

فائدة إضافة الميتفورمين إلى الستيروئيدات الموضعية في علاج الصداف الشائع الخفيف إلى المتوسط دراسة مقارنة

نعمات الصغير**

زينه ميسره زكريا*

المُلخَص

خلفية البحث وهدفه: تَهْدَف هذه الدراسة إلى تقييم فعالية الميتفورمين في علاج الصداف خفيف إلى متوسط الشدّة. مواد البحث وطرائقه: بُلِّغ عدد المرضى الذين حقّقوا معايير الدخول في الدراسة 40 مريض وتم تقسيمهم عشوائياً إلى مجموعتين حيث دخلت الأرقام الفردية في المجموعة الأولى ودخلت الأرقام الزوجية في المجموعة الثانية: المجموعة الأولى: عُولِجَت بـكريم بيتاميثازون موضعي لمدة شهر بهذه الطريقة: مرتين يومياً لمدة أسبوعين ثمّ مرة يومياً في الأسبوع الثالث ثمّ مرة كل يومين في الأسبوع الرابع. المجموعة الثانية: عُولِجَت بـكريم بيتاميثازون موضعي بنفس طريقة المجموعة الأولى: مرتين يومياً لمدة أسبوعين ثمّ مرة يومياً في الأسبوع الثالث ثمّ مرة كل يومين في الأسبوع الرابع بالإضافة إلى تناول دواء الميتفورمين (غير مديد) 500 ملغ مرتين يومياً لمدة ثلاثة أشهر ثم يوقف وتم إجراء تحاليل عامة لمرضى المجموعة الثانية في أول زيارة ومراقبة السكر كل شهر لديهم. انسحب مريضان من كلّ مجموعة لذلك أُجريت الدراسة على بيانات 36 مريض وتوبع المرضى كلّ أسبوعين مرّة خلال مدّة العلاج وفي كلّ مراجعة قُيِّمَت الاستجابة للعلاج من خلال مُشعرات تقييم الصداف: PASI - BSA وتم تقييم DLQ في الأسابيع (0-6-12) ومراقبة الآثار الجانبية للأدوية كما تمت المراقبة لمدة ثلاثة أشهر بعد إيقاف العلاج لمراقبة النكس عند المجموعتين. النتائج: لم يُبدِ الميتفورمين (بالجرعة المعطاة) فعالية في علاج الصداف الخفيف إلى المتوسط الشدّة ولم يكن هناك فرق إحصائي هام في متوسطات (PASI - BSA - DLQ) بين مجموعتي العلاج عند بدء ونهاية العلاج كما حدث نكس بنسبة 72.2% عند مرضى مجموعة الميتفورمين و61.1% عند مرضى مجموعة الموضعي فقط وكانت قيمة المعنوية (P-Value = 0683) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (a=0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين حالات النكس بين مجموعتي الدراسة. الاستنتاجات: لا يُفيد الاستخدام الإضافي للميتفورمين (بالجرعة المعطاة) في معالجة الصداف الخفيف إلى متوسط الشدّة وقد تكون عدم هذه الاستفادة بسبب الحاجة إلى جرعات علاجية أعلى أو العلاج لفترة أطول أو تواتر إعطاء أعلى بسبب عمره القصير نسبياً. الكلمات المفتاحية: الصداف الشائع - الميتفورمين - كريم بيتاميثازون موضعي.

* طالبة دراسات عليا في قسم الأمراض الجلدية والزهرية

** أستاذ مساعد في قسم الأمراض الجلدية والزهرية-كلية الطب البشري-جامعة دمشق

Benefit of adding metformin to topical corticosteroids in the treatment of mild to moderate psoriasis: a comparative study.

Zaina Zakaria*

Nemat Assagheer**

Abstract

Background & Aim: This study aimed to evaluate the efficacy of metformin in the treatment of mild to moderate psoriasis.

Materials and methods: Randomly divided into two groups, forty patients met the entry criteria for the study . Each was treated as follow:

The first group: was treated with betamethasone topical cream for a month via this method: First two weeks: twice daily , Third week: once daily , Fourth week: every two days.

The second group: was treated with topical betamethasone cream similiary to first group via this method: First two weeks: twice daily, Third week: once daily, Fourth week: every two days.

In addition; they were prescribed metformin 500 mg twice daily for three months (ceased later).

Two patients withdrew from each group, so the study was conducted on 36 patients' data. Patients were followed every two weeks during the treatment period. During each review, response to treatment was evaluated using the Psoriasis Evaluation Indicators (PASI – BSA) and DLQ was evaluated at week (0,6,12) and drug side effects were monitored.

Monitoring was also carried out for three months after stopping treatment to monitor relapse in the two groups.

Results: Metformin (At the given dose) did not appear to be effective in treating mild to moderate psoriasis, and there was no significant statistical difference in the mean (PASI - BSA - DLQI) between the two treatment groups at the start and end of treatment, as there was a recurrence of 72.2% in the patients of the metformin group and 61.1% In topical group patients only and the (P-Value = 0683) was greater than the level of statistical significance ($\alpha = 0.05$), and therefore there are no statistically significant differences between cases of relapse between the two study groups.

Conclusions: The additional use of metformin (at the given dose) is not beneficial in the treatment of mild to moderate psoriasis and the lack of this benefit may be due to the need for higher therapeutic doses, treatment for a longer period of time, or a higher frequency of administration due to its relatively short life.

Key words: psoriasis vulgaris, metformin, topical betamethasone cream.

* Higher Education Student in Department of Dermatology and Venereology.

** Assistant Professor in Department of Dermatology and Venereology- Faculty of Medicine - Damascus University.

المقدمة:

الآلية الإمبراضية للصداف هي عبارة عن زيادة كبيرة بمعدل تكاثر الخلية الكيراتينية وذلك بتأثير مجموعة من السيبتوكينات المفرزة من قبل الخلايا المختلفة. (Bata Csorgo Z, et al. 1995)
المظاهر السريرية CLINICAL FEATURES:
← الصدف اللويحي المزمن Chronic Plaque Psoriasis

هو النمط الأكثر شيوعاً لمرضى الصدف الشائع وهو يتصف بأفات حطاطية وسفية حمامية محددة بشكل جيد. (Peter C, et al. 2018.p. 138-160). يكون هنا توزع الآفات متناظراً للويحات حمامية وسفية محددة بشكل جيد. (Peter C, et al. 2018.p. 138-160) يمكن أن تختلف درجة مساحة سطح الجسم المصابة من محدودة إلى انتشار واسع. (Peter C, et al. 2018.p. 138-160)، المناطق المفضلة للإصابة هي: الفروة - المرفقين - الركبتين - المنطقة القطنية العجزية - بالإضافة إلى اليدين والقدمين. (Peter C, et al. 2018.p. 138-160) تُصاب المنطقة التناسلية عند 45% من المرضى. (Peter C, et al. 2018.p. 138-160) قد تستمر اللويحات من أشهر إلى سنوات في نفس المكان. (Peter C, et al. 2018.p. 138-160)، ولأن النسبة المئوية من مساحة الجسم لا تعكس لوحدها شدة الآفات تم اعتماد مؤشر المساحة والشدة في الصدف Psoriasis Area and Severity Index (PASI) والموضح في الجدول (1) (Peter C, et al. 2018.p. 138-160)
الصدف النقطي Guttate Psoriasis: يُرى بشكل أشيع عند الأطفال والمراهقين وكثيراً ما يسبق بإنتان في الطرق التنفسية العلوية. (Peter C, et al. 2018.p. 138-160)
الأحمرية الصدفية Erythrodermic Psoriasis: تتميز بحُمى معممة ووسوف وقد تكون ذات بدء تدريجي أو بدء حاد. (Peter C, et al. 2018.p. 138-160)

