

PARA PUBLICACIÓN INMEDIATA

Servicio de Noticias de Medicina Ortomolecular, 12 de enero de 2018

Doce Artículos Principales Sobre Vitamina D de 2017

Por William B. Grant, PhD

(OMNS 12 de enero de 2018) Si bien la importancia de la vitamina D para la absorción y el metabolismo del calcio y la salud ósea se reconoció hace aproximadamente un siglo, su importancia para los efectos no esqueléticos solo se ha reconocido y apreciado en general en este siglo. La mayor parte de la evidencia de apoyo proviene de estudios observacionales relacionados con las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D], incluidos estudios prospectivos, o estudios de los mecanismos de la vitamina D, y parte de la evidencia proviene de ensayos clínicos. El apoyo indirecto proviene del hecho de que la pigmentación de la piel varía globalmente en respuesta a las dosis predominantes de ultravioleta B (UVB) solar modificada por las nubes y la cubierta forestal, y que casi todas las células del cuerpo tienen receptores de vitamina D. La mayoría de los efectos de la vitamina D están mediados por el metabolito hormonal de la vitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D, unirse a un receptor de vitamina D y afectar la expresión de genes, regulando al alza algunos, regulando a la baja otros; la producción de este metabolito en los tejidos diana está regulada principalmente por la disponibilidad de 25 (OH) D en la circulación y por la producción local de la enzima catabólica 24 (OH) asa [Ganguly, 2017]. Sin embargo, para que los sistemas de salud recomienden concentraciones séricas más altas de 25 (OH) D apropiadas para efectos no esqueléticos, se requieren ensayos clínicos. El año 2017 vio algunos avances en este frente. Para que los sistemas de salud recomienden concentraciones séricas más altas de 25 (OH) D apropiadas para efectos no esqueléticos, se requieren ensayos clínicos. El año 2017 vio algunos avances en este frente. Para que los sistemas de salud recomienden concentraciones séricas más altas de 25 (OH) D apropiadas para efectos no esqueléticos, se requieren ensayos clínicos. El año 2017 vio algunos avances en este frente.

La vitamina D reduce el riesgo de infecciones pulmonares agudas

En febrero, un metanálisis de resultados de ensayos clínicos encontró que la suplementación con vitamina D redujo el riesgo de infecciones agudas del tracto respiratorio, especialmente si la concentración inicial de 25 (OH) D era baja <20 ng / ml (50 nmol / l) [Martineau, 2017].

La vitamina D reduce el riesgo de cáncer

Un ensayo clínico en el que participaron mujeres posmenopáusicas a las que se les administró 2000 UI / d de vitamina D3 más 1500 mg / d de calcio o un placebo encontró que, según la intención de tratar (es decir, ignorando si los participantes realmente tomaron la vitamina D), la reducción de la incidencia de cáncer la tasa fue casi significativa (P = 0.06) [Lappe, 2017]. Un colega en el campo comentó que este rechazo del beneficio fue un error y que las revistas clínicas deberían fomentar una interpretación más responsable de la investigación. De hecho, cuando las tasas de incidencia de cáncer se analizaron en términos de concentraciones de 25 (OH) D, se encontró que alcanzaron 25 (OH) D en suero. La concentración de (OH) D entre 45 y 85 ng /

ml se asoció con una incidencia significativamente menor de cáncer. Dado que la concentración inicial media de 25 (OH) D fue de 33 ng / ml y permaneció en ese valor para el grupo de control, este hallazgo se debió a la vitamina D3 más la suplementación con calcio. Sin embargo, dado que este análisis no se incluyó en el protocolo del ensayo, JAMA lo relegó a un suplemento en línea, que no fue muy leído. Este tipo de sesgo en contra de los informes científicos correctos sobre los beneficios positivos de los suplementos de vitaminas y minerales está muy extendido en las revistas clínicas.

