

Czy przewlekła glikokortykosteroidoterapia wpływa na stężenie 25(OH)D₃ w surowicy chorych na pęcherzycę?

Does chronic corticosteroid therapy affect the concentration of 25(OH)D₃ in the serum of patients with pemphigus?

Marlena Chmielnicka, Anna Woźniacka, Jolanta Dorota Torzecka

Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przeł Dermatol 2014, 101, 288–293

DOI: 10.5114/dr.2014.45122

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

pęcherzyca,
glikokortykosteroidoterapia,
25(OH)D₃.

KEY WORDS:

pemphigus, glucocorticoid
therapy, 25(OH)D₃.

Wprowadzenie. Pęcherzyca jest dermatozą pęcherzową o podłożu autoimmunologicznym, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał skierowanych przeciw antygenom desmosomalnym. Jest to ciężka, potencjalnie zagrażająca życiu choroba skóry, wymagająca długotrwałego przyjmowania preparatów kortykosteroidowych w wysokich dawkach. Terapia ta wiąże się z ryzykiem pojawienia się różnych objawów niepożądanych. Glikokortykosteroidy (GKS) upośledzają absorpcję wapnia z przewodu pokarmowego, zwiększają jego utratę z moczem, hamują syntezę 25-hydroksycholekalcyferolu w wątrobie i 1,25-dwuhydroksycholekalcyferolu w nerkach. Właściwe zaopatrzenie organizmu w witaminę D ma fundamentalne znaczenie w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej, modulowaniu odpowiedzi immunologicznej, jak również w procesie wzrostu i różnicowania komórek. Niedobór jej aktywnych metabolitów nie tylko przyczynia się do osteomalacji i osteoporozy, lecz także może zwiększać ryzyko rozwoju wielu różnych chorób, m.in. cukrzycy typu 1, zespołu metabolicznego, chorób sercowo-naczyniowych, a jednocześnie wpływać na przebieg choroby autoimmunologicznej, jaką jest pęcherzyca.

Cel pracy. Porównanie wyników stężeń 25(OH)D₃ w surowicy chorych na pęcherzycę i osób zdrowych, stanowiących grupę kontrolną.

Materiał i metodyka. Badaniem objęto grupę 29 chorych na pęcherzycę (17 kobiet, 12 mężczyzn) w wieku od 23 do 75 lat (średni wiek 57,4 roku), leczonych w latach 1994–2009 w Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego oraz Centrum Diagnostyczno-Lecznym Chorób Skóry w Łodzi, a także 24 zdrowych wolontariuszy, dobranych odpowiednio pod względem płci i wieku. Stężenie 25(OH)D₃ oznaczano metodą immunoenzymatyczną (Immunodiagnostic AG).

Wyniki. W grupie chorych na pęcherzycę stężenie 25(OH)D₃ było niższe od zalecanego poziomu (tj. 30–80 ng/ml) u 24 (82,8%) osób, w tym u 5 (17,2%) stwierdzono hipowitaminozę, u 9 (31,1%) niedobór, a u 10 (34,5%) deficyt. W tej populacji pacjentów średnie stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu wynosiło 17,2 ng/ml i było niższe w porównaniu z grupą kontrolną o 19,0 ng/ml, tj. o 52,5%. Wykazana różnica w rozkładzie tej cechy była znamienista statystycznie ($p < 0,001$).

Wnioski. Prawidłowa suplementacja witaminą D jest istotna w trakcie prowadzenia długotrwałej terapii pęcherzycy lekami immunosupresyjnymi i może się przyczynić do zmniejszenia ryzyka jej wystąpienia u osób o pewnych predyspozycjach genetycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. med. Marlena Chmielnicka
Katedra i Klinika
Dermatologii i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
pl. Hallera 1, budynek nr 6
690-647 Łódź
tel.: +48 42 686 79 81
faks: +48 42 688 45 65
e-mail:
marlena_chmielnicka@tlen.pl

ABSTRACT

Introduction. Pemphigus is an autoimmune blistering disease, characterized by the presence of autoantibodies directed against desmoglein. It is a severe and potentially life-threatening skin disease, requiring prolonged admission of corticosteroids at high doses. This therapy risks the emergence of various side effects. Corticosteroids (CS) impair the absorption of calcium from the digestive tract, increase the urine loss, and inhibit the synthesis of 25(OH)D₃ in the liver and 1,25(OH)D₃ in the kidneys. Proper supply of the body with vitamin D plays a fundamental role in the regulation of calcium and phosphate, the modulation of the immune response, as well as the growth and differentiation of cells. Deficiency of its active metabolites contributes to the development of osteomalacia and osteoporosis, but it can increase the risk of many diseases such as diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases, and also affect the course of an autoimmune disease like pemphigus.

