


Erişkin epilepsi hastalarında insülin direnci ve obezitenin değerlendirilmesi

Evaluation of insulin resistance and obesity in adult epileptic patients

Özlem Etheoğlu¹ 

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz

Amaç: Epilepsi kronik bir hastalıktır. Epilepsi hastalarında inme, diyabet, kalp hastalığı, hipertansiyon, tiroid bozukluğu, migren, anksiyete ve depresyon gibi komorbid durumların normal popülasyona göre daha sık karşılaştığı bildirilmiştir. Bizim bu çalışmadaki amacımız epilepsi hastalarında insülin direnci ve obezite varlığını araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Harran Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğinden takipli 100 epilepsi hastası ve 45 sağlıklı kontrol alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalığının süresi, nöbet tipi, nöbet sıklığı, antiepileptik tedavisi incelendi.

Bulgular: Hastaların 51'si (%51) erkek, 49'u (%49) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 27.12 ± 9.46 , hastalık süresinin ortalaması 12 ± 9.52 idi. Epilepsi hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre insülin direnci ve ortalama vücut kitle indeksi anlamlı olarak daha yüksek idi. Yine epilepsi hastalarında, sağlıklı kontrollere göre obezite anlamlı olarak daha fazla idi. Kontrollü epilepsi ile dirençli epilepsi grubu ve monoterapi ile politerapi alan gruplar arasında vücut kitle indeksi, serum insülin seviyesi ve insülin direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Epilepsi hastalarında normal popülasyona göre ortalama insülin direnci değerleri ve obezite anlamlı olarak daha fazla idi. Epilepsi hastalarında, insülin direnci ve kilo alımının yakın takibi ve erken dönemde önlem alınması, bu faktörlere bağlı gelişebilecek metabolik sendrom, kognitif etkilenme, inme ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Obezite, Vücut kitle indeksi, İnsülin direnci

Abstract

Aim: Epilepsy is a chronic disease. It has been reported that comorbid conditions such as stroke, diabetes, heart disease, hypertension, thyroid disorder, migraine, anxiety and depression are more common in epilepsy patients than in the normal population. Our aim in this study is to investigate the presence of insulin resistance and obesity in epileptic patients.

Material and Methods: The study included 100 epileptic patients who were admitted to Harran Medical Faculty Neurology Polyclinic and 45 healthy controls. Age, gender, duration of illness, seizure type, seizure frequency, antiepileptic treatment were studied.

Results: 51 (51%) of the patients were male and 49 (49%) were female. The mean age of the patients was 27.12 ± 9.46 and the mean duration of illness was 12 ± 9.52 . In the epilepsy group, mean insulin resistance and mean body mass index were significantly higher than in the healthy control group. Also, in epileptic patients, obesity was significantly higher than healthy controls. There was no statistically significant relationship between controlled epilepsy and resistant epilepsy group and between monotherapy and polytherapy groups in terms of body mass index, serum insulin level and insulin resistance.

Conclusion: The mean insulin resistance values and obesity were significantly higher in the epilepsy patients than in the normal population. In epileptic patients, close follow-up of weight gain and insulin resistance and early prevention are important in terms of prevention of metabolic syndrome, cognitive impairment, stroke and cardiovascular diseases that may be caused by these factors.

Keywords: Epilepsy, Obesity, Body mass index, Insulin resistance

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Özlem ETHEMOĞLU

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, Osmanbey
Kampüsü 63300 Haliliye Şanlıurfa

Tel: +90 (0414) 344 44 44

Fax : +90 (414) 318 3209

E-mail: ozlem_uzunkaya@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 13.07.2018

