконтроля. В исследованиях было показано повышение риска гипогликемий у пациентов при сочетании инсулинотерапии с препаратами сульфонилмочевины, с увеличением длительности диабета и развитием диабетической нефропатии, с длительностью инсулинотерапии, с возрастом пациентов [6, 11, 12]. Для таких пациентов необходимо приложение дополнительных усилий для выявления риска гипогликемий и соответствующей коррекции терапии. При ограниченной возможности проведения мониторинга актуальным является вопрос о сопоставлении показателей гликемии при самоконтроле с частым определением гликемии у данных пациентов с результатами мониторинга глюкозы и поиском значений гликемии, позволяющих предполагать гипогликемию по результатам монитора.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить частоту выявления гипогликемий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после старта инсулинотерапии по результатам структурированного самоконтроля и при мониторинге глюкозы интерстициальной жид-

кости и предложить пороговые значения глюкозы крови, соответствующие высокому риску гипогликемии; предложить методы оптимизации выявления гипогликемии у пациентов высокого риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 16 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после старта инсулинотерапии в условиях эндокринологического стационара. Для всех пациентов перевод на инсулинотерапию был осуществлен по плановым показаниям в связи с недостаточной эффективностью ранее проводимой сахароснижающей терапии. Критериями исключения для участия в исследовании были острые заболевания и состояния в предшествующие 3 месяца, тяжелые инвалидизирующие заболевания с невозможностью самостоятельного проведения самоконтроля гликемии, инсулинотерапии, регулярных визитов в клинику. Общая характеристика пациентов приведена в *таблице 1*.

Приведенные характеристики соответствуют широко представленной в обычной клинической практике группе пожилых пациентов с длительным анамнезом сахарного диабета 2-го типа, у которых инсулинотерапия начинается при длительно существующем высоком уровне гликемии. За 3 месяца терапии у пациентов отмечено значительное снижение гликированного гемоглобина, была несколько уменьшена доза инсулина по сравнению с назначенной в стационаре.

Всем пациентам проводилось обучение, которое включало обучение структурированному самоконтролю по методике Accu-Chek 360 View с ежедневным определением гликемии 7 раз в день и внесением результатов в таблицу с построением графика колебаний гликемии. Целевые уровни гликемии для графика были индивидуализированы в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [7]. Для проведения самоконтроля пациентам были выданы глюкометры Accu-Chek Active и тест-полоски.

Всем пациентам было выполнено мониторингирование глюкозы в интерстициальной жидкости с использованием системы Medtronic MiniMed CGM System Gold (MiniMed, США). Мониторирование проводилось амбулаторно

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Возраст, лет	63 (6,7)
Длительность сахарного диабета, лет	13 (8,6)
ИМТ, кг/м ²	31 (5,0)
HbA1c перед началом инсулинотерапии, %	8,7 (1,22)
HbA1c через 3 месяца инсулинотерапии, %	7,4 (1,07)
Суточная доза инсулина на старте лечения, Ед/сут	44 (24,8)
Суточная доза инсулина через 3 мес., Ед/сут	39 (22,0)

в течение 3 дней в первую неделю после выписки пациента из стационара и повторно через 3 месяца после начала инсулинотерапии. Одновременно с мониторингом глюкозы крови пациентами осуществляли самоконтроль гликемии согласно методике Accu-Chek View 360.

В настоящей работе в качестве подтвержденной гипогликемии регистрировались все случаи, при которых уровень глюкозы крови при самоконтроле или мониторинговании гликемии снижался менее 3,9 ммоль/л. Были выделены группы пациентов с гипогликемиями и без них по данным CGMS и мониторингования, при этом количество гипогликемий, их продолжительность не учитывались.

