

بررسی فراوانی و عوامل خطرزای بروز دیابت در بیماران مبتلا به پمفیگوس وولگاریس تحت

درمان با گلوکوکورتیکوئید از مهر ماه ۱۳۸۳ تا مهر ماه ۱۳۸۴

مهین ولیخانی^۱، محسن خوش نیت نیکو*^۲، علی ناصر ترک^۱

چکیده

مقدمه: پمفیگوس وولگاریس، شایعترین بیماری تاولی خود ایمنی است. استروئیدها درمان اصلی این بیماری هستند که دیابت یکی از مهمترین عوارض آنها محسوب می شود و سبب کاهش زود هنگام دوز استروئید و بکارگیری دیگر داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی و در موارد کمی موجب قطع مصرف آنها می شود. تعیین عوامل خطر بروز دیابت می تواند در شناسایی زودرس آن در بیماران پرخطر کمک نماید و در عین حال درمان بیماری زمینه ای آنها ادامه داده شود.

روش ها: ۶۸ بیمار مبتلا پمفیگوس وولگاریس از نظر سابقه خانوادگی دیابت، فشارخون، شاخص توده بدنی (BMI)، FBS، HbA1C، TG، HDL ارزیابی اولیه شدند و به مدت ۸ هفته (هر هفته ۲ بار) با بررسی FBS پیگیری شدند.

یافته ها: در طی مدت یک سال، ۶۸ بیمار وارد مطالعه شدند. در طول درمان ۱۹ نفر (۲۷/۹٪) به دیابت مبتلا شدند. تفاوت فراوانی ابتلا به دیابت بر اساس میزان گلوکز ناشتای مختل (IFG) (CI: ۱/۰۴-۹/۳۱) (OR: ۳/۱۱) (NL: ۴/۵-۶/۸) $HbA1c > 6\%$ و $TG \geq 200$ (CI: ۱/۴۶-۴۸/۰۵) (OR: ۸/۳۹) در گروه دیابتیک و گروه غیر دیابتیک از نظر آماری معنی دار بود. ازسوی دیگر بررسی فراوانی ابتلا به دیابت بر اساس سن، سابقه خانوادگی، فشارخون، BMI و HDL تفاوت معنی داری بین دو گروه نداشت.

نتیجه گیری: با توجه به این که HbA1c، TG، IFG عوامل خطر مستقل برای دیابت بودند؛ بنابراین اگر بیمار مبتلا به پمفیگوس وولگاریس، کاندید درمان با گلوکوکورتیکوئید است، از نظر وجود HbA1c، TG، IFG قبل از شروع درمان بررسی شده و در بیماران پرخطر چک قند خون با فواصل زمانی کمتر انجام شود و یا درمان پروفیلاکتیک برای آنها شروع شود.

واژگان کلیدی: پمفیگوس، دیابت، گلوکوکورتیکوئید، استروئید

۱- بیمارستان رازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* **نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، کدپستی ۱۴۱۱۴؛ تلفن: ۳-۸۸۰۲۶۹۰۲؛ نمابر: ۸۸۰۲۹۳۹۹؛ پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

مقدمه

پمفیگوس وولگاریس شایع‌ترین بیماری تاولی خود ایمنی است [۱] که ناشی از واکنش سیستم ایمنی نسبت به آنتی‌ژن‌های کراتینوسیت‌های پوست می‌باشد و در نهایت به علت آکانتولیز، تاول‌هایی داخل اپیدرم ایجاد می‌شود. شیوع آن ۰/۷۶ در میلیون تا ۱/۶ درصد هزار است [۲] و هر دو جنس و تمامی نژادها را درگیر می‌کند. در کشور ایران آمار دقیقی از شیوع آن وجود ندارد. در صورت عدم درمان، اکثر بیماران از بین می‌روند ولی با مصرف استروئید، مورتالتی ۱۵-۵٪ می‌شود [۳-۵]. هنوز توافقی در مورد دوز شروع استروئید جهت ایجاد پسرفت و اثر آن بر سیر بعدی بیماری وجود ندارد. در حال حاضر مورتالتی بیماری پمفیگوس عمدتاً به واسطه عوارض درمان طولانی مدت با استروئیدها است (نظیر آمبولی ریوی و سپسیس) [۵-۷].

