

УДК: 616.24-002-06:616.444-053.2

ИНТРАТИРЕОИДНЫЙ ЙОД: ОСОБЕННОСТИ СУБКЛЕТОЧНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В ОРГАНИЗМЕ ДЕТЕЙ ИЗ ЙОДОДЕФИЦИТНОГО РЕГИОНА

О.Д. Кибар**Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, Тернополь, Украина****Intrathyroid iodine: subcellular iodine distribution in children with community-acquired pneumonia living in region with iodine deficiency****Kibar V.D.****I. Horbachevsky Ternopil State Medical University Ternopil, Ukraine****The objective.** To study the relationship in between subcellular distribution of iodine in the blood with the severity of the course of pneumonia in children.**Patients and methods.** We investigated 90 patients in age 4-14 years (48 children with moderate and 42 with severe CAP) and 35 healthy children. All children were assessed the level of iodine in the urine with further calculation of the median; inorganic iodine, total and organificated iodine was investigated.**Results.** Based on the results of the median iodine, children with pneumonia were divided into 2 main groups – the 1st group consisted of patients with pneumonia without iodine deficiency (ID) and the 2nd group, which included sick children in identified ID. Then in each main group, 2 subgroups – 1a (n = 21) which included children with moderate pneumonia without ID; 1b (n = 15) – children with severe pneumonia without ID; subgroup 2a (n = 27) and 2b (n = 27) were children with an moderate and severe pneumonia with identified ID, respectively. Fluctuations in the intracellular distribution of iodine in the blood of patients of subgroup 1a in comparison with the control are not significant and are not reliable ($p < 0.05$). The results of subgroup 2a indicate a decrease in the level of total and organic iodine and an increase in the concentration of inorganic iodine in the blood of patients ($p < 0.05$). The dependence of indices of redistribution of the intracellular pool of iodine on the severity of pneumonia and irrespective of the presence of ID is revealed. Patients 2a and 2b of the subgroup had an inverse relationship between the levels of iodine distribution for the organic and inorganic iodine ($r = -0.243$, $p < 0.05$) and iodine ($r = -0.733$, $p < 0.05$), respectively, which tends to dependence on the presence of ID. A close correlation between the levels of total and organic iodine ($r = 0.589$, $p < 0.05$) and ($r = 0.429$, $p < 0.05$) in the body in severe pneumonia 2a and 2b of the subgroup, respectively. This indicates a latent ID among patients with severe HP without ID.**Conclusion.** The level of iodine deficiency based on the median in the study groups does not correspond to the indices of the "correct" subcellular distribution of intrathyroid iodine to fractions in the body. Against the background of persistent iodine deficiency, there is a sharp increase in the concentration of inorganic iodine with a simultaneous decrease in the level of organic and total iodine in the blood, which leads to a more severe course of pneumonia.**Keywords:** community-acquired pneumonia, intrathyroid iodine, subcellular iodine distribution, inary iodine, children.

