

Zaburzenia metaboliczne dotyczące kośćca a przewlekła terapia glikokortykosteroidami u chorych na pęcherzycę

Bone metabolism disorders and glucocorticoid therapy in patients with pemphigus

Marlena Karlińska, Elżbieta Waszczykowska, Jolanta Dorota Torzecka

Zakład Immunodermatologii Katedry Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Waszczykowska

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 6: 484–489

Streszczenie

Glikokortykosteroidy są jedną z najczęstszych przyczyn wtórnej osteoporozy, czyli przewlekłego postępującego schorzenia, dla którego charakterystyczna jest niska masa kostna i degradacja mikroarchitektury tkanki kostnej. Choroba prowadzi do osłabienia wytrzymałości kości i w konsekwencji do wzrostu ryzyka złamań. Szacuje się, że znacząca utrata masy kostnej oraz złamania, głównie kręgow kręgosłupa lędźwiowego i odcinka bliższego kości udowej, dotyczą 30–50% chorych. Ryzyko to gwałtownie wzrasta już w ciągu pierwszych 3–6 miesięcy terapii. W pęcherzycy pomimo prób stosowania różnych leków, w tym przeciwciał monoklonalnych, rekombinowanych protein i cytokin, kortykosteroidoterapia w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi jest nadal najczęściej stosowaną metodą. Przeważająca liczba pacjentów nie jest jednak właściwie monitorowana, diagnozowana w kierunku osteoporozy i poddana profilaktyce.

Słowa kluczowe: pęcherzyca, glikokortykoidoterapia, osteoporoza.

Abstract

Glucocorticoids are the most common cause of secondary osteoporosis, defined as a chronic, progressive disorder characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue. The consequence is impairment of bone endurance and increased susceptibility to fracture. It is estimated that 30% to 50% of patients experience vertebral or hip fractures. The highest risk of reduction in bone density is observed in the first 3-6 months of treatment. Glucocorticoids in association with immunosuppressive drugs are still the main method of pemphigus therapy. Most patients undergoing chronic glucocorticoid treatment do not receive optimal osteoporosis diagnosis, prevention and/or treatment.

Key words: pemphigus, glucocorticoid therapy, osteoporosis.

Wprowadzenie

Glikokortykosteroidy (GKS) wprowadzono do leczenia w latach 50. XX wieku jako preparaty ratujące zdrowie i życie pacjentom chorującym na astmę, reumatoidalne zapalenie stawów, schorzenia autoimmunologiczne skóry oraz wiele innych chorób zapalnych. Terapia ta jednakże obciążona jest ryzykiem pojawienia się licznych, niejednokrotnie ciężkich powikłań, w tym również osteoporozy. Jednym z pierwszych, który zaobserwował i opisał niekorzystny wpływ wysokich stężeń kortyzolu na metabolizm kości, był Harley Cushing [1]. Od tego czasu

problem występowania osteoporozy poststeroidowej znalazł się w kręgu zainteresowań wielu badaczy [1–5].

Pęcherzyca jest śródskórkową chorobą pęcherzową o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się przewlekłym przebiegiem i poważnym rokowaniem. Wymaga długotrwałego, czasem nawet kilkuletniego przyjmowania preparatów immunosupresyjnych w wysokich dawkach [6]. Do lat 50. XX wieku śmiertelność w tej jednostce chorobowej była bardzo wysoka i wynosiła ok. 75% [7–9]. Wprowadzenie do leczenia kortykosteroidów pozwoliło w znaczącym stopniu kontrolować aktyw-

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Jolanta Dorota Torzecka, Zakład Immunodermatologii Katedry Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź, tel.: +48 42 686 79 81, faks: +48 42 688 45 65, e-mail: torzecka@poczta.onet.pl