Objective. Comparison of the concentrations of 25(OH)D₃ in patients with pemphigus and healthy people as a control group.

Material and methods. The study comprised a group of 29 patients with pemphigus (17 women and 12 men) aged between 23 years and 75 years treated from 1994 to 2009 in the Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Lodz, as well as 24 healthy volunteers matched appropriately in terms of gender and age. 25(OH)D₃ concentrations were determined by an immunoenzymatic method (Immunodiagnostic AG).

Results. In patients with pemphigus the concentration of 25(OH)D₃ was lower than the recommended level (30-80 ng/ml) in 24 (82.8%) persons, including 5 patients (17.2%) who had hypovitaminosis, 9 (31.1%) with deficiency, and 10 (34.5%) with a deficit. In this patient population, the mean 25(OH)D₃ concentration was up to 52.5% lower than in the control group. The demonstrated difference in the distribution of this trait was statistically significant ($p < 0.001$).

Conclusions. Proper supplementation of vitamin D is not only important for long-term treatment with immunosuppressive drugs, but it can also help to reduce the risk of its occurrence in people with certain genetic predispositions.

WPROWADZENIE

Pęcherzycą jest śródskórną dermatozą pęcherzową o podłożu autoimmunologicznym, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał skierowanych przeciw antygenom desmosomalnym, warunkującym przyleganie komórek warstwy kolczystej naskórka [1]. Jest to ciężka, potencjalnie zagrożająca życiu choroba skóry. Jej leczenie wymaga długotrwałego stosowania preparatów immunosupresyjnych aż do uzyskania pełnej remisji klinicznej i negatywizacji zjawisk immunologicznych. Metodą z wyboru jest stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, głównie azatiopryną, ewentualnie mykofenolanem mofetyfu lub cyklofosfamidem [2-4].

Terapia ta, jakkolwiek ratująca zdrowie i życie pacjentom, obciążona jest ryzykiem wystąpienia wielu objawów niepożądanych, takich jak cukrzyca, powikłania w zakresie układu sercowo-naczyniowego, osteopenia czy osteoporoza [5-7]. Glikokortykosteroidy upośledzają absorpcję wapnia z przewodu pokarmowego, zwiększają jego utratę z moczem, hamują syntezę 25-hydroksycholekalcyferolu w wątrobie i 1,25-dwuhydroksycholekalcyferolu w nerkach, zmniejszają osteogenezę i wtórnie, poprzez stymulację parathormonu, pobudzają resorpcję tkanki kostnej przez osteoklasty [5, 8].

Właściwe zaopatrzenie organizmu w witaminę D ma fundamentalne znaczenie w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej, modulowaniu odpowiedzi immunologicznej, jak również w procesie wzrostu

i różnicowania komórek [9]. Niedobór jej aktywnych metabolitów przyczynia się nie tylko do rozwoju osteomalacji i osteoporozy, ale może zwiększać ryzyko rozwoju wielu innych chorób, tj. cukrzycy typu 1, zespołu metabolicznego, chorób sercowo-naczyniowych [10, 11].

CEL PRACY

Celem pracy było porównanie wyników stężeń 25(OH)D₃ w surowicy chorych na pęcherzycę i osób zdrowych, stanowiących grupę kontrolną.

MATERIAŁ I METODYKA

Badaniem objęto 29 osób chorych na pęcherzycę (17 kobiet, 12 mężczyzn) w wieku od 23 do 75 lat (średni wiek 57,4 roku), leczonych w latach 1994–2009 w Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego oraz Centrum Diagnostyczno-Lecznym Chorób Skóry w Łodzi, a także 24 zdrowych wolontariuszy dobranych odpowiednio pod względem płci i wieku. W badaniu uczestniczyli pacjenci, u których wykluczono współistnienie sarkoidozy, schorzeń przewodu pokarmowego, chorób zapalnych i nowotworowych kości, niewydolność nerek, stosowanie leków z grupy barbituranów, doustnych antykoagulantów, preparatów wapnia i witaminy D. Czas trwania terapii GKS wynosił od 3 miesięcy do 13 lat (średnio 5,5 roku). Rozpoznanie pęcherzycy ustalono na podstawie obrazu klinicznego, badania histopatologicznego oraz immunofluorescencyjnego bezpośredniego i pośredniego. U 24 chorych zdiagnozowano pęcherzycę zwykłą, a u 5 pęcherzycę liściastą.

