

Participació en estudis nutricionals clínics i epidemiològics

ESTUDIS EPIDEMIOLÒGICS

ESTUDI PREDIMED (*Prevención con Dieta Mediterránea*, www.predimed.org [1]).

- **DISENY DE L'ESTUDI:** Estudi multicèntric, aleatoritzat, controlat, en paral·lel, inicialment amb 4 anys de seguiment. Aproximadament, uns 7500 voluntaris amb un elevat risc cardiovascular han estat distribuïts en tres tractaments: 1) dieta mediterrània suplementada amb oli d'oliva verge; 2) dieta mediterrània suplementada amb fruits secs; 3) dieta control, dieta baixa en greixos seguint les pautes de l'"American Heart Association".

- **OBJECTIU:** Avaluar els efectes d'una dieta mediterrània en la prevenció primària de la malaltia cardiovascular.



ESTUDI EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer*, www.epic-spain.com [2]), gràcies a la col·laboració amb el Dr. Carlos Alberto González Svatetz i el Dr. Raúl Zamora Ros.

- **DISENY DE L'ESTUDI:** Estudi de cohort prospectiu i multicèntric coordinat per l'Agència Internacional per a la Investigació sobre el Càncer (IARC) i iniciat al 1992. En la cohort espanyola de l'estudi s'han inclòs a 40.000 homes i dones amb edats compreses entre els 35 i 70 anys. A cadascun dels participants se'ls va realitzar una enquesta sobre la seva dieta, un qüestionari sobre els estils de vida i altres factors, i se'ls varen recollir mesures antropomètriques i una mostra de sang.

- **OBJECTIU:** La nostra col·laboració amb el projecte EPIC se centra en l'estudi de l'associació entre el consum de polifenols i la incidència de càncer.

ESTUDI InCHIANTI (*Invecchiare nel Chianti*, www.inchiantistudy.net [3]), gràcies a la col·laboració amb el Dr. Antonio Cherubini.

- DISENY DE L'ESTUDI: Estudi prospectiu que inclou dades mèdiques i d'avaluació funcional de dues poblacions de la regió geogràfica de Chianti (Itàlia).

- OBJECTIU: Traslladar la investigació epidemiològica en eines clíniques geriàtriques que permetin la realització d'un diagnòstic més precís i d'un tractament més efectiu en persones d'edat avançada amb problemes de mobilitat. La nostra col·laboració amb el projecte InCHIANTI se centra en l'estudi de l'efecte del consum de dietes riques en compostos fenòlics i la seva relació amb estats associats a l'envelliment.

ESTUDIS CLÍNICS

També estem participant en diversos estudis clínics prospectius, creuats, controlats i aleatoritzats per avaluar els efectes beneficiosos de la ingesta d'aliments rics en polifenols (vi, cacau, te, fruites cítriques) sobre la salut en humans i animals. Utilitzem aquest tipus d'estudi perquè ofereixen el màxim nivell d'evidència científica.

ESTUDI D'INTESGA PUNTUAL I REGULAR DE CACAU EN HUMANS, en col·laboració amb l'Hospital Clínic de Barcelona.

ESTUDI D'INGESTA PUNTUAL

- DISENY DE L'ESTUDI: Assaig clínic, obert, prospectiu, aleatoritzat i creuat en el que 21 individus sans varen ser sotmesos a les següents intervencions nutricionals: 1) ingesta d'una única dosi de 40g de cacau en pols mesclada amb 250mL d'aigua; 2) ingesta d'una única dosi de 40g de cacau en pols mesclada amb 250mL de llet; 3) ingesta de 250mL de llet, després d'un període de "wash-out" de 48 hores.

- OBJECTIU: Estudiar la biodisponibilitat dels metabòlits de fase II i de la microbiota dels polifenols del cacau, tenint en compte l'efecte de la matriu alimentària.

ESTUDI DE CONSUM REGULAR:

- DISENY DE L'ESTUDI: Assaig clínic, controlat, prospectiu, aleatoritzat i creuat en el que 42 individus sans varen ser sotmesos a un període de "wash-out" seguit de les següents intervencions nutricionals: 1) 500mL de llet desnatada durant 28 dies; 2) dues ingestes de 20g de cacau en pols mesclat amb 250mL de llet desnatada durant 28 dies.