Интраклеточный йод: особенности субклеточного распределения при внебольничной пневмонии в организме детей из йододефицитного региона**Кибар О.Д.****Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, Тернополь, Украина****Цель.** Изучить особенности субклеточного распределения йода в организме, в зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии (ВП) у детей на фоне йододефицита (ЙД).**Материал и методы.** Обследовано 90 детей с ВП в возрасте 4-14 лет (48 детей со средней степенью тяжести и 42 ребенка с тяжелым течением пневмонии). Группу контроля составили 35 практически здоровых детей. Всем детям определяли уровень йодурии в моче с дальнейшим расчетом медианы; концентрацию в крови общего, органифицированного и неорганического йода.**Результаты.** По результатам медианы йодурии дети с пневмонией были распределены на 2 основные группы – 1-ю группу составили пациенты с пневмонией без ЙД и 2-ю группу, в которую входили больные дети в выявленном ЙД. Затем в каждой основной группе выделили 2 подгруппы – 1а (n=21) куда входили дети с ВП средней степени тяжести без ЙД; 1b (n=15) – дети с тяжелым течением пневмонии без ЙД; подгруппу 2а (n=27) и 2b (n=27) составили дети со средней степенью тяжести и тяжелой пневмонией с выявленным ЙД соответственно. Колебания показателей внутриклеточного распределения йода в крови больных 1а подгруппы в сравнении с контролем выражены незначительно и не достоверны ($p < 0,05$). Результаты 2а подгруппы свидетельствуют о снижении уровня общего и органифицированного йода и повышении концентрации неорганического йода в крови больных ($p < 0,05$). Выявлена зависимость показателей перераспределения внутриклеточного пула йода от степени тяжести пневмонии и независимо от наличия ЙД. У пациентов 2а и 2b подгруппы выявлена обратная связь между уровнями распределения йода на органифицированный и неорганический йод ($r = -0.243$, $p < 0,05$) и йод ($r = -0.733$, $p < 0,05$) соответственно, которая имеет тенденцию к уменьшению в зависимости от наличия ЙД. Также доведена тесная связь между уровнями общего и органифицированного йода ($r = 0.589$, $p < 0,05$) и ($r = 0.429$, $p < 0,05$) в организме при тяжелой пневмонии 2а и 2b подгруппы соответственно. Это свидетельствует о скрытом ЙД среди пациентов тяжелой ВП без ЙД.**Заключение.** Уровень йодного дефицита, основанный на медиане йодурии, в исследуемых группах не соответствует показателям «правильного» субклеточного распределения интраклеточного йода на фракции в организме. На фоне стойкого йододефицита происходит резкое повышение концентрации неорганического йода с одновременным снижением уровня органического и общего йода в крови, что приводит к более тяжелому течению пневмонии.**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, интраклеточный йод, субклеточное распределение йода, йодурия, дети.**Адрес для корреспонденции:****Кибар Ольга Дмитриевна** - очный аспирант Тернопольского Государственного медицинского университета им. И.Я. Горбачевского, кафедра педиатрии № 2; Украина, 46001, г. Тернополь, ул. Довженка 1-20; тел.: +38 067 451 93 94; e-mail: dr.olgapediatr@yahoo.com

В структуре детской патологии внебольничная пневмония (ВП) занимает первое место среди всех инфекционно-воспалительных заболеваний. Это ведет к поиску новых маркеров тяжести течения пневмонии, выявления коморбидных состояний, изучение их влияния на организм ребенка. Так, огромное воздействие на организм, в частности на иммунологическую реактивность, оказывает дефицит йода, особенно у населения, проживающего в условиях йодной эндемии [1, 2]. На сегодняшний день Украина относится к странам, где проблема йодного дефицита все еще не решена на национальном уровне [3].

Ключевым моментом при йододефиците является снижение секреции тиреоидных гормонов, что отрицательно влияет на иммунную систему с развитием соматических заболеваний, предрасположенности к частым респираторным заболеваниям. Развитие инфекционного процесса на фоне хронического дефицита йода приводит к более тяжелому течению основного заболевания, склонностью к рецидивированию и развитию осложнений [1, 2, 4]. В механизмах развития йододефицитных заболеваний большое значение отводится изменениям интратиреоидного пула йода. В условиях достаточного йодного обеспечения весь интратиреоидный йод распределен на следующие биохимические фракции: большая часть йода представлена органифицированным и общим йодом и небольшим количеством неорганического йода [5].

Существует немало исследований, подтверждающих изменения в системном обмене эссенциальных элементов при патологии органов дыхания у взрослых, однако в педиатрии отсутствуют современные представления об исследованиях внутриклеточного распределения йода в крови на органифицированную и неорганическую фракцию (как показателя йодной обеспеченности организма) у больных пневмонией и его влияние на течение заболевания.

