

Michał Wiciński¹,
Bartosz Kościński²,
Bartosz Malinowski¹,
Karolina Długi¹,
Mateusz Ozorowski¹,
Katarzyna Pawlak-Osińska³

¹Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii,
Collegium Medicum w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Wydział Lekarski.

Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii,
Collegium Medicum w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Zakład Patofizjologii Narządu Słuchu i Układu
Równowagi, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Wpływ doustnej suplementacji magnezu na kondycję psychofizyczną

The effect of oral magnesium supplementation on psychophysical condition

STRESZCZENIE

Magnez jest jednym z głównych makroelementów niezbędnych do utrzymania homeostazy w organizmie człowieka. Choć jego kluczowa rola w procesach metabolicznych jest bezsporna, to zasadność coraz popularniejszej suplementacji diety preparatami magnezu pozostaje nadal kontrowersyjna. W dostępnych na polskim rynku suplementach diety występują związki nieorganiczne, jak również sole kwasów organicznych. W świetle wyników badań klinicznych nie można jednoznacznie wskazać formy magnezu o największej wchłanianiałości z przewodu pokarmowego, jednak sole kwasów organicznych mają w tym aspekcie największy potencjał. Przeprowadzone badania wskazują również na znacznie większy odsetek zaabsorbowanego magnezu z preparatów pod postacią tabletek rozpuszczanych w wodzie. Istotniejszym aspektem wpływającym na biodostępność magnezu przyjmowanego w formie doustnej jest jego dawka i częstość przyjmowania. Pobór tego składnika z małych dawek przyjmowanych w krótszych odstępach czasu jest znacznie większy niż spożycie tej samej ilości w pojedynczej dawce. Nie istnieją wystarczająco silne dowody naukowe, które wskazywałyby na pozytywny wpływ doustnej suplementacji magnezu na sprawność fizyczną. Takie korzyści można osiągnąć jedynie u osób w podeszłym wieku oraz alkoholików, a więc w grupach narażonych na niedobór tego makroelementu. Obiecujące są natomiast wyniki badań oceniających wpływ suplementacji magnezu na kondycję psychiczną. Wykazano korzystny wpływ przyjmowania preparatów magnezu na zachowania agresywne i objawy nadpobudliwości u dzieci. Terapia tym makroelementem może być również zastosowana jako leczenie pomocnicze u pacjentów z zespołem depresyjnym oraz u osób starszych mających problem z bezsennością. Suplementację należy rozważyć u pacjentów przyjmujących leki mogące powodować hipomagneznię, takie jak: antybiotyki aminoglikozydowe, diuretyki pętlowe, tiazidy, takrolimus, cis platyna, karboplatyna, oraz inhibitory pompy protonowej.

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 1, 30–35

Słowa kluczowe: magnez, suplementacja, depresja, bezsenność, kondycja fizyczna

Adres do korespondencji:

Bartosz Kościński
Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii,
CM w Bydgoszczy, UMK w Toruniu
e-mail: bkostak@wp.pl

ABSTRACT

Magnesium is one of the most important essential chemical elements needed to preserve homeostasis in the human body. Although the key role in metabolic processes is undisputed, the legitimacy of the increasingly popular dietary supplementation with magnesium preparations remains controversial. There are inorganic compounds and salts of organic acids. In the light of the results of clinical trials, the highest absorbability form of magnesium from the gastrointestinal tract cannot be clearly identified, however the salts of organic acids have the greatest potential in this aspect. The studies also indicate a higher percentage of absorbed magnesium from preparations in the form of tablets dissolved in water. A more important aspect affecting the bioavailability of magnesium is the dose and frequency of Mg^{2+} intake. The intake of magnesium from small doses taken at shorter intervals is greater than the same amount taken in a single dose. There is not enough strong scientific evidence that would indicate the positive effect of oral magnesium supplementation on muscle fitness. However, the results of studies assessing the effect of magnesium supplementation on mental health are promising. The beneficial effect of taking magnesium preparations on aggressive behaviors and hyperactivity symptoms in children has been demonstrated. It can be used as an adjunctive therapy in patients with depressive syndrome and elderly people with insomnia problems. Magnesium supplementation should be considered in patients taking drugs that may cause hypomagnesaemia, such as aminoglycoside antibiotics, loop diuretics, thiazides, tacrolimus, cisplatin, carboplatin and proton pump inhibitors.

