

УДК 618.173:616.71-007.234]-085  
DOI: 10.26435/UC.V012(39).684

А.В. Чурилов, Э.А. Майлян, И.Г. Немсадзе, Д.А. Лесниченко, Е.Д. Минович

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ АЛЕНДРОНАТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТДЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ

В настоящее время фармакологический рынок предоставляет практическому врачу достаточно широкий выбор препаратов для лечения остеопороза (ОП). Основная цель назначения лечебно-профилактических мероприятий при вышеуказанной патологии – это снижение частоты развития низкоэнергетических переломов. А достигается это путем повышения костеобразующего потенциала за счет соответствующего воздействия на баланс между активностью остеобластов и остеокластов. Согласно практическим рекомендациям, препаратами первой линии для лечения ОП являются бисфосфонаты, среди которых одним из наиболее востребованных считается алендронат [1-4]. Результаты клинических наблюдений свидетельствуют о хорошей эффективности вышеуказанных препаратов. Однако в ряде случаев назначение бисфосфонатов, в том числе алендроната, не вызывает существенного прироста костной массы.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние возраста, роста, веса, длительности постменопаузы и полиморфизма rs1800795 гена IL-6 на эффективность лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом алендроновой кислотой.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работу выполняли в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. От всех участников исследования было получено письменное добровольное информированное согласие.

Всего было обследовано 136 пациентов. Отбор их в исследование производился с учетом критериев включения и исключения. Критериями включения были: женский пол, наличие постменопаузы, инструментально доказанный ОП. Женщин исключали из исследования в случае приема препаратов, влияющих на мета-

болизм костной ткани (антиостеопоротические средства, гормональная заместительная терапия и др.), или при наличии вторичного ОП (хирургическая или медикаментозная менопауза, длительная иммобилизация, гиперпаратиреоз, гипертиреоз, сахарный диабет и др.).

Женщины были в возрасте от 40 до 80 лет и имели длительность постменопаузы от 1 года до 33 лет. Рост пациентов определялся в пределах от 144 до 177 см, а вес – от 43 до 90 кг.

Всем женщинам назначали лечение постменопаузального ОП по стандартной схеме. Пациенты в течение 12 месяцев принимали препараты алендроновой кислоты (по 70 мг внутрь 1 раз в неделю), кальция (по 1000 мг в сутки) и холекальциферола (по 800 МЕ в сутки). Наряду с лекарственными препаратами всем больным рекомендовали сбалансированное питание, физические упражнения, устранение вредных привычек и другие общепринятые при остеопорозе лечебно-профилактические мероприятия.

До лечения и спустя 12 месяцев женщинам выполняли денситометрию костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Для этого использовали остеоденситометр «Discovery W» (HOLOGIC Inc., США). Исходя из результатов остеоденситометрии в динамике лечения, производили расчет показателей прироста минеральной плотности кости (ΔМПК), выраженных в процентах:

$$\Delta\text{МПК} = [(\text{МПК2} - \text{МПК1}) / \text{МПК1}] \times 100,$$

где МПК1 и МПК2 – значения минеральной плотности кости до и по окончании курса терапии.

Полиморфизм rs1800795 гена IL-6 определяли методом ПЦР в режиме реального времени. Для этого использовали коммерческие наборы производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ).

Статистическую обработку полученных результатов выполняли при помощи пакета стандартных статистических программ. Использовали непараметрические методы. Рассчитывали медиану и интерквартильный размах (Me [Q25%; Q75%]), определяли коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения центров двух независимых выборок использовали U-тест Манна-Уитни, а для выявления статистически значимых изменений изученных показателей в динамике лечения – Т-критерий Вилкоксона. При множественных сравнениях применяли ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса. Статистически значимыми отличия принимали при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На начало терапии показатели (Me [Q25%; Q75%]) возраста и длительности постменопаузы у обследованных женщин составили соответственно 58,5 лет [54,0; 65,0] и 10,0 лет [4,0; 16,0]. В течение 12 месяцев лечения у пациентов была отмечена динамика увеличения показателей массы тела ( $p = 0,040$ ) при неизменных значениях роста (табл. 1.). Это обусловило достоверное повышение индекса массы тела – ИМТ ( $p = 0,046$ ).