الصداف الشائع هو اضطراب مُزمن متواسط بالمناعة مُتعدد المورثات. (Peter C, et al. 2018.p. 138-160) ويتحرض بعدة عوامل بيئية عند الأشخاص المُستعدين مثال: الرض - الالتهابات - الأدوية - الشدة النفسية. (Peter C, et al. 2018.p. 138-160)
هناك دور لكل من المناعة الفطرية والمكتسبة بالإضافة إلى تغير تمايز البشرة. (Peter C, et al. 2018.p. 138-160)
الأمراض المرافقة: (Peter C, et al. 2018.p. 138-160)
1. التهاب المفاصل الصدافي: يتطور عند 20-30% من المرضى وأشيع تظاهرة له هو التهاب المفاصل القليل غير المتناظر في المفاصل الصغيرة في اليدين والقدمين.
2. الاكتئاب.
3. المُتلازمة الاستقلابية عند الصدف المتوسط إلى شديد.
4. الأمراض القلبية الوعائية عند الصدف المتوسط إلى شديد.
للصداف تأثير كبير على جودة حياة المرضى (Lebwohl, et al. 2014) ، MG ، يُمكن أن يظهر الصدف لأول مرة في أي عمر من الطفولة حتى العقد الثامن من العمر (Peter C, et al. 2018.p. 138-160) حيث تم تسجيل ذروتين في عمر البدء:
الذروة الأولى: 20-30 سنة.
الذروة الثانية: 50-60 سنة.
يوجد قصة عائلية في الصدف بنسبة 35% إلى 90%. (Peter C, et al. 2018.p. 138-160)
يُعتبر الصدف مرضاً تُسيطر فيه الخلايا التائية المساعدة مع السيبتوكينات التي تفرزها. (Krueger JG, et al. 2005)
حيث أنه لوحظ زيادة في سيبتوكينات IFN- & IL2 (Th1) و نقصان في السيبتوكين المضاد للالتهاب (IL-10) (Peter C, et al. 2018.p. 138-160)

الأنماط البثرية Pustular Variants:

الصدف البثري المعمم Generalized pustular psoriasis

وهو تظاهر غير شائع للصدف. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160) يوجد عدّة عوامل تثير الصدف البثري مثل: الحمل - السحب السريع للستيروئيدات (أو العلاجات الجهازية الأخرى) - نقص كالسيوم الدم... إلخ (Peter C,et al. 2018.p. 138-160) يوجد أربعة أنماط مُميّزة للصدف البثري المعمم يمكن مُشاهدتها وهي:

- * نمط زومبوش von Zumbusch pattern .
- * النمط الحلقي Annular pattern .
- * النوع الطفحي Exanthematic type .
- * النمط الموضع "Localized" pattern .

الصدف في أماكن خاصة Special Locations:

صدف الفروة Scalp psoriasis:

إنّ الفروة تعتبر من أشيع الأماكن إصابة بالصدف. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160)

تكون الآفات منفصلة ومحدّدة بشكل جيد (ممكن أن تلتقي الآفات مع بعضها) وعلى عكس التهاب الجلد المثير الذي تكون فيه الآفات أقلّ تحديداً حيث أنه لا يمكن تمييز الصدف عن التهاب الجلد المثير ويمكن أن يتواجد الاضطرابان معاً. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160) تتقدّم آفات الصدف إلى محيط الوجه - خلف الأذنين - المناطق الخلفيّة العلوية من الرّقبة من الرّقبة. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160)

صدف الثنيات Flexural psoriasis :

تكون الآفات الصدفية على شكل لويحات رقيقة بلون وردي إلى أحمر لامع ومحدّدة بشكل جيد. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160) تكون هنا الوسوف أقلّ بكثير من

اللويحات الصدفية المُزمنة وغالباً يُرى في الآفات شق

مركزي. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160)

يمكن أن تحرّض الإصابة الفطرية أو المبيضات أو

الإنتانات الجرثومية الصدف المقلوب. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160)

صداف الأظافر Nail psoriasis:

تبلغ نسبة إصابة الأظافر عند مرضى الصدف 10-80% وتكون إصابة أظافر اليدين أشيع من أظافر القدمين.

(Peter C,et al. 2018.p. 138-160)

يمكن مُشاهدة تنقّرات ظفرية - بقعة الزيت - نزوف شظوية

- فرط تقرن... (Peter C,et al. 2018.p. 138-160)

التهاب المفاصل الصدفية Psoriatic Arthritis:

يحدث التهاب المفاصل الصدفية عند 5-30% من مرضى

الصدف الجلدي. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160)

عند أقلية من المرضى (10-15%) تسبق أعراض التهاب

المفاصل الصدفية الإصابة الجلديّة. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160)

الجدول (1): حساب مشعر المساحة والشدة في الصدف : PASI

¹ Psoriasis Area Severity Index

حساب مساحة الصدف ومؤشر الشدة				
شدة الآفات الصدفية				
[0 لا شيء ؛ 1 ، طفيف ؛ 2 ، معتدل ؛ 3 ، شديدة ؛ 4 ، شديدة جداً]				
الأطراف السفلية	الأطراف العلوية	الذراع	الرأس	
0 إلى 4	0 إلى 4	0 إلى 4	0 إلى 4	حُمّامى
0 إلى 4	0 إلى 4	0 إلى 4	0 إلى 4	الارتشاح
0 إلى 4	0 إلى 4	0 إلى 4	0 إلى 4	الوسوف
مجموع ما سبق	مجموع ما سبق	مجموع ما سبق	مجموع ما سبق	مجموع النقاط = ①
منطقة الإصابة الصدفية				
[0 ، لا شيء ؛ 1 ، >10% ؛ 2 ، 10 إلى >30% ؛ 3 ، 30 إلى >50% ؛ 4 ، >50%]				
إلى >70% ؛ 5 ، 70 إلى >90% ؛ 6 ، 90-100%]				
0 إلى 6	0 إلى 6	0 إلى 6	0 إلى 6	درجة الإصابة = ②
① × ②	① × ②	① × ②	① × ②	ضرب ① × ②
0.40	0.20	0.30	0.10	عامل التصحيح للمنطقة المصابة = ③
أ + ب + ج + د = PASI الكلي				

كما أن المتفورمين يعمل كعامل مُضاد للالتهاب عبر تفعيل AMPK: "Activating adenosine monophosphate-activated protein kinase" وهذا يُحفز تثبيط الخلايا العصبية ويُثبط تفعيل الخلايا التائية ويثبط تكاثر الخلايا الذي يعتبر علامة واسمة للصداف. (Glossmann H, et al. 2013)

في الأدب الطبي يكون عند مرضى الصّداف زيادة في خطر بدء جديد للداء السّكري من النمط 2. (Wan MT, et al. 2017) كما يشترك الصّداف والداء السّكري في الأسباب المرضية (Wang H, et al. 2017) (Quaranta M, et al. 2009) وفي العديد من السبل الفيزيولوجية المرضية (Farh KK, et al. 2015) والتي تتضمن سيتوكينات التهابية (Faurshou A, et al. 2013) والغلوكاغون الشبيه بالبيتيد 1 ("GLP-1: Glucagon-Like peptide-1") (Davidovici BB, et al. 2010) (Gyldenlove M, et al. 2015)

العلاج TREATMENT:

يتم اختيار نظام العلاج الملائم للمريض من الأدوية الموضعية والجهازية والعلاج الضوئي. (Peter C, et al. 138-160) وحتى الآن لا يوجد علاج شاف للصداف. (Peter C, et al. 2018.p. 138-160) العلاجات الموضعية:

الستيروئيدات القشرية Corticosteroids : تُعتبر الخط الأول في علاج الصّداف الخفيف إلى المتوسط وفي مواقع مثل: التئيات والأعضاء التناسلية حيث يُمكن أن تُسبب العلاجات الأخرى تهيجاً. (Peter C, et al. 2018.p. 138-160) الكميات القصوى المسموح بها: 50 غ/ أسبوعياً للستيروئيدات القوية جداً - 100 غ/ أسبوعياً للستيروئيدات القوية يمكن الأخذ بعين الاعتبار استخدام الستيروئيدات الموضعية الضعيفة أو متوسطة القوة. (Peter C, et al. 2018.p. 138-160)

يوجد خمسة أشكال رئيسية لالتهاب المفاصل الصّدافي: (Peter C, et al. 2018.p. 138-160)

- التهاب قليل المفاصل غير مُتناظر والتهاب مفاصل مفرد (النمط الأكثر شيوعاً).
- التهاب المفاصل البعيدة بين السلاميات.
- الشكل الشبيه بالتهاب المفاصل الرثياني (يصعب التمييز بينهما سريريًا).
- التهاب المفاصل المشوه (الشكل الأقل شيوعاً).
- التهاب الفقار والمفصل العجزي الحرقفي.