Для статистической обработки полученных данных использовался программный пакет Statistica 7.0 (StatSoft). Для оценки статистической достоверности различий между группами использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни, различия считались достоверными при уровне p менее 0,05. Данные в работе представлены в формате M(SD), если не указано иное. Для ROC-анализа использовалась программа MedCalc (MedCalc Software) с использованием методики DeLong.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении 32 сеансов мониторингования глюкозы гипогликемии были выявлены в 38% случаев (12 сеансов). Из них в 4 сеансах длительность периодов гипогликемии превышала 5% общего времени мониторингования, в 8 из 12 сеансов зарегистрированы показатели гликемии менее 3 ммоль/л. При сопоставлении различных показателей CGMS у пациентов с гипогликемиями и без них отмечались достоверные отличия в величине среднего уровня гликемии, стандартного отклонения гликемии, индекса MAGE (*табл. 2*). Существенных различий в максимальных показателях гликемии, времени гипергликемии и площади кривой в зоне гипергликемии не было выявлено. Также у пациентов с гипогликемиями по данным CGMS отмечалось несколько более низкое значение гликированного гемоглобина через 3 месяца терапии, однако различия не достигали статистической значимости (7,0 (0,72)% пр. 7,5 (1,13%) $p = 0,15$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что в группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на инсулинотерапии с гипогликемиями средние показатели гликемии, а также частота и выраженность гипергликемий могут несущественно отличаться от группы без гипогликемий. При случайном измерении гликемии также высоки шансы обнаружить гипергликемию, что может привести к неверной интерпретации состояния углеводного обмена и к неверным решениям по коррекции терапии.

При структурированном самоконтроле гликемии, проводимом параллельно с CGMS, гипогликемии были выявлены в 16% случаев (в 5 сеансах из 32). В одном случае у пациента гипогликемии не было зарегистрировано по результатам CGMS – у этого пациента минимальное значение глюкозы крови по результатам мониторингования составило 4,1 ммоль/л. У 7 пациентов с гипогликемиями по данным CGMS структурированный самоконтроль не позво-

Таблица 2. Различия показателей мониторинга гликемии у пациентов с гипогликемиями и без них по данным CGMS

	Без гипогликемий	С гипогликемиями	p
Средняя гликемия, ммоль/л	9,0(1,2)	7,9(1,2)	0,018
Максимальная гликемия, ммоль/л	15,2(2,9)	15,4(2,1)	0,2
Минимальная гликемия, ммоль/л	4,8(0,8)	2,7(0,5)	<0,0001
Время в зоне гипергликемии, %	28(17,9)	23(9,8)	0,76
Площадь кривой в зоне гипергликемии, ммоль/л*ч	0,59	0,50	0,65
Стандартное отклонение гликемии, ммоль/л	2,1	2,8	0,003
Индекс MAGE, ммоль/л	5,3	7,1	0,005

лил выявить гипогликемии. При этом у 2 пациентов из семи время гипогликемии составило 13% и 17% от всего времени мониторинга, а минимальные показатели глюкозы крови – 2,7 ммоль/л и 2,2 ммоль/л соответственно. Данные о результатах мониторинга гликемии и минимальных уровнях гликемии при самоконтроле этих 7 пациентов представлены в *таблице 3*, а пример результата CGMS – на *рисунке 1*.

Приведенные данные демонстрируют, что у 6 пациентов из 7 невыявленные гипогликемии приходились на ночное время, в связи с чем и не были выявлены при проведении самоконтроля по структурированной схеме. В то же время лишь один эпизод дневной гипогликемии оказался невыявленным при структурированном самоконтроле по протоколу Accu-Chek 360 View, данный эпизод характеризовался не столь глубоким снижением гликемии (до 3,2 ммоль/л) и относительно небольшой продолжительностью гипогликемий.

Таким образом, структурированный самоконтроль в течение 3 дней позволил выявить 5 из 12 (42%) случаев гипогликемий, зарегистрированных по данным мониторинга. У 7 пациентов гипогликемии остались невыявленными, при этом у 6 из них гипогликемии приходились на ночной период времени. У пациентов с невыявленными гипогликемиями при самоконтроле были зарегистрированы минимальные уровни глюкозы крови в диапазоне 4,4–5,3 ммоль/л. При этом для группы пациентов без гипогликемий по данным мониторинга аналогичный диапазон составил 4,1–7,3 ммоль/л, то есть наблюдалось полное перекрытие диапазонов.