یکی از عوارض مهم مصرف گلوکوکورتیکوئیدها، دیابت ناشی از استروئید است [۸، ۹] که در ۲۵ - ۵۰٪ بیماران ایجاد می‌شود [۱۰]. دیابت ناشی از استروئید در ۵۰٪ موارد حتی پس از قطع دارو باقی می‌ماند [۱۱].

مصرف طولانی مدت گلوکوکورتیکوئید موجب افزایش گلوکونئوز در کبد، افزایش مقاومت بافت‌های محیطی به انسولین و مهار ترشح انسولین می‌شود [۱۲، ۱۳]. سازوکار آن به واسطه افزایش سیگنال‌های $\alpha 2$ آدرنو رسپتور [۱۴]، افزایش فعالیت کانال‌های K_v [۱۵] و اختلال در متابولیسم گلوکز است [۱۶، ۱۷]. دیابت باعث عوارض جدید و شدید روی سیستم اعصاب، کلیه، چشم و سایر ارگان‌ها می‌شود [۱۸]. این عوارض سبب کاهش زود هنگام دوز استروئید و بکارگیری دیگر داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی می‌گردد که خود دارای عوارض شدیدی هستند یا حتی در موارد بسیار کمی سبب قطع مصرف این داروی مؤثر می‌شود. نتیجه حاصل عدم کنترل بیماری پمفیگوس و افزایش مورتالتی است. دیابت در برخی گروه‌های بیماران که دارای عوامل خطر می‌باشند با احتمال بیشتری رخ می‌دهد. شناسایی عوامل خطرزای بروز دیابت در بیماران پمفیگوسی کمک می‌کند تا بیماران دارای عوامل خطر، با فواصل زمانی کمتری از نظر قند خون پی

گیری شوند و در صورت بروز دیابت در همان مراحل ابتدایی تحت درمان قرار گیرند و یا حتی درمان پیشگیرانه برای آنها آغاز شود تا درمان بیماری زمینه‌ای آنها نیز به راحتی ادامه داده شود.

روش‌ها

این مطالعه در مقطع یک ساله از مهر ماه ۱۳۸۳ تا مهر ماه ۱۳۸۴ انجام شد و تعداد نمونه بر اساس شیوع ۲۵-۵٪ دیابت ناشی از استروئید مشخص شد. بیماران پس از مراجعه به درمانگاه‌های عمومی یا کلینیک پمفیگوس بیمارستان رازی، بعد از آن‌که بررسی پاتولوژی و ایمونوفلورسانس انجام شد و تشخیص پمفیگوس وولگاریس آشکار شد، در بخش بستری گردیدند. آزمایش‌های پایه شامل قند خون ناشتا (FBS)، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c)، تری گلیسرید (TG) و لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL) برای آنها درخواست شد (اندازه‌گیری قند خون به روش گلوکز اکسیداز و HbA1c به روش HPLC و بقیه اندازه‌گیری‌ها به روش بیوشیمیایی بوده است). فشار خون آنها پس از ۳۰ دقیقه استراحت در حالت درازکش از دست چپ گرفته و پس از اخذ رضایت، بیمار جهت انجام تحقیق، پرسشنامه براساس سن، فشار خون، وزن، قد، سابقه خانوادگی و نتایج HDL, FBS, TG, HbA1c در بخش ارزیابی اولیه و FBS‌های چک شده در بخش پیگیری، تکمیل گردید.

معیارهای ورود به مطالعه برای بیماران عبارتند از:

- ۱) بررسی پاتولوژیک و ایمونوفلورسانس هر بیمار تشخیص پمفیگوس وولگاریس را مشخص کرده باشد.
 - ۲) در آزمایش انجام شده در هنگام بستری FBS بیمار کمتر از ۱۲۶ mg/dl باشد.
 - ۳) سابقه ابتلا به دیابت را ذکر نکنند و دارویی برای بیماری دیابت مصرف نکنند (در گذشته نیز مصرف نکرده باشند).
 - ۴) تا کنون استروئید خوراکی برای پمفیگوس یا بیماری سیستمیک دیگری دریافت نکرده باشند.
- براساس متون مقدار ۱-۲ mg/kg/day پردنیزولون (بسته به شدت بیماری) جهت شروع درمان توصیه شده است.