الارتباط بين الصّداف والأمراض الأخرى: تعتبر المُتلازمة الاستقلابية واحدة من أشيع وأهم الأمراض المرافقة للصداف وتوجد معايير تشخيصها في الجدول (2). (Takeshita J, et al. 2017) (Peralta C, et al. 2019)

الجدول (2): معايير التشخيص السريري للمُتلازمة الاستقلابية و يتم تعريف المُتلازمة الاستقلابية بوجود ثلاثة من هذه المعايير

معايير التشخيص السريري للمُتلازمة الاستقلابية	
✓	قياس محيط الخصر المرتفع (حسب معايير خاصة بكل بلد).
✓	ارتفاع الشحوم الثلاثية TG (أكبر أو يساوي 150 مغ/دل).
✓	انخفاض ال HDL (أقل من 40 مغ/دل عند الذكور وأقل من 50 مغ/دل عند الإناث).
✓	ارتفاع ضغط الدم (الانقباضي أكبر أو يساوي 130 و/ أو الانبساطي أكبر أو يساوي 85 مم زئبقي).
✓	ارتفاع سكر الدم الصيامي (أكبر أو يساوي 100 مغ/دل).

أكدت العديد من الدراسات السريرية أن الصّداف يرتبط غالباً مع المُتلازمة الاستقلابية مثل البدانة-ارتفاع التوتر الشرياني-الداء السّكري وارتفاع شحوم الدم (Armstrong AW, et al. 2012) (Rodriguez-Zuniga MJM, et al. 2017) كما يبدو أن سبل الآلية الإراضية للصداف والمُتلازمة الاستقلابية متداخلة بشكل كبير لذلك يوجد هناك تداخل بين الصّداف والمُتلازمة الاستقلابية حيث أن كلاهما يُبد حالة التهابية مزمنة. (Welty FK, et al. 2015)

كما يوجد علاجات موضعية أخرى مثل: مُشابهات فيتامين د , الأنترايين, الـريتونويدات الموضعية, قطران الفحم, كما تُستخدم مُثبطات الكالسيوم لعلاج صدف الوجه وصدف الثنيات وقد أثبتت الدراسات فعاليتها لهذا الاستطباب. (Gribetz (Lew-kaya DA,et al.1992) (C,et al.2004) العلاج الضوئي والعلاجات الجهازية: العلاج (الكيميائي) الضوئي: يُمثل الذعامة الأساسية في علاج الصدف المتوسط إلى الشديد.¹ (Peter C,et al. 2018.p. 138-160) يكون العلاج بالأشعة فوق البنفسجية ب (UVB) broadband or narrowband والعلاج بالأشعة فوق البنفسجية أ ("UV:Ultraviolet Radiation") UVA متبوعة بتناول أو تطبيق موضعي للـسورالين. كما يمكن استخدام الضوء أحادي اللون 308 نانومتر من ليزر أكزيمير أو من مصدر مكافئ لعلاج مرضى الصدف اللويحي. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160) الميتوتركسات Methotrexate: تعود تأثيراته المضادة للصدف من خلال تأثيره على الخلايا للمفاوية الجائلة في الدوران والجلدية. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160) يُعتبر خط أول في علاج الصدف بسبب فعاليته في الحالات الشديدة وجميع التغيرات السريرية لمرضى الصدف. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160) ينصح بإعطاء مُكمّلات حمض الفوليك أثناء تناول الميتوتركسات لأنه يُقلّل من الآثار الجانبية بما فيها الأعراض الهضمية. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160) السيكلوسبورين Cyclosporine: عبارة عن دواء معزول من فطر سُمّي Tolypocladium inflatum. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160)

يُعتبر السيكلوسبورين بناءً على الدراسات علاجاً فعالاً للغاية للمظاهر الشديدة للصدف. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160) هو مُثبط للكالسيوم فهو يمنع من تفعيل الخلايا للمفاوية التائية وتحرير سيتوكينات مهمة مثل IL-2. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160) يُعطى كحد أقصى لمدة سنة نظراً لتأثيراته السامة على الكلية. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160) الـريتونويدات الجهازية Systemic retinoids: الأسيترتين هو علاج فعال للصدف ولكن تكمن مشكلته في تأثيره الماسخ للأجنة مما يتطلب وسائل منع حمل إلزامية للنساء في سن الإنجاب أثناء العلاج (وعلى حسب نصف عمر الدواء) وذلك لمدة 3 سنوات بعد التوقف عن العلاج. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160) يُعتبر الأسيترتين لوحده علاج فعال في الأحمريّة الصدفية والصدف البثري. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160) تُعتبر فعاليته في علاج صدف الأظافر والتهاب المفاصل الصدافي قليلة. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160) العلاجات المناعية الهدافية (العلاجات البيولوجية): الهدافين الرئيسيين المستهدفين هما: الخلايا التائية والسيبتوكينات بما فيها: TNF-α "Tumour Necrosis Factor" و 12/23 و IL-17 و IL-23. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160) توصف العلاجات البيولوجية لمرضى الصدف المتوسط إلى الشديد و/أو التهاب المفاصل الصدافي. تتوافر العديد من العلاجات البيولوجية في جميع أنحاء العالم لعلاج الصدف و/أو التهاب المفاصل الصدافي: adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab and guselkumab. (Peter C,et al. 2018.p. 138-160)

الخطّة العلاجية:**• اعتبارات عامة:**

قبل التفكير في علاج مُحدّد لمرضى الصّداف من المهم استبعاد العوامل المُسببة. (Peter C, et al. 2018, p. 138-160)

كما يجب معرفة مُضادات الاستطباب النَّسبية والمُطلقة خاصة في حال العلاج الضّوئي والأدوية الجهازية. (Peter C, et al. 2018, p. 138-160)

يجب إخبار المرضى بأنّ العلاج بالأدوية الموضعية لا يمنع ظهور الصّداف في أماكن أخرى. (Peter C, et al. 2018, p. 138-160)

يعتبر العلاج الموضعي الخط الأول في الصّداف الخفيف إلى المتوسط. (Peter C, et al. 2018, p. 138-160)

إذا كانت العلاجات الموضعية لا توفر تحسناً كافياً عندها يستطب العلاج الشّعاعي أو العلاجات الجهازية. (Peter C, et al. 2018, p. 138-160)

كما أوضح المُمارسون مبادئ توجيهية للممارسة أوصت بالتسلسل التّالي للعلاج:

UVB ثم PUVa ثم الميثوتركسات ثم الأسيتريتين ثم السيكلوسبورين ثم العلاج البيولوجي. (Chin Cl, et al. 2013)

يمكن للعلاج البيولوجي أن يُحسّن المرض الجلدي وكذلك التهاب المفاصل الصّدافي (خاصة مُنَبّطات TNF- α) مع منع تخريب المفاصل الدائم. (Christophers E, et al. 2006)

الميتفورمين (Rena G, et al. 2017): Biguanides

إنّ التأثير الرّئيس السّريري للميتفورمين هو الحدّ من استحداث السّكر في الكبد وإنتاج الغلوكوز وهو يُنقص من امتصاص السّكر في الأمعاء.

وهو يُحسّن باستمرار حساسية الأنسولين في الأنسجة المحيطية.

التأثيرات الجانبية:

أشيع تأثيراته الجانبية هي الهضمية ويمكن التقليل من هذه التأثيرات من خلال البدء بجرعة منخفضة مرّة واحدة يومياً مع وجبات الطّعام ثم الرّفّع تدريجياً على مدار عدة أسابيع للحصول على الجرعات العلاجية الفعالة.

تأثيرات أخرى: 1 - 10% (McCulloch DK, 2021)

تأثيرات قلبية، تأثيرات جلدية، تأثيرات عصبية، تأثيرات هيكلية، استخدام الميتفورمين المديد يرتبط مع عوز فيتامين B12 كما يوجد للميتفورمين تأثير مفيد على الاختلالات القلبية الوعائية وذلك من خلال خفض بسيط ل LDL والشحوم الثلاثية وضغط الدم والعوامل المُحفّزة للتخنّن.

استطبابات الميتفورمين: (McCulloch DK, 2021)

Label: سكري نمط II كخط أول.