- OBJECTIU: Estudiar la biodisponibilitat dels metabòlits de fase II i de la microbiota dels polifenols del cacau, tenint en compte l'efecte de la matriu alimentària. Avaluar els marcadors inflamatoris d'aterosclerosi implicats, mesurant l'impacte en la salut de la ingesta regular de solubles de cacau.

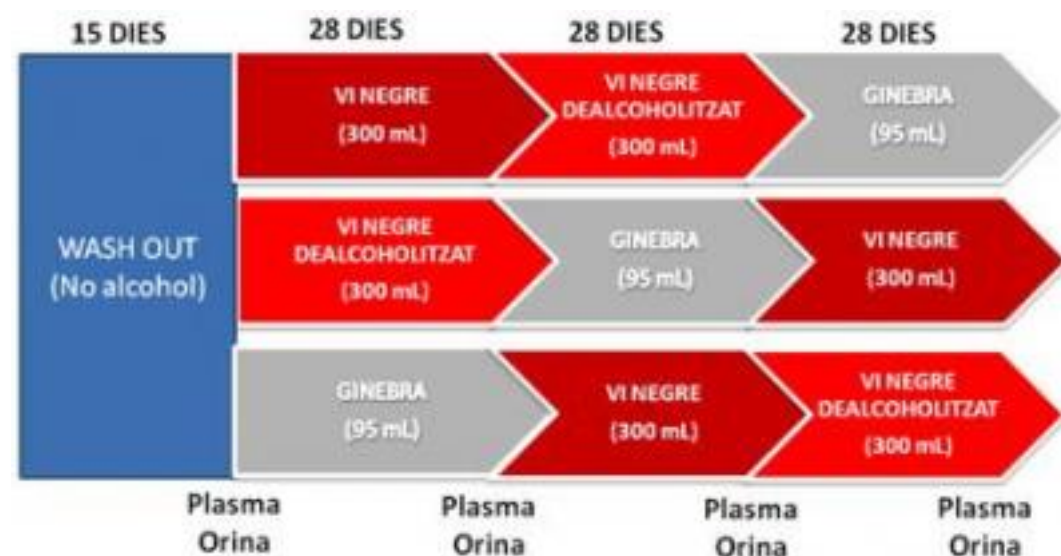




ESTUDI D'INGESTA MODERADA I REGULAR DE VI EN HUMANS, realitzat en col·laboració amb l'Hospital Clínic de Barcelona.

- **DISENY DE L'ESTUDI:** Assaig clínic, controlat, prospectiu, aleatoritzat i creuat en el que 72 homes amb elevat risc d'esdeveniments cardiovasculars van ingerir una quantitat de 30 grams diaris d'alcohol en forma de vi negre (beguda alcohòlica amb un elevat contingut en polifenols), ginebra (beguda alcohòlica sense polifenols), o la quantitat equivalent de vi negre desalcoholitzat (beguda no alcohòlica amb un elevat contingut en polifenols)

- **OBJECTIU:** Conèixer el balanç benefici/risc del consum moderat i regular de vi negre i la seva relació amb la quantitat d'alcohol i/o dels polifenols derivats del raïm. Valoració dels efectes positius sobre la funció endotelial i expressió i funcionalitat de les molècules d'adhesió monocitàries i endotelials, i negatius sobre l'aparell digestiu i fetge. Relació dels canvis observats amb la concentració dels compostos fenòlics detectats en plasma i orina, avaluant l'efecte de la matriu alcohòlica en la seva biodisponibilitat.