Projekt pracy został zaakceptowany przez Komisję Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (RNN/395/09/KB). Osoby biorące udział w badaniu zostały poinformowane o celu i założeniach pracy oraz wyraziły pisemną zgodę na jego przeprowadzenie.

Od wszystkich osób z grupy badanej i kontrolnej pobierano w okresie letnim krew w ilości 5 ml. Uzyskaną surowicę przechowywano w temperaturze -20°C do momentu wykonania oznaczeń, tj. przez okres nieprzekraczający 30 dni. Stężenie 25(OH)D₃ oznaczano metodą immunoenzymatyczną z zastosowaniem gotowych zestawów firmy Immunodiagno-

stik AG, ściśle według wskazówek producenta. Optymalny poziom 25-hydroksycholekalcyferolu mieści się w granicach 30–80 ng/ml. Wartości 20–30 ng/ml świadczą o hipowitaminozie, 10–20 ng/ml – o jej niedoborze, a 0–10 ng/ml – o deficycie.

Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej przy użyciu testu nieparametrycznego Manna-Whitneya dla zmiennych nie pochodzących z rozkładu normalnego. Za znamienne statystycznie uznano różnice przy poziomie istotności $p < 0,05$. Wyniki podano jako wartości średnie i odchylenia standardowe.

WYNIKI

W grupie chorych na pęcherzycę stężenie 25(OH)D₃ było niższe od zalecanego poziomu (tj. 30–80 ng/ml) u 24 (82,8%) osób, w tym u 5 (17,2%) stwierdzono hipowitaminozę, u 9 (31,1%) niedobór, a u 10 (34,5%) deficyt. W tej populacji pacjentów średnie stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu wynosiło 17,2 ng/ml i było niższe niż u osób w grupie kontrolnej o 19,0 ng/ml, tj. o 52,5%. Wykazana różnica w rozkładzie tej cechy była znamienna statystycznie ($p < 0,001$) (tab. I, ryc. 1.). Średnie stężenie badanego parametru, zarówno u chorych kobiet, jak i mężczyzn, było istotnie statystycznie niższe niż u osób z grupy kontrolnej zgodnej pod względem płci (odpowiednio $p < 0,003$, $p < 0,001$) (tab. II i III, ryc. 2.). W obydwu grupach (chorych i kontrolnej) nie stwierdzono natomiast znamiennej statystycznie różnicy średnich stężeń 25(OH)D₃ w zależności od płci badanych.

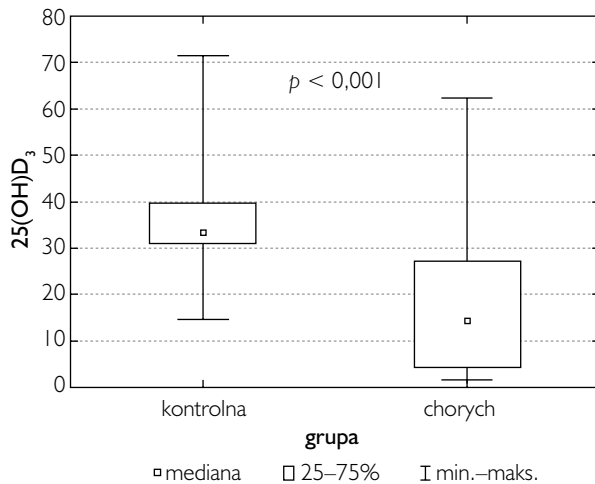
OMÓWIENIE

Przez dziesięciolecia GKS były przedmiotem fascynacji wielu naukowców. Dopiero jednak w latach 1940–1948 ustalono ich budowę chemiczną i dokonano syntezy, a w 1949 roku Hench po raz pierwszy zastosował syntetycznie otrzymany kortyzon u chorego na reumatoidalne zapalenie stawów [wg 12]. Współcześnie GKS znajdują szerokie zastosowanie w różnych dziedzinach medycyny ze względu na ich wielokierunkowe działanie, zwłaszcza przeciwzapalne i immunosupresyjne. Wprowadzenie do leczenia GKS pozwoliło także w znaczącym stop-

