



Biuletyn Informacyjny dot. wartości odżywczych¹

Styczeń 2018

Połącz się ze światem mleczarstwa

CUKIER W PRODUKTACH MLECZNYCH

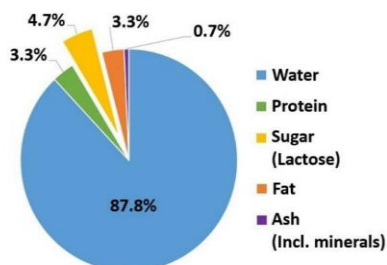
Naturalne czy słodzone, wszystkie produkty mleczne mogą być częścią zrównoważonej i zdrowej diety

- Określenie “cukier” włącza cukry własne (naturalne) i cukry dodane.
- Laktoza jest cukrem naturalnie występującym w mleku.
- Cukry mogą być dodane do produktów mlecznych dla ich osłodzenia, ale także z przyczyn technologicznych.
- Mleczarskie produkty dostarczają szerokiej gamy istotnych składników odżywczych (białek, witamin i substancji mineralnych), podczas gdy średni wkład w konsumpcji wśród ludzi cukrów dodanych jest relatywnie niski (rys 3.).
- Produkty mleczne są częścią zrównoważonej i zdrowej diety, włączając naturalne jak i słodzone produkty

MLEKO I PRZETWORY MLECZNE ZAWIERAJĄ CUKRY NATURALNE

- Określenie “cukier” włącza cukry własne (naturalne) i cukry dodane. Laktoza^{a2} jest cukrem własnym ponieważ jest **naturalnie obecna w produktach mlecznych** (1,2) (rys. 1). Jest ona włączona w struktury mleka i w czasie gdy jest przyswajana z posiłkiem, jest trawiona przez laktazę, enzym obecny w systemie trawiennym, który rozkłada laktozę na dwa fragmenty: glukozę i galaktozę, które są absorbowane w jelicie cienkim (3).

AVERAGE COMPOSITION OF COW MILK



Rysunek1. Skład mleka krowiego w 100 g. Zmodyfikowany przez (2).

Cukier naturalny w mleku reprezentuje 4,7% jego składu.

Od góry: woda, białka, cukier (laktoza), tłuszcz, popiół (włączając subst. mineralne)

EDA (European Dairy Association)
Av. d'Auderghem 22-28
1040 Brussels
Belgium

+32 2 549 50 40
www.euromilk.org/eda
eda@euromilk.org
@EDA_Dairy

¹ Komentarz KSM: tłumaczenie sfinansowane ze środków Funduszu Promocji Mleka

² a - Więcej w EDA nutrition factsheet “Q&A on lactose intolerance”

http://eda.euromilk.org/fileadmin/user_upload/Public_Documents/Nutrition_Factsheets/2017_08_30_EDA_Lactose_intolerance_final.pdf



Biuletyn Informacyjny dot. wartości odżywczych

Połącz się ze światem mleczarstwa

- Odstawiając na bok zaburzenia jak galaktozemia czy nietolerancja laktozy, **brak jest dowodów negatywnego oddziaływania konsumpcji naturalnych cukrów mlecznych, takich jak laktoza, co potwierdzone zostało przez WHO (4,5)**. W rzeczywistości, **laktoza jest źródłem energii** i jest szczególnie ważna dla niemowląt (jest naturalna w mleku piersi) (1,6). Laktoza może także uczestniczyć w absorpcji i zatrzymaniu substancji mineralnych oraz może oddziaływać jak prebiotyk (7)^a. W odróżnieniu od cukrów dodanych, jak sacharoza, laktoza skutkuje wyłącznie niewielkim wzrostem poziomów cukru we krwi (8).
- Oprócz swoich naturalnych zawartości cukru, niektóre przetwory mleczne (smakowe owocowe jogurty, mleka fermentowane, napoje mleczne....) **mogą także zawierać cukry dodane**. Cukry są dodawane do produktu z różnych przyczyn, jak dosładzanie, barwienie, tworzenie tekstury lub wypełnianie masy.

Tabela 1. Średnia zawartość laktozy w produktach mlecznych (9,10).