Kabul tarihi / Accepted: 24.07.2018

Giriş

Epilepsi uzun süreli tedavi gerektiren kronik bir hastalıktır. Epilepsi hastalarında inme, diabetes, kalp hastalığı, hipertansiyon, tiroid bozukluğu, migren, anksiyete ve depresyon gibi komorbid durumların normal popülasyona göre daha sık karşılaştığı bildirilmiştir (1-3). Epilepsi hastalarında kilo alımını tetikleyen antiepileptik ilaçların kullanımı, daha sedanter bir yaşam sürmeleri ve epilepsinin hipotalamo-hipofizer aksı etkileyerek nöroendokrin fonksiyonlarda bozukluk gelişmesi sonucu iştah ve kilo alımının artması nedeniyle genel nüfusa göre obezite açısından daha fazla risk altındadır (4-11). Obezitede adipoz dokudaki makrofaj infiltrasyonu bağlı gelişen kronik inflamatuvar durum proinflamatuvar olan interlekin 6, C-reaktif protein ve tümör nekrozis faktör alfa seviyelerinde artışa neden olmakta ve inflamasyon kan beyin bariyeri gibi beyin yapıları ile etkileşerek beyin parankiminde lokal olarak pek çok mediatörün seviyesinde değişikliğe neden olmakta ve nöbet aktivitesinde kötüleşme görülebilmektedir (12). Antiepileptik ilaçların uzun süreli kullanımına bağlı kilo alımı ve insülin direnci gibi pek çok metabolik yan etki bildirilmiştir (4,13-15). Bizim bu çalışmadaki amacımız epilepsi hastalarında insülin direnci ve obezite varlığını araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalında yürütüldü. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesinden çalışmaya başlamadan önce onay alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisinde belirtilmiş kriterlere uygun olarak tasarlandı. Çalışmaya katılan epilepsi hastalarından ve sağlıklı kontrollerden bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmaya epilepsi tanısı ile takipli 100 hasta ve 45 sağlıklı kontrol alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, epilepsi hastalığının süresi, nöbet tipi, nöbet sıklığı, antiepileptik tedavisi kayıt altına alındı. Hasta grubu, tedaviye dirençli ve iyi kontrollü hasta grubu, monoterapi ve politerapi alan hasta grubu olarak sınıflandırıldı. Dirençli epilepsi grubu nöbet tipine uygun, tolere edilebilen iki antiepileptik ilacın uygun doz ve sürede, birlikte ve/veya ayrı ayrı kullanılmasına rağmen nöbet kontrolünün sağlanmadığı hastalardan oluşmaktaydı. Kontrollü epilepsi grubu son 1 yıldır nöbetsiz olan hastalardan oluşuyordu. Antiepileptik ilaç tedavileri dışında kilo alımını etkileyen ilaç kullanan, hamile olan ve tekerlekli sandalyede olan ağır özürli hastalar çalışmaya alınmadı. Sağlıklı kontrol grubuna herhangi kronik sistemik hastalığı ya da ilaç kullanımı olmayan sağlıklı bireyler dahil edildi. Hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun açlık serum glukoz (ASG), insülin değerleri ölçüldü ve insülin direnci (İD) hesaplandı. İD, açlık insülin seviyesi ve ASG kullanılarak ölçüldü. Homeostatik model değerlendirmesi (HOMA) - IR= açlık plazma insülini (U / mL) × FPG (mg / dL) / 405 bölünmesi ile hesaplandı. Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre

cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırmasına göre obez (VKİ ≥ 30) ve obez olmayan grup (VKİ<30) şeklinde gruplandırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler "Statistical Package for Social Sciences for Windows version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA)" programıyla değerlendirildi. Tanımlayıcı veriler ortalama ± standart sapma, sayılar ve yüzdelerle ifade edildi. Grup içi karşılaştırmalarda normal dağılım göstermediği için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sürekli veriler arasındaki ilişki Pearson's korelasyon testi ile değerlendirildi. P<0,05 değeri anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular

Toplam 100 epilepsi hastası çalışmaya alındı. Hastaların 51'si (%51) erkek, 49'u (%49) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 27.12 ± 9,46, hastalık süresinin ortalaması 12 ± 9,52 idi. Epilepsi hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre insülin direnci ve ortalama VKİ anlamlı olarak daha yüksek idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında klinik parametrelerin karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=100)	Kontrol grubu (n=45)	P
Yaş (yıl)	27.12±9.46	28.68±9.49	0.435
Cinsiyet n (%)			
Kadın	49 (49.0)	19 (42.2)	0.328
Erkek	51 (51.0)	26 (57.8)	
Hastalık süresi (yıl)	12±9.52		
VKİ (kg/m ²)	26.50±4.85	24.53±4.65	0.027
Obez (VKİ>30)	32 (32)	7 (15.6)	0.039
Obez olmayan (VKİ<30)	68 (68)	38 (84.4)	
İnsülin (mg/dL)	12.96±12.07	8.13±5.76	0.013
İnsülin direnci	2.57±2.63	1.71±1.21	0.038