مُضادات الاستطباب: (McCulloch DK, 2021)

I. حساسية على الميتفورمين.

II. الميتفورمين مُضاد استطباب عند مرضى القصور الكلوي.

III. احتشاء عضلة قلبية حاد.

IV. إنتان دم.

V. سكري نمط I معتمد على الأنسولين غير مُستقر.

VI. حمل - إرضاع.

VII. حالات شدة (إنتان شديد - رض - جراحة ...).

VIII. إدمان على الكحول.

IX. قصور كبد. (Melmed S, et al. 2020)²⁴

كما نعلم أنّ الصّداف الشائع مرض التهابي يرتبط بالعديد من الأمراض بما فيها السّكري نمط II وكما نعلم أنّ الميتفورمين يستخدم كخط أول لعلاج النمط التّاني من السّكري حيث أنّه يُنَبّط إنتاج IL-1 β عن طريق NLRP3 في البلاعم عند مرضى السّكري نمط II.²⁵ (Lee, et al. 2013)

في المختبر تم تحفيز الخلايا الكيراتينية البشرية بواسطة وسائط تطوّر الصّداف الرّئيسة وهي TNF-a و IL-17A

- وذلك أدى إلى زيادة مستويات pro-IL-1 β mRNA ومستويات البروتين وبالتالي إفراز IL-1 β ناضج وهو يُبْطَأ بواسطة الميتفورمين (SU F,et al.2018).
- كما أنّ الميتفورمين ينقص من سماكة البشرة وفرط التّصنّع ورشاحة الخلايا الالتهابية لذلك يمنع من تطوّر الصّدف (Tsuji G,et al.2020).
- ### خلفية البحث:
- يعتبر الصّدف من الأمراض التي تواجه شريحة واسعة من الناس. كما يعتبر من الأمراض النّاكسة والتي تُسبّب مشكلة جمالية ونفسية للمريض كما يؤثّر على نوعية الحياة أيضاً يوجد عدة علاجات للصدف تتضمن: علاجات موضعية - علاجات جهازية - علاج ضوئي.
- صُمّمت دراستنا لتقييم فعالية الميتفورمين في علاج الصّدف خفيف إلى متوسط الشدّة .
- ### خطوات البحث:
- أجريت دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة خلال مدّة عام كامل (2019-2020).
- وقد شملت 40 مريضاً من مراجعي مشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة الجامعي ممن تتوفّر لديهم المعايير التّالية:
1. صدف شائع خفيف إلى متوسط الشدّة باعتبار PASI أقل من 10 أو BSA أقل من 10 %.
 2. العمر فوق 12 سنة.
 3. مريض غير مُعالج بمعالجات جهازية أو موضعية للصدف من شهر.
 4. موافقة المريض بعد الاطلاع على الموافقة المستنيرة.
- استبعدنا المرضى من الدّراسة بالحالات التّالية:
1. صدف شديد.
 2. صدف بثري.
 3. إصابة أظافر شديدة.
4. حمّاض خلوي سكري.
5. فشل كلوي أو خلل في الوظيفة الكلوية.
6. فشل قلبي - تنفسي - احتشاء قلب حديث.
7. كحولية.
8. قصور كبد.
9. إرضاع - حمل.
- تم انتقاء مرضى الصدف اللويحي وقياس شدّة الصّدف لديهم عن طريق BSA , PASI وتمّ إدخال مرضى الصّدف الخفيف إلى المتوسطّ باعتبار PASI أقل من 10 أو BSA أقل من 10 %.
- في الزّيارة الأولى: أطلع المريض على الدّراسة والتأكّد من توفر شروط الدّخول إلى الدّراسة لديه وغياب شروط الاستبعاد وذلك من خلال أخذ قصّة سريريّة مُفصّلة، حساب مساحة الآفات BSA، حساب شدّة المرض PASI، الإجابة على أسئلة مشعر جودة الحياة لتقييم DLQI، مع تصوير فوتوغرافي للآفات وذلك في كلّ زيارة.
- وُقِّعت موافقة مُستنيرة من كلّ مريض على حدة بعد شرح بنودها بشكل واضح.
- بعدها تمّ قسّم المرضى إلى مجموعتين بطريفة عشوائية بين المجموعتين (حيث دخلت الأرقام الفردية في المجموعة الأولى ودخلت الأرقام الزّوجية في المجموعة التّانية) حيث: المجموعة الأولى: 20 مريضاً: معالجة موضعية بكورتيزون متوسط الشدّة + فازلين.
- الكورتيزون الموضعي لمدّة شهر (Betamethasone): بيتاميثازون مرتين يومياً أول أسبوعين ثم مرة يومياً في الأسبوع الثالث ثم مرّة كل يومين في الأسبوع الرابع
- المجموعة التّانية: 20 مريضاً: (معالجة بكورتيزون متوسط الشدّة + فازلين) بنفس الطريقة السابقة وذلك لمدّة شهر + ميتفورمين (غير مديد) (1000 ملغ) يومياً لمدة 3 أشهر ثم يوقف.

تم تقييم النكس بالاعتماد على PASI: (Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis.2015)

حيث أنّ النكس هو عندما ينقص التحسّن الأعظمي المحقّق من قيمة PASI المسجّلة عند أول زيارة أكثر من 50% .

تقييم BSA: (Jose RM,et al.2004)

تُعادل كف اليد والأصابع الخمسة ما يقارب 1% من BSA الكلي حيث نستخدم يد المريض للقياس.

تم تقييم مشعر جودة الحياة عبر مجموعة من الأسئلة موضحة في الجدول(4): (Hongbo Y,et al.2005)

مدّة الدراسة 3 أشهر + مراقبة 3 أشهر بعدها لمراقبة النكس عند المجموعتين وتم التقييم كل أسبوعين عن طريق حساب PASI و BSA وتم تقييم DLQI أول زيارة وفي الأسبوع 6 والأسبوع 12 .

تم إجراء التحاليل التالية : ALT - glucose - CBC _AST _ Urea _ creatinine عند أول زيارة لمجموعة الميتفورمين ومراقبة سكر كل شهر مرّة عند مجموعة الميتفورمين.

وتمت تقييم الاستجابة عبر PASI. (الجدول3) (Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis.2015)

الجدول(3): تقييم الاستجابة عبر PASI

(Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis.2004)

تقييم PASI	
التقييم	تحسّن PASI %
عدم استجابة (فشل)	PASI أقل من 50
تحسّن بسيط	PASI 50-74
تحسّن جيّد	PASI 75-89
تحسّن ممتاز	PASI 90-99
شفاء	PASI 100

الجدول(4): مؤشر جودة الحياة الجلدية عند مرضى الصدف DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX
(Hongbo Y,et al.2005)

التاريخ	الاسم
التشخيص :	
مجموعة النقاط :	
في هذه الأسئلة نسعى إلى قياس الحجم الحقيقي لمشاكلتك الجلدية خلال الأسبوع الماضي - الرجاء اختيار حقل واحد من الأجوبة لكل سؤال :	
1- خلال الأسبوع الماضي ما مقدار الحكّة - الألم بأشكاله المختلفة أو الإحساس بالوخز أو اللسع بسبب جلدك ؟	-كثير جداً - كثير - قليل - معدوم
2- خلال الأسبوع الماضي ما مدى ما أعاقك جلدك في تأدية بعض أعمالك مثل التسوق أو العمل المنزلي أو العمل في حديقة الدار ؟	-كثير جداً - كثير - قليل - معدوم
3- خلال الأسبوع الماضي ما مقدار إخراجك أو ارتباكك بسبب جلدك ؟	-كثير جداً - كثير - قليل - معدوم
4- خلال الأسبوع الماضي ما مدى تأثير جلدك في أسلوب اختيارك لملابسك التي ترتديها ؟	-كثير جداً - كثير - قليل - معدوم
5- خلال الأسبوع الماضي هل أثر جلدك على أي نشاط اجتماعي أو نشاط تقوم به في وقت فراغك ؟	-كثير جداً - كثير - قليل - معدوم
6 - خلال الأسبوع الماضي ما مدى صعوبة القيام بأي نشاط رياضي بسبب جلدك ؟	-كثير جداً - كثير - قليل - معدوم
7- خلال الأسبوع الماضي هل منعك جلدك من العمل أو الدراسة ؟	-نعم - لا - ليس له أية صلة بالموضوع
إذا كان الجواب بالنفي فخلال الأسبوع الماضي ما مقدار المشكلة التي سببها لك جلدك في العمل أو الدراسة ؟	- كثير - قليل - معدوم
8- خلال الأسبوع الماضي ما مقدار المشكلة التي سببها لك جلدك مع شريكك أو أصدقائك المقربين أو أقاربك ؟	-كثير جداً - كثير - قليل - معدوم - ليس له أية صلة بالموضوع
9- خلال الأسبوع الماضي ما تسبب مرضك الجلدي بمشاكل في علاقتك الزوجية في حال كنت متزوجاً - وفي حال كنت عازباً هل أثر المرض الجلدي على فكرة الارتباط بالطرف الآخر ؟	-كثير جداً - كثير - قليل - معدوم - ليس له أية صلة بالموضوع
10- خلال الأسبوع الماضي ما مقدار ما سبب لك العلاج الجلدي من مشاكل ؟ على سبيل المثال كم كان مقدراً الفوضى التي حدثت في منزلك ؟ أو كم من الوقت استهلكته ؟	-كثير جداً - كثير - قليل - معدوم - ليس له أية صلة بالموضوع
❖ الرجاء التأكد من الإجابة على جميع الأسئلة	

