

Genny Margarita Chaia-Semerena, Maria Eugenia Vargas-Camaño, Cesar Daniel Alonso-Bello, Jorge Javier Guillen-Toledo, Ricardo Leopoldo Guido-Bayardo, Fernando Lozano-Patiño, Mariano Daniel Temix-Delfin, and Maria Isabel Castrejo 'n-Va 'zquez Clinical Immunology and Allergy Service, National Medical Center 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de Los Trabajadores del Estado, Mexico City, Mexico

Εισαγωγή. Αρκετές μελέτες απέδειξαν ότι η χρήση εναλλακτικής μέρα παρ' ημέρα θεραπείας με κορτικοστεροειδή διατηρεί τον έλεγχο των αυτοάνοσων ασθενειών λόγω της παράτασης της θεραπευτικής τους δράσης πέρα από το μεταβολικό αποτέλεσμα, με σημαντική μείωση των παρενεργειών στους ασθενείς. Για το λόγο αυτό, η τρέχουσα σύσταση για τη χρήση αυτών των φαρμάκων είναι σε στενά όρια για την αποφυγή δυσμενών επιπτώσεων όταν χρησιμοποιούνται συχνά και για παρατεταμένες χρονικές περιόδους.

Στόχοι. Η γνώση των διαφορών στα επίπεδα αυτοαντισωμάτων στον ορό σε αυτοάνοσες νόσους που αντιμετωπίζονται με στεροειδή με εναλλακτική μέρα παρ' ημέρα θεραπεία, καθώς και εάν υπάρχουν διαφορές στην απόκριση σε αυτά ανάλογα με τον τύπο της νόσου.

Σχεδιασμός μελέτης. Διεξήχθη μια περιγραφική, αναδρομική και διασταυρούμενη μελέτη στην οποία τα επίπεδα αυτοαντισωμάτων στον ορό συγκρίθηκαν κατά τη στιγμή της διαγνώσεως και τρεις μήνες μετά από εναλλακτική μέρα παρ' ημέρα θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Αποτελέσματα. Συμπεριελάβαμε 106 ασθενείς από τρεις αυτοάνοσες νόσους του συνδετικού ιστού (συστηματικός ερυθματώδης λύκος, σύνδρομο Sjogren και θυρεοειδίτιδα του Hashimoto) και παρατηρήσαμε μια στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων αυτοαντισωμάτων στον ορό, τόσο σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο όσο και σε αυτούς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto, ανεξάρτητα από το φύλο των ασθενών, καθώς και τον τύπο των στεροειδών που χρησιμοποιήθηκαν.

Συμπεράσματα. Η εναλλακτική μέρα παρ' ημέρα θεραπεία με κορτικοστεροειδή πέτυχε μια στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων αυτοαντισωμάτων στον ορό σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο και θυρεοειδίτιδα του Hashimoto.

1. Εισαγωγή

Οι αυτοάνοσες νόσοι χαρακτηρίζονται από την απώλεια ελέγχου σε μια υποομάδα T λεμφοκυττάρων με αλλοίωση στη διαφοροποίηση του ίδιου και του ξένου.¹⁻⁴ Όταν μια δευτερογενής ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων σχετίζεται με την παραγωγή αντισωμάτων