Согласно рекомендациям ВОЗ/ЮНИСЕФ/ICCIDD (последний пересмотр 2007 г.) эпидемиологическим, количественным показателем степени йодной обеспеченности населения на данной географической местности служит определение экскреции йода в моче, с последующим определением медианы. Однако, эта величина динамичная, которая адекватно отображает употребление йода только на момент исследования, ввиду высоких индивидуальных колебаний экскреции йода с мочой у отдельного индивидуума. Следовательно, этот метод может быть применен только для определения степени обеспеченности йодом всей популяции в обследуемом регионе (в качестве скринингового метода) и не пригоден для оценки индивидуального потребления йода [7]. Определение концентрации йода в депонирующих тканях, а также внутриклеточное распределение интратиреоидного пула йода на его органические и неорганические

компоненты в крови, отражает экспозицию этого элемента в течение длительного времени, что может являться индивидуальным показателем обмена йода в организме человека. Это имеет огромное значение при оценке состояния здоровья населения проживающего в условиях йодного дефицита.

Цель исследования – изучить особенности субклеточного распределения йода в организме, в зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии (ВП) у детей на фоне йододефицита (ЙД).

Материал и методы

Проведено обследование 90 детей в возрасте 4-14 лет с ВП и 35 практически здоровых детей сопоставимых по возрасту. Все обследованные дети постоянно проживали в регионе йодного дефицита умеренной и средней степени тяжести и не имели типичных жалоб нарушения функции щитовидной железы. В условиях стационара пациентам с ВП проводилось клинико-лабораторное, инструментальное обследование соответственно критериям диагностики пневмонии и оценки тяжести состояния согласно существующим протоколам и шкале Pneumonia Severity Index [6]. На первом этапе данного исследования всех больных с ВП распределили на две группы, согласно степени тяжести: 48 детей с ВП средней степени тяжести, что соответствует I-II степени по шкале тяжести, и 42 ребенка с тяжелым течением заболевания, что соответствует III-IV степени.

Для оценки йодной обеспеченности исследуемых групп использовали показатель экскреции йода с мочой. Анализ мочи на содержание йода проводили церий-арсенитным методом. Степень йодного дефицита оценивали согласно рекомендациям WHO/ICCIDD (2001, 2007) [7].

Уровень интратиреоидного общего, неорганического и органифицированного йода в крови определили методом (патент на полезную модель (UA)) [8].

Статистическая обработка полученных результатов исследования проведена методом вариационной статистики при помощи стандартизованного пакета программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel XP. Учитывали число наблюдений (n), количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде $M \pm SD$, где M – выборочное среднее, SD (standard deviation) – стандартное отклонение. Для оценки полученного распределения величин йодурии использовали метод непараметрической статистики с расчетом медианы вариационных рядов. Сравнение количественных показателей проводили с помощью t-критерия Стьюдента, статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$. Для анализа связей между изучаемыми признаками (корреляций) применяли непараметрический метод Спирмана (r).

Результаты

Для оценки йодной обеспеченности исследуемых групп использовали показатель экскреции йода с мочой (таблица 1).

Уровень экскреции йода с мочой обследованных детей

Исследуемая группа детей	Уровень экскреции йода с мочой (мкг/л), количество пациентов (абс.,%)												Ме йода (мкг/л)
	тяжелый дефицит < 20 мкг/л		средний дефицит (21–49 мкг/л)		легкий дефицит (50–99 мкг/л)		норма (100–199 мкг/л)		чрезмерное потребление (200–300 мкг/л)		избыток (>300 мкг/л)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ВП средней степени (n=48)	1	2,1	9	16,7	17	35,4	17	35,4	3	5,26	1	2	58,6 ^{1,3}
Тяжелая ВП (n=42)	5	11,9	11	26,2	11	26,2	13	31	2	4,8	0	0	50 ²
Контроль (n=35)	0	0	11	31,4	13	37,1	9	25,7	0	0	2	5,7	61,9

Примечание: ВП – внебольничная пневмония; Ме – медиана йодурии.

¹ – различия между ВП средней степени и контролем с $p > 0,05$;

² – различия между тяжелой ВП и контролем с $p > 0,05$;

³ – различия между ВП средней степени и тяжелым течением с $p > 0,05$.