DAIRY PRODUCT	LACTOSE (g/100g)
Milk	4.6-4.8
Chocolate milk	4.1-4.9
Yoghurt	3.2-4.5

Opis:

Zawartość laktozy wg/100g mleka, mleka czekoladowego i jogurtu

- Aby wiedzieć dokładnie jak dużo dodano cukru do produktu mlecznego, **z ogólnej zawartości cukru deklarowanej na etykiecie produktu musi być odjęta laktoza** (9,10) (Tabela1).

PRODUKTY MLECZNE SĄ WAŻNYMI KOMPONENTAMI ZDROWEGO DIETETYCZNEGO WZORCA

- Mleko i przetwory mleczne są **naturalnie-bogatymi środkami żywności^{b3}** ponieważ oferują **szerszą gamę istotnych składników odżywczych**, włączając **wysokiej jakości białka**, ale jednocześnie relatywnie niewiele kalorii (12,12). Dostarczają one także naturalnych **witamin i substancji mineralnych** oraz dokonują istotnego wkładu dla dziennego spożycia składników odżywczych jak wapń, ryboflawina (witamina B2), witamina B12 i kwas pantotenowy (witamina 5) (2,13). Produkty mleczne zawierają także inne witaminy z grupy B, fosfor, potas, jod, selen, magnez i cynk (rys.2).



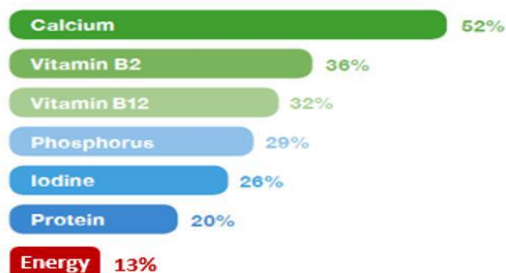
³ b- Więcej w EDA nutrition factsheet "Nutrient-rich dairy, an affordable source of nutrition"
http://eda.euromilk.org/fileadmin/user_upload/Public_Documents/Nutrition_Factsheets/2017_06_06_EDA_Nutrition_Factsheet_Dairy_is_Nutrient_Rich.pdf



Biuletyn Informacyjny dot. wartości odżywczych

Połącz się ze światem mleczarstwa

Average contribution (%) of dairy foods to nutrient intakes in adults in European countries (Based on a survey of eight Member States)



Średni wkład (%) produktów mlecznych w spożyciu przez ludzi dorosłych w krajach europejskich (wapń, witamina B2, witamina B12, fosfor, jod, białka, energia)

Pewne produkty mleczne zawierają cukry, lecz są także bogate w składniki odżywcze, i mają ważny wkład w dziennym spożyciu witamin, minerałów i wysokiej jakości białka

- Ten unikalny skład odżywczy czyni to, że produkty mleczne **wspomagają w dobrym zdrowiu na wszystkich etapach życia**^{4c}. Badania naukowe pokazują, że jako część zdrowej diety, żywnościowe produkty mleczne były powiązane z potencjalnymi korzyściami zdrowotnym włączając zdrowie kości, poprawę kompozycji ciała i kontrolę masy ciała, obniżenie ciśnienia krwi (14) oraz zmniejszone ryzyko cukrzycy typu 2 (15), udar (16), choroby układu krążenia i raka odbytu.
- Produkty mleczne mają także znaczenie w pomaganiu utrzymaniu masy mięśniowej i funkcji mięśniowych wśród osób starszych³. Istnieje także **pozytywny związek pomiędzy spożywaniem jogurtu, włączając jogurty słodzone, a jakością diety, statusem odżywczym i profilem metabolicznym u dzieci (17) i dorosłych (18)**. Konsumpcja jogurtu, włączając jogurt słodzony, jest także powiązana z obniżaniem ryzyka cukrzycy typu 2 (19,20).
- Ostatni metodyczny przegląd priorytetów dot. diety i polityki wobec chorób układu krążenia, cukrzycy i otyłości stwierdził, że jogurt, naturalny czy słodzony powinien być jednym z polecanych środków żywności. (21). Korzystne oddziaływanie jogurtu, włączając słodzony, może być powiązane z niskim indeksem glikemicznym takich produktów (22).
- Oprócz ich bogatej w składniki odżywcze kompozycji, jak pokazano na rys. 3, udział mlecznych produktów w spożyciu **cukru dodanego** w krajach członkowskich UE, reprezentuje jedynie poziom pomiędzy **4 a 16% wśród dorosłych** i pomiędzy **6 a 18% wśród dzieci** (23), co jest o wiele z tyłu za produktami słodkimi (słodycze, czekolady, ciastka, herbatniki, cukier i dżem) i napojami (kawa, nalewki, drinki, soki, nektary i alkohol).