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 1, 30–35

Key words: magnesium, supplementation, depression, insomnia, muscle fitness

WSTĘP

Magnez jest jednym z głównych makroelementów niezbędnych do utrzymania homeostazy w organizmie człowieka. Optymalne stężenie tego pierwiastka we krwi warunkuje prawidłowe funkcjonowanie niemal każdego z układów [1]. Chociaż jego kluczowa rola w procesach metabolicznych jest bezsporna, to zasadność coraz popularniejszej suplementacji diety preparatami magnezu pozostaje nadal kontrowersyjna. Obecnie na rynku znajduje się kilkadziesiąt produktów ze związkami magnezu, które według producentów, zmniejszają objawy zmęczenia, pozytywnie wpływają na zdolność koncentracji oraz wpływają korzystnie na pracę mięśni. Jednak często takie informacje nie znajdują potwierdzenia w wynikach badań klinicznych prowadzonych zgodnie

z zasadami *evidence based medicine*, a coraz sprawniejsze kampanie reklamowe nakłaniają pacjentów do stosowania tych suplementów diety.

Dzienne zapotrzebowanie na jony Mg^{2+} uzależnione jest od wielu czynników takich jak wiek, płeć, ciąża, choroby towarzyszące czy przyjmowane leki. Szacuje się, że średnio wynosi ono 320 mg dla kobiet i 420 mg dla mężczyzn [1]. Choć w praktyce klinicznej lekarza rodzinnego oznaczanie stężenia magnezu we krwi nie jest rutynowo wykonywane, to hipomagnezemia może być częstym zjawiskiem [1]. Z kolei u większości pacjentów pediatrycznych, u których stwierdzono obniżone stężenie magnezu nie obserwuje się objawów związanych z tym zaburzeniem, a taki wynik rzadko zmienia dalsze postępowanie terapeutyczne [2].

PRZEGLĄD BADAŃ KLINICZNYCH I METAANALIZ

Praca powstała na podstawie przeglądu metaanaliz, badań klinicznych i prac poglądowych bazy PubMed z lat 2011–2018.

Wyniki badań klinicznych dotyczących wchłaniania z przewodu pokarmowego i stężenia zjonizowanego magnezu w surowicy po stosowaniu suplementów diety nie są jednoznaczne. Może to wynikać z różnorodnych postaci preparatów – kapsułki, tabletki musujące, syropy; jak również z występowania wielu związków chemicznych tego makroelementu. Przeprowadzone badania wskazują na znacznie większy odsetek zaabsorbowanego magnezu z preparatów pod postacią tabletek rozpuszczanych w wodzie. Prawdopodobnie jest to spowodowane tym, że magnez przechodząc w formę zjonizowaną, zwiększa swoją biodostępność [3].

Również często podnoszoną kwestią jest postać chemiczna magnezu. W dostępnych na rynku suplementach diety występują związki nieorganiczne (na przykład $MgCO_3$, MgO), jak również sole kwasów organicznych. W świetle wyników badań klinicznych nie można jednoznacznie wskazać formy magnezu o największej wchłanialności z przewodu pokarmowego, jednak sole kwasów organicznych mają w tym aspekcie największy potencjał [4]. Znacznie istotniejszym aspektem wpływającym na biodostępność magnezu przyjmowanego w formie doustnej jest jego dawka i częstość przyjmowania. Udowodniono, że pobór tego minerału z małych dawek przyjmowanych w krótszych odstępach czasu jest znacznie większy niż przyjęcie tej samej ilości w pojedynczej dawce [4].

SUPLEMENTACJA MAGNEZU A SPRAWNOŚĆ FIZYCZNA

Powszechnie istnieje przekonanie, że suplementacja magnezu poprawia funkcjonowanie mięśni i wpływa korzystnie na sprawność fizyczną. Metaanaliza czternastu randomizowanych badań klinicznych przeprowadzona

przez Wang i wsp. [5] wykazała, że doustna suplementacja tego pierwiastka w okresie od 1 do 10 tygodni nie wpływa istotnie statystycznie na siłę i wytrzymałość mięśni, jak również na ból i czas regeneracji po treningu u osób uprawiających sport co najmniej 2 godziny tygodniowo. Taka konkluzja może być tłumaczona prawidłowym stężeniem magnezu wśród osób aktywnych fizycznie. Wyniki badań klinicznych dotyczących wpływu suplementacji Mg^{2+} na sprawność fizyczną u osób nieuprawiających sportu są niejednoznaczne [5]. Może to wynikać z błędnej metodologii polegającej na braku odniesienia do grupy przyjmującej placebo lub zbyt małej dawki preparatów magnezu. Jednak wydaje się, że nie istnieją przekonujące dowody uprawniające do twierdzenia, że suplementowanie tego składnika wpływa na siłę oraz wytrzymałość mięśni w tej grupie badanych. Autorzy metaanalizy sugerują, że potencjalne korzyści dotyczące sprawności fizycznej wynikające z faktu przyjmowania magnezu mogą uzyskiwać osoby z większym prawdopodobieństwem występowania hipomagnezemia. Osoby w podeszłym wieku z powodu mniej zróżnicowanej diety, zmniejszonej absorpcji z przewodu pokarmowego oraz większego wydalania tego makroelementu z moczem są bardziej narażone na niedobór magnezu. Taki stan można również zaobserwować u osób uzależnionych od alkoholu [5].