La vitamina D reduce las anomalías del comportamiento de los niños autistas

Se realizó un ensayo clínico de vitamina D en niños con autismo en China [Feng, 2017]. Al inicio del estudio, la concentración media de 25 (OH) D para las personas con autismo fue de 21 ng / ml, mientras que la de los controles fue de 25 ng / ml. Después del tratamiento con vitamina D3 (150.000 UI / m por inyección más 400 UI / d por vía oral durante tres meses) se observaron mejoras significativas para las anomalías del comportamiento de los niños autistas (aparte de la sub escala sensorial).

La vitamina D revierte la hipertensión

Otro ensayo clínico de vitamina D encontró que la vitamina D3 en dosis altas redujo significativamente la presión arterial en quienes tenían hipertensión [Mirhosseini, 2017]. Al inicio del estudio, la concentración media de 25 (OH) D de los 8155 participantes fue 87 ± 37 nmol / l (35 ± 15 ng / ml) y estaban tomando 1600 ± 2500 UI / d de vitamina D3. Al final de un año después de aumentar la ingesta de vitamina D3 a 5200 ± 4300 UI / d, la concentración media de 25 (OH) D fue de 113 ± 39 nmol / l (45 ng / ml) mientras que los controles, que no cambiaron la vitamina La ingesta de D3, las concentraciones de 25 (OH) D se mantuvieron relativamente sin cambios. Para los 480 hipertensos que aumentaron su ingesta de vitamina D3, la presión arterial sistólica media descendió de 156 mm a 138 mm y la tensión arterial diastólica media descendió de 96 mm a 84 mm, ambos independientemente de si estaban tomando medicación para la presión arterial. Como resultado, El 71% de los hipertensos al inicio del estudio ya no eran hipertensos al final del ensayo. No hubo una reducción significativa de la presión arterial para los no hipertensos.

La vitamina D reduce la rigidez arterial en los afroamericanos

Un ensayo clínico en el que participaron afroamericanos con sobrepeso y deficiencia de vitamina D (<20 ng / ml) suplementado con 600, 2000 o 4000 UI / d de vitamina D3 durante 16 semanas encontró que 4000 UI / d se asoció con una reducción del 10% en el índice carótido-femoral velocidad de la onda de pulso (VOP) y una reducción del 8% en la VOP carótido-radial [Raed, 2017]. La dosis de 2000 UI / d fue casi tan eficaz para la VOP carótido-radial pero no la VOP carótido-femoral. Los resultados de este ensayo son muy importantes por varias razones. Primero, es uno de los pocos ensayos clínicos de vitamina D que muestra que la suplementación con vitamina D tiene un impacto en los factores fisiológicos relevantes para el riesgo de enfermedad cardiovascular. En segundo lugar, los afroamericanos tienen una alta tasa de muerte por enfermedades cardiovasculares. En tercer lugar, se realizó en

afroamericanos, lo cual es importante ya que aprendí en el pasado que son reacios a aceptar los resultados de los ensayos de vitamina D en estadounidenses blancos. Una razón es que los afroamericanos tienen una economía de calcio diferente a la de los estadounidenses blancos, ya que su metabolismo mineral está adaptado a la vida en un continente cálido y seco, por lo que excretan menos calcio en la orina y tienen una densidad de masa ósea más alta que los estadounidenses blancos a pesar de que tienen concentraciones de 25 (OH) D mucho más bajas.

La vitamina D reduce el riesgo de parto prematuro

Los estudios observacionales aún brindan información útil sobre los beneficios de la vitamina D. Por ejemplo, se realizó una prueba de campo de parto prematuro con respecto a la concentración de 25 (OH) D poco antes del parto en 1064 partos consecutivos desde septiembre de 2015 hasta diciembre de 2016 en el Hospital Universidad de Carolina del Sur. La composición racial / étnica de la cohorte fue 488 blancos, 395 afroamericanos, 117 hispanos, 19 asiáticos / isleños del Pacífico y 39 múltiples / otros. Encontró que la edad gestacional aumenta con el aumento de 25 (OH) D [McDonnell, 2017], similar a la tendencia encontrada en Hollis y Wagner et al. cohorte de prueba. Las mujeres con 25 (OH) D \geq 40 ng / ml tenían un 62% menos de riesgo de parto prematuro en comparación con aquellas $<$ 20 ng / ml (OR = 0,38, intervalo de confianza del 95%: 0,23-0,63, $p <$ 0,0001). La reducción del riesgo fue constante tanto para las mujeres blancas como para las no blancas, lo que sugiere que el aumento del nivel de vitamina D puede disminuir la disparidad en las tasas de nacimientos prematuros entre los grupos étnicos.