ność pęcherzycy, niemniej jednak wielu pacjentów umierało z powodu towarzyszących terapii objawów niepożądanych [10, 11]. Zaistniała więc potrzeba poszukiwania alternatywnych sposobów postępowania. Bystryn i Steinman zaproponowali skojarzone podawanie kortykosteroidów z preparatami immunosupresyjnymi, np. cyklofosfamidem, azatiopryną, cyklosporyną lub metotreksatem [7]. Modyfikacją leczenia immunosupresyjnego pęcherzycy jest pulsacyjna (raz na 4 tygodnie) terapia kortykosteroidami i/lub cyklofosfamidem połączona z codziennym doustnym stosowaniem tych preparatów w mniejszych dawkach [9, 12–14]. Według autorów pozwala to na obniżenie kumulacyjnych dawek obu leków, a w konsekwencji wyraźnie zmniejsza ich negatywny wpływ na metabolizm kości [14]. Pasricha i wsp. na podstawie analizy 103 pacjentów z pęcherzycą, u których zastosowano dożylne wlewy z deksametazonu i cyklofosfamidu, również wykazali mniejsze ryzyko rozwoju osteopenii i osteoporozy [15]. Pomimo wprowadzenia nowych, różnorodnych form terapii, w tym z wykorzystaniem leków biologicznych (np. rituksimab, etanercept), w wielu ośrodkach klinicznych doustne podawanie kortykosteroidów w skojarzeniu z preparatami immunosupresyjnymi jest nadal najczęściej wykorzystywaną metodą leczenia tej choroby [7, 16–18]. Obecnie śmiertelność u chorych z pęcherzycą zmniejszyła się do 5–10% i w większości przypadków nie jest związana z aktywnością procesu chorobowego, ale z powikłaniami stosowanego leczenia [7, 19]. Poza powszechnie znanymi działaniami niepożądanymi, jak np. nadciśnienie, choroba wrzodowa, objawy zespołu Cushinga, podatność na infekcje, hiperglikemia czy hipercholesterolemia, uwagę zwraca wysokie prawdopodobieństwo rozwoju wtórnej osteoporozy i złamań kości [4, 20, 21]. Zjawisko postępującej destrukcji tkanki kostnej w trakcie kortykosteroidoterapii pęcherzycy opisali w latach 90. ubiegłego stulecia C. Stazi i F. Stazi [22]. Skalę problemu podkreślają również Chmurova i Svecova w swojej analizie retrospektywnej obejmującej 31 pacjentów leczonych z powodu pęcherzycy zwykłej. Autorzy wskazują na wysoki odsetek występowania osteopenii i osteoporozy – aż 41,9% badanych, u których podstawę terapii stanowiły GKS [23]. Poza przytoczonymi pracami istnieje jednak niewiele doniesień na ten temat. Dostępne piśmiennictwo nie podaje również, na ile problemy osteoporozy posteroïdowej u chorych na pęcherzycę są dostrzegane przez dermatologów oraz jaki odsetek pacjentów jest właściwie monitorowanych i podanych odpowiedniej profilaktyce.

Epidemiologia

Glikokortykosteroidy, znajdujące szerokie zastosowanie w leczeniu wielu chorób skóry, są jednocześnie jedną z najczęstszych przyczyn wtórnej osteoporozy, czyli przewlekłego, postępującego schorzenia, dla którego charakterystyczna jest niska masa kostna i degradacja mikroar-

chitektury tkanki kostnej. Prowadzi to do osłabienia wytrzymałości kości i w konsekwencji do wzrostu ryzyka ich złamań [24, 25]. Według Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego przewlekła steroidoterapia definiowana jest jako przyjmowanie prednizonu w dawce równej lub większej niż 5 mg/dobę przez okres dłuższy niż 3 mies. [26]. Szacuje się, że znacząca utrata masy kostnej oraz złamanie kości dotyczą 30–50% chorych [2, 20]. Ryzyko to gwałtownie wzrasta już w ciągu pierwszych 3–6 mies. terapii. W kolejnych latach stosowania preparatów steroidowych destrukcja tkanki kostnej jest zdecydowanie wolniejsza i wynosi ok. 3% na rok [3, 20]. Dotyczy ona w większym stopniu kości beleczkowej aniżeli korowej, a zwłaszcza bogatych w nią trzonów kręgowych w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, nasady bliższej kości udowej i dalszej kości promieniowej [27, 28]. Prawdopodobieństwo rozwoju poważnych zaburzeń metabolizmu kości wykazuje silną zależność od czasu trwania terapii, a także wysokości dawek leku, zarówno dobowych, jak i kumulacyjnych [29]. Według Reida ok. 30% pacjentów przyjmujących steroidy w wysokich dawkach doznaje w ciągu 5 lat złamań kości [1]. Dane z piśmiennictwa wskazują, iż dawka graniczna, poniżej której nie obserwuje się istotnego klinicznie ryzyka utraty masy kostnej, odpowiada 7,5 mg prednizonu dziennie stosowanego w okresie nie dłuższym niż 6 mies. [2, 27]. Część autorów stoi jednak na stanowisku, że już niższe dawki kortykosteroidów mogą znacząco obniżyć gęstość kości [20].