Z kolei metaanaliza badań przeprowadzona przez Garrison i wsp. [6] nie wykazała korelacji pomiędzy doustną suplementacją magnezu a występowaniem bolesnych skurczy mięśni, które są częstą dolegliwością pacjentów w praktyce lekarza rodzinnego.

Magnez jest makroelementem niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego. Hipomagnezemia może być przyczyną apatii, pobudzenia psychoruchowego, lęku, dezorientacji oraz zmian osobowości [7].

SUPLEMENTACJA MAGNEZU A ZESPÓŁ NADPOBUDLIWOŚCI PSYCHORUCHOWEJ Z DEFICYTEM UWAGI

Wyniki badań klinicznych, przywołanych w metaanalizie przeprowadzonej przez Hariri i wsp. [8] wykazują korzystny wpływ suplementacji magnezu u dzieci z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD, *attention deficit hyperactivity disorder*), u których występuje hipomagnezemia. U badanych przyjmujących preparaty magnezu zarówno w monoterapii jak również w połączeniu z witaminą B₆, czy w suplementach wieloskładnikowych (razem z cynkiem i wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi) obserwowano zmniejszenie nadpobudliwości i impulsywności oraz zwiększenie zdolności do utrzymania uwagi w szkole [8]. Z kolei w badaniu przeprowadzonym przez Black i wsp. [9] grupa nastolatków (n = 684), w których dziecię zwiększono średnią zawartość magnezu do około 310 mg/d wykazywała istotne statystycznie zredukowanie zachowań eksternalizujących takich jak: łamanie zasad, problemy z uwagą, agresywne zachowania (p = 0.003) [9].

SUPLEMENTACJA MAGNEZU A ZABURZENIA LĘKOWE

W przeglądzie randomizowanych badań klinicznych (łącznie n = 975), przeprowadzonym przez Boyle i wsp. [10], w czterech spośród ośmiu badań wykazano istotny statystycznie wpływ suplementacji magnezu na zmniejszenie subiektywnego poczucia lęku w porównaniu z placebo. W trzech z czterech pozostałych badań, w których nie udowodniono takiego działania, grupą kontrolną były osoby przyjmujące leki anksjolityczne (przeciwłękowe) — lorazepam lub buspiron [10].

SUPLEMENTACJA MAGNEZU A DEPRESJA

Niedobór magnezu prowadzi do powstania zmian funkcjonalnych w obszarach ośrodkowego układu nerwowego, które odgrywają istotną rolę w etiopatogenezie zachowań depresyjnych [7]. Na skutek hipomagnezemia

dochodzi do zaburzenia przekaźnictwa glutaminergicznego w korze mózgowej i układzie limbicznym. Obserwowane są zmiany dotyczące funkcjonowania receptora NMDA, odpowiedzialnego za procesy uczenia się i zapamiętywania. Ważnym mechanizmem działania jonów magnezowych może być także regulacja działania osi podwzgórze–przysadka–nadnercza [11]. Jednak wyniki dotyczące profilaktyki i poprawy klinicznej w zakresie objawów depresyjnych po suplementacji magnezu są sprzeczne. Przeprowadzone randomizowane badanie kliniczne oceniające wpływ suplementacji diety 248 mg Mg²⁺ przez 6 tygodni (n = 126) spowodowało istotne zmniejszenie objawów depresji u dorosłych pacjentów w stosunku do grupy placebo (p < 0,001) [12]. Podobny wynik uzyskano w randomizowanym badaniu, w którym obserwowano wpływ suplementacji 500 mg tlenku magnezu na dzień u osób z depresją, u których wykazano obniżone stężenie magnezu we krwi [13]. W sprzeczności z tymi wynikami są wnioski płynące z badania Fard i wsp. [14], w którym nie wykazano istotnego statystycznie wpływu ośmiotygodniowej suplementacji 320 mg siarczanu magnezu na wystąpienie poporodowej depresji u kobiet w porównaniu do placebo [14]. W badaniu przeprowadzonym przez Barragán-Rodríguez i wsp. [11] również nie wykazano wpływu doustnej suplementacji chlorku magnezu u osób w podeszłym wieku z hipomagnezemią i chorych na cukrzycę typu 2. Istnieje tylko jedno badanie dotyczące wpływu ilości dziennego spożycia magnezu w zakresie profilaktyki wystąpienia depresji [15]. Zaobserwowano, że wzrost spożycia tego pierwiastka korelował z mniejszym ryzykiem zachowań depresyjnych w przyszłości. Jednak to badanie opierało się na danych uzyskanych z kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów [15].