κατά διαφόρων αντιγόνων του σώματος, ονομάζεται χυμική αυτοάνοση ασθένεια και, στην περίπτωση αυτή, η θεραπεία περιλαμβάνει την παροχή φαρμάκων που σταματούν την ανεξέλεγκτη παραγωγή αυτοαντισωμάτων για να αποτρέψουν τη διαιώνιση της βλάβης του οργάνου. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για αυτόν τον σκοπό θα μπορούσαν να προκαλέσουν παρενέργειες που επιδεινώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών και συνήθως εξαρτώνται από τη δόση. Μέσα σε αυτά, τα πιο συνηθισμένα είναι τα συστηματικά στεροειδή.⁵⁻¹¹ Έχει αποδειχθεί σε αρκετές δημοσιεύσεις ότι η εναλλακτική μέρα παρ' ημέρα θεραπεία με κορτικοστεροειδή διατηρεί τον έλεγχο των αυτοάνοσων νόσων λόγω της παράτασης του θεραπευτικού τους αποτελέσματος πέρα από το μεταβολικό αποτέλεσμα, με σημαντική μείωση των παρενεργειών.¹²⁻¹⁴ Έχει αποδειχθεί ότι τα σχήματα στεροειδών σε εναλλακτική μέρα παρ' ημέρα θεραπεία έχουν χαμηλότερο κατασταλτικό αποτέλεσμα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων σε σύγκριση με τη θεραπεία με ημερήσια πρόσληψη όταν αξιολογείται μέσω της υπογλυκαιμίας που προκαλείται από την ινσουλίνη.¹⁵ Είναι επίσης γνωστό ότι το σχήμα στεροειδών σε εναλλακτική μέρα παρ' ημέρα θεραπεία που χορηγείται σε παιδιά με νεφρωτικό σύνδρομο δεν επηρεάζει την αναμενόμενη ανάπτυξη για την ηλικία.¹⁶ Η συγκέντρωση του φαρμάκου στην εναλλακτική μέρα παρ' ημέρα θεραπεία διατηρεί τα επίπεδα του ορού και σχετίζεται με μειωμένη καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.¹⁷ Η τρέχουσα σύσταση για τη χρήση συστηματικών στεροειδών είναι σε σύντομους κύκλους και συνοδεύεται από άλλα φάρμακα που εξοικονομούν στεροειδή για τη μείωση των παρενεργειών των παρατεταμένων κύκλων. Σε αυτό το άρθρο, παρουσιάζουμε την ανταπόκριση που παρατηρήθηκε στα επίπεδα αυτοαντισωμάτων στον ορό σε ασθενείς με αυτοάνοσες νόσους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εναλλακτική μέρα παρ' ημέρα θεραπεία με κορτικοστεροειδή μεταξύ Ιανουαρίου 2008 και Ιανουαρίου 2013 στην Clinical Immunology and Allergy Service of the National Medical Center 20 de Noviembre, ISSSTE, Mexico.

2. Υλικό και Μέθοδος

Διεξήχθη μια περιγραφική, αναδρομική και διασταυρούμενη μελέτη στην οποία τα επίπεδα αυτοαντισώματος στον ορό συγκρίθηκαν κατά τη στιγμή της διάγνωσης και τρεις μήνες μετά από εναλλακτική μέρα παρ' ημέρα θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Κατά την περίοδο μεταξύ 1^{ης} Ιανουαρίου 2008 και 1^{ης} Ιανουαρίου 2013, 318 ασθενείς αξιολογήθηκαν για τρεις αυτοάνοσες νόσους οι οποίες κωδικοποιούνται στο ICD10 και αυτές ήταν συστηματικός ερυθματώδης λύκος (SLE), σύνδρομο Sjogren (SS) και θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT). 106 ασθενείς επιλέχθηκαν με τα κριτήρια συμπερίληψης, επιλέγοντας αυτούς που είχαν τουλάχιστον δύο τίτλους αυτοαντισώματος, ένας από αυτούς πριν από τη θεραπεία με στεροειδή σε εναλλακτικές ημέρες μετά τη διάγνωση της αυτοάνοσης νόσου και τους άλλους τρεις μήνες μετά την έναρξη και χωρίς άλλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία που θα