EDA (European Dairy Association)
Av. d'Auderghem 22-28
1040 Brussels
Belgium

+32 2 549 50 40
www.euromilk.org/eda
eda@euromilk.org
@EDA_Dairy

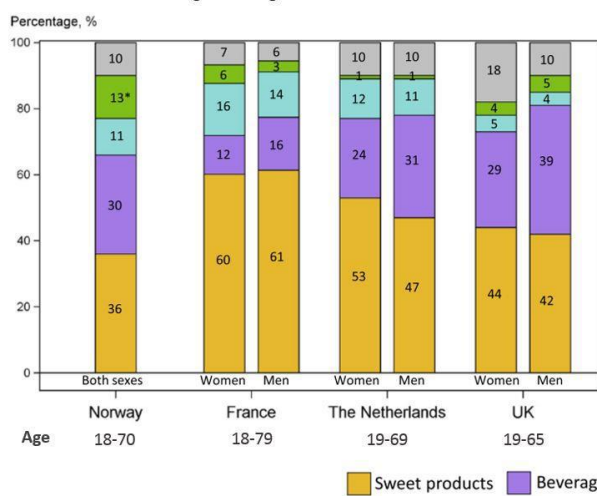
⁴ C – Więcej w EDA nutrition factsheet “Health benefits and nutritional value of dairy”



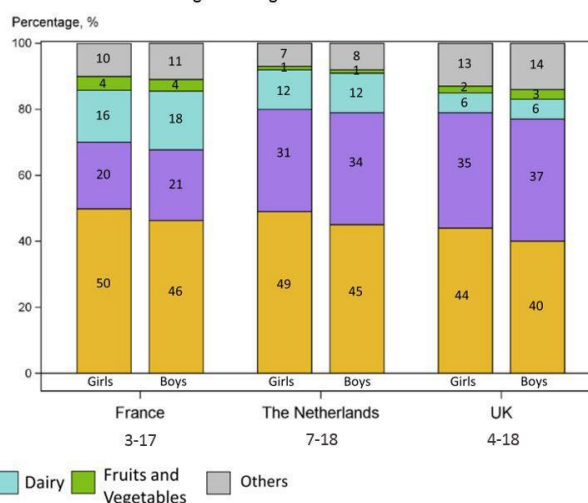
Biuletyn Informacyjny dot. wartości odżywczych

Połącz się ze światem mleczarstwa

Contributors to added-sugars among adults



Contributors to added-sugars among children

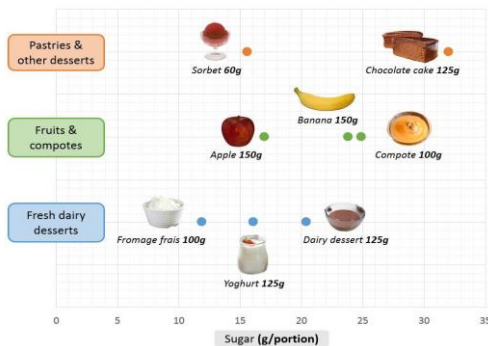


Rysunek 3. Udział różnych środków żywności w spożyciu dodanego cukru w różnych krajach. Zmodyfikowany z Azaïs-Braesco i inni (23). (Lewy wykres dotyczy spożycia przez dorosłych, a prawy przez dzieci. Kolor żółty-produkty słodkie. Fioletowy napoje, niebieski produkty mleczne, zielony owoce i warzywa, szary inne.)

- **Efekty zdrowotne pewnych środków żywności, takich jak produkty mleczne, są efektem nie tylko zawartości w nich składników odżywczych, lecz prawdopodobnie także ich kompleksowych struktur.** Chociaż słodzone produkty mleczne zawierają cukry dodane, nie obserwowano negatywnych efektów zdrowotnych, w odróżnieniu do innych produktów zawierających cukier. To może być wyjaśniane poprzez interakcję różnych komponentów **mlecznej matrycy** (składniki odżywcze, bioaktywne komponenty, żywe kultury...), które są związane z korzystnymi efektami zdrowotnymi.
- Kiedy rozważamy różne opcje deserów lub przekąsek dostępnych dla konsumentów, **pewne produkty mleczne zawierają mniej cukru niż typowe desery**, jak ciastka, sorbety czy kompoty, a nawet mniej cukru niż niektóre owoce (rysunek 4).
- Interesującą dodatkową perspektywą do rozważania jest **ilość cukru dodawanego w domu** do produktów niesłodzonych. Francuskie badania (24) pokazały, że konsumenci dodają średnio 13,6 g cukru na kubek jogurtu naturalnego, co jest większą ilością niż w przypadku przemysłowych wstępnie posłodzonych jogurtów, o zawartości 10,3 g dodanego cukru na kubek (rysunek 5). Te badania pokazują także, że konsumenci niedoszacowują o połowę ilości cukru, który dodają.

