



**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA
AÑO 2022**

TRABAJO FINAL DE CARRERA

**Eficacia del uso de la vitamina D en pacientes
postmenopáusicas para prevención de fracturas
patológicas**

**Efficacy of the use of vitamin D in postmenopausal
patients for the prevention of pathological fractures**

Alumna:

Alicia Itatí Godoy

Godoy.AliciaItati@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Marcelo Adrián Estrin

MarceloAdrian.Estrin@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

RESUMEN

Introducción: La osteoporosis posmenopáusica causante de las fracturas patológicas (OPM) es una preocupación importante en la salud de las mujeres en todo el mundo

Objetivos: Demostrar y verificar la eficacia del uso de la vitamina D a través de las evidencias científicas actuales.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda en la página de PubMed por estudios y ensayos clínicos realizados del 2000 al 2019 usando los términos "treatment" "vitamin D" "postmenopausal" "calcium" y "biphosphonates". De allí se identificó un total de 12 resultados, sumados a la misma búsqueda realizada en la página de Cochrane con un total de 3 resultados, basados en el análisis completo de los textos se seleccionaron 5 artículos.

Palabras Clave: Tratamiento. Vitamina D, postmenopausia, cálcio, bifosfonatos.

ABSTRACT

Introduction: Postmenopausal osteoporosis causing pathological fractures (PMO) is a major concern in women's health worldwide.

Objectives: To review the effect of vitamin D on bone density and fractures in postmenopausal women.

Material and methods: A search was made on the PubMed page for studies and clinical trials conducted from 2000 to 2019 using the terms "treatment" "vitamin D" "postmenopausal" "calcium" and "biphosphonates". From there, a total of 12 results were identified, added to the same search carried out on the Cochrane page with a total of 3 results, based on the complete analysis of the texts, 5 articles were selected.

Keywords: Treatment; vitamin D; Postmenopausal; calcium; biphosphonates
Formato MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed.

Contenidos¹

INTRODUCCION	4
Marco teórico	
Justificación	
Fundamentos Teóricos	
La pregunta de Investigación	
Estrategia de Búsqueda Bibliográfica	
OBJETIVOS	7
Objetivo General	
Objetivos Específicos	
METODOLOGIA	7
Diseño del Estudio	
Población	
Población en Estudio	
Criterios de Inclusión	
Criterios de Exclusión	
Selección y Tamaño de la Muestra	
Planificación para Recolección de los Datos	
Ámbito del estudio	
Descripción operacional de las variables	
Instrumento/s para recolección de los datos	
Plan de Análisis de los Datos	
Sesgos y Limitaciones del Estudio	
Recursos necesarios	
Resultados	
Discusión	
Conflicto de interés	
Anexo/s	10
Tablas y/o cuadros:	
Referencias	11

INTRODUCCION

La menopausia es una condición fisiológica dependiente de la edad asociada con una disminución natural de los niveles de estrógeno, lo que provoca una disminución progresiva de la masa y la fuerza muscular y de la densidad ósea.² Con ello se puede encontrar una gran prevalencia de osteoporosis y consecuentes fracturas patológicas en mujeres mayores, actualmente el calcio y la vitamina D son las terapias más utilizadas para la osteoporosis, aunque su eficacia en la prevención de fracturas osteoporóticas sigue siendo incierta. Los bifosfonatos son los medicamentos prescritos con más frecuencia para el tratamiento de la osteoporosis y, a menudo, se consideran la terapia de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis.³

Se ha estimado que al menos 1 de cada 3 mujeres mayores de 50 años sufrirá fracturas osteoporóticas, a menudo requiere hospitalización y atención a largo plazo, lo que genera una gran carga financiera para el seguro de salud sistemas La terapia de reemplazo hormonal es efectiva en la prevención de la osteoporosis, pero existen preocupaciones planteado con respecto a su seguridad⁴ y actualmente terapia de reemplazo hormonal es el único tratamiento aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento a corto plazo de los síntomas posmenopáusicos graves con la dosis más baja utilizada durante el menor tiempo.⁵ Y si bien Terapia de reemplazo hormonal (TRH)

destinado a prevenir las modificaciones y las enfermedades somáticas crónicas causadas por los estrógenos relacionados con la edad disminución, da como resultado una mayor fuerza muscular en mujeres de 50 a 65 años, mientras que en mujeres mayores los estudios son no concluyentes⁶.