μπορούσε να επηρεάσει την ανοσοαπόκριση. Η δόση του στεροειδούς που χρησιμοποιήθηκε ήταν 0,5-1 mg/kg, υπολογιζόμενη με βάση την πρεδνιζόνη ή την ισοδύναμη δόση του με deflazacort και η απόφαση έναρξης της θεραπείας ήταν η κλινική δραστηριότητα της αυτοάνοσης νόσου. Οι ομάδες ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την αυτοάνοση νόσο. Τα αυτοαντισώματα που επιλέχθηκαν για τις νόσους που μελετήθηκαν ήταν το DNA anti-ds για SLE, anti-SSA και anti-SSB για SS, και anti-Tg και anti-TPO για HT. Στη συνέχεια, εντός των ομάδων που σχηματίστηκαν, υποκατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, το στεροειδές που υποδείχθηκε (πρεδνιζόνη ή deflazacort) και τη δόση. Όλες οι ποσοτικοποιήσεις αυτοαντισωμάτων πραγματοποιήθηκαν στο εργαστήριο ανοσολογίας μέσω της ραδιοανοσοδοκιμασίας. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στα STATISTICA 8.0 και STATA 11 με περιγραφική και συμπερασματική στατιστική ανάλυση και έγιναν συγκρίσεις σχετικά με τις μεταβλητές που μελετήθηκαν (ασθένεια, φύλο και ηλικία) και τα στεροειδή που χρησιμοποιήθηκαν. Για να διερευνήσουμε τη δύναμη της συσχέτισης μεταξύ των ονομαστικών μεταβλητών με διάστημα εμπιστοσύνης CI 95%, χρησιμοποιήσαμε μια ανάλυση ANOVA με έναν, δύο και τρεις τρόπους, για να συγκρίνουμε τα μέσα επίπεδα των αντισωμάτων στον ορό προ και μετά της έναρξης της συστηματικής θεραπείας με στεροειδή. Η αναδρομική μελέτη εγκρίθηκε από το CMN20NOV Institutional Review Board and Ethics Committee.

3. Αποτελέσματα

Συνολικά αναλύθηκαν 106 ασθενείς, 17 με SLE, 10 με SS και 79 με HT με μέση ηλικία $42,5 \pm 17,04$ έτη. Τα κύρια χαρακτηριστικά συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Όσον αφορά τη θεραπεία που χρησιμοποιήθηκε, η κατανομή είχε ως εξής: στον SLE, 58,82% (n = 10) με πρεδνιζόνη και 41,18% (n = 7) με deflazacort. Στο SS, 50% (n = 5) με πρεδνιζόνη και 50% (n = 5) με deflazacort. Τέλος, στην ομάδα με HT, 46,84% (n = 37) με πρεδνιζόνη και 53,16% (n = 42) με deflazacort.

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων σε ασθενείς με SLE δείχνει κατά μέσο όρο αντισώματα anti-ds DNA προ της θεραπείας με πρεδνιζόνη 442,0 IU/mL και deflazacort 830,6 IU/mL και μετά τη θεραπεία 129,8 IU/mL με πρεδνιζόνη και 179,6 IU/mL με deflazacort. Η ανάλυση της διακύμανσης δείχνει $p = 0.1851$ για τη διαφορά στα επίπεδα αντισωμάτων μεταξύ θεραπειών και $p = 0,005$ για τη διαφορά στις τιμές προ και μετά της θεραπείας ανεξάρτητα από την υποδεικνυόμενη θεραπεία (Σχήμα 1).

Για το SS, αναλύθηκαν δύο αντισώματα, anti-SSA και anti-SSB. Οι μέσες τιμές ήταν οι εξής: για anti-SSA, 71,0 IU/mL με πρεδνιζόνη και 97,6 IU/mL με deflazacort, και για anti-SSB, 15,3 IU/mL με πρεδνιζόνη και 45,0 IU/mL με deflazacort. Μετά τη θεραπεία, οι τιμές

για το αντι-SSA ήταν 41,6 IU/mL με πρεδνιζόνη και 36,8 IU/mL με deflazacort. Για το anti-SSB, οι τιμές ήταν 10,0 IU/mL για πρεδνιζόνη και 20,4 IU/ml για το deflazacort. Η ανάλυση της διακύμανσης δείχνει $p = 0,2546$ για τη διαφορά στα επίπεδα αντισωμάτων μεταξύ θεραπειών και $p = 0,0311$ για τη διαφορά των τιμών προ και μετά της θεραπείας ανεξάρτητα από την υποδεικνυόμενη θεραπεία. Υπάρχει μεγαλύτερη διαφορά μεταξύ της μείωσης των αντισωμάτων αντι-SSA σε σύγκριση με τα επίπεδα αντι-SSB με $p = 0,0061$ (Σχήμα 2).