در طول درمان هر هفته ۲ بار خونگیری در زمان ناشتا توسط یک تکنیسین (که خونگیری در زمان بستری را نیز انجام داده بود) صورت گرفت و FBS چک شد. با توجه به اینکه استروئید درمان انتخابی در بیماران پمفیگوسی به شمار می‌رود، لذا یافتن گلوکز ناشتای مختل در طول درمان اندیکاسیونی برای قطع آن نیست.

با توجه به این که معمولاً این عارضه در طی ۶ هفته اول درمان رخ می‌دهد [۱۸] در مطالعه ما این اندازه‌گیری به مدت ۸ هفته (هر هفته ۲ بار) ادامه یافت و در صورتی که بیمار زودتر ترخیص می‌شد، این اندازه‌گیری را به صورت سرپایی در همان مرکز آزمایشگاهی انجام می‌گردید و به درمانگاه پمفیگوس مراجعه می‌نمود. بیمارانی که دو بار FBS بیشتر یا مساوی با ۱۲۶mg/dl داشتند دیابتیک اطلاق شدند.

همچنین عوامل خطر (سن، سابقه خانوادگی ابتلا به دیابت، پرفشاری خون، شاخص توده بدنی بالا (BMI)، HbA1c، FBS، TG، HDL) در این گروه و گروه غیردیابتی‌ها بررسی شد.

روش آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۴ و بررسی Chi-square test و T-test است.

یافته‌ها

در طی مدت یک سال، ۶۸ بیمار پمفیگوسی تحت بررسی قرار گرفتند که شامل ۵۶ زن (۸۲/۴٪) و ۱۲ مرد (۱۷/۶٪) بودند. طیف سنی آنها ۲۴-۸۵ سال با میانگین ۴۸ سال بود. در طی درمان ۱۹ نفر به دیابت مبتلا شدند (۲۷/۹٪ دریافت کنندگان استروئید) که ۳ نفر مرد و ۱۶ نفر زن بودند.

[۱۹،۱] در این مطالعه بیماران تحت درمان با پردنیزولون (۱۲۰mg/day) که حداقل ۷ روز ادامه داشت، قرار گرفتند [۲۰]؛ پس از ۱ تا ۲ هفته (بسته به میزان پاسخ به درمان) دوز به ۸۰mg/day تقلیل یافته، سپس هر هفته دوز ۱۰mg کاهش یافت تا به ۳۰mg/day رسید و پس از آن هر هفته ۱/۴ قرص معادل ۱/۲۵mg کاسته شد تا ۲۰mg/day؛ در مرحله بعدی هر دو هفته ۱/۴ قرص کاسته می‌شود تا ۱۵mg/day، سپس ماهیانه ۱/۴ قرص کاسته می‌شود تا ۱۰mg/day و در نهایت بیمار با دوز نگهدارنده ۱۰mg/day-۵ از یک سال تا گاهی چندین سال [۲۰] (تا ۶ ماه بعد از این که آزمایش ایمونوفلورسانس مستقیم از پوست سالم بیمار منفی گردد) حفظ شد. غالب بیماران در پایان سال اول ۵-۱۰ mg/day پردنیزولون مصرف کردند.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از:

۱) در بررسی پاتولوژیک بیمار تشخیص‌های دیگر غیر از پمفیگوس وولگاریس مطرح شده باشد.
 ۲) در آزمایش انجام شده به هنگام بستری FBS ≥ 126 mg/dl یا BS ≥ 200 mg/dl راندام داشته باشد.
 ۳) سابقه ابتلا به دیابت را ذکر کنند و یا داروهای ضد دیابت مصرف کنند.

۴) استروئید خوراکی برای پمفیگوس یا بیماری سیستمیک دیگری دریافت کرده باشند.

۵) در پروتکل درمانی استروئید برای آنها شروع نشود یا دوز آغازین استروئید ۱۲۰mg/day نباشد و یا این مقدار دارو را حداقل ۷ روز دریافت نکنند.

۶) بیمار رضایت به انجام این تحقیق ندهد و یا با رضایت شخصی در حین مطالعه از بیمارستان ترخیص شود.