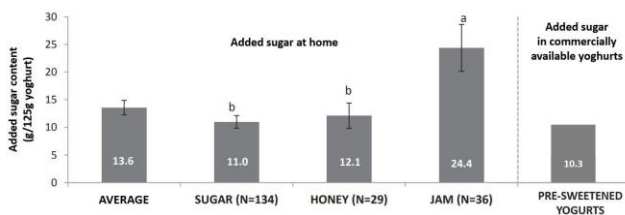


Biuletyn Informacyjny dot. wartości odżywczych



Opis: kolorem różowym zaznaczono zawartość cukru z produktach słodkich (sorbety, ciastko czekoladowe), zielonym owoce (banany, jabłka, kompot), niebieskim produkty mleczne (serki, desery, jogurt)

Rysunek 4. Zawartość cukru w różnych opcjach deserów. Zmodyfikowano z Syndifrais



Opis: po lewej stronie zawartość cukru dodanego (średnio, w postaci cukru, miodu, dzemu); po prawej w jogurcie przemysłowym

Rysunek 5. Wpływ czynników słodzących używanych na ilość cukru dodanego do 125 g jogurtu naturalnego versus cukier dodany w handlowo dostępnych wstępnie posłodzonych jogurtach. a,b: znaczące różnice przy $p < 0.05$ (test wielokrotnego porównania). Zmodyfikowano z Saint-Eve et al. (24).

ROZMAITOŚĆ PRODUKTÓW MLECZNYCH DLA ZAPEWNIENIA ZALECANEGO SPOŻYCIA I WZORCÓW DIETY.

- Spożycie mleka stale się obniża w całej UE**, zwłaszcza wśród dzieci, nastolatków, młodych kobiet i osób starszych.

To koreluje z faktem, że wielu Europejczyków spożywa mniej niż optymalne ilości pewnych składników odżywczych jak wapń, selen, jod i witamina D (25), które znajdują się w wielu mleczarskich produktach.
- W celu zaspokojenia życzeń i wymagań konsumenta, a tym samym uczynić zalecenia dotyczące spożycia produktów mlecznych łatwiejszymi do osiągnięcia, przemysł mleczarski oferuje szeroką gamę produktów o różnej zawartości tłuszczu i/lub zawartości cukru, włączając mleko, jogurty, mleka fermentowane i sery.
- Istnieje błędny pogląd, że cukier jest 'zły' i 'niezdrowy', ale jest on istotnym źródłem energii i można się nim cieszyć jako część zróżnicowanej i zrównoważonej diety, gdy jest spożywany umiarkowanie i zgodnie z indywidualnymi potrzebami (26). Produkty mleczne zawierające cukier dodany także dostarczają mnóstwo istotnych składników odżywczych. Właściwie, oprócz niesłodzonych produktów mleczarskich, słodzone mleko i jogurty mogą także być rozważane jako **sposób zwiększenia konsumpcji mleka i zwiększać ilość witamin, substancji mineralnych i białka, bez niekorzystnych efektów na masę ciała** (27-29). Kilka badań naukowych pokazuje, że spożycie jogurtu, włączając słodzony jogurt, ma neutralne lub korzystne oddziaływanie na masę ciała (30-32), oraz jest także powiązane z **lepszą ogólną jakością diety bez niekorzystnego wpływu na zdrowie**. Kiedy mleko jest usunięte z diety, to często jest ono zastępowane przez potencjalnie ubogą w składniki odżywcze, o dużej gęstości energetycznej żywność i napoje.