Проведенное исследование показало хорошую эффективность назначенного лечения (табл. 2.). Это нашло подтверждение в результатах денситометрии во всех зонах скелета женщин ( $p < 0,001$ ). Показатели  $\Delta$ МПК (Me [Q25%; Q75%]) в шейке и проксимальном отделе левого бедра составили соответственно 2,42% [-1,41; 5,53] и 2,76% [0,00; 5,95], а в аналогичных зонах справа – 3,27% [0,00; 7,18] и 3,76% [-0,20; 6,65] соответственно. Следует отметить, что прирост плотности костной ткани в поясничных позвонках L1-L4 был значительно выше, чем в зоне шейки левого бедра (4,26% [1,00; 6,95] против 2,42% [-1,41; 5,53];  $p < 0,05$ ).

Необходимо отметить, что эффективность лечения не зависела от возраста женщин и длительности постменопаузального периода, а также от показателей массы тела и роста (табл. 3.). Вместе с тем была установлена слабая положительная корреляционная связь между  $\Delta$ МПК в проксимальном отделе правой бедренной кости и степенью увеличения ИМТ в динамике лечения ( $p < 0,05$ ).

Анализ результатов молекулярно-генетических исследований показал, что женщины с различным генетическим профилем по полимор-

Таблица 1.  
Основные характеристики женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения алендронатом

Показатели	Значения медианы и интерквартильного размаха Me [Q25%; Q75%])		P
	До начала терапии	Через 12 месяцев терапии	
Возраст, лет	58,5 [54,0; 65,0]	–	–
Рост, см	162,0 [158,0; 165,0]	162,0 [158,0; 165,0]	0,337
Вес, кг	67,5 [60,0; 73,0]	68,5 [60,0; 75,0]	0,040
Индекс массы тела	20,75 [18,6; 22,85]	21,1 [18,6; 23,15]	0,046
Длительность постменопаузы, лет	10,0 [4,0; 16,0]	–	–

Таблица 2.  
Минеральная плотность костной ткани (Me [Q25%; Q75%], г/см<sup>2</sup>) в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике 12-месячного курса лечения алендронатом

Участок денситометрии	До лечения	Через 12 месяцев	$\Delta$ МПК, %	P
Поясничные позвонки L1-L4 (n=134)	0,811 [0,727; 0,891]	0,844 [0,768; 0,910]	4,26 [1,00; 6,95]	<0,001
Шейка левого бедра (n=132)	0,649 [0,602; 0,710]	0,670 [0,607; 0,731]	2,42* [-1,41; 5,53]	<0,001
Весь проксимальный отдел левого бедра (n=130)	0,765 [0,716; 0,853]	0,789 [0,741; 0,871]	2,76 [0,00; 5,95]	<0,001
Шейка правого бедра (n=120)	0,651 [0,592; 0,707]	0,678 [0,622; 0,726]	3,27 [0,00; 7,18]	<0,001
Весь проксимальный отдел правого бедра (n=117)	0,791 [0,731; 0,866]	0,817 [0,759; 0,903]	3,76 [-0,20; 6,65]	<0,001

Примечание: \*  $p < 0,05$  по сравнению с аналогичным результатом в зоне поясничных позвонков L1-L4.

**Таблица 3.**

Показатели ранговой корреляции Спирмена между основными исходными характеристиками женщин и величиной прироста минеральной плотности костной ткани (ΔМПК, %) в различных участках скелета в результате лечения постменопаузального остеопороза алендронатом в течение 12 месяцев

Показатели	Срок обследования	ΔМПК в позвонках L1-L4	ΔМПК в левой бедренной кости		ΔМПК в правой бедренной кости	
			шейка	весь проксимальный отдел	шейка	весь проксимальный отдел
Возраст, лет	1	0,10	-0,03	-0,03	-0,08	0,12
Рост, см	1	-0,01	0,04	-0,12	-0,03	-0,11
	2	0,01	0,07	-0,15	-0,02	-0,08
Вес, кг	1	0,06	0,02	-0,06	0,08	0,04
	2	0,09	0,03	-0,03	0,07	0,05
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	1	0,03	0,01	-0,03	0,08	0,05
	2	0,06	0,01	-0,01	0,08	0,07
Длительность постменопаузы, лет		0,04	-0,05	-0,04	-0,12	0,02
Прирост индекса массы тела, %		0,04	-0,13	0,07	-0,08	0,19 *

Примечание: \* □ p<0,05; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до лечения и спустя 12 мес.