Tabela I. Wartości stężeń 25(OH)D₃ w grupie badanej i kontrolnej (w ng/ml)

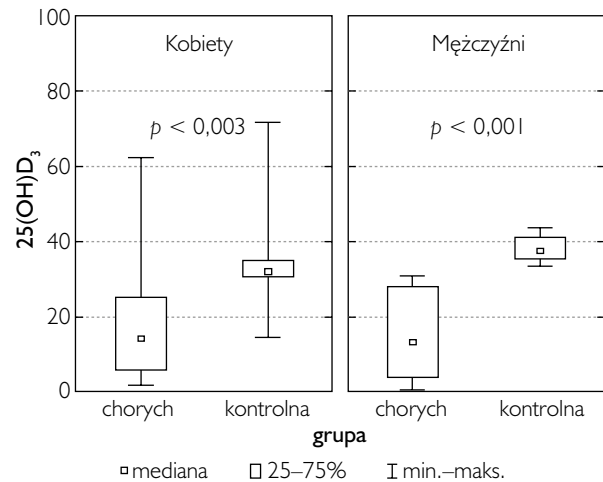
Table I. 25(OH)D₃ levels in patients and controls (in ng/ml)

Grupa	n	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	SD
badana	29	17,1621	14,3000	0,4000	62,3000	14,6965
kontrolna	24	36,1833	33,5000	14,6000	71,5000	10,8821



Rycina 1. Porównanie średnich wartości stężeń 25(OH)D₃ w grupie badanej i kontrolnej

Figure 1. Comparison of the mean levels of 25(OH)D₃ in patients and controls



Rycina 2. Porównanie średnich wartości stężeń 25(OH)D₃ u kobiet (chore vs grupa kontrolna) oraz mężczyzn (chorzy vs grupa kontrolna)

Figure 2. Comparison of the mean levels of 25(OH)D₃ in females (patients vs. controls) and in males (patients vs. controls)

Tabela II. Wartości stężeń 25(OH)D₃ w grupie chorych kobiet i mężczyzn (w ng/dl)

Table II. 25(OH)D₃ in females and males with pemphigus (in ng/ml)

Grupa	n	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	SD
kobiety	17	18,6529	14,3000	1,7000	62,3000	16,6719
mężczyźni	12	15,0500	13,3000	0,4000	30,8000	11,7126

Tabela III. Wartości stężeń 25(OH)D₃ u kobiet i mężczyzn w grupie kontrolnej (w ng/dl)

Table III. 25(OH)D₃ in females and males in the control group (in ng/ml)

Grupa	n	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	SD
kobiety	16	35,1750	32,1500	14,6000	71,5000	13,1278
mężczyźni	8	38,2000	37,6500	33,6000	43,8000	3,5809

niu kontrolować aktywność pęcherzycy, niemniej jednak pojawił się problem towarzyszących terapii objawów niepożądanych [6, 13–15].

Glikokortykosteroidy zmniejszają wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym, zwiększają jego utratę z moczem, a jednocześnie hamują syntezę 25-hydroksycholekalcyferolu w wątrobie i 1,25-dwuhydroksycholekalcyferolu (kalcytriolu) w nerkach. Rozwijająca się hipokalcemia prowadzi do wzrostu sekrecji parathormonu (PTH), który zwiększa zwrotne wchłanianie jonów wapnia w kanalikach nerkowych oraz wydalanie fosforanów z moczem, co w konsekwencji kompensuje poziom wapnia w surowicy i płynach tkankowych. Parathormon pośrednio, poprzez wpływ na receptory błonowe osteoblastów i komórek zrębu szpiku, pobudza procesy destrukcji tkanki kostnej [5, 8, 12]. Receptory dla tego hormonu znajdują się bowiem w komórkach kościotwórczych, nie stwierdza się ich natomiast w komórkach kościogubnych. Parathormon nasila syntezę i wydzielanie cytokin wpływających