PUBLICACIONS DEL GRUP:

PREDIMED:

- Zamora-Ros R et al. High urinary levels of resveratrol metabolites are associated with a reduction in the prevalence of cardiovascular risk factors in high-risk patients. *Pharmacological Research*. 2012;65(6):615-620. [PubMed](#) [4]
- Urpi-Sarda M et al. Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. *Pharmacological Research*. 2012;65(6):577-583. [PubMed](#) [5]
- Urpi-Sarda M et al. Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. *Pharmacological Research*. 2012;65(6):577-583. [PubMed](#) [5]
- Medina-Remón A, Zamora-Ros R, Rotchés-Ribalta M, Andres-Lacueva C, Martínez-González MA, Covas MI, Corella D, Salas-Salvadó J, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, García de la Corte FJ, Fiol M, Pena MA, Saez GT, Ros E, Serra-Majem L, Pinto X, Warnberg J, Estruch R, Lamuela-Raventós RM; on behalf of the PREDIMED Study Investigators. Total polyphenol excretion and blood pressure in subjects at high cardiovascular risk. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*. 2011;21(5):323-331. [PubMed](#) [6]
- Zamora-Ros R, Urpi-Sardà M, Lamuela-Raventós RM, Estruch R, Martínez-González MA, Bulló M, Arós F, Cherubini A, Andres-Lacueva C. Resveratrol metabolites in urine as a biomarker of wine intake in free-living subjects: The PREDIMED Study. *Free Radical & Biology Medicine*. 2009;46(12):1562-1566. [PubMed](#) [7]
- Medina-Remón A, Barrionuevo-González A, Zamora-Ros R, Andres-Lacueva C, Estruch R, Martínez-González MA, Diez-Espino J, Lamuela-Raventós RM. Rapid Folin-Ciocalteu method using microtiter 96-well plate cartridges for solid phase extraction to assess urinary total phenolic compounds, as a biomarker of total polyphenols intake. *Analytica Chimica Acta*. 2009;634(1):54-60. [PubMed](#) [8]

EPIC-Espanya:

- Zamora-Ros R, Andres-Lacueva C, Lamuela-Raventós RM, Berenguer T, Jakszyn P, Barricarte A, Ardanaz E, Amiano P, Dorronsoro M, Larrañaga N, Martínez C, Sánchez MJ, Navarro C, Chirlaque MD, Tormo MJ, Quirós JR, González CA. Estimation of dietary sources and flavonoid intake in a Spanish adult population (EPIC-Spain). *Journal of American Dietetic Association*. 2010;110(3):390-398. [PubMed](#) [9]
- Zamora-Ros R, Andres-Lacueva C, Lamuela-Raventós RM, Berenguer T, Jakszyn P, Martínez C, Sánchez MJ, Navarro C, Chirlaque MD, Tormo MJ, Quirós JR, Amiano P, Dorronsoro M, Larrañaga N, Barricarte A, Ardanaz E, González CA. Concentrations of resveratrol and derivatives in foods and estimation of dietary intake in a Spanish population: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Spain cohort. *British Journal of Nutrition*. 2008;100(1):188-196. [PubMed](#) [10]

Estudi InChianti:

- Montserrat Rabassa, Antonio Cherubini, Raul Zamora-Ros, Mireia Urpi-Sarda, Stefania Bandinelli, Luigi Ferrucci, Cristina Andres-Lacueva. Low levels of a urinary biomarker of dietary polyphenol are associated with substantial cognition decline over a three-year period in older adults: the Invecchiare in Chianti (InCHIANTI) Study. *JAGS*. 2014. *Accepted*.
- Mireia Urpi-Sarda, Cristina Andres-Lacueva, Montserrat Rabassa, Carmelinda Ruggiero, Raul Zamora-Ros, Stefania Bandinelli, Luigi Ferrucci, Antonio Cherubini. The Relationship between