**Таблица 4.**

Прирост минеральной плотности кости (ΔМПК) в результате 12-месячного курса лечения алендронатом у женщин с постменопаузальным ОП, имеющих различные генотипы полиморфизма rs1800795 гена IL-6

Участок денситометрии	Показатели ΔМПК (Ме [Q25%; Q75%]) в результате лечения у женщин с генотипами полиморфизма rs1800795 гена IL-6:			p
	CC (n=30)	CG (n=77)	GG (n=27)	
Позвонки L1-L4	4,49 [1,44; 6,93]	4,77 [0,75; 7,95]	2,94 [1,00; 5,69]	0,583
Шейка левого бедра	3,19 [-0,16; 5,65]	1,81 [-1,58; 6,30]	2,55 [-1,08; 5,16]	0,820
Весь проксимальный отдел левого бедра	2,57 [0,25; 6,52]	2,86 [-1,09; 7,34]	2,78 [0,82; 5,05]	0,959
Шейка правого бедра	4,12 [0,28; 8,62]	3,74 [0,62; 7,94]	0,78 [-1,06; 3,55]	0,126
Весь проксимальный отдел правого бедра	1,89 [-2,79; 5,67]	4,47 [-0,06; 9,41]	2,84 [0,75; 4,38]	0,146

физму rs1800795 гена IL-6 существенно не различались достигнутым эффектом от лечения постменопаузального остеопороза препаратом алендроновой кислоты (табл. 4.). Вместе с тем следует отметить, что пациенты с генотипом GG характеризовались близкой к статистической значимости тенденцией (p=0,051) к низкому приросту МПК в зоне шейки левого бедра. Значение ΔМПК в вышеуказанном участке скелета женщин с генотипом GG после 12-месячного курса лечения составило 0,78% [-1,06; 3,55], тогда как у остальных пациентов (CC+CG) аналогичный показатель равнялся 3,90% [0,62; 8,27].

Таким образом, прием женщинами с постменопаузальным ОП по стандартной схеме препаратов алендроновой кислоты, кальция и витамина D обуславливает хороший терапевтиче-

ский эффект. Полученные нами показатели прироста костной массы, которые в различных отделах скелета женщин составили от 2,42% [-1,41; 5,53] до 4,26% [1,00; 6,95], в целом сопоставимы с результатами других выполненных исследований [5].

Нами была установлена слабая положительная связь между эффективностью лечения (проксимальный отдел правой бедренной кости) и увеличением ИМТ во время курса терапии. Эта зависимость сочетается с данными о чрезмерно быстрой потере костной массы женщинами, имеющими низкие показатели ИМТ [6, 7]. Так, значения ИМТ менее 20 кг/м<sup>2</sup> и/или вес менее 57 кг относятся к перечню основных факторов риска ОП и переломов костей [8]. При этом значения ИМТ у женщин в пределах нормы

или даже повышенные являются благоприятными и снижают риск ОП.

В нашем исследовании также была выявлена близкая к достоверности связь генотипа GG полиморфизма rs1800795 гена IL-6 с низким ответом женщин на лечение по результатам денситометрии шейки бедренной кости справа ( $p=0,051$ ). Данная неоднозначность, по всей видимости, свидетельствует о необходимости дальнейшего исследования фармакогенетической значимости вышеуказанного полиморфизма при лечении женщин с постменопаузальным ОП алендронатом. Подтверждением этому является ранее выявленная связь генотипа GG полиморфизма rs1800795 гена IL-6 с развитием постменопаузального ОП [9]. Кроме того, необходимо учитывать, что наличие аллеля G, в отличие от аллеля С, обуславливает увеличенную промоторную активность гена IL-6. В результате этого аллель G приводит к повышенной продукции остеокластогенного цитокина IL-6, что в

наибольшей степени проявляется на фоне сниженного синтеза эстрогенов у женщин постменопаузального возраста [10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оценке эффективности лечения 136 женщин с постменопаузальным остеопорозом препаратом алендроновой кислоты установлена положительная корреляционная связь между степенью увеличения в динамике терапии индекса массы тела и значениями  $\Delta$ МПК в проксимальном отделе правой бедренной кости ( $p<0,05$ ). Кроме того, пациенты с генотипом GG полиморфизма rs1800795 гена IL-6 характеризуются близкой к статистической значимости тенденцией ( $p=0,051$ ) к низкому приросту МПК в зоне шейки левого бедра. Полученные результаты имеют практическое значение, а также являются основанием для проведения дальнейших исследований.