na przebieg osteoklastogenezy oraz stymuluje ekspresję liganda osteoprotegeryny, tj. liganda receptorów RANK (RANKL) w osteoblastach i komórkach zrębu szpiku. Ligand ten, oddziałując ze swoistym receptorem RANK komórek prekursorowych osteoklastów, indukuje ich rekrutację i dojrzewanie oraz pobudza aktywność dojrzałych, wielojądrzastych komórek kościogubnych. Parathormon reguluje homeostazę wapniowo-fosforanową, aktywując także gen kodujący 1-hydroksylazę, enzym odpowiedzialny za hydroksylację 25(OH)D₃ w nerkach do aktywnej postaci 1,25(OH)₂D₃ [6, 8]. Kalcytriol zwiększa resorpcję zwrotną wapnia i fosforanów nieorganicznych w kanalikach nerkowych oraz odgrywa istotną rolę w procesie dojrzewania osteoblastów. Nie jest on jednak dobrym wskaźnikiem oceny zaopatrzenia organizmu w witaminę D ze względu na krótki okres półtrwania oraz możliwość modyfikacji jego poziomu przez czynniki żywieniowe i hormonalne. Najlepszym wykładnikiem, modyfikowanym jedynie przez syntezę skórną i wchłanianie jelitowe, jest

25(OH)D₃ [16]. W badaniach własnych wykazano obniżenie stężenia tego parametru poniżej zalecanego poziomu u 82,8% pacjentów leczonych z powodu pęcherzycy. Średnie stężenie 25(OH)D₃ u chorych kobiet i mężczyzn w porównaniu ze zdrowymi wolontariuszami było istotnie statystycznie niższe, co jest prawdopodobnie wynikiem stosowania w leczeniu tej choroby GKS. Hipotezę tę potwierdzają Marzano i Trevisan, którzy w swoich badaniach, opublikowanych w 2012 roku na łamach „British Journal of Dermatology”, stwierdzili u 62% pacjentów chorych na pęcherzycę zwykłą ciężką hipowitaminozę D, a u 54% występowanie złamań kości [17].

Ostatecznym potwierdzeniem, czy niskie stężenie 25(OH)D₃ u chorych na pęcherzycę jest wynikiem terapii GKS, byłoby przeprowadzenie analogicznych badań u chorych przed rozpoczęciem leczenia. Problemem okazuje się jednak zgromadzenie odpowiednio licznej grupy pacjentów, którym można wykonać powyższe oznaczenia w surowicy pobranej w określonej porze roku. Warto również zaznaczyć, że niskie wartości stężeń 25(OH)D₃ wykazano w grupie chorych niezależnie od czasu trwania terapii.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że chociaż zasadniczym efektem działania witaminy D jest utrzymanie właściwego stężenia wapnia w organizmie, to coraz częściej podkreślana jest jej rola w prawidłowym funkcjonowaniu procesów wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej. Witamina D nie tylko hamuje proliferację limfocytów, syntezę cytokin prozapalnych, lecz także zwiększa liczbę limfocytów T regulatorowych i hamuje syntezę przeciwciał produkowanych przez limfocyty B. Jej niedobór może być istotnym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju choroby autoimmunologicznej, jaką jest pęcherzyca, a także wpływającym na jej przebieg [18]. Z tego powodu prawidłowa suplementacja witaminą D jest istotna w trakcie prowadzenia długotrwałej terapii pęcherzycy lekami immunosupresyjnymi i może się przyczynić do zmniejszenia ryzyka jej wystąpienia u osób o pewnych predyspozycjach genetycznych [19].

Niezwykle istotne jest więc zwiększenie świadomości lekarzy dotyczącej konieczności wdrożenia właściwego postępowania profilaktycznego, w tym zachęcanie do modyfikacji stylu życia z uwzględnieniem eliminacji indywidualnych czynników ryzyka (tj. zaprzestanie palenia tytoniu, zmniejszenie spożycia alkoholu, zwiększenie aktywności fizycznej, utrzymanie optymalnej masy ciała) oraz zalecanie suplementacji wapniem i witaminą D [20]. Wykazano, że skojarzone podawanie tych preparatów może zapobiegać zaburzeniom metabolicznym dotyczącym kości, a nawet nieznacznie zwiększać masę kostną [6, 10, 11]. Podkreśla się dodatkowo fakt, że witamina D dzięki działaniu receptorowemu na mięśnie

zwiększa siłę mięśniową i zmniejsza ryzyko upadku, a tym samym prawdopodobieństwo złamań [11, 21]. Szczególną opieką należy objąć pacjentów, u których występują nieprawidłowości w badaniu densytometrycznym lub stwierdza się złamania kości w wywiadzie. Wymagają oni wdrożenia właściwej terapii, zapobiegającej dalszej destrukcji tkanki kostnej. Niestety badania epidemiologiczne dowodzą, że ponad połowa chorych leczonych przewlekłe GKS z różnych wskazań nie jest diagnozowana w kierunku osteopenii i osteoporozy, a tylko nieliczni otrzymują właściwą suplementację [8, 22].