بلغ عدد أفراد العينة المشتركين في الدراسة (40) مريضاً، انسحب مريضان من كل مجموعة أما البقية فلم ينسحب منهم أحد طيلة فترة الدراسة ليبقى عدد أفراد العينة المشتركين في الدراسة الحالية (36) مريضاً، فيما احتوت أيضاً دراسة إحصائية استدلالية تتمثل بالمقارنات والاختبارات والدلالات الإحصائية وذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي IBM SPSS Statistics v25.

تم تحليل البيانات باستخدام اختبار Chi Square واختبار Paired Samples t test واختبار Independent Samples t test. كما تم الاعتماد في تقدير الفروق الإحصائية على مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي عندما تكون قيمة P-Value أعلى من مستوى الدلالة (0.05) يعتبر الفرق المشاهد غير هام إحصائياً، في حين أنه عندما تكون قيمة P-Value أصغر من مستوى الدلالة (0.05) يُعتبر الفرق المشاهد هام إحصائياً.

تمت دراسة تقييم شدة المرض، وجودة الحياة، وإجراء التحاليل اللازمة في الزيارة الأولى، ثم تمت دراسة متابعة المرضى عبر الـ (DLQ - BSA - PASI) وقياس السكر وتقييم النكس كل أسبوعين، لمعرفة تطور المرض خلال فترة الدراسة، ثم تمت مقارنة متوسط تطور كل مجموعة من مجموعتي الدراسة.

1. دراسة BSA خلال فترة الدراسة كاملة:

تمت مقارنة متوسط تطور BSA خلال فترة الدراسة بين مجموعة المينفورمين ومجموعة الموضعي، فكانت قيمة المعنوية (P-Value) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) خلال فترة الدراسة وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط BSA خلال الفترة الممتدة بين الزيارة الأولى حتى نهاية الشهر السادس بين مجموعة المينفورمين ومجموعة الموضعي، وهذا ما يبينه الشكل التالي (الشكل 1) :

يحسب DLQI بجمع هذه النقاط لكل سؤال و ينتج عنه 30 كحد أعظمي و 0 كحد أدنى .

كل ما كانت النقاط أكثر كانت تؤثر على نوعية الحياة بشكل أكبر .

كيفية تفسير نقاط DLQI: (Hongbo Y, et al. 2005)

0-1 لا تأثير على حياة المريض.

2-5 تأثير قليل على حياة المريض.

6-10 تأثير متوسط على حياة المريض.

11-20 تأثير كبير جداً على حياة المريض.

21-30 تأثير كبير للغاية على حياة المريض.

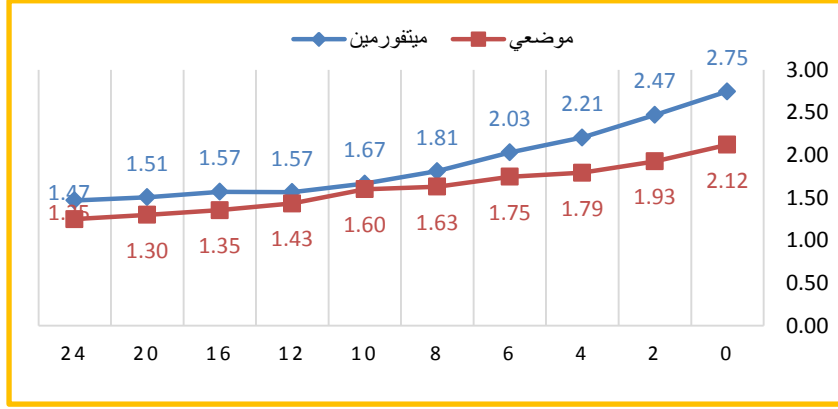
الخصائص الديموغرافية:

تم ذكر خصائص العينة المدروسة حسب المتغيرات الديموغرافية (عدد المرضى، العمر ، العمر عند بدء الإصابة، مدة المرض، الجنس) لمجموعتي المعالجة وقيمة المعنوية لنتائج المقارنة بين مجموعتي المرضى في (الجدول 5) .

الجدول (5): خصائص العينة المدروسة حسب المتغيرات الديموغرافية لمجموعتي المعالجة

وقيمة المعنوية لنتائج المقارنة بين مجموعتي المرضى

P-Value	المجموعة		الخصائص الديموغرافية	
	موضعي	مينفورمين		
1.00	18 (50%)	18 (50%)	N (%)	العدد
0.972	37.11±15.71	36.94±11.95	Mean±SD	العمر (سنوات)
0.696	33.35±11.07	32.05±9.57	Mean±SD	العمر عند بدء الإصابة (سنوات)
0.929	4.465±4.883	3.340±3.654	Mean±SD	مدة المرض (سنوات)
0.502	7 (38.9%)	9 (50%)	N (%)	ذكر
	11 (61.1%)	9 (50%)	N (%)	أنثى



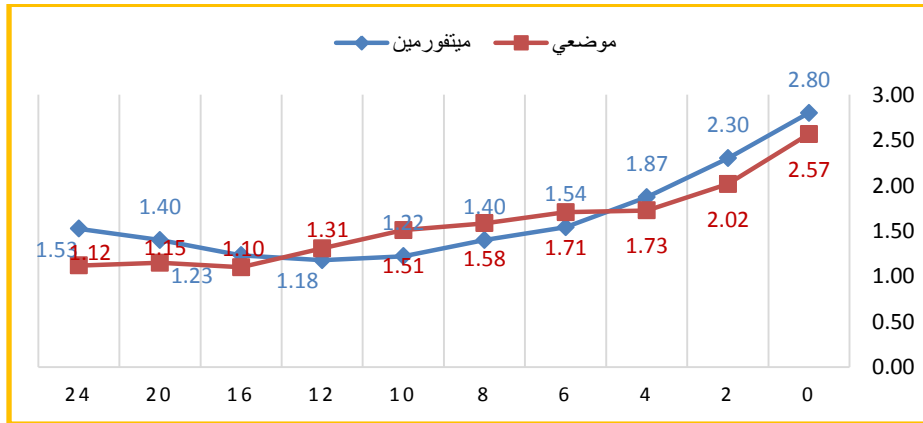
الشكل(1): متوسط تطور BSA خلال فترة الدراسة حسب مجموعتي الدراسة

الجدول (6): متوسط تطور BSA خلال فترة الدراسة وقيمة المعنوية لمقارنة المتوسطات حسب مجموعتي الدراسة

الأسبوع	24	20	16	12	10	8	6	4	2	0	
ميتفورمين	1.47	1.51	1.57	1.57	1.67	1.81	2.03	2.21	2.47	2.75	
موضعي	1.25	1.30	1.35	1.43	1.60	1.63	1.75	1.79	1.93	2.12	
P-Value	0.580	0.594	0.569	0.718	0.859	0.588	0.403	0.247	0.126	0.088	