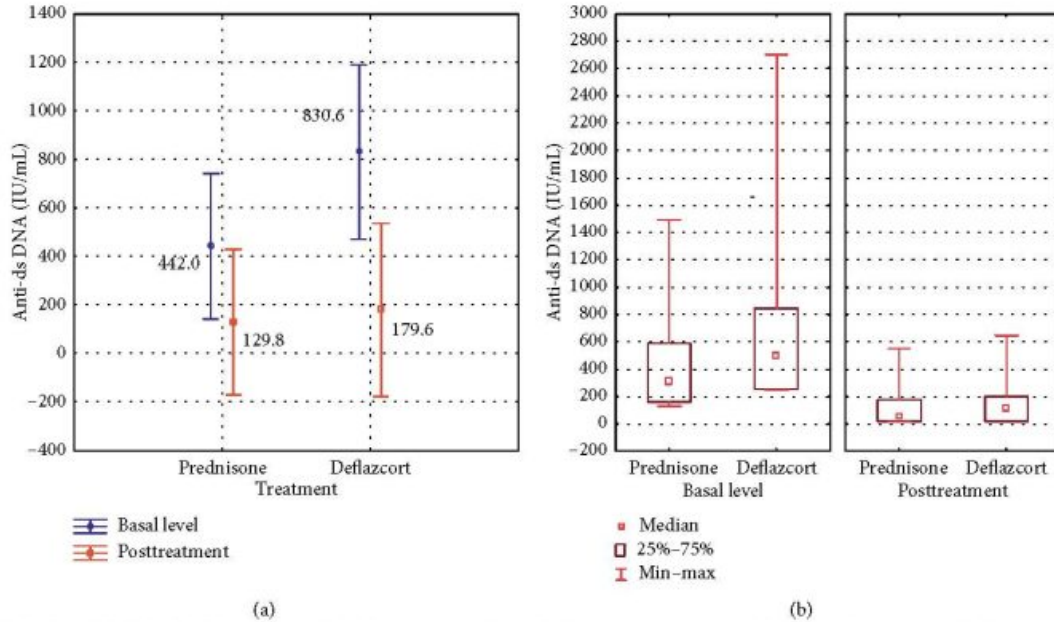
Για την HT, αναλύθηκαν δύο αντισώματα, αντι-Tg και αντι-TPO. Η μέση τιμή προκατεργασίας του αντι-Tg ήταν 240,0 IU/mL για πρεδνιζόνη και 358,5 UI/mL για deflazacort και του anti-TPO ήταν 747,3 IU/mL για πρεδνιζόνη και 601,5 IU/mL για deflazacort. Οι τιμές μετά τη θεραπεία έχουν ως εξής: για anti-Tg, η τιμή ήταν 94,4 IU/mL για πρεδνιζόνη και 38,7 IU/mL για deflazacort και για αντι-TPO, η τιμή ήταν 183,2 IU/mL για πρεδνιζόνη και 198,8 IU/mL για deflazacort. Η ανάλυση της διακύμανσης δείχνει $p = 0,7783$ για τη διαφορά στα επίπεδα αντισωμάτων μεταξύ θεραπειών και $p \leq 0,0001$ για το επίπεδο αντισωμάτων προ και μετά τη θεραπεία. Υπάρχει μια σημαντική διαφορά στη μείωση μεταξύ των τύπων αντισωμάτων και η μείωση μεταξύ των αντι-TPOs ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με το αντι-Tg με $p = 0,000038$ (Σχήμα 3).

Πίνακας 1: Γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών και ταξινόμηση σύμφωνα με τη διάγνωση.