Полученные данные свидетельствуют о недостаточном йодном обеспечении всех обследованных детей, что соответствует ЙД легкой степени, где общая медиана йодурии составила 50, 58,6 и 61,9 мкг/л соответственно ($p > 0,05$). Однако, при детальном изучении результатов экскреции йода с мочой в группах отмечались следующие различия: в зоне ЙД находилось 27 (56,3%) детей с ВП средней степени тяжести и 27 (64,3%) детей с пневмонией тяжелого течения. Достаточное йодное обеспечение установлено у 21 (43,8%) и 15 (35,7%) детей соответственно. Согласно вышеупомянутым данным (см. табл. 1) все пациенты были распределены на 2 основные группы:

1 группа – 36 (40%) с пневмонией без ЙД и 2 группа – 54 (60%) больных детей с ЙД. Затем в каждой основной группе выделили 2 подгруппы: 1а – 21 (58,3%) больных ВП средней степени тяжести без ЙД; 1б – 15 (41,7%) детей с тяжелым течением пневмонии без ЙД; подгруппу 2а (n=27) и 2б (n=27) составили дети со средней степенью тяжести и тяжелой пневмонией с выявленным ЙД соответственно.

С целью изучения особенностей интратиреоидного пула йода было проанализировано его внутриклеточное распределение в крови в зависимости от тяжести течения пневмонии и наличия/отсутствия ЙД (таблица 2).

Таблица 2

Субклеточное распределение йода в крови детей

Показатель	ВП без ЙД (1 группа)		ВП с ЙД (2 группа)		Группа контроля
	Средняя степень тяжести (1а)	Тяжелая ВП (1б)	Средняя степень тяжести (2а)	Тяжелая ВП (2б)	
Количество пациентов, (абс, %)	21	15	27	27	35
Общий йод, мкг/г	130,49±2,87 ^{2,3}	122,04±3,04 ¹	121,04±8,95 ¹	102,87±1,52 ^{1,3}	146,73±6,34
Органифицированный йод, мкг/г	123,8±6,05 ^{2,3}	117,41±9,76 ¹	111,08±7,67 ¹	88,1±9,76 ^{1,3}	138,84±9,51
Неорганический йод, мкг/г	10,04±2,01 ^{2,3}	12,75±1,07 ¹	11,85±1,79 ¹	14,77±1,1 ^{1,3}	7,89±4,19

Примечание: ¹ – различия в 2 и К-группе с $p < 0,05$;

² – различия в 1а и К-группе с $p > 0,05$;

³ – различия в 1 и 2 группе с $p < 0,05$.

Колебания показателей внутриклеточного распределения йода в крови пациентов 1а подгруппы в сравнении с контролем выражены незначительно и не достоверны ($p > 0,05$).

При проведении корреляционного анализа выявленных значений в подгруппе 1б, доказана тесная взаимосвязь изменений содержания внутриклеточного пула йода в крови с тяжестью патологического процесса. В частности, выявлена

отрицательная связь уровня органифицированного и неорганического йода ($r = -0,733$, $p < 0,001$) и прямая связь между концентрацией общего и органифицированного йода ($r = 0,226$, $p < 0,001$) в крови. Отмечается тенденция к снижению общей и органифицированной фракции йода и умеренное повышение концентрации неорганического йода в организме детей. Эти изменения выражены менее интенсивно, однако зависимость признаков статистически значима ($p < 0,001$).

Аналогічно, исходные данные видны и в подгруппе 2a, где умеренно снижен уровень общего и органифицированного йода ($r=0.589$, $p<0,001$), на фоне незначительного повышения концентрации неорганического йода ($p<0,05$). Отмечается слабая обратная связь между уровнями органифицированного и неорганического йода ($r= -0.243$, $p<0,001$).

Полученные данные в подгруппе 2b свидетельствуют о достоверном снижении уровня общего и органифицированного йода, тогда как содержание неорганического йода в крови резко возрастает ($p<0,05$). Интерпретация полученных показателей методом линейного регрессионного анализа позволяет сделать заключение о наличии обратной связи между уровнями распределения внутриклеточного йода на органифицированный и неорганический йод ($r= -0.733$, $p<0,001$), которая имеет тенденцию к уменьшению в зависимости от степени тяжести пневмонии. Также выявлена тесная связь (положительная корреляция) между уровнями общего и органифицированного йода ($r=0.429$, $p<0,001$) в крови пациентов с ВП тяжелого течения на фоне ЙД.