- Urinary Total Polyphenols and Frailty in a Community-Dwelling Older Population *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2014. *Accepted*.
- Semba RD; Ferrucci L; Bartali B; Urpi-Sarda M; Zamora-Ros R; Sun K; Cherubini A; Bandinelli S; Andres-Lacueva C. Resveratrol Levels and All-Cause Mortality in Older Community-Dwelling Adults. *JAMA Intern Med*. 2014;174(7):1077-84. [PubMed](#) [11]
 - Zamora-Ros R et al. High Concentrations of a Urinary Biomarker of Polyphenol Intake Are Associated with Decreased Mortality in Older Adults. *Journal of Nutrition*. 2013; 143 (9): 1445-1450. [PubMed](#) [12]
 - Zamora-Ros R, Rabassa M, Cherubini A, Urpi-Sarda M, Llorach R, Bandinelli S, Ferrucci L, Andres-Lacueva C (2011) Comparison of 24-h volume and creatinine-corrected total urinary polyphenol as a biomarker of total dietary polyphenols in the InCHIANTI Study *Analytica Chimica Acta*. 2011;704(1-2):110-115. [PubMed](#) [13]
 - Abbatecola AM, Cherubini A, Guralnik JM, Andres-Lacueva C, Ruggiero C, Maggio M, Bandinelli S, Paolisso G, Ferrucci L. Plasma polyunsaturated fatty acids and age-related physical performance decline. *Rejuvenation Research*. 2009;12(1):25-32. [PubMed](#) [14]
 - Cherubini, A.; Andrés-Lacueva, C.; Martin, A.; Lauretani, F.; Di Iorio, A.; Bartali, B.; Corsi, A.; Bandinelli, S.; Mattson, M.P.; Ferrucci, L. Low plasma n-3 fatty acids and dementia in older persons: The InCHIANTI study. *Journals of Gerontology Series A - Biological Sciences and Medical Sciences*. 2007; 62(10): 1120 - 1126. [PubMed](#) [15]
 - Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, Corsi A, Lauretani F, Martin A, Andres-Lacueva C, Senin U, Guralnik JM. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(2):439-46. [PubMed](#) [16]
 - Di Iorio A, Cherubini A, Volpato S, Sparvieri E, Lauretani F, Franceschi C, Senin U, Abate G, Paganelli R, Martin A, Andres-Lacueva C, Ferrucci L. Markers of inflammation, vitamin E and peripheral nervous system function: the InCHIANTI study. *Neurobiology of Aging*. 2006;27(9):1280-1288. [PubMed](#) [17]
 - Cherubini A, Martin A, Andres-Lacueva C, Di Iorio A, Lamponi M, Mecocci P, Bartali B, Corsi A, Senin U, Ferrucci L. Vitamin E levels, cognitive impairment and dementia in older persons: the InCHIANTI study. *Neurobiology of Aging*. 2005;26(7):987-994. [PubMed](#) [18]
 - [18]Cherubini A, Martin A, Andres-Lacueva C, Grossi E, Paniagua M, Ercolani S, Mecocci P, Di Iorio A, Senin U, Ferrucci L. Livelli plasmatici di vitamina E (a e g tocoferolo) nella popolazione dello studio InCHIANTI. *Giornale di Gerontology*. 2001;49:348-349.

Estudi cacau: [19]

Estudi vi:

- Boto-Ordoñez M et al. Microbial metabolomic fingerprinting in urine after regular dealcoholized red wine consumption in humans *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2013 [in press].
- Jiménez-Girón A et al. Comparative Study of Microbial-Derived Phenolic Metabolites in Human Feces after Intake of Gin, Red Wine, and Dealcoholized Red Wine. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2013;61(16):3909-3915. [PubMed](#) [20]
- Khan N et al. Regular consumption of cocoa powder with milk increases HDL cholesterol and reduces oxidized LDL levels in subjects at high-risk of cardiovascular disease *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2012;22(12):1046-1053. [PubMed](#) [21]
- Rotches-Ribalta M et al. Pharmacokinetics of resveratrol metabolic profile in healthy humans after moderate consumption of red wine and grape extract tablets. *Pharmacological Research*. 2012;66(5):375-82. doi: 10.1016/j.phrs.2012.08.001. [PubMed](#) [22]
- Rotches-Ribalta M et al. Gut and microbial resveratrol metabolite profiling after moderate long-term consumption of red wine versus dealcoholized red wine in humans by an optimized