La vitamina D sérica se correlaciona con una menor enfermedad cardíaca, cáncer y mortalidad

Un estudio observacional en el que participaron 26.916 personas de un consorcio europeo de seis países del norte de Europa con una mediana de seguimiento de 10,5 años encontró correlaciones inversas significativas entre la concentración basal de 25 (OH) D en suero y las tasas de mortalidad por todas las causas, cáncer y enfermedades cardiovasculares. [Gaksch, 2017]. La razón de riesgo (HR) de la tasa de mortalidad por todas las causas aumentó de 1,0 a 80 nmol / l a 2,8 a 5 nmol / l. No hubo un aumento significativo en la tasa de mortalidad para la concentración de 25 (OH) D $>$ 100 nmol / L. Si bien los autores afirmaron que no hubo una asociación lineal significativa entre la 25 (OH) D y la mortalidad por cáncer, una inspección cuidadosa de sus datos indica lo contrario. Cuando se volvieron a calcular los cocientes de riesgo (HR) ajustados para el modelo 4 de la Tabla 4, asumiendo que el valor de la concentración de 25 (OH) D $>$ 100 nmol debe establecerse en 1,00 multiplicando todos los valores por $1 / 0,79 = 1,26$, y luego los HR y los intervalos de confianza (IC) del 95% representados frente a la concentración de 25 (OH) D para cada una de las seis categorías, el ajuste lineal al IC del 95% más bajo se elevó por encima de 1,0 cerca de 90 nmol / l. Solo un IC más bajo para 25 (OH) D por debajo de 90 nmol / l cayó por debajo de 1.0, el de la categoría de 25 (OH) D más baja. Este tipo de sesgo en contra de los beneficios de las vitaminas al informar los resultados está muy extendido en las revistas clínicas.

Estado de vitamina D predicho por el cuestionario del paciente

Uno de los problemas relacionados con la vitamina D es el costo de los análisis de 25 (OH) D. En varios países, se han impuesto limitaciones a los médicos que solicitan análisis de 25 (OH) D. Una forma de solucionar este problema es desarrollar un cuestionario para clasificar el estado de la vitamina D en clasificaciones amplias, <25 nmol / l (10 ng / ml), 25-50 nmol / l o 50-75 nmol / l. Recientemente, se desarrolló y se probó un cuestionario de este tipo para adultos mayores [Annweiler, 2017]. El cuestionario tiene 16 preguntas en nueve categorías: edad, sexo, estado general, nutrición, visión, estado de ánimo, cognición, marcha y caídas y osteoporosis. La concordancia entre las respuestas de los médicos y los pacientes fue excelente para seis de las preguntas, sustancial para dos, moderada para dos, regular para tres y mala para tres. La clasificación del estado de la vitamina D fue casi perfecta. Si bien este cuestionario se desarrolló para personas mayores, se podrían desarrollar cuestionarios similares para otras poblaciones.

Las ventas de suplementos de vitamina D en dosis altas aumentan rápidamente en los EE. UU.

Una medida del éxito en la educación del público sobre los beneficios para la salud de la vitamina D es la creciente tendencia a tomar suplementos de vitamina D. Un artículo publicado en JAMA informó que el uso de suplementos de vitamina D ≥ 1000 UI entre adultos aumentó del 0,4% en 2003-2004 al 18,2% en 2013-2014 [Rooney, 2017]. Además, el uso de suplementos de vitamina D > 4000 UI aumentó a 3.9% para los blancos no hispanos, 2.0% para los negros no hispanos, 1.8% para los hispanos y 3.3% para los estadounidenses de origen asiático. Los autores expresaron preocupación por las dosis "altas", que en realidad no son muy altas, considerando que se pueden producir hasta 20.000 UI / d al sol y que los efectos tóxicos son raros por debajo de las 40.000 UI / d. La preocupación con respecto a los posibles efectos adversos para la salud de las concentraciones altas de 25 (OH) D (> 40 ng / ml) ha disminuido en gran medida porque las preocupaciones fueron planteadas por estudios observacionales en los que algunos con concentraciones altas se colocaron en la categoría incorrecta de 25 (OH) D ya que recientemente habían comenzado a tomar vitamina D.