VKİ; vücut kitle indeksi, p <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Epilepsi hasta grubunda cinsiyet, kontrollü epilepsi ile dirençli epilepsi grubu ve monoterapi ile politerapi alan gruplar arasında ortalama VKİ, serum insülin seviyesi ve İD açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 2). Fokal başlangıçlı epilepsi grubu ile generalize epilepsi grubu arasında da ortalama VKİ, serum insülin düzeyi ve insülin direnci açısından anlamlı farklılık saptan-

madı ($p=0.425$, $p=0.877$, $p=0.947$) Hasta grubunda, epilepsi süresi ile VKİ, insülin düzeyi ve ID arasında anlamlı bir korelasyon görülmezken ($p=0.390$, $p=0.931$, $p=0.882$), VKİ ile serum insülin seviyesi ve ID arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0.001$, $p=0.001$).

Obez olan epilepsi hasta grubunda obez olmayan gruba göre ortalama yaş, hastalık süresi, insülin direnci ve insülin değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (Tablo 3).

Tablo 2. Epilepsi hastalarında klinik parametrelerinin karşılaştırılması

	Dirençli, epilepsi grubu (n=45)	Kontrollü epilepsi grubu (n=55)	Monoterapi Grubu (n=43)	Politerapi grubu (n=57)	Kadın hasta grubu (n=49)	Erkek hasta grubu (n=51)	P	P1	P2
VKİ (kg/m²)	26.80±5.26	26.26±4.53	26.75±4.53	26.31±5.11	26.34±4.56	26.66±4.56	0.675	0.661	0.863
İnsülin (mg/dL)	14.22±14.21	11.93±10.00	13.61±10.95	12.47±12.92	13.22±13.69	12.70±10.41	0.683	0.238	0.869
ID	2.67±2.88	2.49±2.43	2.90±2.72	2.32±2.56	2.47±1.74	2.47±3.33	0.830	0.162	0.572

VKİ; vücut kitle indeksi, **ID**; insülin direnci, **P**; dirençli ile kontrollü epilepsi grubu arasındaki anlamlılık, **p1**; monoterapi ve politerapi grubu arasındaki anlamlılık, **P2**; kadın ve erkek hasta grubu arasındaki anlamlılık. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 3. Obez ve obez olmayan epilepsi hastalarının klinik parametrelerinin karşılaştırılması

	Obez hastalar (VKİ ≥ 30)	Obez olmayan hastalar (VKİ < 30)	P değeri
Yaş	32.64±11.41	24.60±7.22	0.000
Hastalık süresi	15.67±10.20	10.68±8.83	0.009
Yıllık nöbet sayısı	1.59±2.36	2.32±4.74	0.761
İnsülin direnci	3.07±3.08	2.33±2.37	0.039
İnsülin	15.39±13.48	11.82±11.26	0.025

Tartışma

Obezite toplumda görülen en önemli problemler-den biridir. Obezite metabolik sendrom ve tip-2 diabete ve beraberinde kardiovasküler ve inme hastalığı, hipertansiyon, obstrüktif uyku apnesi ve bazı kanser tiplerinde artışa neden olmaktadır (16). Obezite ve ilişkili olduğu insülin direnci erken ölümün başlıca nedenlerindedir (17). Genel popülasyonda yapılan prospektif çalışmalar göstermiştir ki anormal glukoz metabolizması, insülin direnci ve obezitenin hafif bilişsel bozulma, ilerleyici bilişsel bozulma ve vasküler demans dahil olmak üzere artan demans riski ve alzheimer hastalığı için prediktif değere sahiptir. (18-20). Kronik epilepside kognitif kötüleşme görülmektedir. Aşırı kilolu ve obez hastaların volümetrik beyin manyetik rezonans incelemelerinde kortikal kalınlıkta, diensefalon ve beyin sapı hacimlerinde azalma bildirilmiştir (21,22). Ayrıca hiperinsülineminin kognitif bozukluk ve alzheimer hastalığı gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir (23). İyi bilinmektedir ki epilepsi hastalarında inme, kardiovasküler hastalık, kognitif etkilenme ve psiki-

yatrik hastalıklar normal popülasyona göre daha fazla görülmektedir (24-27).