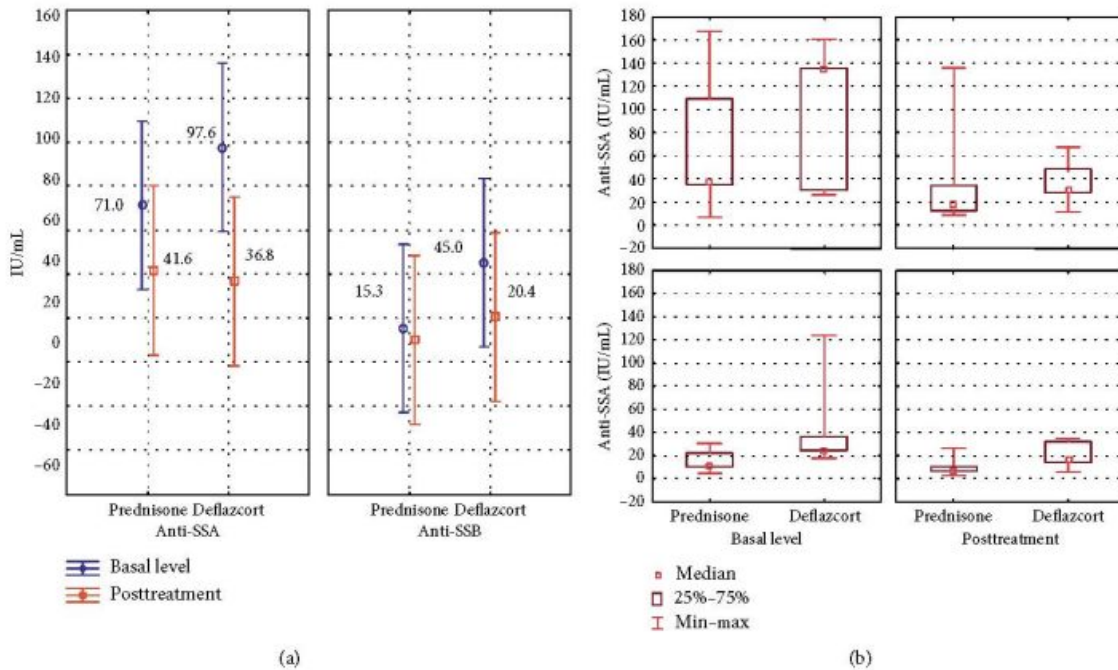
| Disease | N | Women | Men | Age range | Middle age |
|------------------------------------|----|-------|-----|-----------|--------------|
| <i>Demographic characteristics</i> | | | | | |
| SLE | 17 | 16 | 1 | 11-69 | 42.5 ± 17.04 |
| Sjögren syndrome | 10 | 9 | 1 | 60-94 | 69.8 ± 10.11 |
| Autoimmune thyroid disease | 79 | 67 | 12 | 11-72 | 46.3 ± 15.9 |

Επιδράσεις της Εναλλακτικής Μέρας Παρ' Ημέρας Θεραπείας με Κορτικοστεροειδή σε Ασθενείς με Αυτοάνοση Νόσο