Biuletyn Informacyjny dot. wartości odżywczych

- Nauka i wytyczne dietetyczne w coraz większym stopniu rozpoznają **znaczenie całościowej diety** na zdrowie. Dlatego też, ważnym jest, żeby **konsumenci byli w sposób ciągły edukowani**, odnośnie rozróżnienia pomiędzy różnymi rodzajami cukru i **różnicą pomiędzy produktami ubogimi, a bogatymi w składniki odżywcze**. To umożliwi im podejmowanie świadomych decyzji w odniesieniu do ich diety, i wybór najlepszych modeli, zamiast eliminowania interesujących źródeł o wysokiej jakości żywieniowej, jak produkty mleczne.

Całościowy skład produktów mleczarskich jest kluczowy

Produkty mleczne są obecnie w niewielkim stopniu dostarczycielami cukru dodanego w Europie, podczas gdy są ważnymi dostarczycielami istotnych składników odżywczych dla wszystkich grup populacji. (13).



Opis rysunku: po lewej stronie % udział składników odżywczych produktów mlecznych w diecie, po prawej ilości cukrów dodanych (UK 6%, Dania 3%, Niemcy 7-8%, Holandia 12%)



Biuletyn Informacyjny dot. wartości odżywczych

Literatura

1. Lomer MCE, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice - myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2007 Oct;27(2):93–103. Dostępne na stronie: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x>
2. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Milk and dairy products in human nutrition [Internet]. Muehlhoff E, Bennett A, McMahon D, editors. Rome; 2013. 404 p. Dostępne na stronie: <http://www.fao.org/docrep/018/i3396e/i3396e.pdf>
3. Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol* [Internet]. 2012;5:113–21. Dostępne na stronie: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22826639>
4. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation [Internet]. Geneva; 2002. Dostępne na stronie: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42665/1/WHO_TRS_916.pdf
5. World Health Organization (WHO). Guideline: Sugars intake for adults and children [Internet]. 2015. Dostępne na stronie: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149782/1/9789241549028_eng.pdf?ua=1
6. Martin CR, Ling P-R, Blackburn GL. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients* [Internet]. 2016 May 11;8(5). Dostępne na stronie: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27187450>
7. Szilagyí A. Lactose - a potential prebiotic. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2002 Sep 1;16(9):1591–602. Dostępne na stronie: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2036.2002.01321.x>
8. Lau C, Faerch K, Glümer C, Tetens I, Pedersen O, Carstensen B, et al. Dietary glycemic index, glycemic load, fiber, simple sugars, and insulin resistance: the Inter99 study. *Diabetes Care* [Internet]. 2005 Jun 1;28(6):1397–403. Dostępne na stronie: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15920058>
9. Scrimshaw NS, Murray EB. Chapter 3: Lactose content of milk and milk products [Internet]. Vol. 48, *The American Journal of Clinical Nutrition. Journal of Clinical Nutrition*; 1988. 1099-1104 p. Dostępne na stronie: <http://ajcn.nutrition.org/content/48/4/1099.extract#>
10. Food Intolerance Network. Amount of lactose in milk products [Internet]. Dostępne na stronie: <https://www.food-intolerance-network.com/food-intolerances/lactose-intolerance/tables-of-lactose-content.html>
11. Drewnowski A, Fulgoni V. Nutrient profiling of foods: creating a nutrient-rich food index. *Nutr Rev* [Internet]. 2008 Feb;66(1):23–39. Dostępne na stronie: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-lookup/doi/10.1111/j.1753-4887.2007.00003.x>
12. Streppel MT, de Groot LCPGM, Feskens EJM. Nutrient-rich foods in relation to various measures of anthropometry. *Fam Pract* [Internet]. 2012 Apr;29(suppl 1):i36–43. Dostępne na stronie: <https://academic.oup.com/fampra/article-lookup/doi/10.1093/fampra/cmr093>
13. European Milk Forum (EMF). Contribution of dairy foods to nutrient intakes in adults in eight European countries [Internet]. Dostępne na stronie: <http://www.milknutritiousbynature.eu/milk-facts/nutritional-info/>
14. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, Knüppel S, Iqbal K, Andriolo V, et al. Food Groups and Risk of Hypertension: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Adv Nutr* [Internet]. 2017 Nov;8(6):793–803. Dostępne na stronie: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29141965>
15. Schwingshackl L, Hoffmann G, Lampousi A-M, Knüppel S, Iqbal K, Schwedhelm C, et al. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2017 May [cited 2017 Dec 20];32(5):363–75. Dostępne na stronie: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28397016>
16. Deng C, Lu Q, Gong B, Li L, Chang L, Fu L, et al. Stroke and food groups: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Public Health Nutr* [Internet]. 2017 Nov 16;1–11. Dostępne na stronie: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1368980017003093/type/journal>