Epilepsi hastalarında genel popülasyona göre fiziksel aktivitenin daha az olması, kullanılan ilaçların letarjiye neden olarak fiziksel aktiviteyi kısıtladığı ve valproik asit, pregabalin gibi kilo alımına neden olan anti-epileptik tedavi alınması ve epilepsinin kendisinin de merkezi sinir sisteminde hipotalamik nöroendokrin kontrolü potansiyel olarak etkilemesi nedeniyle obezite açısından genel popülasyona göre daha çok risk altındadır (6, 10,11,28-31).

Çalışmamızda epilepsi hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak ortalama VKİ ve insülin direncinin daha fazla olduğunu ve epilepsi hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre daha obez olduğunu saptadık. Epilepsi hastalarının sağlık durumlarının ve yaşam kalitelerinin genel nüfusa göre daha kötü olduğu bilinmektedir (32,33). Epilepsiye eşlik eden komorbid durumların belirlenmesi ve tedavisine gereken önemin verilmesi, yaşam kalitelerinin yükseltilmesi açısından önemlidir.

Ladino L.D. ve ark. yakın zamanda yaptığı bir çalışmada obez epilepsi hastalarının obez olmayan gruba göre hastalık süresinin daha uzun olduğu ve obezite ile ilişkili faktörle-

rin generalize ve idyopatik epilepsi ve ailede epilepsi hikayesi olması olduğunu, dirençli ve kontrollü epilepsi ile politerapi ve monoterapi alan hasta grupları arasında ise anlamlı bir ilişki olmadığını bildirdi (34). Başka bir çalışmada ise epilepsi tipi ve süresinin obeziteyi etkilemediği, ancak tedaviye dirençli epilepsi hastalarında anlamlı olarak daha fazla kilolu ve obez hastaların olduğu ve monoterapi alan hastalara göre politerapi alan hastalarda daha sık obezite görüldüğü saptanmıştır (6). Biz çalışmamızda dirençli epilepsi grubu ile kontrollü epilepsi grubu, politerapi ve monoterapi alan grup ve cinsiyetler arasında VKİ ve insülin direnci açısından anlamlı bir ilişki saptamazken, obez olan hasta grubunda obez olmayan gruba göre ortalama yaş, hastalık süresi, insülin direnci ve ortalama serum insülin değerlerini anlamlı olarak daha yüksek saptadık.

Çalışmaya katılanların fiziksel aktivite açısından değerlendirilmemeleri ve epilepsi hastalarının antiepileptik tedavisinin VKİ ve insülin direnci ile olan ilişkisinin değerlendirilmemiş olması çalışmamızın eksikliği idi.

Sonuç olarak, epilepsi hastalarında ortalama insülin direnci değerleri ve obezite anlamlı olarak normal popülasyona göre daha fazla idi. Bu durum en uygun antiepileptik ilacı seçerken de göz önünde bulundurulması gereken bir faktördür. Ayrıca, epilepsi hastalarının takibinde insülin direnci ve kilo alımının yakın takibi ve erken dönemde önlem alınması, bu faktörlere bağlı gelişebilecek metabolik sendrom, kognitif etkilenme, inme ve kardiovasküler hastalıkların önlenmesi açısından da önemlidir.