Patogeneza

Patomechanizm zjawisk będących przyczyną osteoporozy posteroïdowej jest złożony i nadal nie w pełni poznany. Glikokortykosteroidy wywierają wpływ na wszystkie etapy przebudowy tkanki kostnej [1, 4, 20]. Zasadnicze znaczenie ma jednak defekt syntezy macierzy kostnej wskutek spadku populacji osteoblastów i upośledzenia ich aktywności. Obniżona liczba komórek kościotworzenia jest wynikiem bezpośredniego hamowania ich replikacji i różnicowania oraz pobudzenia procesu apoptozy, czyli zaprogramowanej śmierci komórki [20, 30, 31]. Glikokortykosteroidy prowadzą również do zaburzeń produkcji i aktywności wielu cytokin, takich jak interleukiny 6 i 11, insulinopodobnych czynników wzrostu (IGF-I, IGF-II), białek wiążących insulinopodobne czynniki wzrostu (IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-5), które modulują czynność osteoblastów [1, 32]. Wyrazem bezpośredniego działania GKS jest więc zahamowanie syntezy kolagenu typu I i osteokalcyny, co w efekcie obniża wytwarzanie osteoidu [20].

Prawdopodobne jest, iż GKS nasilają proces resorpcji kości poprzez wpływ na układ RANK/RANKL/OPG (*receptor activator of nuclear factor κ B/receptor activator of nuclear factor κ B ligand/osteoprotegerin*). Zależność ta nie jest w pełni zbadana i udowodniona. RANKL uwalniany przez osteoblasty, łącząc się ze swoistym receptorem RANK zlokalizowanym na powierzchni osteoklastów, indu-

kuje osteoklastogenezę. Interakcja ta może zostać zablokowana przez osteoprotegerynę, wytwarzaną również przez osteoblasty, która wiążąc się z RANKL, zapobiega destrukcji tkanki kostnej. Mechanizmy tego sprzężenia zwrotnego warunkują więc zachowanie równowagi między zjawiskiem kościotworzenia a resorpcji kości. Kortykosteroidy, prowadząc jednocześnie do zwiększenia stężenia RANKL i obniżenia OPG, potęgują proces kościotworzenia [20, 33]. Dodatkową przyczyną nadmiernej resorpcji w trakcie przewlekłej steroidoterapii jest jej wpływ na układ dokrewny, wyrażający się zahamowaniem czynności komórek gonadotropowych i adrenokortykotropowych przysadki, czego następstwem jest niedobór estrogenów, testosteronu oraz androgenów nadnerczowych [1, 34]. Kortykosteroidy wpływają niekorzystnie na proces mineralizacji tkanki kostnej również poprzez upośledzenie wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego i zwiększenie jego wydalania przez nerki. Rozwijająca się hipokalcemia prowadzi z kolei do wzrostu sekrecji parathormonu, który nasila aktywność osteoklastów [34, 35].

Zaburzony metabolizm kości może być także wynikiem wpływu wielu innych czynników, takich jak: niska podaż wapnia w diecie, spożywanie alkoholu (upośledzenie funkcji osteoblastów) lub kawy (zwiększenie wydalania wapnia), zbyt mała ekspozycja na słońce (obniżona produkcja witaminy D), palenie tytoniu (interakcja z estrogenami), wiek powyżej 65 lat oraz osteoporoza w wywiadzie rodzinnym. Tak więc ostateczny efekt działania kortykosteroidów na kości jest wypadkową stosowanego leczenia oraz współistnienia innych czynników ryzyka [25, 36].