Libro de estrategias de desinformación

Existe un Manual de Desinformación utilizado durante décadas por las corporaciones para retrasar la acción del gobierno en asuntos de gran interés público que afectarían negativamente sus ingresos y ganancias. Algunos de los ejemplos más conocidos involucran la industria azucarera, el tabaco, el petróleo y el gas, y la Liga Nacional de Fútbol. La Unión de Científicos Preocupados describió los cinco pilares del Libro de Estrategias <http://www.ucsus.org/our-work/center-science-and-democracy/disinformation-playbook#.WiA5wIWnFpg>

Los cinco elementos son:

1. *The Fake* Lleva a

cabo una ciencia falsa y trata de hacerla pasar por una investigación legítima.

2. *The Blitz*

Harass a los científicos que hablan con resultados o puntos de vista inconvenientes para la industria.

3. *The Diversion*

Manufacture incertidumbre acerca de la ciencia donde existe poca o ninguna

4. *La pantalla*

Compra credibilidad a través de alianzas con el mundo académico o sociedades profesionales.

5. *The Fix*

Manipular a los funcionarios o los procesos gubernamentales para influir de manera inapropiada en las políticas

Sesgo de las grandes farmacéuticas en la investigación de la vitamina D

He evaluado cómo Big Pharma sigue el Manual de desinformación con respecto a la vitamina D, pero no entraré en detalles aquí. Sin embargo, me gustaría señalar un ejemplo reciente, un artículo publicado en *Lancet, Diabetes and Endocrinology* en diciembre [Autier, 2017]. Él y sus colegas trabajan en el Instituto Internacional de Investigación en Prevención, Lyon, Francia. Entre sus socios se incluyen muchas grandes empresas farmacéuticas, como AstraZeneca, Bayer Schering Pharma, Eli Lilly and Company, Merck Serono y Pfizer Limited (<http://www.i-pri.org/about/partners/>). A pesar de que las grandes farmacéuticas se oponen a la vitamina D ya que reduce el riesgo de muchos tipos de enfermedades y, por lo tanto, los ingresos y las ganancias de las grandes farmacéuticas, la revista no requirió que los autores mencionen a esos socios en el manuscrito. La segunda mitad de su resumen resumió sus hallazgos:

Aunque las dosis de vitamina D fueron mayores que las evaluadas en el pasado, no encontramos nueva evidencia de que la suplementación pudiera tener un efecto en la mayoría de las afecciones no esqueléticas, incluidas las enfermedades cardiovasculares, la adiposidad, el metabolismo de la glucosa, los trastornos del estado de ánimo, la función muscular, la tuberculosis y la enfermedad colorectal adenomas, o en condiciones maternas y perinatales. Queda poca evidencia que sugiera que la suplementación con vitamina D tiene un efecto en la mayoría de las condiciones, incluida la inflamación crónica, a pesar del uso de mayores dosis de vitamina D, lo que refuerza la hipótesis de que el bajo nivel de vitamina D es una consecuencia de la mala salud, en lugar de su causa. (...) Identificamos muchos metanálisis de calidad subóptima, lo cual es motivo de preocupación.