Los niveles bajos de vitamina D contribuyen a la osteoporosis a través de la disminución de la absorción total fraccional de calcio (TFCA), el hiperparatiroidismo secundario, el aumento de la resorción ósea y la disminución de la densidad mineral ósea (DMO).⁷ La vitamina D tiene efectos beneficiosos tanto esqueléticos como extraesqueléticos. Cada vez hay más pruebas de que la vitamina D regula muchas otras funciones celulares y su efecto potencial sobre la masa y la fuerza del músculo esquelético está recibiendo una mayor atención. Las acciones biológicas de la vitamina D sobre la diferenciación, el metabolismo y la función de las células musculares pueden ser múltiples, actuando a través de vías directas e indirectas, genómicas y no genómicas⁸ En un estudio retrospectivo 42 de 316 mujeres posmenopáusicas con niveles séricos de 25(OH)D inferiores a 17 ng/mL, las mujeres con niveles de 4 ng/mL o menos tenían una absorción de calcio más baja que aquellas con niveles más altos de 25(OH)D. De interés, los niveles de 1,25(OH) D₂ fueron bajos solo en mujeres con niveles de 25(OH) D de 4 ng/mL o menos. Esos autores del estudio

concluyeron que debe existir una deficiencia profunda de vitamina D para afectar la absorción de calcio.⁹ por lo que Altos niveles de ingesta de calcio en la dieta y/o suplementos de calcio pueden mejorar significativamente el contenido y la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas; sin embargo, algunos estudios sugieren que los suplementos de calcio por sí solos pueden no ser suficientes para reducir el riesgo de fracturas y que se

requieren suplementos adicionales de vitamina D; el calcio, en combinación con la suplementación con vitamina D, reduce el riesgo de fracturas por fragilidad y aumenta la supervivencia en los ancianos¹⁰

Además, un mayor nivel de ingesta de calcio durante el período de la infancia y la adolescencia puede conducir a una reducción del riesgo de osteoporosis durante la vejez y la posmenopausia.¹¹

MARCO TEORICO

Vitamina D

El calcio y la vitamina D son elementos nutricionales fundamentales en la salud ósea a lo largo de toda la vida (6). La NAMS en sus artículos explica que para el tratamiento en las mujeres menopaúsicas y mayores de 65 años para evitar la pérdida ósea y prevenir fracturas patológicas, es necesario consumir 1200 mg diarios de Calcio junto 800 UI de vitamina D.

El calcio es el mineral más abundante en el organismo, se encuentra 1000 gr en forma de cristales se hidroxapatita, 99% calcio y 80% fósforo y agua. Este mineral cumple funciones metabólicas importantes, también influye en el funcionamiento normal de una gran variedad de tejidos y procesos fisiológicos. El consumo deficiente de Calcio hace que el organismo extraiga de los huesos para poder mantener las funciones metabólicas y endocrinas y por ende conlleva a la aparición del deterioro y pérdida de masa ósea.

El calcio se absorbe en el intestino delgado y su absorción depende del pH gástrico, de la dieta rica en fibras y grasa, la intolerancia a la lactosa, limitación gástrica por la edad, las causas autoinmunes o por empleo de bomba de protones que limitan como también la gastrectomía y mala absorción.

El calcio se encuentra en forma de sales en los alimentos bajo la forma de complejos de iones de Calcio. El consumo de suplemento de calcio según RÉCORD produce efectos adversos como síntomas gastrointestinales (8). La revista WHI en su publicación habla de que algunos pacientes que consumen suplemento de calcio padecen de litiasis renal.