Diagnostyka

Podstawowe znaczenie dla rozpoznania osteoporozy ma pomiar gęstości mineralnej kości (*bone mineral density* – BMD). Stosowane są w tym celu metoda ilościowej tomografii komputerowej (*quantitative computed tomography* – QCT), absorpcjometria wiązki fotonu (*dual photon absorptiometry* – DPA) oraz dwuwiązkowa absorpcjometria promieniowania rentgenowskiego (*dual-energy X-ray absorptiometry* – DEXA) [37]. Ostatnia z wymienionych technik w porównaniu z innymi metodami cechuje się wysoką precyzją, krótszym czasem skanowania, mniejszą dawką ekspozycji na promienie X, a także niższym kosztem badania. Metoda densytometryczna stosowana do oceny gęstości mineralnej kości opiera się na opisanym przez prawo Lamberta-Beera zjawisku pochłaniania wiązki promieniowania jonizującego przechodzącej przez ośrodek, jakim jest kość. Najczęściej wykonywane pomiary dotyczą kręgosłupa lędźwiowego, szyjki kości udowej i przedramienia [24, 38]. Zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez Światową Organizację Zdrowia mianem osteopenii określa się ubytek gęstości tkanki kostnej mieszczący się w przedziale 1–2,5 odchylenia standardowego ($-2,5 \text{ SD} < T\text{-score} < -1 \text{ SD}$) poniżej średniej warto-

ści referencyjnej dla młodych dorosłych tej samej płci, natomiast mianem osteoporozy – ubytek masy kostnej przekraczający wartość 2,5 odchylenia standardowego ($T\text{-score} \leq -2,5 \text{ SD}$) [24]. W przypadku pacjentów stosujących przewlekłą kortykosteroidoterapię zwiększone ryzyko złamań obserwuje się przy wartości $T\text{-score} \leq -1,5 \text{ SD}$, a wg ACR nawet poniżej -1 SD [26, 36, 39]. Dodatkowych informacji o toczących się procesach remineralizacji kości dostarczają badania markerów obrotu kostnego. Powszechnie ocenianymi markerami kościotworzenia są osteokalcyna, propeptyd prokolagenu typu I, izoenzym kostny fosfatazy alkalicznej, a resorpcji – C-końcowy usieciany telopeptyd łańcucha α kolagenu I, hydroksyprolina, hydroksylizyna i fosfataza kwaśna. Duże znaczenie w diagnostyce osteoporozy ma ponadto kontrolowanie parametrów biochemicznych, takich jak stężenie wapnia, fosforu, parathormonu, witaminy D w surowicy, a także badanie wydalania wapnia i fosforanów z moczem [1, 4, 25].

Profilaktyka i leczenie

Długoterminowa kortykosteroidoterapia, tzn. trwająca dłużej niż 3 mies., wymaga skutecznego zapobiegania narastającej destrukcji tkanki kostnej oraz złamaniom niskoenergetycznym będącym jej wynikiem.

Podejmując działania profilaktyczne, należy rozważyć minimalizację indywidualnych czynników ryzyka. Uwagę zwraca potrzeba modyfikacji stylu życia z uwzględnieniem zaprzestania palenia tytoniu, zmniejszenia spożycia alkoholu, stosowania diety bogatowapniowej i bogatobiałkowej, utrzymania należytej masy ciała oraz zwiększenia aktywności fizycznej [1, 20, 25].

Według *American College of Rheumatology* (ACR), *National Osteoporosis Society* (NOS), *Belgian Bone Club* oraz standardów polskich wskazane jest wykonanie badania densytometrycznego przed wdrożeniem długoterminowej glikokortykosteroidoterapii, a następnie przeprowadzanie pomiaru kontrolnego co 6–12 mies. [26, 40–42]. Umożliwia to wstępną identyfikację osób zagrożonych osteoporozą oraz pozwala na skuteczne monitorowanie działań profilaktycznych i terapeutycznych. Pacjenci, u których planowane jest takie leczenie, a w badaniu densytometrycznym nie stwierdza się ubytku masy kostnej, powinni profilaktycznie otrzymywać 1000–1500 mg/dobę Ca oraz 400–800 IU/dobę witaminy D w postaci nieaktywnej bądź jej aktywne metabolity: alfakalcydol lub kalcytrol w dawce 0,5–1 μg /dobę. Wykazano, iż skojarzona suplementacja tych preparatów zapobiega zaburzeniom metabolicznym kośćca znacznie skuteczniej niż monoterapia wapniem elementarnym [5, 20, 25, 43]. Podkreśla się dodatkowo, iż witamina D dzięki swojemu działaniu receptorowemu na mięśnie znacznie zmniejsza ryzyko upadku [44]. Z uwagi na zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia hiperkalciurii podczas przyjmowania aktywnych metabolitów witaminy D wskazane jest monitorowanie stężenia wapnia w dobowej