En el documento se pasó por alto que los ensayos clínicos de vitamina D generalmente se han basado en las pautas apropiadas para los medicamentos farmacéuticos. Dos suposiciones críticas ampliamente formuladas para tales ensayos son que la única fuente del agente está en el ensayo y que existe una relación lineal dosis-respuesta, no son válidas para los ensayos de vitamina D. Un tercer supuesto, que los ensayos clínicos de vitamina D deben basarse en mediciones de las concentraciones de 25 (OH) D al inicio y durante el ensayo, y que la relación concentración de 25 (OH) D-resultado de salud debe

usarse para guiar la selección de participantes y la vitamina D: tenderá a sesgar los resultados. Algunos de los artículos analizados en el presente documento señalan el camino hacia ensayos clínicos adecuados de vitamina D.

Últimas perspectivas sobre la dosis óptima de vitamina D

Michael Holick publicó otra revisión de la vitamina D que abordó algunas de las controversias actuales [Holick, 2017]. El abstracto:

La deficiencia e insuficiencia de vitamina D es un problema de salud mundial que afecta a más de mil millones de niños y adultos en todo el mundo. Las consecuencias de la deficiencia de vitamina D no pueden subestimarse. Ha habido una asociación de la deficiencia de vitamina D con una miríada de enfermedades agudas y crónicas que incluyen preeclampsia, caries dental infantil, periodontitis, trastornos autoinmunes, enfermedades infecciosas, enfermedades cardiovasculares, cánceres mortales, diabetes tipo 2 y trastornos neurológicos. Esta revisión tiene como objetivo poner en perspectiva la controversia en torno a la definición de deficiencia e insuficiencia de vitamina D, así como proporcionar orientación sobre cómo tratar y prevenir la deficiencia de vitamina D.

Holick explica el pensamiento actual sobre la dosificación de vitamina D, incluidas las razones por las que algunos estudios de vitamina D han concluido incorrectamente que 20 ng / ml son suficientes. El consenso entre los investigadores de vitamina D, especialmente en los Estados Unidos, es que las concentraciones óptimas de 25 (OH) D están por encima de 30 ng / ml (75 nmol / l) y muy probablemente en el rango de 40-60 ng / ml (100- 150 nmol / l). Además, si se le diagnostica una enfermedad para la que la vitamina D es beneficiosa, debe apuntar a 40-60 ng / ml. La ingesta regular de 2000-4000 UI / d de vitamina D3 puede ayudar a mantener concentraciones saludables; la dosis se puede aumentar a 5,000-10,000 UI / d cuando está enfermo. Tenga en cuenta que dado que la vitamina D contiene 40 UI por microgramo, 2000 UI son solo 50 microgramos. Tomar magnesio ayuda a convertir la vitamina D en 25 (OH) D y tomar calcio ayuda a equilibrar los efectos del magnesio.

Conclusión

En general, 2017 fue un buen año para la investigación de la vitamina D. Parece que ahora existe un conocimiento generalizado de cómo se deben realizar los ensayos clínicos de vitamina D. Desafortunadamente, varios ensayos clínicos importantes de vitamina D se completarán e informarán los resultados en el próximo año o dos que no fueron diseñados y realizados tan cuidadosamente.

Para obtener más información sobre la vitamina D, se insta al lector interesado a buscar artículos en pubmed.gov y scholar.google.com, así como a visitar los sitios web de las principales organizaciones de defensa de la vitamina D:

<http://vitaminsociety.org/>

<http://www.sunarc.org/>

<https://grassrootshealth.net/>

<https://purenorth.ca/vitamin-d-your-health/>
<https://www.facebook.com/Evidas-902724609761886/>
<https://www.vitamindcouncil.org/>
<https://www.vitamindwiki.com/VitaminDWiki>

Referencias

Annweiler C, Kabeshova A, Callens A, Paty ML, Duval GT, Holick MF. Predictor del estado de vitamina D autoadministrado: los adultos mayores pueden usar un cuestionario para evaluar su estado de vitamina D. PLoS One. 1 de noviembre de 2017; 12 (11):

e0186578. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0186578>

Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, Pizot C, Boniol M. Efecto de la suplementación con vitamina D en trastornos no esqueléticos: una revisión sistemática de metanálisis y ensayos aleatorizados. Lancet Diabetes Endocrinol. Diciembre de 2017; 5 (12): 986-1004 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29102433>