La vitamina D en un 90% se aporta al organismo por la exposición a los rayos UVB, y un 10% por dieta y suplementos (10). La irradiación solar UVB convierte al 7 Dehidrocoleciferol mediante una reacción fotoquímica en pre vitamina D, que se convierte en D3. (11). Circula unida a una proteína transportadora. En el hígado sufre una hidroxilación por acción de la 25 OHasa para formar el calcifediol. Evaluar el estatus corporal de la vitamina D es fundamental para la absorción por vía transcelular saturable de calcio. Se sabe que la concentración sérica mínima deseable de calcifediol es de 30 ng/ml.

La insuficiencia y deficiencia de calcifediol constituye una pandemia que afecta a la mitad de la población mundial (niños, adultos, mujeres posmenopáusicas y ancianos).¹²

Riesgos y beneficios para la salud de los suplementos de calcio y vitamina D

El ensayo clínico doble ciego controlado con placebo de Women's Health Initiative (WHI) asignó al azar a 36 282 mujeres posmenopáusicas en los EE. UU. a 1000 mg de carbonato de calcio elemental más 400 UI de vitamina D3 al día o placebo, con un período de intervención promedio de 7,0 años. El ensayo se diseñó para evaluar si la administración de suplementos de calcio más vitamina D en una población en la que el uso de estos suplementos estaba generalizado reduciría la fractura de cadera y, en segundo lugar, la fractura total y el cáncer colorrectal. Introducción Este estudio examina más a fondo los beneficios y riesgos para la salud de la suplementación con calcio y vitamina D usando datos de WHI, con énfasis en fracturas, enfermedades cardiovasculares, cáncer y mortalidad total.¹³

Un total de 36 282 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años de edad fueron aleatorizadas en 40 centros clínicos para recibir 1000 mg de calcio más 400 UI de vitamina D3 al día, administrados en dos dosis iguales, versus placebo en el ensayo WHI CaD durante 1994-99. Se permitió la administración simultánea de suplementos de calcio, al igual que la administración de suplementos de vitamina D hasta 600 UI diarias (luego aumentó a 1000 UI diarias). Se han presentado los detalles del diseño del estudio y las características iniciales. Todas las mujeres participantes dieron su consentimiento informado por escrito.¹⁴ Los resultados clínicos se autoinformaron semestralmente en el CT y anualmente en el OS. Se obtuvo la documentación de la historia clínica de estos informes y los diagnósticos fueron confirmados en los centros clínicos de WHI por jueces médicos que desconocían las asignaciones de aleatorización de los ensayos clínicos. Todos los resultados clínicos considerados aquí, excepto ciertas fracturas en el OS, se confirmaron localmente de esta manera.¹⁵

La Tabla 1 (Anexo) proporciona estimaciones de HR para fractura y muerte según los años desde el inicio de CaD,

tanto para la TC como un todo como para el subconjunto del ensayo que no usó calcio personal o vitamina D al inicio del estudio; para el sistema operativo con control de confusión específico del resultado; y para CT y OS combinados, con un componente de CT que incluye la cohorte completa del ensayo o el subconjunto que no usa suplementos personales.¹⁶

Tratamiento de la insuficiencia de vitamina D en mujeres posmenopáusicas

Este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo se llevó a cabo en un solo centro en Madison, Wisconsin, desde el 1 de mayo de 2010 hasta el 31 de julio de 2013, y la visita final se completó el 8 de agosto de 2014. Un total de Se estudiaron 230 mujeres posmenopáusicas de 75 años o menos con niveles iniciales de 25(OH) D de 14 a 27 ng/ml y sin osteoporosis.¹⁷

Se aconsejó a las personas elegibles que consumían menos de 600 mg o más de 1400 mg/d de calcio identificadas a través del cuestionario¹¹ que consumieran de 600 a 1400 mg/d modificando su ingesta dietética y/o suplementaria de calcio. Nos dirigimos a la ingesta típica de calcio de las mujeres posmenopáusicas de EE. UU.¹² para garantizar la generalización y minimizar los daños de las dosis altas de colecalciferol y porque la absorción pasiva de calcio disminuye la importación de absorción activa mediada por vitamina D.¹⁸ El cambio de 1 año en TFCA fue el resultado primario y el cambio en la BMD fue el resultado secundario. Los resultados adicionales fueron el efecto del placebo, el colecalciferol en dosis bajas y el colecalciferol en dosis altas sobre la función muscular, la masa muscular,

la puntuación del hueso trabecular y el recambio óseo. También evaluamos el dolor, el estado funcional y la actividad física durante el estudio.¹⁹

