

# Metformín u pacientov so psoriázou

## Metformin in patients with psoriasis

Martin Jozef Péc<sup>1</sup>, Jakub Jurica<sup>1</sup>, Monika Péčová<sup>2</sup>, Matej Samoší<sup>1,3</sup>, Peter Galajda<sup>1</sup>, Marián Mokáň<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

<sup>2</sup>Onkologické centrum a Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM, Martin

<sup>3</sup>Oddelenie akútnej kardiológie SÚSCCH a. s., Banská Bystrica

✉ MUDr. Martin Jozef Péc | pec5@uniba.sk | www.unm.sk

Doručené do redakcie 28. 12. 2023

Prijaté po recenzii 17. 1. 2024

### Abstrakt

Metformín zostáva zlatým štandardom liečby diabetes mellitus 2. typu. Avšak ako sa preukázalo, má potenciónálne výhody aj pre pacientov so psoriázou. Metformín, okrem svojho hypoglykemického účinku, má i priamy protizápalový účinok prostredníctvom aktivácie adenoínmonofosfátom aktivovanej proteínkinázy a inhibície zápalových cytokínov. Realizované štúdie naznačujú, že metformín môže zlepšiť symptómy psoriázy a metabolického syndrómu, pričom v kombinácii s inými liečebnými modalitami ukazuje ešte výraznejšie výsledky. Ďalšie dôkazy svedčia o možnej prevencii rozvoja psoriázy u diabetických pacientov a jeho kombinované použitie s inými liekmi môže viesť k zlepšeniu kvality života a zníženiu kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Zároveň štúdie preukázali bezpečnosť metformínu u pacientov so psoriázou. Avšak na potvrdenie jeho účinnosti a úlohy v liečbe psoriázy je potreba ďalších randomizovaných klinických štúdií.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus 2. typu – metabolický syndróm – metformín – psoriáza

### Abstract

Metformin is the gold standard for the treatment of type 2 diabetes mellitus. However, it has been shown to have potential benefits for psoriasis patients as well. Metformin, in addition to its hypoglycemic effect, has demonstrated a direct anti-inflammatory effect through activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase and inhibition of inflammatory cytokines. Studies suggest that metformin can improve symptoms of psoriasis and metabolic syndrome, showing even greater results when combined with other treatment modalities. Additional evidence suggests a possible prevention of the development of psoriasis in diabetic patients, and its combined use with other drugs may lead to improved quality of life and reduced cardiovascular risk factors. At the same time, studies have shown the safety of metformin in patients with psoriasis. However, further randomized clinical trials are needed to confirm its effectiveness and role in the treatment of psoriasis.

**Key words:** metabolic syndrome – metformin – psoriasis – type 2 diabetes mellitus

### Úvod

Zlatým štandardom liečby diabetes mellitus 2. typu (DM2T) zostáva metformín [1]. Dobré výsledky dosiahnuté s metformínom ako prvolíniovou liečbou DM2T viedli k jeho úspešnému použitiu pri mnohých ďalších ochoreniach, ako je rakovina (nádory prsníka, endometria, hrubého čreva, konečníka, prostaty, rôzne iné nádory), nealkoholické tukovatenie pečene (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD), chronické ochorenie obličiek, metabolický syndróm, obezita, ochorenie koronárnych artérií, syndróm polycystických ovárií

a akné [2,3]. Má tiež účinky proti starnutiu, i keď popísané skôr ako nepriame prostredníctvom zlepšenia bunkového metabolizmu a hypoglykemizujúceho účinku [4], a zlepšuje účinnosť fertilizácie in vitro [5]. Niektoré štúdie preukázali prínos metformínu aj u pacientov so psoriázou.

Psoriáza je chronické papuloskvamózne, zápalové, imunologicky mediované kožné ochorenie vyskytujúce sa na celom svete, prejavujúce sa v akomkoľvek veku a vedie k značnej záťaži pre jednotlivcov a spoločnosť [6]. Kožné prejavy sú charakterizované zápalovo začer-