جدول ۱- مقایسه میزان خطر دیابت بر اساس عوامل خطرزا در بیماران پمفیگوسی در دو گروه دیابتیک و غیر دیابتیک

عوامل خطرزا	گروه دیابتیک	گروه غیر دیابتیک	نسبت شانس OR
سن بالای ۵۰ سال**	۱۰/۱۹	۱۵/۴۹	۵۲/۲(۰/۸۵ - ۴۶/۷)
سابقه خانوادگی مثبت**	۱/۱۹	۱۰/۴۹	۲۱۷/۰(۰/۲۶/۰ - ۸۲/۱) #
فشارخون بیشتر از ۱۴۰/۹۰ (mmHg)**	۲/۱۹	۳/۴۹	۰/۵۴ (۱۸۷/۰ - ۵۹۴/۱) ۱/۸۰ (۲۷/۰ - ۷۴/۱۱)
BMI > ۲۵ (kg/m ²)**	۸/۱۹	۲۸/۴۹	۳/۱۱ (۰/۴/۱ - ۳۱/۹)
IFG (mg/dl)***	۱۱/۱۹	۱۵/۴۹	۶/۵۶ (۶۴/۱ - ۱۸/۲۸) ۰/۹۶۶ (۱۷۱/۰ - ۴۶۳/۵)
HDL ≤ ۳۵ (mg/dl)**	۲/۱۹	۵/۴۹	۸/۳۹ (۴۶/۱ - ۰/۵/۴۸)
TG ≤ ۲۰۰ (mg/dl)***	۵/۱۹	۴/۴۹	
HbA1c > ۶***		۲/۴۹	

* Odds ratio دامنه تغییرات با حدود ۹۵٪ محاسبه شده است.

** فراوانی دیابت بین دو گروه بر اساس این عامل خطر معنی دار نبود (P > ۰/۰۵)

*** فراوانی دیابت بین دو گروه بر اساس این عامل خطر معنی دار بود (P < ۰/۰۵)

در خانه صفر غیر قابل محاسبه است.

HbA_{1c} بین ۶٪ و ۷٪ داشتند در حالیکه ۱۴ نفر HbA_{1c} (< ۷/۳/۷) کمتر یا مساوی ۶٪ داشتند اما در گروه غیر دیابتیک، ۲ نفر (۴/۱٪) HbA_{1c} بین ۶٪ و ۷٪ و ۴۷ نفر HbA_{1c} (< ۹/۵/۹) کمتر یا مساوی ۶٪ داشتند که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود (۴۸/۰۵ - ۱/۴۶، CI، OR: ۸/۳۹) (P = ۰/۰۱۶) با آزمون (Fisher test).

فراوانی دیابت بر اساس سابقه فامیلی گویای آن بود که صرفاً ۱ نفر از مبتلایان به دیابت سابقه خانوادگی مثبت داشتند و ۱۸ نفر دیگر (۹/۴/۷) هیچ سابقه ای از دیابت را در خانواده خود ذکر نمی کردند و بین این دسته و گروه غیر دیابتیک تفاوت معنی داری از نظر آماری وجود نداشت.

از سوی دیگر معلوم شد که در آزمایش های گروه مبتلایان به دیابت ۱۱ نفر (۵۷/۹٪) گلوکز ناشتای مختل (IFG) و ۸ نفر (۴۲/۱٪) FBS نرمال داشتند و حال آن که در گروه غیر دیابتیک ۱۵ نفر (۳۰/۶٪) IFG و ۳۴ نفر (۶۹/۴٪) FBS نرمال را در آزمایش های خود نشان دادند و بین این دو گروه فراوانی دیابت بر اساس IFG تفاوت معنی داری نشان داد (P = ۰/۰۳۸) (CI: ۱/۰۴ - ۹/۳۱) (OR: ۳/۱۱).