PODZIĘKOWANIA

Praca napisana w ramach pracy statutowej nr 503/1-152-01/503-01.

Finansowana ze środków Unii Europejskiej z Europejskiego Funduszu Społecznego oraz budżetu państwa w ramach Zintegrowanego Programu Operacyjnego Rozwoju Regionalnego.

Piśmiennictwo

- Murrell D.F., Dick S., Ahmed A.R., Amagai M., Barnadas M.A., Borradori L. i inni: Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58, 1043-1046.
- Torzecka J.D.: Pęcherzyca w świetle badań immunologicznych i genetycznych. Praca habilitacyjna. UM w Łodzi, 2004.
- Bystryn J.C., Steinman N.M.: The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol* 1996, 132, 203-212.
- Harman K.E., Albert S., Black M.M.: Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003, 149, 926-937.
- Mazziotti G., Angeli A., Bilezikian J.P., Canalis E., Giustina A.: Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006, 17, 144-149.
- Summey B.T., Yosipovitch G.: Glucocorticoid-induced bone loss in dermatologic patients: an update. *Arch Dermatol* 2006, 142, 82-90.
- Stazi C., Stazi F.: Pemphigus vulgaris: severe osteoporosis during cortisone therapy. Description of a case. *Clin Ter* 1991, 137, 9-20.
- Cisło M., Kobierczyka M.: Osteoporoza postteroidowa: patogeneza, diagnostyka i leczenie. *Przegl Dermatol* 2004, 91, 7-13.
- Wolpowitz D., Gilchrist B.A.: The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* 2006, 54, 301-317.
- Zespół 23 polskich ekspertów: Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D – rok 2009. *Standardy Medyczne* 2009, 6, 875-879.
- Czerwiński E., Lorenc R., Marcinkowska-Suchowierska E., Milewicz A.: Stanowisko Polskiego Towarzystwa Osteologii i Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego w sprawie standardów diagnostyki i leczenia osteoporozy w Polsce. *Med Dypł* 2006, Supl. 4, 1-12.
- Langner A., Stąpór W.: Hormony glikokortykosteroidowe w leczeniu dermatologicznym. [w:] Współczesne leczenie wybranych chorób skóry. A. Langner, W. Stąpór (red.), Ośrodek Informacji naukowej Polfa, Warszawa, 1998, 22-34.

13. **Reid I.R.:** Glucocorticoid osteoporosis – mechanisms and management. *Eur J Endocrinol* 1997, 137, 209-217.
14. **Kanwar A.J., Dhar S.:** Factors responsible for death in patients with pemphigus. *J Dermatol* 1994, 21, 655-659.
15. **Saag K.G.:** Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003, 32, 135-157.
16. **Lips P.:** Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)D₂ measurements. *J Bone Miner Res* 2007, 11, 1668-1671.
17. **Marzano A.V., Trevisan V., Eller-Vainicher C., Cairolì E., Marchese L., Morelli V.:** Evidence for vitamin D deficiency and increased prevalence of fractures in autoimmune bullous skin diseases. *Br J Dermatol* 2012, 167, 688-691.
18. **El-Komy M.H., Samir N., Shaker O.G.:** Estimation of vitamin D levels in patients with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014, 28, 859-863.
19. **Nancy A.L., Yehuda S.:** Prediction and prevention of autoimmune skin disorders. *Arch Dermatol Res* 2009, 301, 57-64.
20. **Karlinska M., Waszczykowska E., Torzecka J.D.:** Zaburzenia metaboliczne dotyczące kośćca a przewlekła terapia glikokortykosteroidami u chorych na pęcherzycę. *Postep Derm Alergol* 2010, 6, 484-489.
21. **Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willett W.C., Staehelin H.B., Bazemore M.G., Zee R.Y. i inni:** Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004, 291, 1999-2006.
22. **Eastell R., Reid D.M., Compston J., Cooper C., Fogelman I., Francis R.M. i inni:** A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998, 244, 271-292.

Otrzymano: 28 II 2014 r.

Zaakceptowano: 29 VII 2014 r.