Kaynaklar

- Ruiz-Giménez J, Sánchez-Alvarez JC, Cañadillas-Hidalgo F, Serrano-Castro PJ; Andalusian Epilepsy Society. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure*. 2010 Sep;19(7):375-82.
- Tellez-Zenteno JF, Matijevic S, Wiebe S. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia* 2005;46(12):1955-62.
- Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007;48(12 (December)): 2336-44.
- Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy-a review. *Epilepsia* 2007; 48: 42-5.
- Hinnell C, Williams J, Metcalfe A, et al. Health status and health-related behaviors in epilepsy compared to other chronic conditions-a national population-based study. *Epilepsia* 2010; 51: 853-61.
- El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, Hoppichler F, Naser A, Waldmann M, et al. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. *Seizure* 2007;16(3):226-32.
- Sperling MR. Overview: Endocrine and reproductive dysfunction in epilepsy. *Epilepsia* 1991;32(Suppl 6):1.
- Dana-Haeri J, Trimble Mr, Oxley J. Prolactin and gonadotrophin changes following generalised and partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46(4):331-5.
- Janousek J, Barber A, Goldman L, Klein P. Obesity in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013 Sep;28(3):391-4. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.05.012.
- Silveira DC, Klein P, Ransil BJ, Liu Z, Hori A, Holmes GL, et al. Lateral asymmetry in activation of hypothalamic neurons with unilateral amygdaloid seizures. *Epilepsia* 2000;41:34-41.
- Williams KW, Elmquist JK. Lighting up the hypothalamus: coordinated control of feeding behavior. *Nat Neurosci* 2011;14:277-8.
- Hafizi N, Alipoor E, Hosseinzadeh-Attar MJ. Obesity and epilepsy: The first step of a long road. *Epilepsy Behav*. 2017 Feb; 67: 135-136. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.12.004.
- Luef G, Abraham I, Hoppichler F, et al. Increase in postprandial serum insulin levels in epileptic patients with valproic acid therapy. *Metabolism* 2002;51:1274-8.
- Pack AM, Morrell MJ, Randall A, et al. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology* 2008;70:1586-93.
- Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell TL, et al., Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study. *Neurology* 2008;71:723-30.
- Najafi MR, Bazooyar B, Zare M, Aghaghazvini MR, Ansari B, Rajaei A, Dashti M. The Investigation of Insulin Resistance in Two Groups of Epileptic Patients Treated with Sodium Valproate and Carbamazepine. *Adv Biomed Res*. 2017 Mar 7;6:25. doi: 10.4103/2277-9175.201689.
- McGinnis JM, Foege WH. Actual causes of death in the United States. *JAMA* 1993;270:2207-12.
- Greenwood CE, Winocur G. High-fat diets, insulin resistance and declining cognitive function. *Neurobiol Aging* 2005;26:42-5.
- Young SE, Mainous III AG, Carnemolla M. Hyperinsulinemia and cognitive decline in a middle-aged cohort. *Diabetes Care* 2006;29:2688-93.
- Martin R, Vogtle L, Gilliam F, Faught E. What are the concerns of older adults living with epilepsy? *Epilepsy Behav* 2005;7:297-300.
- Hamed SA. Atherosclerosis in epilepsy: its causes and implications. *Epilepsy Behav*. 2014 Dec;41:290-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.07.003.
- Marqués-Iturria I, Pueyo R, Garolera M, Segura B, Junqué C, Garcia-Garcia I, et al. Frontal cortical thinning and subcortical volume reductions in early adulthood obesity. *Psychiatry Res* 2013;214:109-15.
- Kuusisto J, Koivisto K, Mykkänen L, Helkala EL, Vanhanen M, Hanninen T, et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype. *BMJ* 1997;315:1045-9.
- Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol* 2008;7:151-60.
- Chang CS, Liao CH, Lin CC, Lane HY, Sung FC, Kao CH. Patients with epilepsy are at an increased risk of subsequent stroke: a population-based cohort study. *Seizure* 2014. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB. Heart disease mortality and morbidity in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1984;25:699-704.
- Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB. Heart disease mortality and morbidity in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1984;25:699-704.
- Hamed SA, Hamed EA, Hamdy R, Nabeshima T. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;74:183-92.
- Arida RM, Scorza FA, de Albuquerque M, Cysneiros RM, de Oliveira RJ, Cavalheiro EA. Evaluation of physical exercise habits in Brazilian patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 507-10.
- Wong J, Wirrell E. Physical activity in children/teens with epilepsy compared with that in their siblings without epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 631-9.
- Silveira DC, Klein P, Ransil BJ, Liu Z, Hori A, Holmes GL, et al. Lateral asymmetry in activation of hypothalamic neurons with unilateral amygdaloid seizures. *Epilepsia* 2000;41:34-41.
- Williams KW, Elmquist JK. Lighting up the hypothalamus: coordinated control of feeding behavior. *Nat Neurosci* 2011;14:277-8.
- Elliott JO, Lu B, Shneker B, et al. Comorbidity, health screening and quality of life among persons with a story of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;(14):125-9.
- Hinnell C, Williams J, Metcalfe A, et al. Health status and health-related behaviors in epilepsy compared to other chronic conditions. A national population-based study. *Epilepsia* 2010 May;51(5):853-61.
- Ladino LD, Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF. Obesity and its association with generalised epilepsy, idiopathic syndrome, and family history of epilepsy. *Epileptic Disord*. 2014 Sep;16(3):343-53. doi: 10.1684/epd.2014.0677.