Обсуждение

На основании полученных данных медианы йодурии трудно оценить степень ЙД в исследуемых группах. Уровень йодного дефицита основанный на анализе экскреции йода с мочой в исследуемых группах не соответствует показателям интратиреоидного пула йода и его субклеточного распределения в организме. Так, медиана йодурии в группе детей с тяжелым течением пневмонии соответствовала йододефициту легкой степени тяжести. При изучении внутриклеточного распределения фракций йода в крови детей 2b подгруппы отмечалось резкое снижение уровня общего и органифицированного йода с одновременным повышением его неорганической фракцией ($p<0,05$), что свидетельствует более тяжелому дефициту йода в организме. Аналогичные результаты наблюдались и в 1b подгруппе, где прослеживался рост неорганической фракции йода на фоне снижения общего и органифицированного йода. Изменение этих показателей было менее выражено, чем в подгруппе с выявленным ЙД, однако статистически значимо ($p<0,05$). Это позволяет судить о скрытом дефиците йода в организме, который, вероятно способствовал тяжелому течению заболевания.

При сравнении результатов группы пациентов с ВП средней степени тяжести уровень йодного обеспечения, основанный на анализе йода в моче, сопоставим с данными внутриклеточного содержания йода.

Полученные данные контрольной группы указывают на нормальный интратиреоидный пул йода и его «правильное» субклеточное распределение в организме, несмотря на наличие легкого йододефицита по результатам йодурии.

Исходя из вышесказанного, у пациентов с внебольничной пневмонией в зависимости от тяжести заболевания отмеча-

лось уменьшение внутриклеточного содержания общего йода. Эти изменения интенсивнее выражены при тяжелом течении пневмонии (достоверно ниже контрольных показателей), что говорит о наличии стойкого йододефицита в организме ребенка. Изменения концентрации общего внутриклеточного йода в крови больных со средней степенью тяжести основного заболевания относительно контроля не достоверны. Таким образом, можно предположить, что при сопутствующем йододефиците тиреоциты постепенно и прогрессивно теряют способность к органификации неорганического йода. В результате чего повышается его концентрация на фоне уменьшения количества общего внутриклеточного йода в крови больного. Эти механизмы приводят к срыву компенсаторных защитных сил организма и нарастанию тяжести заболевания с развитием осложнений внебольничной пневмонии.

Полученные результаты согласуются с данными научной литературы. Так, Н. Falfushynska, L. Gnatyshyna и соавторы (2015) указывают на прямую связь между концентрацией неорганического йода и пониженной способностью тиреоцитами органифицировать йод в щитовидной железе в условиях дефицита йода [5]. Это позволяет выдвинуть гипотезу о том, что пониженное содержание йода в организме человека, приводит к постепенной гиперплазии эпителия тиреоцитов, которые теряют способность органифицировать весь йод в железе, что ведет к излишнему накоплению неорганического йода в органах и тканях, сыворотке крови, волосах, моче. В результате этого, складываются предпосылки для дефицита «строительного материала» для гормонов щитовидной железы и развитию гипотороксинемии, что влечет за собой сбой в регуляции иммунной системы с повышенной адгезией микроорганизмов к клеточной стенке и выраженному снижению противоинфекционной защиты организма ребенка. В работах Маменко М.Е. (2017) также отмечено более тяжелое течение ВП у детей с выявленным ЙД и достоверный рост частоты развития осложнений ($p<0,05$) [3].

На основании проделанной работы можно сделать заключение, что «неправильное» субклеточное распределение интратиреоидного пула йода в организме ребенка прямо пропорционально тяжести внебольничной пневмонии. На фоне стойкого йододефицита происходит резкое повышение концентрации неорганического йода с одновременным снижением уровня органического и общего йода в крови, что приводит к более тяжелому течению пневмонии и развитию осложнений. Также данные медианы йодурии отражают кратковременные изменения йодного статуса в момент проведения исследования и не могут быть применены для оценки индивидуального потребления йода. Тогда как внутриклеточное распределение йода в организме свидетельствует о результате длительного употребления йода на протяжении многих месяцев или лет, что является показателем, на основании которого можно судить о степени тяжести ЙД на данной территории.