**А.В. Чурилов, Э.А. Майлян, И.Г. Немсадзе, Д.А. Лесниченко, Е.Д. Минович**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ АЛЕНДРОНАТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТДЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ

Согласно практическим рекомендациям, препаратами первой линии для лечения ОП являются бисфосфонаты, среди которых одним из наиболее востребованных считается алендронат. В целом отмечаются хорошие результаты применения вышеуказанных лекарственных средств для лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом. Тем не менее в ряде случаев назначение бисфосфонатов, в том числе алендроната, не вызывает существенного прироста костной массы. Цель работы – изучить влияние возраста, роста, веса, длительности постменопаузы и полиморфизма rs1800795 гена IL-6 на эффективность лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом алендроновой кислотой. Материал и методы. Под наблюдением находилось 136 пациентов с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения алендронатом в течение 12 мес. До и после лечения женщинам выполняли денситометрию костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Исследование полиморфизма rs1800795 гена IL-6 выполняли методом ПЦР в режиме реаль-

ного времени. Результаты. Проведенное исследование показало хорошую эффективность назначенного лечения ( $p<0,001$ ). Прирост плотности костной ткани в различных отделах скелета женщин за 12 мес. лечения составил от 2,42% [-1,41; 5,53] в зоне шейки левого бедра до 4,26% [1,00; 6,95] в поясничных позвонках L1-L4. Установлена положительная корреляционная связь между приростом минеральной плотности проксимального отдела правой бедренной кости и степенью увеличения индекса массы тела в динамике наблюдения ( $rs=0,19$ ;  $p<0,05$ ). Пациенты с генотипом GG характеризовались близкой к статистической значимости тенденцией к низкому приросту МПК в зоне шейки левого бедра (0,78% [-1,06; 3,55] против 3,90% [0,62; 8,27] у остальных пациентов;  $p=0,051$ ). Заключение. Полученные результаты имеют практическое значение, а также свидетельствуют о необходимости и целесообразности проведения дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** женщины, постменопауза, остеопороз, лечение, алендронат.

A.V. Churilov, E.A. Maylyan, I.G. Nemsadze, D.A. Lesnichenko, E.D. Mirovich

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

#### ALENDRONATE EFFICIENCY IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS TREATMENT DEPENDING ON SEPARATE FACTORS

According to practical guidelines, bisphosphonates, especially alendronate, are first-line drugs for osteoporosis treatment. In general, there are good results for above drugs in postmenopausal osteoporosis treatment. However, in some cases, bisphosphonates administration, including alendronate, does not cause significant bone mass gain. The aim of this work was to study effect of age, height, weight, postmenopausal duration and IL-6 gene rs1800795 polymorphism on alendronic acid effectiveness in postmenopausal osteoporosis treatment. Material and methods. 136 patients with postmenopausal osteoporosis were under observation in 12 months dynamics of alendronate-based treatment. Before and after treatment women underwent bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry. The study of IL-6 gene rs1800795 polymorphism was performed by real-time PCR. Results. The study showed good efficacy of

prescribed treatment ( $p < 0.001$ ). Increase in bone density in women skeleton various parts after 12 months treatment ranged from 2.42% [-1.41; 5.53] in left femoral neck area up to 4.26% [1.00; 6.95] in L1-L4 lumbar vertebrae. Positive correlation ( $r_s = 0.19$ ;  $p < 0.05$ ) was found between the increase in right femur proximal part mineral density and degree of body mass index increase in observation dynamics. Patients with GG genotype were characterized by tendency close to statistical significance to lower increase in left femoral neck area BMD (0.78% [-1.06; 3.55] versus 3.90% [0.62; 8.27] in the rest patients;  $p = 0.051$ ). Conclusion. Obtained results have clinical importance and also indicate the necessity and feasibility of further researches.