В то же время для значения минимальной гликемии при самоконтроле в 5,0 ммоль/л отмечался только один случай гипогликемии по данным мониторинга, при этом в зону риска гипогликемии были бы также включены дополнительные 6 пациентов, у которых минимальные

Таблица 3. Минимальные результаты гликемии по результатам самоконтроля и данные мониторинга глюкозы у пациентов с гипогликемиями, не выявленными при структурированном самоконтроле (в порядке увеличения времени гипогликемии)

№ пациента	Минимальная гликемия при самоконтроле, ммоль/л	Минимальная гликемия при CGMS, ммоль/л	Время нахождения в гипогликемии, %	Ночные гипогликемии по CGMS, да/нет (время)
1	4,6	3,6	1	да (03:00–04:00)
2	5,3	3,2	2	нет (12:00–13:00)
3	4,8	2,2	2	да (00:00–01:00)
4	4,8	2,2	3	да (23:00–03:00)
5	4,5	2,8	7	да (00:00–03:00)
6	4,4	2,7	13	да (01:00–07:00)
7	4,3	2,2	17	да (01:00–07:00)

Рисунок 1. Результаты мониторинга гликемии у пациента №7

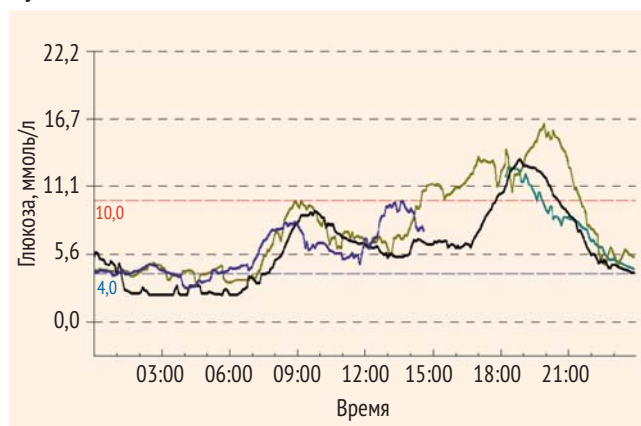
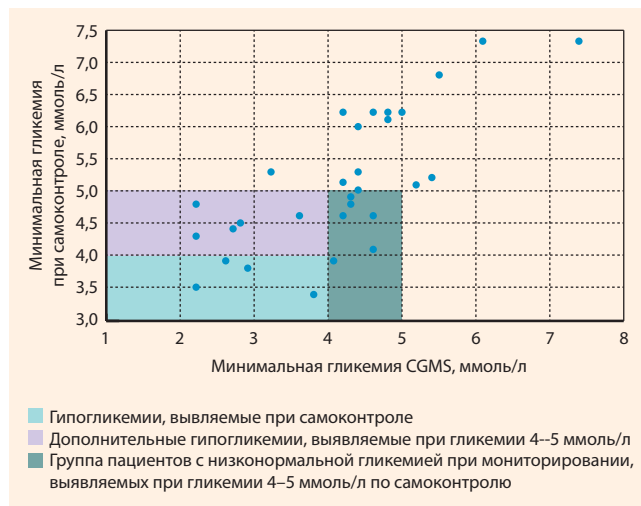


Рисунок 2. Показатели минимальной гликемии по данным мониторинга и самоконтроля пациента №7



показатели гликемии при CGMS находились в диапазоне 4–5 ммоль/л (рис. 2).

При проведении ROC-анализа (рис. 3) наибольшее значение площади под кривой было получено для значения минимальной гликемии при самоконтроле в 4,8 ммоль/л; в этом случае чувствительность для выявления любой гипогликемии по данным мониторинга составила 92% (95%ДИ 62–99,8) при специфичности 74% (95%ДИ 51–93).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

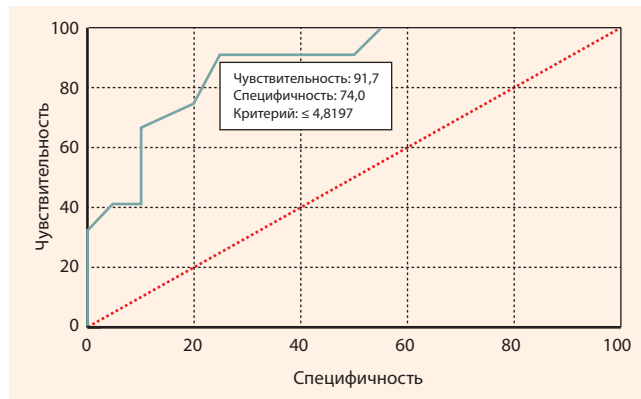
Полученные результаты позволяют сформулировать следующие выводы:

Проведение структурированного самоконтроля с 7-кратным измерением гликемии по протоколу Accu-Chek 360 View с применением глюкометров Accu-Chek Active позволяет с достаточной надежностью выявлять гипогликемии в дневное время


У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после старта инсулинотерапии отмечается высокая частота ночных гипогликемий, которые не выявляются при рутинном самоконтроле глюкозы крови в течение дня. В связи с этим регулярное измерение глюкозы крови ночью может быть рекомендовано всем пациентам данной группы вне зависимости от наличия подозрительных симптомов и показателей гликемии натошак.

Минимальные показатели гликемии в течение дня менее 4,8–5 ммоль/л свидетельствуют о повышенном

Рисунок 3. ROC-кривая для выявления гипогликемии по данным мониторинга по минимальному уровню глюкозы при структурированном самоконтроле



риске ночных гипогликемий и могут быть расценены как свидетельство необходимости более частого самоконтроля гликемии, в том числе и ночное время.

Мониторинг глюкозы может быть использовано в качестве методов выявления гипогликемий, прежде всего ночных, у пациентов с высоким их риском и при низкормальных показателях гликемии в течение дня и при наличии сомнений в выборе сахароснижающей терапии. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yun J-S, Ko S-H. Risk Factors and Adverse Outcomes of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes & Metabolism Journal*, 2016, 40(6): 423-432. doi: 10.4093/dmj.2016.40.6.423.
2. Luk AOY, Ho TST, Lau ESH, et al. Association of self-reported recurrent mild hypoglycemia with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: Prospective analysis of the Joint Asia Diabetes Evaluation Registry. *Barzilay J, ed. Medicine*, 2016, 95(45): e5183. doi: 10.1097/MD.0000000000005183.
3. Ahren B. Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management*, 2013, 9: 155-163. doi: 10.2147/VHRM.S33934.
4. Лаптев Д.Н., Шмушкович И.А. Аритмогенный эффект гипогликемии. *Сахарный диабет*, 2012, 1: 25–30.
5. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г. Клинические и психологические аспекты гипогликемии при сахарном диабете. *Сахарный диабет*, 2010, 3: 46-50.
6. Климонтов В.В., Циберкин А.И., Фазуллина О.Н., Прудникова М.А., Тянь Н.В., Коненков В.И. Гипогликемии у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа, получающих инсулин: результаты непрерывного мониторинга глюкозы. *Сахарный диабет*, 2014, 1: 75–80.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ, 2017. doi: 10.14341/DM20171S8.
8. Anderson M, Powell J, Campbell KM, Taylor JR. Optimal management of type 2 diabetes in patients with increased risk of hypoglycemia. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2014, 7: 85-94. doi: 10.2147/DMSO.S48896.
9. Pazos-Couselo M, García-López JM, González-Rodríguez M, Gude F, Mayán-Santos JM, Rodríguez-Segade S, Rodríguez-García J, Casanueva F. High incidence of hypoglycemia in stable insulin-treated type 2 diabetes mellitus: continuous glucose monitoring vs. self-monitored blood glucose. *Observational prospective study. Can J Diabetes*, 2015 Oct, 39(5): 428-33. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.05.007.
10. Gehlert RR, Dogbey GY, Schwartz FL, Marling CR, Shubrook JH. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes – More Common Than You Think: A Continuous Glucose Monitoring Study. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2015, 9(5): 999-1005. doi: 10.1177/1932296815581052.
11. Bae JP, Duan R, Fu H, Hoogwerf BJ. Risk Factors for Nocturnal Hypoglycemia in Insulin-treated Patients With Type 2 Diabetes: A Secondary Analysis of Observational Data Derived From an Integrated Clinical Trial Database. *Clin Ther*, 2017 Sep, 39(9): 1790-1798.e7. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.07.037.
12. Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa Y, Takemoto M, Tokuyama Y, Saito T, Yokote K. Continuous glucose monitoring reveals hypoglycemia risk in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Investig*, 2018 Jan, 9(1): 69-74. doi: 10.1111/jdi.12676.