Литература

1. Leung, DT, Chisti, MJ, Pavia, AT. Prevention and Control of Childhood Pneumonia and Diarrhea. *Pediatr Clin North Am.* 201;63(1):67–79.
2. Zimmermann, MB, Andersson, M. Update on iodine status worldwide. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19:382–387.
3. Маменко, М.Є. Профілактика йододefіцитних захворювань: що має знати та може зробити педіатр і лікар загальної практики? (Клінічні рекомендації). *Современная педиатрия.* 2017;82(2):8-16.
4. Taylor, PN, Okosieme, OE, Dayan, CM, et all. Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. *European Journal Endocrinology.* 2014;170:R1–R15. Retrieved from: www.eje-online.org DOI: 10.1530/EJE-13-0651. – Accessed: (08/12.2017).
5. Falfushynska, H., Gnatyshyna, L., Shulgai, A., et.all. Oxidative stress in human thyroid gland under iodine deficiency nodular goiter: from harmless to hazard depending on copper and iodine subcellular distribution. *International Journal of Medicine and Medical Research.* 2015;1(1):5-11.
6. Наказ МОЗ України від 13.01.05 № 18 Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія». [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. – Дата доступу: 10.03.2017.
7. Assessment of iodine deficiency diseases and monitoring their elimination: a guide for program managers. 3rd edition. Kyiv: "K.I.S.";2008:104
8. Спосіб визначення концентрації йоду в біосубстраті: пат. № 45332 (UA), МПК G09B 23/28 / Шідловський В.О., Столяр О.Б., Осадчук Д.В. та ін. – Опубл. 10.11.2009. – Бюл. № 21.
3. Mamenko, M.E. Profilaktika jododeficitnih zahvorjuvan': shho має знати та mozhe zrobitи pediatr i likar zagal'noi praktiki? (Klinichni rekomendacii). *Sovremennaja pediatrija.* 2017;82(2):8-16. [Ukrainian]
4. Taylor, PN., Okosieme, OE, Dayan, CM., et all. Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. *European Journal Endocrinology.* 2014;170:R1–R15. Retrieved from: www.eje-online.org DOI: 10.1530/EJE-13-0651. – Accessed: 08/12.2017).
5. Falfushynska, H., Gnatyshyna, L., Shulgai, A., et.all. Oxidative stress in human thyroid gland under iodine deficiency nodular goiter: from harmless to hazard depending on copper and iodine subcellular distribution. *International Journal of Medicine and Medical Research.* 2015;1(1):5-11.
6. Nakaz MOZ Ukraїni vid 13.01.05 № 18 Pro zatverdzhennja Protokoliv nadannja medichnoi dopomogi ditjam za special'nistju «Ditjacha pul'monologija» [Order of MOH of Ukraine from 13.01.05 № 18 About claim of Protocols of grant of medicare to the children after speciality the "Child's pulmonology"]. Retrieved from: <http://www.moz.gov.ua> (accessed 10 March 2017) [Ukrainian].
7. Assessment of iodine deficiency diseases and monitoring their elimination: a guide for program managers. 3rd edition. Kyiv: "K.I.S."; 2008:104.
8. Shidlovs'kij V.O., Stoljar O.B., Osadchuk D.V. ta in.; Deklaracijnij patent na korisnu model'. Method for determining the concentration of iodine in a biosubstrate. UA patent 45332. 2009 Nov 10. (Ukrainian).

Сведения об авторе:

Кибар Ольга Дмитриевна - очный аспирант Тернопольского Государственного медицинского университета им. И.Я. Горбачевского, кафедра педиатрии № 2; Украина, 46001, г. Тернополь, ул. Довженка 1-20; тел.: +38 067 451 93 94; e-mail: dr.olgapediatr@yahoo.com

© О.Д. Кибар, 2018

References

1. Leung, DT, Chisti, MJ, Pavia, AT. Prevention and Control of Childhood Pneumonia and Diarrhea. *Pediatr Clin North Am.* 2016;63(1):67–79.
2. Zimmermann, MB, Andersson, M. Update on iodine status. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19:382–387.