En retrospectiva de 316 mujeres posmenopáusicas con niveles séricos de 25(OH) D inferiores a 17 ng/ml, las

mujeres con niveles de 4 ng/ml o menos tuvieron una menor absorción de calcio que aquellas con niveles más altos de 25(OH)D. De interés, los niveles de 1,25(OH) D2 fueron bajos solo en mujeres con niveles de 25(OH)D de 4 ng/ml o menos. Esos autores del estudio concluyeron que debe existir una deficiencia profunda de vitamina D para

JUSTIFICACIÓN: El tratamiento combinado de calcio junto a vitamina D es útil para reducir la pérdida ósea y prevenir la aparición de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, este trabajo quiere demostrar que diversos estudios previos coinciden en este tratamiento y no la administración de ambos fármacos por separados.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: ¿es eficaz el tratamiento suplementario con Vitamina D para reducir la incidencia de fracturas patológicas en pacientes postmenopáusicas tratadas previamente con terapia hormonal, calcio y bifosfonatos? Para la construcción de la pregunta de investigación se utilizó el acrónimo PICO, siendo la P las pacientes

afectar la absorción de calcio. Sin embargo, el estudio no probó los cambios en la absorción de calcio con la terapia con vitamina D, lo que limita la capacidad para concluir que la absorción de calcio fue "óptima" en mujeres con niveles de 25(OH) D de 5 ng/ml mayores.²⁰

FUNDAMENTO TEÓRICO: La terapia suplementaria con vitamina D, sumada a la ingesta de calcio y bifosfonatos, reduce favorablemente la aparición de osteoporosis y con ello la incidencia de caídas y fracturas patológicas en pacientes postmenopáusicas

postmenopáusicas tratadas con terapia hormonal y calcio, I (terapia suplementaria con vitamina D), C (comparar estudios científicos realizados en pacientes con terapia suplementaria con vitamina D), O (el resultado buscado es encontrar reducción de pacientes con osteoporosis y fracturas patológicas).

OBJETIVOS GENERALES:

- Demostrar y verificar la eficacia del uso de la vitamina D a través de las evidencias científicas actuales.
- Conocer los efectos de la terapia suplementaria con vitamina D con o sin

DISEÑO DE ESTUDIO:

Se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed y Cochrane, hasta diciembre 2020, de artículos científicos publicados en donde se exponen de la vitamina D en mujeres

PLANIFICACIÓN PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

El procedimiento de obtención de datos se llevó a cabo en cuatro etapas detalladas a continuación:

1. Investigación de palabras clave.
2. Filtrado de los títulos.
3. Análisis y estudio de los artículos en su totalidad.

Descripción operacional de las variables: Las variables que se contemplan en este trabajo son aquellas incluidas en los estudios realizados anexados en referencias.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Mujeres postmenopáusicas en tratamiento combinado de vitamina D como terapia complementaria, que ya fueron tratadas con calcio y bifosfonatos.

administración de suplemento cálcico.

- Averiguar las dosis adecuadas diarias de vitamina D y calcio que prevendrían la aparición de osteoporosis

postmenopáusicas como suplemento y se realizó una comparación entre los diferentes estudios científicos. Se tuvo en cuenta, los diferentes autores, tipos de trabajo de investigación

4. Selección de los trabajos de campo específicos.

ÁMBITO DEL ESTUDIO: la población diana para esta investigación son las mujeres postmenopáusicas, en tratamiento con calcio, bifosfonatos y con suplemento de vitamina D que no padecen de osteoporosis

Recursos Necesarios: Se utilizó bibliografías de páginas biomédicas y científica

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- ✚ Pacientes de sexo masculino;
- ✚ Pacientes jóvenes;
- ✚ Pacientes tratados con Vitamina D y que padecen de otras patologías sistémicas concomitantes (enfermedades inmunodepresivas, oncológicas etc.)