Feng J, Shan L, Du L, Wang B, Li H, Wang W, Wang T, Dong H, Yue X, Xu Z, Staal WG, Jia F. Mejora clínica después de la suplementación con vitamina D3 en el trastorno del espectro autista. Nutr Neurosci. Junio de 2017; 20 (5): 284-90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26783092>

Ganguly A, Tamblyn JA, Finn-Sell S, Chan SY, Westwood M, Gupta J, Kilby M, Gross SR, Hewison M. La vitamina D, la placenta y el embarazo temprano: efectos sobre la función del trofoblasto. J Endocrinol. 2017 6 de noviembre. Pii: JOE-17-0491. doi: 10.1530 / JOE-17-0491. [Publicación electrónica antes de la impresión] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29109081>

Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Njolstad I, Lochen ML, Mørch W, Kleber ME, Tomaschitz A, Grbler M, Eiriksdottir G, Gudmundsson EF, Harris TB, Cotch MF, Aspelund T, Gudnason V, Rutters F, Beulens JW, van 't Riet E, Nijpels G, Dekker JM, Grove-Laugesen D, Rejnmark L, Busch MA, Mensink GB, Scheidt-Nave C, Thamm M, Swart KM, Brouwer IA, Lips P, van Schoor NM, Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Skrabakov Z, Dowling KG, Cashman KD, Kiely M, Pilz S. Vitamina D y mortalidad: metanálisis de datos de participantes individuales de 25-hidroxivitamina D estandarizada en 26916 individuos de un consorcio europeo PLoS One. 16 de febrero de 2017; 12 (2): e0170791. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0170791>

Holick MF. La pandemia de deficiencia de vitamina D: enfoques para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención. Rev Endocr Metab Disord. Junio de 2017; 18 (2): 153-65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28516265>

Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, Recker R, Garland C, Gorham E, Baggerly K, McDonnell SL. Efecto de la suplementación con vitamina D y calcio

en la incidencia del cáncer en mujeres mayores: ensayo clínico aleatorizado, JAMA. 28 de marzo de 2017; 317 (12): 1234-43. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2613159> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28350929>

Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA Jr. Suplementación de vitamina D para prevenir infecciones respiratorias agudas: revisión sistemática y metanálisis de un participante individual data.BMJ. 15 de febrero de 2017; 356: i6583. <http://www.bmj.com/content/356/bmj.i6583.long>

McDonnell SL, Baggerly KA, Baggerly CA, Aliano JL, CB francés, Baggerly LL, Ebeling MD, Rittenberg CS, Goodier CG, Mateus Niño JF, Wineland RJ, Newman RB, Hollis BW, Wagner CL. Concentraciones maternas de 25 (OH) D \geq 40 ng / mL asociadas con un 60% menos de riesgo de parto prematuro entre pacientes obstétricas generales en un centro médico urbano. PLoS One. 2017 24 de julio; 12 (7): e0180483. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0180483>

Mirhosseini N, Vatanparast H, Kimball SM. La asociación entre el estado de 25 (OH) D sérico y la presión arterial en participantes de un programa comunitario que toman suplementos de vitamina D. Nutrientes. 2017 14 de noviembre; 9 (11). pii: E1244. <http://www.mdpi.com/2072-6643/9/11/1244>
Raed A, Bhagatwala J, Zhu H, Pollock NK, Parikh SJ, Huang Y, Havens R, Kotak I, Guo DH, Dong Y. Respuestas a la dosis de la suplementación con vitamina D3 sobre la rigidez arterial en afroamericanos con sobrepeso con deficiencia de vitamina D: un placebo ensayo aleatorizado controlado PLoS One. 7 de diciembre de 2017; 12 (12): e0188424. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0188424>

Rooney MR, Harnack L, Michos ED, Ogilvie RP, Sempos CT, Lutsey PL. Tendencias en el uso de suplementos de vitamina D en dosis altas que superan las 1000 o 4000 unidades internacionales diarias, 1999-2014, JAMA. 20 de junio de 2017; 317 (23): 2448-2450 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632857>