2. دراسة PASI خلال فترة الدراسة كاملة:

تمت مقارنة متوسط تطور PASI خلال فترة الدراسة بين مجموعة الميتفورمين ومجموعة الموضعي، فكانت قيمة المعنوية (P-Value) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) خلال فترة الدراسة، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط PASI خلال فترة الدراسة بين مجموعة الميتفورمين ومجموعة الموضعي، وهذا ما يبينه الشكل التالي (الشكل 2):



الشكل (2): متوسط تطور PASI خلال فترة الدراسة حسب مجموعتي الدراسة

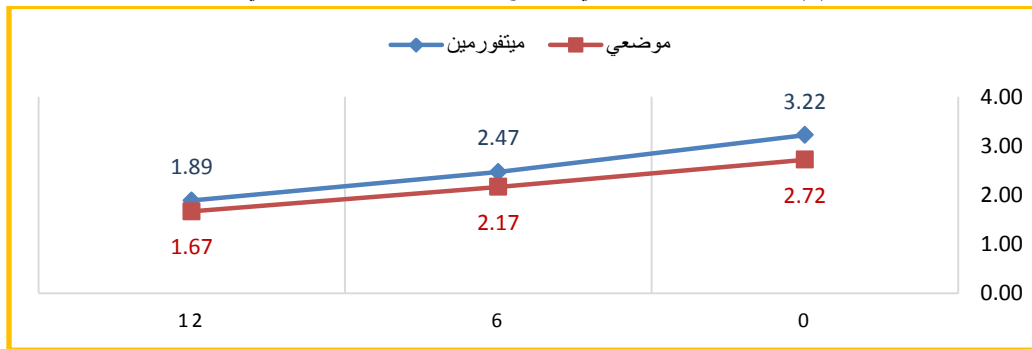
الجدول(7): متوسط تطور PASI خلال فترة الدراسة وقيمة المعنوية لمقارنة المتوسطات حسب مجموعتي الدراسة.

الأسبوع	0	2	4	6	8	10	12	16	20	24
ميتفورمين	2.80	2.30	1.87	1.54	1.40	1.22	1.18	1.23	1.40	1.53
موضعي	2.57	2.02	1.73	1.71	1.58	1.51	1.31	1.10	1.15	1.12
P-Value	0.484	0.417	0.672	0.629	0.600	0.448	0.759	0.762	0.624	0.444

3 . دراسة DLQ في الأسبوع 0-6-12 :

تمت مقارنة متوسط DLQ خلال فترة الدراسة بين مجموعة الميتفورمين ومجموعة الموضعي، فكانت قيمة المعنوية (P-Value) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) خلال فترة الدراسة، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط DLQ خلال فترة الدراسة بين مجموعة الميتفورمين ومجموعة الموضعي، وهذا ما يبيئه الشكل التالي (الشكل 3):

الشكل(3): متوسط تطور DLQ في الأسبوع 0-6-12 حسب مجموعتي الدراسة



الجدول(8): متوسط تطور DLQ في الأسبوع 0-6-12 حسب مجموعتي الدراسة

الأسبوع	0	6	12
ميتفورمين	3.22	2.47	1.889
موضعي	2.72	2.17	1.667
P-Value	0.580	0.707	0.771

4. تقييم الاستجابة بالاعتماد على PASI:

من الجدول (9) نجد أن (77.8%) من أفراد عينة الميتفورمين لم يحدث عندهم استجابة مقابل (61.1%) من أفراد عينة الموضعي ، بينما حصل تحسن بسيط عند (16.7%) من أفراد عينة الميتفورمين مقابل (27.8%) من أفراد عينة الموضعي، أما حالات التحسن الجيد فبلغت نسبتهم (5.6%) عند أفراد عينة مجموعة الموضعي، بينما حالات الشفاء حدثت عند (5.6%) في كل من مجموعتي

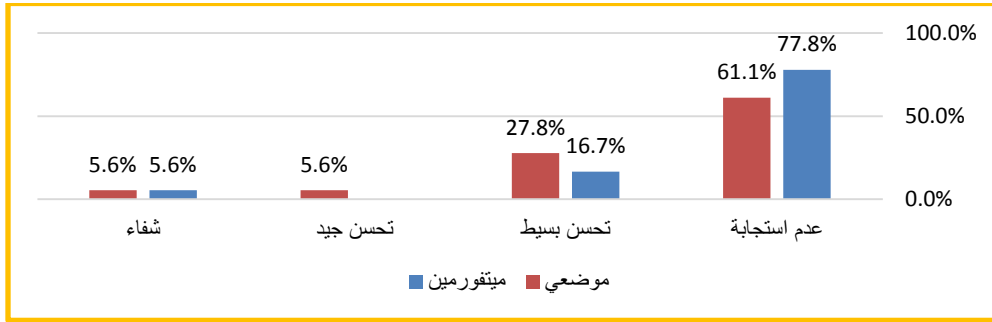
فائدة إضافة الميتفورمين إلى الستيروئيدات الموضعية في علاج الصدف الشائع الخفيف إلى المتوسط

المعالجة، كما أن قيمة المعنوية (P-Value=0.522) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تقييم PASI بين مجموعتي الدراسة، وهذا ما يبينه الشكل التالي: (الشكل 4)

الجدول(9): تقييم الاستجابة بالاعتماد على PASI وقيمة المعنوية لنتائج المقارنة حسب مجموعتي المرضى

Total	المجموعة		تقييم PASI	
	موضعي	ميتفورمين		
0.522	11(61.1%)	14 (77.8%)	N (%)	عدم استجابة (PASI أقل من 50)
	5(27.8%)	3(16.7%)	N (%)	تحسن بسيط (PASI 50)
	1(5.6%)	0(0%)	N (%)	تحسن جيد (PASI 75)
	1(5.6%)	1(5.6%)	N (%)	شفاء (PASI 100)

الشكل(4): النسب المئوية للشفاء والاستجابة حسب مجموعتي المعالجة

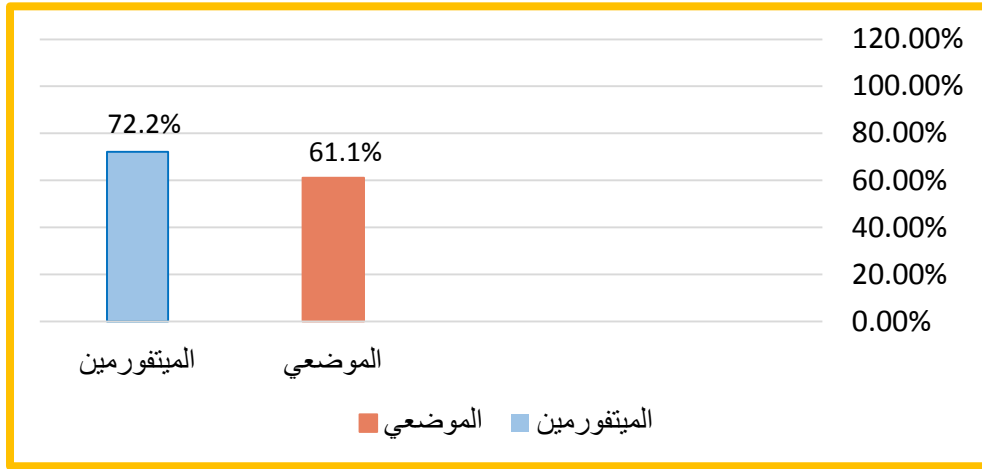


5 . تقييم النكس:

من الجدول (10) نجد أن (72.2%) من أفراد عينة الميتفورمين حدث لهم نكس مقابل (61.1%) من أفراد مجموعة الموضعي، وإن قيمة المعنوية (P-Value=0.683) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين حالات النكس بين مجموعتي الدراسة، وهذا ما يبينه الشكل التالي(الشكل 5):