zbiórce moczu. Stwierdzenie hiperkalciurii ≥ 300 mg/dobę wymaga włączenia niskich dawek diuretyku tiazydowego, np. hydrochlorotiazidu 25 mg/dobę [20]. U chorych, u których obserwuje się nieprawidłową gęstość mineralną kości ($T\text{-score} \leq -1,5$ SD) bądź wystąpiło złamanie niskoenergetyczne, niezależnie od pomiaru BMD należy wdrożyć odpowiedni algorytm postępowania terapeutycznego [20, 39, 45]. W Polsce zarejestrowane są do tego celu leki antyresorpcyjne (bisfosfoniany, kalcytonina, preparaty estrogenowo-progestagenne, raloksyfen) oraz anaboliczne (parathormon, ranelinian strontu). W terapii osteoporozy indukowanej kortykosteroidami zalecanymi preparatami są bisfosfoniany, będące pochodnymi pirofosforanów, które łączą się z hydroksyapatytem kości. Zasadniczym efektem ich działania jest hamowanie resorpcji poprzez supresję funkcji osteoklastów. Najszerszej udokumentowane badania kliniczne dotyczą alendronianu oraz rizedronianu [5, 20, 25, 46, 47]. Wykazały one skuteczność stosowania alendronianu w dawce 10 mg/dobę oraz rizedronianu w dawce 5 mg/dobę w zapobieganiu złamaniom kręgow i kości długich. Obecnie zaleca się stosowanie bisfosfonianów raz w tygodniu – alendronian 70 mg, rizedronian 35 mg. Alternatywę stanowi ibandronian w dożylnych wstrzyknięciach podawany w odstępach 3-miesięcznych bądź zolendronian stosowany raz w roku [20, 25]. Jako lek drugiego rzutu zalecana jest kalcytonina. Metaanaliza 9 badań z randomizacją wykazała, że powoduje ona wyraźny wzrost masy kostnej w obrębie kręgosłupa w porównaniu z suplementacją preparatami wapnia, nie redukuje jednak ryzyka złamań [48]. Aktualnie kalcytonina stanowi propozycję głównie dla pacjentów nietolerujących bisfosfonianów lub mających przeciwwskazania do ich stosowania [25, 26, 41]. Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) zalecana jest natomiast jako leczenie uzupełniające u kobiet w okresie pomenopauzalnym, ponieważ niedobór estrogenów dodatkowo sprzyja ubytkowi masy kostnej [20, 25]. Niestety badania kliniczne *Women's Health Initiative* (WHI) wykazały zwiększone prawdopodobieństwo powikłań sercowo-naczyniowych i nowotworowych (rak piersi i szyjki macicy) w trakcie HTZ [49]. Z tego też powodu jest ona rozważana wyłącznie w przypadkach, kiedy spodziewane korzyści z zastosowania preparatów estrogenowo-progestagennych przewyższają potencjalne negatywne konsekwencje. U chorych, u których zawiodły inne formy terapii, zalecany jest natomiast parathormon. Według najnowszych doniesień istnieją trzy kliniczne wskazania do jego zastosowania, tj. złamania osteoporotyczne w wywiadzie, wyraźnie zmniejszony wskaźnik gęstości mineralnej kości, tzn. $T\text{-score} < -3,0$, oraz brak skuteczności bisfosfonianów [20, 50]. Parathormon jest silnym anabolikiem, stymulującym proces kościotworzenia poprzez bezpośredni wpływ na aktywację osteoblastów. Lek ten jednocześnie zwiększa wchłanianie wapnia w jelitach oraz zwrotną resorpcję w kanalikach nerkowych. Badania licznych autorów wykazały wyraźny wzrost BMD,

zarówno w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, jak i w obrębie szyjki kości udowej [51, 52]. Pomimo udowodnionego korzystnego efektu terapeutycznego parathormon nie jest wykorzystywany jako element standardowego postępowania w osteoporozie. Bariere stanowi wysoka cena, ale przede wszystkim możliwe powikłania, jak np. mięsak kości [34].