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS: Una vez revisado los artículos médicos con los datos mencionados previamente y utilizando las palabras Mesh (treatment, vitamina D, postmenopausal, calcium, bisphosphonates), con los filtros booleanos and y or; se encontraron 12 artículos de los cuales al principio ya fueron excluidos 3 por ser

revisiones sistemáticas, y son 5 los artículos que finalmente se procedió a realizar el análisis exhaustivo.

SESGOS Y LIMITACIONES: sobrecarga de información, limitaciones de bases de datos, disponibilidad de acceso a internet y a bases de datos, resultados contradictorios en algunos artículos y sesgos propios

RESULTADOS

La mayoría de los expertos están de acuerdo en que es preferible tratar la osteoporosis con un agente más potente que la calcitonina y controlar el dolor por separado. Actualmente, la FDA recomienda el uso de la hormona paratiroidea para el tratamiento de la osteoporosis durante un máximo de 2 años debido a la preocupación por el desarrollo de osteosarcoma.

También se ha documentado la reducción de las fracturas de cadera en mujeres mayores con densidad ósea muy baja. Además de todos estos agentes farmacológicos, el calcio y la vitamina D debe ser una estrategia de primera línea para el manejo de la osteoporosis. En vista de la muy baja ingesta dietética media de

calcio en la mayoría de los países desarrollados y países en desarrollo, un sistema farmacológico sistemático la suplementación en mujeres posmenopáusicas parece ser una estrategia apropiada, a menos que la evaluación dietética muestra una ingesta satisfactoria. La alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en adultos mayores personas (independientemente del nivel de luz diurna o exposición al sol de su país) combinado con el bajo costo marginal de calcio y vitamina D en comparación con los suplementos de calcio solos indican que después de los 65 años, el calcio y se debe ofrecer vitamina D a todas las mujeres posmenopáusicas mujeres, ya sea solo o, si es necesario, con otro régimen terapéutico

DISCUSION

Los expertos han debatido los niveles óptimos de 25(OH)D necesarios para optimizar la salud musculoesquelética. Aunque algunos grupos^{4-6,41} abogan por niveles de 30 ng/mL o más, el Instituto de Medicina⁷ define la reposición de vitamina D como un nivel de 20 ng/mL o más. Diseñamos un ensayo clínico para abordar directamente la controversia actual sobre los niveles óptimos de vitamina D para la salud musculoesquelética. Descubrimos que, en comparación con el placebo, la dosis alta

de colecalciferol tuvo un efecto muy pequeño sobre la absorción de calcio (1 %) que no se tradujo en cambios significativos en la columna lumbar, la DMO total media de la cadera, el cuello femoral o el cuerpo total, la puntuación del hueso trabecular, Puntuación TUG, puntuación de la prueba STS, masa muscular, número de caídas o número de personas que se caen. Los resultados del estudio no respaldan la recomendación de mantener los niveles séricos de 25 (OH)D en 30 ng/mL o más.²¹