الجدول(10): تقييم النكس بين مجموعتي الدراسة

P_Value	المجموعة		تقييم النكس	
	موضعي	ميتفورمين		
0.683	61.1%	72.2%	(%)	نكس



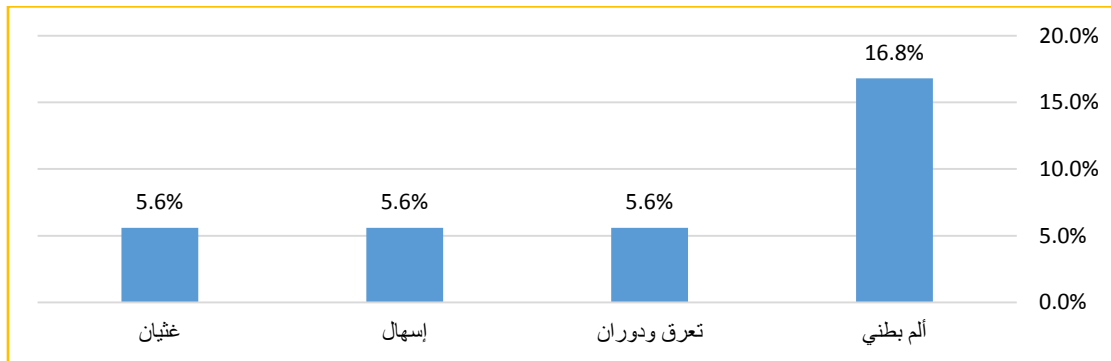
الشكل (5): النسب المئوية للنكس حسب مجموعتي المعالجة

6 . الآثار الجانبية:

بينت الدراسة الحالية أن الألم البطني هو الأثر الأكثر انتشاراً بين الآثار الجانبية حيث ظهر عند (16.8%) من المرضى، كما حدث غثيان وإسهال وتعرق ودوار.

الجدول (11): الآثار الجانبية

الآثار الجانبية	التكرار	النسبة المئوية
ألم بطني	3	16.8%
تعرق ودوار	1	5.6%
إسهال	1	5.6%
غثيان	1	5.6%



الشكل (6): النسبة المئوية لنتائج الآثار الجانبية

النتائج:

لم يُبدِ الميتفورمين بالجرعة المستخدمة فعالية في تحسّن في مشعرات الصدف أكثر من مجموعة الموضعي لوحده حيث لم يكن هناك فارق هام إحصائي بين المجموعتين.

بلغت نسبة المرضى الذين حققوا (PASI 50) (16.7%) في مجموعة الميتفورمين و(5,6%) في مجموعة الموضعي بدون فارق إحصائي مهم بين المجموعتين، وكانت نسبة المرضى الذين حققوا الشفاء التام متماثلة عند كلا المجموعتين (5.6%).

وبالنسبة لآثار الجانبية الناتجة عن الميتفورمين كان الألم البطني هو الأكثر انتشاراً بنسبة (16.8%) من المرضى.

وبلغت نسبة النكس (72.2%) عند مجموعة الميتفورمين و(61.1%) عند مجموعة الموضعي دون فارق إحصائي هام بين مجموعتي الدراسة.

وبالخلاصة: كانت إضافة الميتفورمين إلى الستيروئيد الموضعي في علاج الصدف الشائع خفيف إلى متوسط الشدة غير مفيدة.

مناقشة النتائج:

تبين لنا في دراسة الخصائص الديموغرافية تجانس مجموعتي الدراسة من حيث (العدد - العمر - العمر عند بدء الإصابة - مدة الإصابة بالمرض - الجنس) وهذا يدل على تجانس العينة وصلاحياتها للدراسة.

أظهرت الدراسة أنه لا يوجد فارق بإضافة الميتفورمين إلى مجموعة الدراسة من ناحية الاستجابة حيث أنه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط PASI خلال مدة الدراسة بين مجموعة الميتفورمين ومجموعة الموضعي أي إن المعالجة بالميتفورمين لم تُقدّم أي فائدة وقد يكون تفسير ذلك بأن الجرعة غير كافية أو مدة الدراسة غير كافية أو يجب تعديل عدد مرات الاستخدام وكان هذا على عكس الدراسات العالمية التي بيّنت أن استخدام الميتفورمين على

المدى الطويل كان مرتبطاً بانخفاض خطر الإصابة بالصدف كما إن العلاج بالميتفورمين يُحسّن من شدة الصدف. (Singh, S.etal.2017) (Singh.S,et al.2016)

حيث بيّنت الدراسات العالمية أن فائدة الميتفورمين في علاج الصدف تُعزى إلى تثبيط إنتاج IL1 β عن طريق NLRP3 في البلاعم عند مرضى السكري نمط II حيث يزداد إفراز IL1 β عند مرضى الصدف وهو يُنبئ بواسطة الميتفورمين كما أن الميتفورمين يُنبئ زيادة العديد من الوسائط في الصدف. كما ينقص من سماكة البشرة وفرط التصنع ورشاحة الخلايا الالتهابية لذلك يمنع من تطوّر الصدف. (Tsuji G , et al.2020)

حقّق العلاج بالميتفورمين في الدراسات العالمية انخفاضاً ملحوظاً في PASI وذلك عند علاج مرضى الصدف الذين لديهم مُتلازمة استقلابية بالإضافة إلى تحسّن ملحوظ في مؤشر جودة الحياة DLQI لديهم. (Gupta M C,et al.2020)

لم يدرس وجود مُتلازمة استقلابية عند مرضى رسالتنا وذلك على عكس الدراسة العالمية التي تمّ إدخال مرضى الصدف الذين لديهم مُتلازمة استقلابية (Singh, S.etal.2017) (Gupta M C,et al.2020)

وذلك ربما يُفسّر عدم فائدة إضافة الميتفورمين إلى العلاج في دراستنا لذلك ننصح بإجراء دراسات عند مرضى الصدف الذين لديهم مُتلازمة استقلابية لإمكانية الحصول على نتائج أفضل وقريبة للدراسات العالمية.

كان عدد المرضى في مجموعة الميتفورمين الذين حققوا PASI 75 في دراستنا (0 من 18 مريض) مُقابل (3مرضى من 15 مريض) في الدراسة العالمية (Gupta M C,et al.2020)

والذين حققوا PASI 50 في دراستنا (3 مرضى من 18 مريض) مُقابل (9 مرضى من 15 مريض) في الدراسة العالمية³³ (Gupta M C,et al.2020)، ويمكن أن يُفسّر ذلك

◀ قد تعود عدم استجابة الصدف في دراستنا للميتفورمين بسبب الحاجة لفترة أطول من العلاج أو جرعات أعلى من الجرعة الموصوفة أو تواتر إعطاء أعلى بسبب عمره القصير نسبياً.

• التوصيات:

1. لانوصي باستخدام الميتفورمين بالجرعة المدروسة كعلاج إضافي للاستيروئيدات الموضعية في علاج الصدف خفيف إلى متوسط الشدة.
2. إجراء المزيد من الأبحاث حول تأثير دواء الميتفورمين في علاج مرضى الصدف باعتماد حجم عينة أكبر وفترة متابعة لمدة أطول.
3. إجراء دراسات أخرى حول فعالية خوافض السكر الأخرى في علاج الصدف.
4. إجراء دراسات أخرى حول تأثير الميتفورمين بجرعات مختلفة وأعلى من الجرعة الموصوفة في دراستنا.

المقارنة مع الدراسة العالمية :

عنوان الدراسة: ³¹ (Singh, S, et al. 2016)

Randomized placebo control study of insulin sensitizers (Metformin and Pioglitazone) in psoriasis patients with metabolic syndrome (Topical Treatment Cohort)

دراسة أجريت في الهند بتاريخ 17 آب عام 2016 من قبل الباحثين Anil Bhansali و Surjit Singh :

تم إجراء الدراسة على 83 مريض لديهم متلازمة استقلابية و تم استبعاد 23 مريضاً منهم.

عالجوا مرضى بالغين كما يلي:

قطران موضعي 5 % + :

23 مريضاً: دواء غفل.

16 مريضاً: 30 pioglitazone ملغ / اليوم.

21 مريضاً: 1000 Metormin ملغ / اليوم.

مدّة الدراسة كانت 12 أسبوعاً.

الاختلاف في الاستجابة بوجود متلازمة استقلابية عند مرضى الدراسة العالمية لذلك يُمكن إعادة دراسة الموضوع مع وجود متلازمة استقلابية عند المرضى.