- ultra-high-pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry method. *Journal of Chromatography A*. 2012;1265: 105-113. doi: 10.1016/j.chroma.2012.09.093. [PubMed](#) [23]
- Chiva-Blanch G et al. Effects of red wine polyphenols and alcohol on glucose metabolism and the lipid profile: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2013;32(2):200-206. [PubMed](#) [24]
 - Chiva-Blanch G et al. Dealcoholized Red Wine Decreases Systolic and Diastolic Blood Pressure and Increases Plasma Nitric Oxide. *Circulation Research*. 2012 [in press]. [PubMed](#) [25]
 - Chiva-Blanch G et al. Differential effects of polyphenols and alcohol of red wine on the expression of adhesion molecules and inflammatory cytokines related to atherosclerosis: a randomized clinical trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;95(2):326-334. [PubMed](#) [26]
 - Martinez N, Urpi-Sarda M, Martinez-Gonzalez MA, Andres-Lacueva C, Mitjavila MT. Dealcoholised beers reduce atherosclerosis and expression of adhesion molecules in apoE-deficient mice. *British Journal of Nutrition*. 2011;105(5):721-730. [PubMed](#) [27]
 - Chiva-Blanch G, Urpi-Sarda M, Rotchés-Ribalta M, Zamora-Ros R, Llorach R, Lamuela-Raventós RM, Estruch R, Andrés-Lacueva C. Determination of resveratrol and piceid in beer matrices by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography. A*. 2011;1218(5):698-705. [PubMed](#) [28]
 - Estruch R, Sacanella E, Mota F, Chiva-Blanch G, Antúnez E, Casals E, Deulofeu R, Rotilio D, Andres-Lacueva C, Lamuela-Raventós RM, de Gaetano G, Urbano-Marquez A. Moderate consumption of red wine, but not gin, decreases erythrocyte superoxide dismutase activity: A randomised cross-over trial. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2011;21(1):46-53. [PubMed](#) [29]
 - Ortuno J, Covas MI, Farre M, Pujadas M, Fito M, Khymenets O, Andres-Lacueva C, Roset P, Joglar J, Lamuela-Raventós RM, de la Torre R. Matrix effects on the bioavailability of resveratrol in humans. *Food Chemistry*. 2010;120(4):1123-1130. [ScienceDirect](#) [30]
 - Zamora-Ros R, Andres-Lacueva C, Lamuela-Raventós RM, Berenguer T, Jakszyn P, Barricarte A, Ardanaz E, Amiano P, Dorronsoro M, Larrañaga N, Martínez C, Sánchez MJ, Navarro C, Chirlaque MD, Tormo MJ, Quirós JR, González CA. Estimation of dietary sources and flavonoid intake in a Spanish adult population (EPIC-Spain). *Journal of American Dietetic Association*. 2010;110(3):390-398. [PubMed](#) [9]
 - Andres-Lacueva C, Zamora-Ros R. Wanted: specific nutritional biomarkers for food consumption for the study of its protective role in health. *British Journal of Nutrition*. 2010;103(3):307-308. [PubMed](#) [31]
 - Monagas M, Khan N, Andrés-Lacueva C, Urpí-Sardà M, Vázquez-Agell M, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Dihydroxylated phenolic acids derived from microbial metabolism reduce lipopolysaccharide-stimulated cytokine secretion by human peripheral blood mononuclear cells. *British Journal of Nutrition*. 2009;102(2):201-206. [PubMed](#) [32]
 - Zamora-Ros R, Urpí-Sardà M, Lamuela-Raventós RM, Estruch R, Martínez-González MA, Bulló M, Arós F, Cherubini A, Andres-Lacueva C. Resveratrol metabolites in urine as a biomarker of wine intake in free-living subjects: The PREDIMED Study. *Free Radical Biology & Medicine*. 2009;46(12):1562-1566. [PubMed](#) [7]
 - Zamora-Ros R, Lamuela-Raventós RM, Estruch R, Andres-Lacueva C. Resveratrol, a new biomarker of moderate wine intake? *British Journal of Nutrition*. 2009;101(1):148. [PubMed](#) [33]
 - Zamora-Ros R, Andres-Lacueva C, Lamuela-Raventós RM, Berenguer T, Jakszyn P, Martínez C, Sánchez MJ, Navarro C, Chirlaque MD, Tormo MJ, Quirós JR, Amiano P, Dorronsoro M, Larrañaga N, Barricarte A, Ardanaz E, González CA. Concentrations of resveratrol and derivatives in foods and estimation of dietary intake in a Spanish population: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Spain cohort. *British Journal of Nutrition*. 2008;100(1):188-196. [PubMed](#) [10]
 - Darias-Martin JJ, Andres-Lacueva C, Diaz-Romero C, Lamuela-Raventós RM. Phenolic profile in varietal white wines made in the Canary Islands. *European Food Research & Technology*. 2008;226(4):871-876. [Abstract](#) [34]
 - de Andrés-de Prado R, Yuste-Rojas M, Sort X, Andrés-Lacueva C, Torres M, Lamuela-Raventós RM. Effect of soil type on wines produced from *Vitis vinifera* L. cv. Grenache in commercial vineyards. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007;55(3): 779-786.
 - Vázquez-Agell M, Sacanella E, Tobias E, Monagas M, Antúnez E, Zamora-Ros R,