اندازه گیری HbA_{1c} در هنگام بستری نشان داد که میانگین HbA_{1c} در گروه مبتلا به دیابت ۵/۴٪ و در گروه غیر دیابتیک ۴/۹۸٪ بود و از نظر آماری تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود داشت (P = ۰/۰۱۴). بررسی FBS به هنگام بستری مشخص کرد که میانگین FBS در گروه مبتلایان به دیابت (۱۰۵mg/dl) به طور معنی داری با میانگین در گروه غیر مبتلا (۹۴mg/dl) تفاوت آماری دارد (P = ۰/۰۱۷). در بررسی سایر عوامل خطرزا (سن، HTN، BMI، HDL) بین میانگین دو گروه تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت. در بررسی TG به عنوان یک عامل خطر مشخص شد که میانگین تری گلیسیرید در گروه بیماران دیابتیک (۱۵۹mg/dl) با گروه غیر دیابتیک (۱۲۶mg/dl) تفاوت معنی داری ندارد حال آن که در گروه مبتلایان به دیابت، ۷ نفر (۳۶/۸٪) TG ≤ ۲۰۰ و ۱۲ نفر (۸۹/۵٪) TG > ۲۰۰ داشتند و در گروه غیر دیابتیک ۴ نفر (۸/۲٪) TG > ۲۰۰ و ۴۵ نفر (۹۱/۸٪) TG > ۲۰۰ را در آزمایش های خود نشان دادند و این تفاوت معنی دار بود (۲۸/۱۸ - ۱/۶۴) (P = ۰/۰۰۸) (OR: ۶/۵۶) (CI: ۱/۶۴) (جدول ۱).

فراوانی گروه مبتلا به دیابت بر اساس میزان HbA_{1c} بیانگر آن بود که ۵ نفر از مبتلایان به دیابت (۲۶/۳٪)

بحث

از استروئید در بیماران آرتریت روماتوئید بررسی می‌شد BMI تفاوت معنی داری در گروه دیابتیک و غیر دیابتیک نداشت [۲۵]. شاید علت پیدا نکردن رابطه بین BMI و بروز دیابت، BMI نسبتاً بالا در بیشتر بیماران ما بوده است و ضمناً حجم نمونه مطالعه ما نیز کم بود.

بررسی‌های ما بر روی بیماران پمفیگوسی نشان داد که $TG \geq 200$ به عنوان یک عامل خطر غیر وابسته در دیابت ناشی از استروئید به شمار می‌رود (OR: 6.56 (CI: 1.64- 28.18) LR(+): 4.48).

سابقه خانوادگی دیابت در بیماران پمفیگوسی در گروه دیابتیک در مقایسه با گروه غیر دیابتیک تفاوت آماری با ارزشی نداشت [P=۰/۱۲۸]، ولی این یافته در مطالعات دیگر مرتبط بوده است [۲۲، ۲۱]. البته شاید به این دلیل باشد که غربالگری دقیقی جهت شناسایی موارد بدون علامت دیابت در برخی خانواده‌ها انجام نشده باشد. تحقیق دیگری که دیابت ناشی از استروئید را در ۲۷ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید دنبال می‌کرد، تأیید کننده یافته مطالعه ما بود [۲۵]. باوجود آنچه گفته شد، در یک بررسی دیگر ارتباط بین HLA-A28 و دیابت ناشی از استروئید در بیماران پیوند کلیه مطرح شده است [۲۶].

در ۶۸ بیمار پمفیگوسی حاضر در تحقیق ما، HDL در افراد دیابتیک با گروه غیر دیابتیک تفاوت آماری معنی داری نداشت (P=۰/۹۶).

بررسی‌های ما بر روی بیماران پمفیگوسی نشان داد که فراوانی دیابت بر حسب HTN بین افراد دیابتیک با گروه غیر دیابتیک تفاوت معنی داری وجود نداشت (P=۰/۵۳) که یک مطالعه دیگر نیز تأیید کننده یافته ما بود [۲۴].

مطالعه IFG نشان داد که FBS بین ۱۰۰ تا ۱۲۵ در هنگام بستری یک عامل خطر مستقل در دیابت ناشی از استروئید به شمار می‌رود (OR: 3.11 (CI: 1.04- 9.31) LR(+): 1.89).