تم في دراستنا تقييم الآثار الجانبية الناتجة عن الميتفورمين وكان الألم البطني هو الأكثر تواتراً وكانت التأثيرات الهضمية مُحتملة من قبل المرضى (عدا مريض واحد شكا من إسهال شديد) وذلك يُفسر بتناولهم الدواء مع وجبة الطعام وهي من التوصيات لتخفيف التأثيرات الهضمية المُزعجة كما ذُكر حدوث (تعرق ودوار، إسهال، غثيان) في حين أنّ التأثيرات الجانبية في الدراسة العالمية كانت: (ألم عضلي، آلام بطنية، التهاب معدة وإسهال) حيث أنه هناك توافق مع الدراسة العالمية في حدوث التأثيرات الهضمية. (Gupta M C, et al. 2020)

لم يُذكر حدوث تأثيرات جانبية في مجموعة المرضى لوحده في دراستنا حيث أنه قد ذُكر حدوث (تهيج ونقص تصبغ ناجم عن استخدام كريم البيتاميثازون) في الدراسة العالمية. (Gupta M C, et al. 2020)

تطوّرت حالة صدف بثري من دراستنا (أول هجمة) بعد 20 يوم من إيقاف الميتفورمين (كانت حالة شفاء) وقُبلت في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية وأُعيد إدخال الميتفورمين من دون استجابة ومن ثمّ وُضعت على الميثوتركسات.

الاستنتاجات والتوصيات:

• الاستنتاجات:

◀ لا يُفيد الاستخدام الإضافي للميتفورمين بالجرعة المدروسة في معالجة مرضى الصدف اللويحي المزمن الخفيف إلى متوسط الشدة عند البالغين .

◀ إنّ استخدام الميتفورمين قد يكون مفيداً عند مرضى الصدف الذين لديهم متلازمة استقلابية.

كانت قيمة p-value لقيم PASI في كلا مجموعتي العلاج ببيوغليتازون و الميتفورمين (0.001) (وهي تدل على فارق هام إحصائياً عن مجموعة الدواء الغفل). استطاع 85.7 % من المرضى في مجموعة الميتفورمين تحقيق PASI 75 مقارنة مع 81.3 % في مجموعة بيوغليتازون و 4.3% في مجموعة الدواء الغفل.

بينما في دراستنا:
تم إجراء الدراسة على 40 مريض (لم يتم دراسة وجود متلازمة استقلابية عندهم) و انسحب 4 مرضى. تمت معالجة المرضى البالغين كما يلي:
بيتاميتازون موضعي + :

18 مريضاً: لاشيئ. كانت قيمة p-value لقيم PASI أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (p= 0.05) خلال فترة الدراسة، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط PASI خلال فترة الدراسة بين مجموعة الميتفورمين ومجموعة الموضعي. لم يستطع أي من المرضى في مجموعة الميتفورمين تحقيق PASI 75 مقارنة مع 6.5 % في مجموعة الموضعي.

References

1. Peter C, M. Kerkhof V and Frank O. Nestlé. Psoriasis. In: Bologna JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. dermatology. 4th ed. Elsevier ; USA:2018.p. 138-160.
2. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:871–81.
3. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl. 2):ii30–6.
4. Bata Csorgo Z, Hammerberg C, Voorhees JJ, Cooper KD. Kinetics and regulation of human keratinocyte stem cell growth in short-term primary ex vivo culture. Cooperative growth factors from psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic uninvolved, but not normal, stem keratinocytes. *J Clin Invest* 1995;95:317–27.
5. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. . Psoriasis and Comorbid Diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol* (2017) 76:377–90.
6. Peralta C, Hamid P, Batool H, Al Achkar Z, Maximus P. Psoriasis and Metabolic Syndrome: Comorbidities and Environmental and Therapeutic Implications. *Cureus* (2019) 11:e6369.
7. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The Association Between Psoriasis and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutr Diabetes* (2012) 2:e54.
8. Rodriguez-Zuniga MJM, Garcia-Perdomo HA. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between Psoriasis and Metabolic Syndrome. *J Am Acad Dermatol* (2017) 77:657–66.e658.
9. Welty FK, Alfaddagh A, Elajami TK. Targeting Inflammation in Metabolic Syndrome. *Trans research: J Lab Clin Med* (2016) 167:257–80.
10. Glossmann H, Reider N. A marriage of two “Methusalem” drugs for the treatment of psoriasis Arguments for a pilot trial with metformin as add-on for methotrexate. *Dermatoendocrinol.* 2013;5:252–63.
11. Wan MT, Shin DB, Hubbard RA, et al. Psoriasis and the risk of diabetes: a prospective population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol.* (2018) 78:315–22.
12. Quaranta M, Burden AD, Griffiths CE, et al. Differential contribution of CDKAL1 variants to psoriasis, Crohn’s disease and type II diabetes. *Genes Immun.* (2009) 10:654– 8.
13. Wang H, Wang Z, Rani PL, et al. Identification of PTPN22, ST6GAL1 and JAZF1 as psoriasis risk genes demonstrates shared pathogenesis between psoriasis and diabetes. *Exp Dermatol.* (2017) 26: 1112– 7.
14. Farh KK, Marson A, Zhu J, et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature.* (2015) 518:337–43.
15. Faurischou A, Pedersen J, Gyldenlove M, et al. Increased expression of glucagon-like peptide-1 receptors in psoriasis plaques. *Exp Dermatol.* (2013) 22:150–2.
16. Gyldenlove M, Vilsboll T, Zachariae C, et al. Impaired incretin effect is an early sign of glucose dysmetabolism in nondiabetic patients with psoriasis. *J Intern Med.* (2015) 278:660– 70.
17. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol.* (2010) 130:1785– 96.
18. Lew-kaya DA, Sefton J, Krueger FF, et al. Safety and efficacy of a new retinoid gel in the treatment of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1992;98:600.
19. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:731–8.
20. Chin CI, Cheng CH, Ambrose D , et al. TREATMENT OF PSORIASIS VULGARIS. In: MANAGEMENT OF PSORIASIS VULGARIS. Hui A H Y, Johar A , Rosman A , et al. , Reviewer. Level 4, Block E1. Putrajaya, Malaysia , 2013. P. X .
21. Christophers E, Griffiths CEM, Gaitanis G, et al. The unmet treatment need for moderate to severe psoriasis: results of a survey and chart review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:921–5.
22. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017;60(9):1577–1585.

23. McCulloch DK. Metformin: Drug information.UpToDate Inc.<http://www.uptodate.com>. Accessed 2021.
24. Melmed S. Auchus R J. Rosen C J . et al . Therapeutics of type2 Diabetes Mellitus. In: Williams Textbook of Endocrinology. 14 th ed . USA: Elsevier; 2020.p. 1371-1402.
25. Lee, H. M. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2013;62, p.194–204.
26. Su, F., Xia, Y., Huang, M., Zhang, L. & Chen, L. Expression of NLRP3 in psoriasis is associated with enhancement of interleukin-1 β and caspase-1. Med. Sci. Monit. 24, 7909–7913 (2018).
27. Tsuji G , Yen VH ,Furue M , et al. Metformin inhibits IL-1 β secretion via impairment of NLRP3 inflammasome in keratinocytes: implications for preventing the development of psoriasis. CDC; Japan. 2020;Num: 6:11.P. 1-11 .
28. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. eMeA Web site. Published November 2004.Accessed January 2015.CHMP/EWP/2454/02 corr.
29. Jose RM, Roy DK, idyadharan R, Erdmann M. Burns area estimationan error perpetuated. Burns 2004; 30: 4812
30. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, et al. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? J Invest Dermatol 2005; 125:659-64.
31. Singh, S. & Bhansali, A. Randomized placebo control study of insulin sensitizers (Metformin and Pioglitazone) in psoriasis patients with metabolic syndrome (Topical Treatment Cohort). BMC Dermatol.2016; 16, 12.
32. Singh, S. & Bhansali, A. Randomized placebo control study of metformin in psoriasis patients with metabolic syndrome (Systemic Treatment Cohort). Indian J. Endocrinol. Metab.2017; 21, 581–587.
33. Gupta M C, Aggarwal K, Nayak K.Evaluation of Role of Add on Anti Hyperglycaemic Drugs Metformin and Pioglitazone in Patients of Psoriasis with Metabolic Syndrome. Int J Health SCI RES. 2020;10(5)121-130.