Wybór postępowania farmakologicznego powinien być ukierunkowany na leczenie przyczynowe i niewątpliwie wymaga ścisłej współpracy dermatologa z endokrynologiem.

Podsumowanie

Glikokortykosteroidoterapia nadal pozostaje jedną z najskuteczniejszych metod leczenia wielu jednostek chorobowych i dotyczy ok. 1% populacji angielskiej oraz 0,2–0,5% amerykańskiej [3, 21]. Wydaje się, iż w Polsce, pomimo braku danych statystycznych, odsetek ten jest równie wysoki. Niejednokrotnie pacjenci ze względu na schorzenie podstawowe muszą przyjmować GKS w wysokich dawkach przez wiele miesięcy, lat, a nawet całe życie. W praktyce dermatologicznej dotyczy to m.in. pęcherzyca, potencjalnie śmiertelnej choroby autoimmunologicznej. Jakkolwiek GKS są lekami przedłużającymi, a często ratującymi życie chorym, przewlekłe ich stosowanie wiąże się niestety z wysokim prawdopodobieństwem powikłań, jak chociażby indukcji zaburzeń metabolicznych dotyczących kośćca. Utrata masy kostnej postępuje szybko i dynamicznie, zwłaszcza w pierwszych miesiącach kortykosteroidoterapii, a przebieg tego procesu, początkowo bezobjawowy, prowadzi do rozwoju wtórnej osteoporozy i wzrostu ryzyka złamań kości długich i kręgow kręgosłupa. Powoduje to silne dolegliwości bólowe, niesprawność fizyczną, a w konsekwencji wyraźnie obniża jakość życia pacjentów. Obserwowane zjawisko stanowi nie tylko problem leczniczy i rehabilitacyjny, ale również ekonomiczny. Niezwykle istotne jest więc zwiększenie świadomości lekarzy dotyczącej konieczności wdrożenia właściwego postępowania profilaktycznego i terapeutycznego. Niezbędne jest zatem wykonywanie pomiaru gęstości mineralnej kości jeszcze przed wdrożeniem długotrwałej kortykosteroidoterapii, a jednocześnie zachęcanie do modyfikacji stylu życia z uwzględnieniem eliminacji indywidualnych czynników ryzyka oraz zalecanie suplementacji wapnia i witaminy D. Szczególną opieką należy objąć pacjentów, u których występują nieprawidłowości w badaniu densytometrycznym lub stwierdza się złamania kości w wywiadzie. Wymagają oni wdrożenia stosownego leczenia zapobiegającego dalszej utracie masy kostnej. Niestety badania epidemiologiczne dowodzą, że ponad połowa chorych leczonych przewlekłe GKS z różnych wskazań nie jest diagnozowana w kierunku osteopenii lub osteoporozy, a tylko nieliczni otrzymują właściwą profilaktykę [27, 28, 53].

Artykuł został napisany w ramach pracy statutowej nr 503-1152-2.