17. Zhu Y, Wang H, Hollis JH, Jacques PF. The associations between yogurt consumption, diet quality, and metabolic profiles in children in the USA. *Eur J Nutr* [Internet]. 2015 Jun;54(4):543–50. Dostępne na stronie: <http://link.springer.com/10.1007/s00394-014-0735-7>
18. Wang H, Livingston KA, Fox CS, Meigs JB, Jacques PF. Yogurt consumption is associated with better diet quality and metabolic profile in American men and women. *Nutr Res* [Internet]. 2013 Jan;33(1):18–26. Dostępne na stronie: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23351406>
19. Chen M, Sun Q, Giovannucci E, Mozaffarian D, Manson JE, Willett WC, et al. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *BMC Med* [Internet]. 2014 Dec;12(1):215. Dostępne na stronie: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-014-0215-1>
20. Gijsbers L, Ding EL, Malik VS, de Goede J, Geleijnse JM, Soedamah-Muthu SS. Consumption of dairy foods and diabetes incidence: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2016 Apr 1;103(4):1111–24 Dostępne na stronie.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26912494>
21. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation* [Internet]. 2016 Jan 12;133(2):187–225. Dostępne na stronie: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26746178>
22. Wolever TM. Yogurt Is a Low-Glycemic Index Food. *J Nutr* [Internet]. 2017 Jul;147(7):1462S–1467S. Dostępne na stronie: <http://jn.nutrition.org/lookup/doi/10.3945/jn.116.240770>
23. Azais-Braesco V, Sluik D, Maillot M, Kok F, Moreno LA. A review of total & added sugar intakes and dietary sources in Europe. *Nutr J* [Internet]. 2017 Dec;16(1):6. Dostępne na stronie : <http://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-016-0225-2>
24. Saint-Eve A, Leclercq H, Berthelo S, Saulnier B, Oettgen W, Delarue J. How much sugar do consumers add to plain yogurts? Insights from a study examining French consumer behavior and self-reported habits. *Appetite* [Internet]. 2016 Apr;99:277–84. Dostępne na stronie: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195666316300319?via%3Dihub>
25. Roman Viñas B, Ribas Barba L, Ngo J, Gurinovic M, Novakovic R, Cavelaars A, et al. Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2011;59(2–4):84–95. Dostępne na stronie: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22142665>
26. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA J* [Internet]. 2010 Mar;8(3):77. Dostępne na stronie: <http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2010.1462>
27. Nicklas TA, O'Neil CE, Fulgoni VL. The Nutritional Role of Flavored and White Milk in the Diets of Children. *J Sch Health* [Internet]. 2013 Oct;83(10):728–33. Dostępne na stronie: <http://doi.wiley.com/10.1111/josh.12087>
28. Fayet F, Ridges LA, Wright JK, Petocz P. Australian children who drink milk (plain or flavored) have higher milk and micronutrient intakes but similar body mass index to those who do not drink milk. *Nutr Res* [Internet]. 2013 Feb;33(2):95–102. Dostępne na stronie : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0271531712002874?via%3Dihub>
29. Murphy MM, Douglass JS, Johnson RK, Spence LA. Drinking Flavored or Plain Milk Is Positively Associated with Nutrient Intake and Is Not Associated with Adverse Effects on Weight Status in US Children and Adolescents. *J Am Diet Assoc* [Internet]. 2008 Apr;108(4):631–9. Dostępne na stronie: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002822308000059>
30. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in Diet and Lifestyle and Long-Term Weight Gain in Women and Men. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Jun 23 [cited 2017 Nov 15];364(25):2392–404. Dostępne na stronie: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1014296>
31. Wang H, Troy LM, Rogers GT, Fox CS, Mckeown NM, Meigs JB, et al. Longitudinal association between dairy consumption and changes of body weight and waist circumference: the Framingham Heart Study. Dostępne na stronie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809320/pdf/nihms477627.pdf>
32. Martinez-Gonzalez MA, Sayon-Orea C, Ruiz-Canela M, de la Fuente C, Gea A, Bes-Rastrollo M. Yogurt consumption, weight change and risk of overweight/obesity: the SUN cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2014 Nov 1;24(11):1189–96. Dostępne na stronie : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25001921>