SUPLEMENTACJA MAGNEZU A BEZSENNOŚĆ

Istnieją doniesienia mówiące o pozytywnym wpływie suplementacji magnezu w leczeniu

bezsennosci [16, 17]. Randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą wykazało istotny statystycznie wpływ przyjmowania 500 mg Mg^{2+} przez 8 tygodni w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [17]. W grupie badanej zaobserwowano wydłużenie długości snu ($p = 0,002$), efektywności snu ($p = 0,03$), jak również zmianę w badaniach laboratoryjnych krwi: wzrost stężenia melatoniny ($p = 0,007$) i reniny ($p < 0,001$) oraz zmniejszenie stężenia kortyzolu ($p = 0,008$) [17].

DYSKUSJA

Badania dotyczące wpływu suplementacji magnezu są niejednoznaczne, a ich wyniki często stoją ze sobą w sprzeczności. Może to wynikać z odmiennej metodologii przeprowadzanych doświadczeń, w szczególności z różnych dawek, form chemicznych i schematów suplementacji magnezu. Istnieje niewiele długookresowych, randomizowanych badań klinicznych z podwójnie zaślepią próbą, kontrolowanych placebo, które zostałyby przeprowadzone na dużej liczbie badanych, co może przyczynić się do wyciągania błędnych wniosków oceniających wpływ suplementacji magnezu na sprawność psychoruchową. Co prawda w literaturze również można znaleźć, przeprowadzone na małej grupie sportowców badanie wykazujące korzystny wpływ suplementacji magnezu na sprawność fizyczną nawet u osób z prawidłowym stężeniem tego pierwiastka we krwi [18], to duża metaanaliza badań nie potwierdza tego stanowiska [5].

Suplementację tego makroelementu należy rozważyć u pacjentów przyjmujących leki mogące powodować hipomagnezemię takie jak: antybiotyki aminoglikozydowe, diuretyki pętlowe, tiazydy, takrolimus, cisplatyna oraz karboplatyna [19]. Takie działanie niepożądane może również wystąpić podczas terapii, powszechnie stosowanymi w praktyce lekarza rodzinnego, inhibitorami pompy protonowej [20].

WNIOSKI

1. Nie ma wystarczająco silnych dowodów naukowych sugerujących korzyści z powszechnej suplementacji magnezu na kondycję fizyczną, takie działanie może osiągać korzyści jedynie u osób w podeszłym wieku oraz alkoholików.
2. Suplementacja tego pierwiastka może wpływać korzystnie na stan psychiczny pacjentów.
3. Doustną suplementację magnezu należy rozważyć u pacjentów objawowych z obniżonym poziomem stężenia tego pierwiastka we krwi oraz u osób przyjmujących leki mogące powodować hipomagnezemię.
4. W celu oceny wpływu suplementacji magnezu na kondycję psychofizyczną istnieje potrzeba przeprowadzenia dobrze zaplanowanego metodologicznie badania ze szczególnym uwzględnieniem przyjmowanych dawek preparatów magnezu i wyjściowego stężenia magnezu we krwi na większej populacji.

PIŚMIENNICTWO:

1. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2015; 95(1): 1–46, doi: [10.1152/physrev.00012.2014](https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2014), indexed in Pubmed: 25540137.
2. Narayanan S, Scalici P. Serum magnesium levels in pediatric inpatients: a study in laboratory overuse. *Hosp Pediatr.* 2015; 5(1): 9–17, doi: [10.1542/hpeds.2014-0015](https://doi.org/10.1542/hpeds.2014-0015), indexed in Pubmed: 25554754.
3. Siener R, Jahnen A, Hesse A. Bioavailability of magnesium from different pharmaceutical formulations. *Urol Res.* 2011; 39(2): 123–127, doi: [10.1007/s00240-010-0309-y](https://doi.org/10.1007/s00240-010-0309-y), indexed in Pubmed: 20862466.
4. Schuchardt JP, Hahn A. Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium – An Update. *Curr Nutr Food Sci.* 2017; 13(4): 260–278, doi: [10.2174/1573401313666170427162740](https://doi.org/10.2174/1573401313666170427162740), indexed in Pubmed: 29123461.