- Andrés-Lacueva C, Lamuela-Raventós RM, Fernández-Solá J, Nicolás JM, Estruch R. Inflammatory markers of atherosclerosis are decreased after moderate consumption of cava (sparkling wine) in men with low cardiovascular risk. *Journal of Nutrition*. 2007;137(10):2279-2284. [PubMed](#) [35]
- Urpi-Sarda M, Zamora-Ros R, Lamuela-Raventós R, Cherubini A, Jauregui O, de la Torre R, Covas MI, Estruch R, Jaeger W, Andres-Lacueva C. HPLC-tandem mass spectrometric method to characterize resveratrol metabolism in humans. *Clinical Chemistry*. 2007;53(2):292-299. [PubMed](#) [36]
 - Zamora-Ros R, Urpi-Sardà M, Lamuela-Raventós RM, Estruch R, Vázquez-Agell M, Serrano-Martínez M, Jaeger W, Andres-Lacueva C. Diagnostic performance of urinary resveratrol metabolites as a biomarker of moderate wine consumption. *Clinical Chemistry*. 2006;52(7):1373-1380. [PubMed](#) [37]
 - Urpi-Sardà M, Jáuregui O, Lamuela-Raventós RM, Jaeger W, Miksits M, Covas MI, Andres-Lacueva C. Uptake of diet resveratrol into the human low-density lipoprotein. Identification and quantification of resveratrol metabolites by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Analytical Chemistry*. 2005;77(10):3149-3155. [PubMed](#) [38]

URL d'origen: <https://www.nutrimetabolomics.com/ca/lineas/estudios>

Enllaços:

- [1] <http://www.predimed.org>
- [2] <http://www.epic-spain.com/>
- [3] <http://www.inchiantistudy.net>
- [4] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22465220>
- [5] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22449789>
- [6] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20167460>
- [7] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167481>
- [8] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154810>
- [9] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20184989>
- [10] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18096094>
- [11] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24819981>
- [12] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23803472>
- [13] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907027>
- [14] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19196012>
- [15] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17921425>
- [16] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16234304>
- [17] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112778>
- [18] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15748776>
- [19] <http://nutrimetabolomics.com/ca/node/102>
- [20] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578197>
- [21] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21550218>
- [22] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22906730>
- [23] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23089514>
- [24] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999066>
- [25] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22955728>
- [26] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22205309>
- [27] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21134332>
- [28] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21196008>
- [29] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819677>
- [30] http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6R-4XS6FHX-1&_use_r=145085&_coverDate=06%2F15%2F2010&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1700381968&_rerunOrigin=google&_acct=C000012098&_version=1&_urlVersion=0&_userid=145085&md5=489889fe2ec55d105edfe64310453fbd&searchtype=a
- [31] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19849870>
- [32] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19586571>



[33] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18782464>

[34] <http://www.springerlink.com/content/r3m2774443529858/>

[35] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17885011>

[36] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17170057>

[37] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16675507>

[38] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15889903>