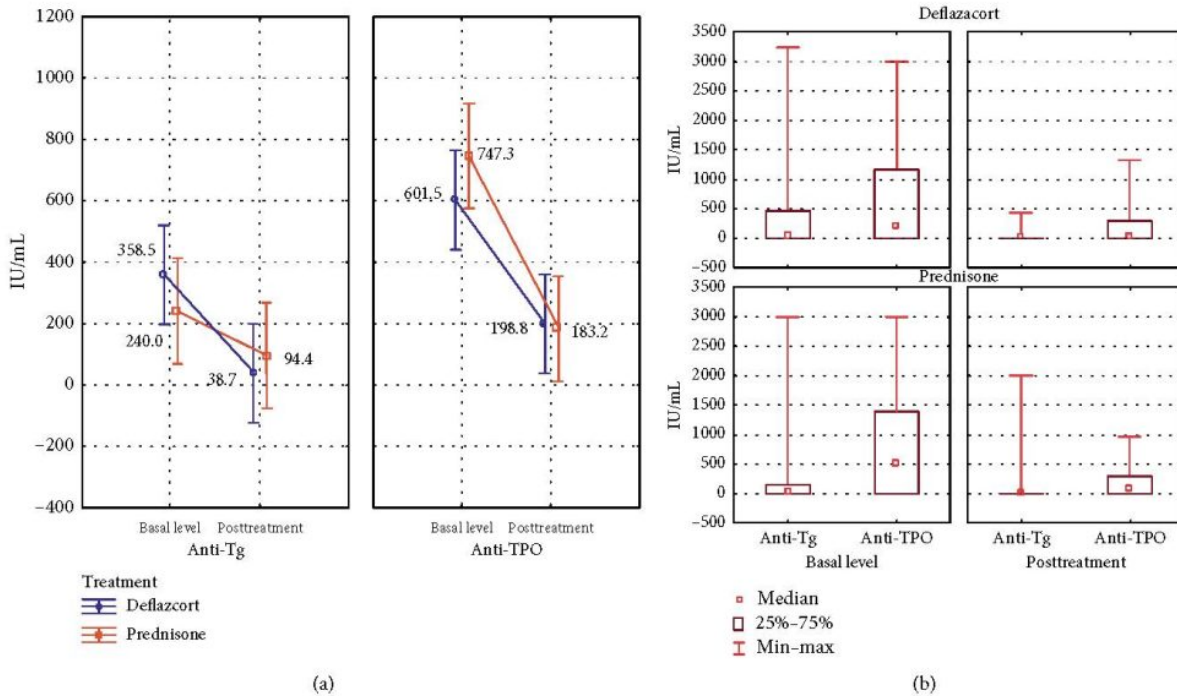
Autoimmune Diseases



Σχήμα 1: (α) Ανάλυση διακύμανσης του μέσου όρου στα αντισώματα DNA κατά του ds προ και μετά τη θεραπεία με στεροειδή. (β) Συγκριτική ανάλυση της διάμεσης απόκρισης των επιπέδων αυτοαντισωμάτων ορού, εύρους και διακεντρικών σειρών σύμφωνα με την υποδεικνυόμενη φάση θεραπείας και τιτλοδότησης. Η παρακολούθηση έγινε τρεις μήνες μετά την αρχική θεραπεία.



Σχήμα 2: (α) Ανάλυση διακύμανσης του μέσου όρου στα αντισώματα anti-SSA και anti-SSB προ και μετά της θεραπείας με στεροειδή. (β) Συγκριτική ανάλυση της διάμεσης απόκρισης του επιπέδου των αυτοαντισωμάτων, των ορίων και των τιμών μεταξύ των επιπέδων στον ορό σύμφωνα με την υποδεικνυόμενη φάση θεραπείας και τιτλοδότησης. Η παρακολούθηση έγινε τρεις μήνες μετά την αρχική θεραπεία.



Σχήμα 3: (α) Ανάλυση διακύμανσης του μέσου όρου στα αντισώματα αντι-Tg και αντι-TPO προ και μετά της θεραπείας με στεροειδή. (β) Συγκριτική ανάλυση της μέσης απόκρισης του επιπέδου των αυτοαντισωμάτων, των ορίων και των τιμών μεταξύ των επιπέδων στον ορό σύμφωνα με την υποδεικνυόμενη φάση θεραπείας και τιτλοδότησης. Η παρακολούθηση έγινε τρεις μήνες μετά την αρχική θεραπεία.

4. Συζήτηση

Στην ομάδα των ασθενών που μελετήθηκαν, συμπεριλήφθηκαν τρεις χαρακτηριστικές αυτοάνοσες παθολογίες (SLE, SS και HT). Ο αριθμός των ασθενών ήταν υψηλότερος στην ομάδα HT λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας προσοχής αυτής της παθολογίας στην υπηρεσία μας. Αποδείχθηκε στα αποτελέσματα ότι υπάρχει μείωση στα επίπεδα αυτοαντισωμάτων στον ορό στις τρεις νόσους ανεξάρτητα από τον τύπο των στεροειδών που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς η σύγκριση μεταξύ πρεδνιζόνης και deflazacort δεν έδειξε στατιστική σημασία. Η μείωση των αυτοαντισωμάτων φαίνεται στη μελέτη στη μετεπεξεργασία των ασθενειών σε σύγκριση με την προεπεξεργασία.

Υπάρχουν επαρκή στοιχεία που αποδεικνύουν την ασφάλεια στη χρήση εναλλακτικής θεραπείας με κορτικοστεροειδή σε ασθενείς που μπορεί να χρειάζονται μακροχρόνια θεραπεία με αυτά τα φάρμακα. Ο Suda και συν. απέδειξαν ότι υπάρχει 50% μείωση του ποσοστού μόλυνσης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με πρόσληψη στεροειδών σε εναλλακτική μέρα παρ' ημέρα θεραπείας σε σύγκριση με τους ασθενείς με ημερήσια

πρόσληψη για περίοδο ενός έτους.¹⁸ Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία που να ελέγχουν αντικειμενικά εάν το σχήμα στεροειδών σε εναλλακτικές ημέρες τροποποιεί άμεσα το επίπεδο αυτοαντισωμάτων στον ορό σε ασθενείς με αυτοάνοσες νόσους, επομένως τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η εναλλακτική μέρα παρ' ημέρα θεραπεία εξυπηρετεί το σκοπό της.