با توجه به اینکه افراد مبتلا به پمفیگوس غالباً در دهه ۴ تا ۶ زندگی هستند و گاهی نیاز به مصرف طولانی مدت استروئید دارند، لازم است که هنگام شروع درمان از نظر عوامل خطری نظیر IFG، TG، HbA1c، مورد ارزیابی قرار گیرند و اگر (NL: 4.5%-6.8%) $HbA1c > 6\%$ ، $TG \geq$

بررسی ما در ۶۸ بیمار مبتلا به پمفیگوس تحت درمان با استروئید مشخص کرد که ۲۷،۹٪ موارد به دیابت مبتلا شده‌اند. از میان عوامل خطرزای بررسی شده HbA1c LR(+): 6.4، IFG LR(+): 1.89 و TG LR(+): 4.48 ریسک فاکتورهای مستقل جهت بروز دیابت شناخته شدند [+ Likelihood Ratio (LR) نسبت درست نمایی است که عبارتست از افزایش یا چند برابر شدن شانسی رخداد دیابت در بیماران پمفیگوسی که عامل خطر مورد نظر را دارند] و سن، سابقه خانوادگی ابتلا به دیابت، پرفشاری خون، BMI و HDL از نظر آماری ارتباط معنی داری با بروز دیابت نداشتند.

در مطالعه ما ۲۷/۹٪ موارد به دیابت مبتلا شده‌اند و در مطالعه ای دیگر (که جمعیت مورد مطالعه بیماران پمفیگوسی نبود) بین ۲۵-۵٪ ذکر شده است [۱۰].

معمولاً این عارضه در طی ۶ هفته اول درمان رخ می‌دهد [۱۸] که در مطالعه ما نیز پیگیری بیماران جهت مشخص کردن زمان شروع دیابت، تا ۸ هفته ادامه یافت.

افزایش سن در برخی مطالعات به عنوان یک عامل مرتبط با بروز دیابت گزارش شده است [۲۳-۲۱]، در بررسی ما فراوانی دیابت بر حسب سن تفاوت معنی داری نسبت به افراد غیر دیابتی نداشت. شاید علت آن است که در مطالعه ما غالب بیماران سن کمتر از ۵۰ سال داشتند و در صورتی که بیماران با سن بالاتر می‌بودند تأثیر سن معنا دار می‌شد.

یکی دیگر از عواملی که هنگام بستری ارزیابی می‌شد، HbA1c بود. در نتایج به دست آمده در تحقیق ما مشخص شد که شانسی ابتلا به دیابت در افرادی که HbA1c بین ۶-٪ تا ۷٪ داشتند بیشتر بود و HbA1c یک عامل خطر مستقل به شمار می‌رود (OR: 8.39 (CI: 1.46-48.05) LR(+): 6.4). در مطالعات دیگر چنین نتیجه‌ای به دست نیامده است [۲۴].

در بررسی BMI در مطالعات دیگر [۲۳، ۲۲] ارتباطی بین BMI و ظهور دیابت ناشی از استروئید وجود داشت، حال آنکه در بیماران پمفیگوسی تحت مطالعه ما تفاوت معنی داری در فراوانی دیابت بر حسب BMI وجود نداشت (P=۰/۲۶). در مطالعه ای دیگر که عوامل خطر دیابت ناشی

سپاسگزاری

از محبت‌های آقای دکتر فروزانفر نهایت تشکر و امتنان را داریم و از زحمات دوستان گرامی در آزمایشگاه بیمارستان رازی و امام خمینی، خصوصاً آقایان صفری و امیری سپاسگزاریم.

200 mg/dl یا IFG وجود داشت، ارزیابی سریال FBS با فواصل کمتر صورت گیرد تا بیمار در فاز تثبیت شده دیابت قرار نگیرد و از حضور همزمان دو بیماری که باعث افزایش موربیدیتی و حتی مورتالیتی می‌شوند، جلوگیری شود.

توصیه می‌شود تا در بررسی دیگری شروع درمان پروفیلاکتیک با داروهای کاهنده مقاومت به انسولین در افراد با ریسک بالا مورد ارزشیابی قرار گیرد.