Piśmiennictwo

- Reid IR. Glucocorticoid osteoporosis – mechanisms and management. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 209-17.
- Sambrook PN. Corticosteroid osteoporosis: practical implications of recent trials. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1645-9.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777-87.
- Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 144-9.
- De Nijs RN. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options. *Minerva Med* 2008; 99: 23-43.
- Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 1043-6.
- Bystryń JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol* 1996; 132: 203-12.
- Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 645-52.
- Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003; 149: 926-37.
- Bystryń JC. Adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1984; 120: 941-51.
- Bystryń JC. Therapy of pemphigus. *Semin Dermatol* 1988; 7: 186-94.
- Werth VP. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1435-9.
- Jabłońska S. Pęcherzowe choroby skóry: przeszłość, terażniejszość i przyszłość. *Przegl Dermatol* 1999; 86: 437-44.
- Jain R, Kumar B. Immediate and delayed complications of dexamethasone cyclophosphamide pulse (DCP) therapy. *J Dermatol* 2003; 30: 713-8.
- Pasricha JS, Poonam. Current regimen of pulse therapy for pemphigus: minor modifications, improved results. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 217-21.
- Ioannides D, Chrysomalli Fs, Bystryń JC. Ineffectiveness of Cyclosporine as an Adjuvant to Corticosteroids in the Treatment of Pemphigus. *Arch Dermatol* 2000; 136: 868-72.
- Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 55-79.
- Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, et al. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006; 355: 1772-9.
- Kanwar AJ, Dhar S. Factors responsible for death in patients with pemphigus. *J Dermatol* 1994; 21: 655-9.
- Summey BT, Yosipovitch G. Glucocorticoid-induced bone loss in dermatologic patients: an update. *Arch Dermatol* 2006; 142: 82-90.
- Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 135-57.
- Stazi C, Stazi F. Pemphigus vulgaris: severe osteoporosis during cortisone therapy. Description of a case. *Clin Ter* 1991; 137: 9-20.
- Chmurova N, Svecova D. Pemphigus vulgaris: a 11-year review. *Bratisl Lek Listy* 2009; 110: 500-3.
- WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1994; 4: 368-81.
- Czerwiński E, Lorenc R, Marcinkowska-Suchowierska E i wsp. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego w sprawie standardów diagnostyki i leczenia osteoporozy w Polsce. *Med Dypl* 2006; (Supl. 4): 1-12.
- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496-503.
- Eastell R, Reid DM, Compston J, et al. Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998; 244: 271-92.
- Cisło M, Kobierczyka M. Osteoporoza steroidowa: patogenеза, diagnostyka i leczenie. *Przegl Dermatol* 2004; 91: 7-13.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000; 39: 1383-9.
- Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102: 274-82.
- Jilka RL, Weinstein RS, Parfitt AM, et al. Quantifying osteoblast and osteocyte apoptosis: challenges and rewards. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1492-501.
- Okazaki R, Riggs BL, Conover CA. Glucocorticoid regulation of insulin-like growth factor-binding protein expression in normal human osteoblast-like cells. *Endocrinology* 1994; 134: 126-32.
- Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115: 3318-25.
- Sewerynek E, Bajon K, Stuss M. Osteoporoza wtórna w przebiegu przewlekłej steroidoterapii. *Przegl Menopauz* 2007; 6: 336-43.
- Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 629-50.
- Sambrook PN. How to prevent steroid induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 176-8.
- Erllichman M, Holohan TV. Bone densitometry: patients receiving prolonged steroid therapy. *Health Technol Assess (Rockv)* 1996; 9: 1-31.
- Lewiecki EM, Kendler DL, Kiebzak GM, et al. Special report on the official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *Osteoporos Int* 2004; 15: 779-84.
- Lorenc RS, Głuszko P, Karczmarewicz E i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia* 2007; 15: 11-39.
- National Osteoporosis Society. Primary Care Strategy for Osteoporosis and Falls. October 2002.
- Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2006; 17: 8-19.

42. Leszczyński P, Łącki JK, Mackiewicz SH. Osteoporoza posteroidea – patomechanizm, zapobieganie i leczenie. *Post Nauk Med* 2000; 2: 3-7.
43. Zespół 23 polskich ekspertów. Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D – rok 2009. *Standardy Medyczne* 2009; 6: 875-9.
44. Heike A, Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
45. Górecki A, Marczyński W, Czerwiński E i wsp. Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości. *Terapia* 2008; 16: 15-8.
46. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. J Bone Miner Res* 2000; 15: 1006-13.
47. Lau EM, Woo J, Chan YH, et al. Alendronate for the prevention of bone loss in patients on inhaled steroid therapy. *Bone* 2001; 29: 506-10.
48. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 540-51.
49. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. *Women's Health Initiative randomized trial. JAMA* 2003; 290: 1729-38.
50. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster D, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005; 26: 688-703.
51. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 944-51.
52. Rehman Q, Lang TF, Arnaud CD, et al. Daily treatment with parathyroid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14: 77-81.
53. Bell R, Carr A, Thompson P. Managing corticosteroid induced osteoporosis in medical outpatients. *J R Coll Physicians Lond* 1997; 31: 158-61.