Αυτή η κλινική πρακτική βασίζεται σε βασικές ανοσολογικές αρχές που περιγράφονται από το 1960, σε άρθρα που δημοσιεύθηκαν από αρκετούς ερευνητές και τα οποία δυστυχώς φαίνεται να έχουν ξεχαστεί παρά τα αποτελέσματα που έδειξαν.

Παρά τα ευνοϊκά αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη, θεωρούμε πολύ σημαντικό να υπάρξουν και άλλες μελέτες που αξιολογούν την κλινική εξέλιξη των ασθενών, καθώς έχει αποδειχθεί σε άλλες δημοσιεύσεις ότι με εναλλακτική μέρα παρ' ημέρα θεραπεία με κορτικοστεροειδή, οι ασθενείς παρουσιάζουν ολιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες .

Ο κύριος λόγος για την πρόταση χορηγήσεως στεροειδών σε εναλλακτικές ημέρες είναι η μείωση του επιπολασμού των παρενεργειών, συμπεριλαμβανομένων των επιπλοκών που σχετίζονται με την καταστολή του άξονα υπόφυσης-υποθάλαμου-επινεφριδίων, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών με αυτοάνοσες νόσους.

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η κλινική δραστηριότητα της αυτοάνοσης νόσου δεν συσχετίζεται άμεσα με τα επίπεδα αυτοαντισωμάτων στον ορό, αν και αυτά είναι η αντικειμενική έκφραση της αυτοανοσίας.¹⁹

5. Συμπέρασμα

Τα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων στον ορό στον SLE, SS και HT μειώνονται σημαντικά με εναλλακτική μέρα παρ' ημέρα θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Είναι απαραίτητο να διεξαχθούν συγκριτικές μελέτες μεταξύ καθημερινών και εναλλακτικών ημερήσιων προγραμμάτων που θα αξιολογούν από κοινού τις δυσμενείς επιπτώσεις, τη μείωση των αυτοαντισωμάτων και την κλινική δραστηριότητα της αυτοάνοσης νόσου. Η χρήση στεροειδών σε εναλλακτικές ημέρες αντί της καθημερινής χορηγήσεως καταδεικνύει μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας και επίσης μείωση των επιπέδων των αυτοαντισωμάτων στον ορό.

Πίνακας 1: Γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών και ταξινόμηση σύμφωνα με τη διάγνωση.

Σχήμα 1: (α) Ανάλυση διακύμανσης του μέσου όρου στα αντισώματα DNA κατά του ds pro

και μετά τη θεραπεία με στεροειδή. (β) Συγκριτική ανάλυση της διάμεσης απόκρισης των επιπέδων αυτοαντισωμάτων ορού, εύρους και διακεντρικών σειρών σύμφωνα με την υποδεικνυόμενη φάση θεραπείας και τιτλοδότησης. Η παρακολούθηση έγινε τρεις μήνες μετά την αρχική θεραπεία.

Σχήμα 2: (α) Ανάλυση διακύμανσης του μέσου όρου στα αντισώματα anti-SSA και anti-SSB προ και μετά της θεραπείας με στεροειδή. (β) Συγκριτική ανάλυση της μέσης απόκρισης του επιπέδου των αυτοαντισωμάτων, των ορίων και των τιμών μεταξύ των επιπέδων στον ορό σύμφωνα με την υποδεικνυόμενη φάση θεραπείας και τιτλοδότησης. Η παρακολούθηση έγινε τρεις μήνες μετά την αρχική θεραπεία.