5. Wang Ru, Chen C, Liu W, et al. The effect of magnesium supplementation on muscle fitness: a meta-analysis and systematic review. *Magnes Res.* 2017; 30(4): 120–132, doi: [10.1684/mrh.2018.0430](https://doi.org/10.1684/mrh.2018.0430), indexed in Pubmed: [29637897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29637897/).
6. Garrison SR, Allan GM, Sekhon RK, et al. Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12(9): CD009402, doi: [10.1002/14651858.CD009402.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009402.pub2), indexed in Pubmed: [22972143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22972143/).
7. Serefko A, Szopa A, Poleszak E. Magnesium and depression. *Magnes Res.* 2016; 29(3): 112–119, indexed in Pubmed: [27910808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27910808/).
8. Hariri M, Azadbakht L. Magnesium, Iron, and Zinc Supplementation for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review on the Recent Literature. *Int J Prev Med.* 2015; 6(1): 83, doi: [10.4103/2008-7802.164313](https://doi.org/10.4103/2008-7802.164313), indexed in Pubmed: [26445630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26445630/).
9. Black LJ, Allen KL, Jacoby P, et al. Low dietary intake of magnesium is associated with increased externalising behaviours in adolescents. *Public Health Nutr.* 2015; 18(10): 1824–1830, doi: [10.1017/S1368980014002432](https://doi.org/10.1017/S1368980014002432), indexed in Pubmed: [25373528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25373528/).
10. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress – A Systematic Review. *Nutrients.* 2017; 9(5): 429, doi: [10.3390/nu9050429](https://doi.org/10.3390/nu9050429), indexed in Pubmed: [28445426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28445426/).
11. Wang J, Um P, Dickerman BA, et al. Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications. *Nutrients.* 2018; 10(5): 584, doi: [10.3390/nu10050584](https://doi.org/10.3390/nu10050584), indexed in Pubmed: [29747386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29747386/).
12. Tarleton EK, Littenberg B, MacLean CD, et al. Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. *PLoS One.* 2017; 12(6): e0180067, doi: [10.1371/journal.pone.0180067](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180067), indexed in Pubmed: [28654669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28654669/).
13. Rajizadeh A, Mozaffari-Khosravi H, Yassini-Ardakani M, et al. Effect of magnesium supplementation on depression status in depressed patients with magnesium deficiency. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition.* 2017; 35: 56–60, doi: [10.1016/j.nut.2016.10.014](https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.10.014), indexed in Pubmed: [28241991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28241991/).
14. Fard FE, Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh Charandabi S, et al. Effects of zinc and magnesium supplements on postpartum depression and anxiety: A randomized controlled clinical trial. *Women Health.* 2017; 57(9): 1115–1128, doi: [10.1080/03630242.2016.1235074](https://doi.org/10.1080/03630242.2016.1235074), indexed in Pubmed: [27617502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27617502/).
15. Derom ML, Sayón-Orea C, Martínez-Ortega JM, et al. Magnesium and depression: a systematic review. *Nutr Neurosci.* 2013; 16(5): 191–206, doi: [10.1179/1476830512Y.0000000044](https://doi.org/10.1179/1476830512Y.0000000044), indexed in Pubmed: [23321048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321048/).
16. Grabska-Kobylecka I, Nowak D. Sleep, insomnia and its treatment – a brief review of current knowledge on the subject with a special attention to herbal medicine. *Pediatr Med Rodz.* 2014; 10(3): 270–277, doi: [10.15557/pimr.2014.0030](https://doi.org/10.15557/pimr.2014.0030).
17. Abbasi B, Kimiagar M, Sadeghniai K, et al. The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly. A double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Res Med Sci.* 2012; 17(12): 1161–1169, indexed in Pubmed: [23853635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23853635/).
18. Setaro L, Santos-Silva PR, Nakano EY, et al. Magnesium status and the physical performance of volleyball players: effects of magnesium supplementation. *J Sports Sci.* 2014; 32(5): 438–445, doi: [10.1080/02640414.2013.828847](https://doi.org/10.1080/02640414.2013.828847), indexed in Pubmed: [24015935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24015935/).
19. Lukens BE, Ray D. Drug-induced Magnesium Deficiency. *JNP.* 2016; 12(7): 496–497, doi: [10.1016/j.nurpra.2016.04.007](https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2016.04.007).
20. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail.* 2015; 37(7): 1237–1241, doi: [.3109/0886022X.2015.1057800](https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1057800), indexed in Pubmed: [26108134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26108134/).