**Key words:** women, postmenopause, osteoporosis, treatment, alendronate.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Захаров И.С., Колпинский Г.И., Шаламанова Н.В., Колесник И.Ю., Лебедева Т.В., Титаренко О.В. Комплексный подход к терапии остеопороза в постменопаузальном периоде в контексте международных клинических рекомендаций. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (6): 50-53.
- Мазуров В.И., Лесняк О.М., Белова К.Ю., Ершова О.Б., Зоткин Е.Г., Марченкова Л.А., Кочиш А.Ю., Рожинская Л.Я., Скрипникова И.А. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция Экспертного совета Российской ассоциации по остеопорозу. *Профилактическая медицина*. 2019; 22 (1): 57-65.
- Eastell R., Rosen C.J., Black D.M., Cheung A.M., Murad M.H., Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104 (5): 1595-1622. doi: 10.1210/jc.2019-00221.
- Marozik P., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitiene M., Rudenka A., Mastaviciute A., Samokhovec V., Cernovas A., Kobets K., Mosse I. Bone metabolism genes variation and response to bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *PLoS One*. 2019; 14 (8): e0221511. doi: 10.1371/journal.pone.0221511.
- Tabatabaei-Malazy O., Salari P., Khashayar P., Larijani B. New horizons in treatment of osteoporosis. *Daru*. 2017; 25 (1): 2. doi: 10.1186/s40199-017-0167-z.
- Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Резниченко Н.А. Клинико-анамнестические факторы риска развития постменопаузального остеопороза. *Университетская клиника*. 2018; 28 (4): 5-10.
- Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Постменопаузальный остеопороз: взгляд гинеколога. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020; 4 (6): 358-363. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-358-363.
- Дудинская Е.Н., Браилова Н.В., Кузнецова В.А., Ткачева О.Н. Остеопороз у пожилых пациентов. 2019; 22 (3): 34-40 doi: 10.14341/osteo12352
- Майлян Э.А. Уровни цитокинов у женщин постменопаузального возраста в зависимости от полиморфиз-

#### REFERENCES

- Zakharov I.S., Kolpinski G.I., Shalamanova N.V., Kolesnik I.Yu., Lebedeva T.V., Titarenko O.V. Kompleksnyi podkhod k terapii osteoporoza v postmenopauzal'nom periode v kontekste mezhdunarodnykh klinicheskikh rekomendatsii. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (6): 50-53 (in Russian).
- Mazurov V.I., Lesnyak O.M., Belova K.Yu., Ershova O.B., Zotkin E.G., Marchenkova L.A., Kochish A.Yu., Rozhinskaya L.Ya., Skripnikova I.A. Algoritmy vybora terapii osteoporoza pri okazanii pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi i organizatsii l'gotnogo lekarstvennogo obespecheniya ot del'nykh kategorii grazhdan, imeyushchikh pravo na poluchenie gosudarstvennoi sotsial'noi pomoshchi. Sistemnyi obzor i rezolyutsiya Ekspertnogo soveta Rossiiskoi assotsiatsii po osteoporozu. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019; 22 (1): 57-65 (in Russian).
- Eastell R., Rosen C.J., Black D.M., Cheung A.M., Murad M.H., Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104 (5): 1595-1622. doi: 10.1210/jc.2019-00221.
- Marozik P., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitiene M., Rudenka A., Mastaviciute A., Samokhovec V., Cernovas A., Kobets K., Mosse I. Bone metabolism genes variation and response to bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *PLoS One*. 2019; 14 (8): e0221511. doi: 10.1371/journal.pone.0221511.
- Tabatabaei-Malazy O., Salari P., Khashayar P., Larijani B. New horizons in treatment of osteoporosis. *Daru*. 2017; 25 (1): 2. doi: 10.1186/s40199-017-0167-z.
- Ignatenko G.A., Mailyan E.A., Reznichenko N.A. Kliniko-anamnestichekieskie faktory riska razvitiya postmenopauzal'nogo osteoporoza. *Universitetskaya klinika*. 2018; 28 (4): 5-10 (in Russian).
- Il'ina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E. Postmenopauzal'nyi osteoporoz: vzglyad ginekologa. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2020; 4 (6): 358-363 (in Russian). doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-358-363.
- Dudinskaya E.N., Brailova N.V., Kuznetsova V.A., Tkacheva O.N. Osteoporoz u pozhilykh patsientov. 2019; 22 (3): 34-40 (in Russian). doi: 10.14341/osteo12352
- Mailyan E.A. Urovni tsitokinov u zhenshchin postmenopauzal'nogo vozrasta v zavisimosti ot poli-

мов генов IL-6, TNFSF11 и TNFRSF11B. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. 2018; 41 (2): 235-244.

10. Wang C., Ge J., Ni S. Effect of interleukin-6 polymorphism on fracture risk. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(6): 9599–9602. PMID: 26309632.

morfizmov genov IL-6, TNFSF11 i TNFRSF11B. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Meditsina. Farmatsiya. 2018; 41 (2): 235-244 (in Russian).

10. Wang C., Ge J., Ni S. Effect of interleukin-6 polymorphism on fracture risk. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(6): 9599–9602. PMID: 26309632.