Σχήμα 3: (α) Ανάλυση διακύμανσης του μέσου όρου στα αντισώματα αντι-Tg και αντι-TPO προ και μετά της θεραπείας με στεροειδή. (β) Συγκριτική ανάλυση της μέσης απόκρισης του επιπέδου των αυτοαντισωμάτων, των ορίων και των τιμών μεταξύ των επιπέδων στον ορό σύμφωνα με την υποδεικνυόμενη φάση θεραπείας και τιτλοδότησης. Η παρακολούθηση έγινε τρεις μήνες μετά την αρχική θεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. M. Cohn, "On the opposing views of the self-nonsel self discrimination by the immune system," *Immunology & Cell Biology*, vol. 87, no. 2, pp. 113-119, 2009.
2. P. Sawla, A. Hossain, B. H. Hahn, and R. P. Singh, "Regulatory t cells in systemic lupus erythematosus (SLE); Role of peptide tolerance," *Autoimmunity Reviews*, vol. 11, no. 9, pp. 611-614, 2012.
3. P. Invernizzi and M. E. Gershwin, "The genetics of human autoimmune disease," *Journal of Autoimmunity*, vol. 33, no. 3- 4, pp. 290-299, 2009.
4. R. S. McHugh and E. M. Shevach, "The role of suppressor t cells in regulation of immune responses," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 110, no. 5, pp. 693-702, 2002.
5. A. V. Miller and S. K. M. Ranatunga, "Immunotherapies in rheumatologic disorders," *Medical Clinics of North America*, vol. 96, no. 3, pp. 475-496, 2012.
6. A. P. Grammatikos and G. C. Tsokos, "Immunodeficiency and autoimmunity: lessons from systemic lupus erythematosus," *Trends in Molecular Medicine*, vol. 18, no. 2, pp. 101-108, 2012.
7. C. Yildirim-Toruner and B. Diamond, "Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 127, no. 2, pp. 303-312, 2011.
8. C. M. Spies, C. Strehl, M. C. Van Der Goes, J. W. J. Bijlsma, and F. Buttgerit, "Glucocorticoids," *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, vol. 25, no. 6, pp.

891-900, 2011.

9. E. Sarnes, L. Crofford, M. Watson, G. Dennis, H. Kan, and D. Bass, "Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review," *Clinical, therapeutics*, vol. 33, no. 10, pp. 1413-1432, 2011.
10. A. K. McDonough, J. R. Curtis, and K. G. Saag, "The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events," *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 20, no. 2, pp. 131-137, 2008.
11. D. M. Poetker and D. D. Reh, "A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids," *Otolaryngologic Clinics of North America*, vol. 43, no. 4, pp. 753-768, 2010.
12. D. Huscher, K. Thiele, E. Gromnica-Ihle et al., "Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 68, no. 7, pp. 1119-1124, 2009.
13. J. N. Hoes, J. W. G. Jacobs, M. Boers et al., "Eular evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 66, no. 12, pp. 1560-1567, 2007.
14. R. R. MacGregor, J. N. Sheagren, M. B. Lipsett, and S. M. Wolff, "Alternate-day prednisone therapy," *New England Journal of Medicine*, vol. 280, no. 26, pp. 1427-1431, 1969.
15. M. E. Carter and V. H. James, "Effect of alternate-day, single-dose, corticosteroid therapy on pituitary-adrenal function," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 31, no. 5, pp. 379-383, 1972.
16. M. Abbas, U. Sham-Una, T. Rambod, H. Niloofar, R. Ali, and Z. M. Hadi, "The effect of long-term steroid therapy on linear growth of nephrotic children," *Iranian Journal of Pediatrics*, vol. 21, no. 1, pp. 21-27, 2011.
17. H. G. Morris, I. Neuman, and E. F. Ellis, "Plasma steroid concentrations during alternate-day treatment with prednisone," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 54, no. 6, pp. 350-358, 1974.
18. M. Suda, S. Ohde, T. Tsuda, M. Kishimoto, and M. Okada, "Safety and efficacy of alternate-day corticosteroid treatment as adjunctive therapy for rheumatoid arthritis: a comparative study," *Clinical Rheumatology*, vol. 37, no. 8, pp. 2027-2034, 2018.
19. K. Garber, "Immunology: a tolerant approach," *Nature*, vol. 507, no. 7493, pp. 418-420, 2014.