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Anexos

Tabla 1

Years since CaD initiation	CaD trial				Observational study		Combined trial and OS			
	All participants		No personal supplements ^a		HR	95 % CI	All participants		No personal supplements ^a	
	HR	95 % CI	HR	95 % CI			HR	95 % CI	HR	95 % CI
	Hip fracture									
<2	0.75	0.44,1.26	1.12	0.52,2.42	1.41	0.44,4.57	0.81	0.49,1.31	1.15	0.58,2.30
2-5	1.01	0.73,1.40	1.00	0.61,1.65	1.22	0.71,2.10	1.03	0.77,1.39	1.04	0.68,1.57
>5	0.82	0.61,1.12	0.62	0.38,1.00	0.84	0.66,1.07	0.78	0.59,1.03	0.65	0.44,0.98
Trend test ^b	0.96		0.13		0.14		0.43		0.02	
HR in OS/HR in trial ^c							1.09	0.78,1.54	1.28	0.82,1.98
Overall HR ^d	0.88	0.71, 1.08	0.86	0.62, 1.20	0.88	0.70, 1.11				
	Total fracture									
<2	0.96	0.86,1.08	0.91	0.76,1.10	0.89	0.61,1.31	0.95	0.85,1.06	0.90	0.76,1.06
2-5	0.94	0.86,1.03	0.97	0.84,1.12	1.05	0.91,1.22	0.95	0.87,1.03	0.98	0.87,1.11
>5	0.98	0.88,1.09	1.03	0.87,1.22	1.08	1.01,1.14	0.98	0.90,1.08	1.02	0.90,1.16
Trend test ^b	0.83		0.35		0.42		0.53		0.21	
HR in OS/HR in trial ^c							1.09	0.99,1.21	1.05	0.92,1.20
Overall HR ^d	0.96	0.90, 1.02	0.97	0.88, 1.07	1.07	1.01, 1.14				
	Death									
<2	0.73	0.56,0.96	0.68	0.44,1.06	1.49	0.79,2.83	0.80	0.62,1.04	0.86	0.58,1.27
2-5	0.87	0.75,1.02	0.87	0.68,1.11	0.85	0.61,1.18	0.87	0.76,1.01	0.89	0.72,1.09
>5	1.01	0.87,1.18	1.12	0.89,1.40	0.95	0.85,1.06	0.99	0.86,1.13	1.04	0.86,1.26
Trend test ^b	0.03		0.03		0.71		0.09		0.17	
HR in OS/HR in trial ^c							0.97	0.82,1.15	0.92	0.74,1.14
Overall HR ^d	0.91	0.83, 1.01	0.95	0.81, 1.11	0.95	0.85, 1.06				

^a Women using personal calcium or vitamin D supplements at baseline in the CaD trial are excluded

^b Significance level (*P* value) for test of no HR trend across years from CaD initiation categories, coded as 0, 1, 2, respectively

^c Overall HR in the OS divided by that in the CaD trial. This ratio is used as a residual confounding bias correction factor in the OS, in combined trial and cohort study analyses

^d Overall HR is the hazard ratio estimate when the HR is assumed not to depend on years from CaD initiation

REFERENCIAS

- ¹Agostini D, Zeppa SD, Lucertini F, Annibalini G, Gervasi M, Marini CF, et al. Muscle and Bone Health in Postmenopausal Women: Role of Protein and Vitamin D Supplementation Combined with Exercise Training. *Nutrients* [Internet]. 2018 Aug 16;10(8):1103.
- ² Agostini et al.
- ³Gupta G, Aronow WS. Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Comprehensive Therapy*. 2007 Aug 9;33(3):114–9.
- ⁴ Agostini et al.
- ⁵ Gupta y Aronow, et al.
- ⁶ Gupta et al.
- ⁷ Chapurlat y Delmas, «[Treatment of postmenopausal osteoporosis]».Chapurlat R, Delmas PD. [Treatment of postmenopausal osteoporosis]. *La Revue Du Praticien* [Internet]. 2004 Dec 15 54(19):2120–6.
- ⁸ Agostini et al.
- ⁹ Chapurlat et al.
- ¹⁰ Agostini et al.
- ¹¹ Agostini et al.
- ¹² Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, Johnson MG, Lemon CC, Thuy Vo TN, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the treatment of vitamin D insufficiency in postmenopausal women. *JAMA internal medicine* [Internet]. 2015 Oct 1;175(10):1612–21.
- ¹³ Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Anderson GL, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women’s Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporosis International*. 2012 Dec 4;24(2):567–80.
- ¹⁴ Prentice et al.
- ¹⁵ Prentice et al.
- ¹⁶ Prentice et al.
- ¹⁷ Hansen et al.
- ¹⁸ Hansen et al.
- ¹⁹ Hansen et al.
- ²⁰ Hansen et al.
- ²¹ Hansen et al.