مآخذ

1. Wojnarowska F, Venning VA, Burge SM. Immunobullous disease in: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of dermatology*. Black well publishing 2004; 41:41.3-41,12.
2. Irwin MF, Arthur ZE, Kalus W, Frank A, Lowll AG, Stephen LK. *Fitz patrick's dermatology in general medicine*. 6th edition. New York: MC Graw-holl, 2004; 59:558-567.
3. Bystry J, Steinman N. The adjuvant therapy of pemphigus; an update. *Arch Dermatol* 1996; 132:203-212.
4. Herbst A, Bystry JC. Patterns of remission in Pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 422-427.
5. Kawner J, Dhar S. Factors responsible for death in patients with Pemphigus. *J Dermatol* 1994; 21: 655-659.
6. Razzaque Ahmed A, Moy R. Death in Pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 221-228.
7. Savin J. Corticosteroids and death in Pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9 :725.
8. Hoogwerf B, Danese RD: Drug selection and the management of corticosteroid related diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am* 1999; 25:489-505.
9. Schacke H, Docke WD, Asadullah K: Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002; 96 :23-43.
10. Hirsch IB, Paauw DS: diabetic management in special situations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 631-645.
11. Meyer G, Badenhop K. Glucocorticoid – induced insulin resistance and diabetes mellitus. Receptor, post receptor Mechanisms, local cortisol action, and new aspects of antidiabetic therapy. *Medizinische Klink* 2003; 98: 266-70.
12. Lambillotte C, Gilon P, Henquin JC: Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion: an in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets. *J Clin Invest* 1997; 99:414-423.
13. Jeong IK, Oh SH, Kim BJ, Chung JH, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW: The effects of dexamethasone on insulin release and biosynthesis are dependent on the dose and duration of treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 51:163-171.
14. Hamamdizic D, Duzic E, Sherlock JD, Lanier SM: Regulation of α_2 - adrenergic receptor expression and signaling in pancreatic β -cells. *Am J Physiol* 1995; 269: E162-E171.
15. Ullrich S, Berchtold S, Ranta F, Seeböhm G, Henke G, Lupescu A, Mack AF, Chao CM, Su J, Nitschke R, Alexander D, Friedrich B, Wulff P, Kuhl D, Lang F: Serum- and Glucocorticoid - inducible kinase 1 (SGK1) mediates glucocorticoid - induced inhibition of insulin secretion. *Diabetes* 2005; 54:1090-1099.
16. Gremlich S, Roduit R, Thorens B: Dexamethasone induces posttranslational degradation of GLUT2 and inhibition of insulin secretion in isolated pancreatic β -cells: comparison with the effects of fatty acids. *J Biol Chem* 1997; 272:3216-3222.
17. Ling ZC, Khan A, Delaunay F, Davani B, Ostenson CG, Gustafsson JA, Okret S, Landau BR, Efendic S: Increased glucocorticoid sensitivity in islet β -cells: effects on Glucose 6-phosphatase, glucose cycling and insulin release. *Diabetologia* 1998; 41:634-639.
18. Danielle M, DeHoratius, Brian R, Seperber, Victoria P. Glucocorticoids in the treatment of bullous diseases. *Dermatologic therapy* 2002; 15: 298-310.
19. D James W, G Berger T, Elston D. Chronic blistering dermatosis in: *Andews disease of the skin clinical dermatology*. Saunders Elsevier publishing 2006; 21:459.
20. Chams- Davatchi C, Daneshpagouh M. Prednisolon dosage in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 547.
21. Arner P, Gunnarsson R, Blomdahl S, Groth CG. Some characteristics of steroid diabetes: a study in renal – transplant recipients receiving high dose cortico steroid therapy. *Diabetic care* 1983; 6: 23-25.
22. Kern W, Stange EF, Fehm HL, Klein HH. Glucocorticoid induced diabetes in gastro

- intestinal disease. *Z Gastroentrol* 1999; Suppl 1:36-42.
23. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, Kansaki M, Issihiki K, Araki S, Sugimoto T, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A, Glucocorticoid induced diabetes mellitus: prevalence & risk factors in primary renal disease. *Nephron Clin Pract* 2007;105: 54-57.
 24. Schiel R, Heinrich S, Steiner T, Ott U, Stein G. Post- transplant diabetes mellitus: risk factors, frequency of transplant rejections and long term prognosis. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 164-9.
 25. Raul Ariza-Andraca, C. Barile-Fabris, L A. Frati-Munari, A C. Baltazar-Montufar, P. Risk factors for steroid diabetes in rheumatic patients. *Archives of Medical Research* 1998; 29: 259-62.
 26. David, D S. Cheigh, J S. Braun, D W Jr. Fotino, M. Stenzel, K H. Rubin, A L. HLA-A28 and steroid-induced diabetes in renal transplant patients. *JAMA* 1980; 243: 532-3.