nánymi, ostro ohraničenými ložiskami najrôznejšej konfigurácie s typickým striebrostoleským olupovaním. Celosvetovo sa prevalencia psoriázy pohybuje v rozmedzí 0,6–4,8 %, pričom distribúcia medzi pohlaviami je rovnaká [7]. Počas imunitnej odpovede bunkového typu sú pomocné T-lymfocyty typu 1 (Th1) a typu 17 (Th17) aktivované interleukínom 12 (IL12) a interleukínom 23 (IL23), ktoré sú produkované antigén-prezentujúcimi bunkami (APC) v koži [8]. Prostredníctvom rozličných cytokínov, ako napr. faktor nekrotizujúci nádory alfa (TNF $\alpha$ ), dochádza k chronickej inflamácii a zmenenej epidermálnej hyperproliferácii, diferenciácii, apoptóze a neoangiogenéze a charakteristickému klinickému obrazu lézií. Je spojená s niekoľkými dôležitými komorbiditami, vrátane depresie, psoriatickej artritídy, tromboembolizmu a kardiometabolického syndrómu [9]. Imunologické a genetické štúdie identifikovali IL17 a IL23 ako kľúčové faktory patogenézy psoriázy. Psoriázu nie je možné v súčasnosti vyliečiť, ale manažment by sa mal zamerať na minimalizáciu fyzického a psychického poškodenia pacientov v rannom štádiu ochorenia, identifikáciu a prevenciu súvisiacej multimorbidity s použitím personalizovaného prístupu k liečbe.

### Metformín a jeho potencionálny benefit pre pacientov so psoriázou

Okrem hypoglykemického účinku môže metformín slúžiť ako protizápalový liek aktiváciou adenosínmonofosfátom aktivovanej proteínkinázy (AMPK) v signálnej dráhe extracelulárnej signálnej kinázy 1/2, ktorá následne inhibuje aktiváciu dendritických buniek a T-buniek, ako aj bunkovú proliferáciu [10]. Práve tieto spomenuté mechanizmy môžu zvýšiť účinnosť liečby metformínom u pacientov so psoriázou [11,12]. Výsledky metaanalýzy autorov Huang et al potvrdili, že intervencia metformínom bola schopná zlepšiť účinnosť liečby, čo dokazuje zníženie Psoriatic Area Severity Index (PASI) o 75 % a zníženie erytému, šupinatena a indurácie (ESI) o 75 % [13]. Metformín preukázal signifikantne zlepšené percento parametrov metabolického syndrómu v porovnaní so skupinou pacientov so psoriázou, ktorým bolo podávané placebo [10]. Metaanalýza autorov Huang et al taktiež preukázala, že pridanie metformínu malo priaznivé účinky na glykémiu nalačno, triglyceridy, celkový a LDL-cholesterol u pacientov so psoriázou [13]. Metformín môže pôsobiť prostredníctvom aktivácie AMPK, ktorá nielen inhibuje aktiváciu indukovateľnej syntázy oxidu dusnatého, dendritických T-buniek a monocytov/makrofágov, ale tiež aktivuje IL10 a TGF $\beta$ , čím má protizápalovú funkciu. Jedna štúdia uvádza, že metformín má schopnosť znižovať priemerné hladiny IL6 a TNF $\alpha$ , čo avšak môže byť spôsobené použitím metotrexátu u všetkých pacientov [10].

Metformín môže zmierniť príznaky hyperplastických epidermálnych ochorení. Metformín inhibuje proliferáciu ľudských immortalizovaných keratinocytových (HaCaT) buniek znížením regulácie AMPK a signálnych dráh Erk. Zdá sa, že metformín môže inhibovať prozápalové cyto-

kíny a indukovať apoptózu HaCaT-buniek, pravdepodobne inhibíciou signalizácie mTOR [14]. Nedávno sa ukázalo, že metformín znižuje proliferáciu HaCaT-buniek a indukuje apoptózu HaCaT-buniek spôsobom závislým od dávky. Reaktívne formy kyslíka hrajú ústrednú úlohu v apoptóze HaCaT-buniek spúšťanej metformínom [15]. Metformín aktivuje enzým AMPK, ktorý potláča zápalové reakcie znížením aktivity dendritických buniek, T-lymfocytov, makrofágov, endotelových buniek a monocytov. Inhibíciu komplexu I (redukovaný nikotínamid adenín dinukleotid/NADH -ubichinón-reduktáza), ktorý sa nachádza vo vnútornej mitochondriálnej membráne, metformín znižuje tvorbu reaktívnych foriem kyslíka a môže výrazne zmeniť reakcie T-buniek [16]. Všetky tieto účinky boli opätovne potvrdené a zdôraznené nedávnymi štúdiami, ktoré tvrdia, že metformín významne znižuje koncentráciu mRNA a proteínov TNF $\alpha$ , IL6, IL8 a IL1 $\beta$  indukovaných TNF $\alpha$  a inhibuje jadrovú lokalizáciu p65, podjednotky NF- $\kappa$ B [17].

Ukázalo sa, že metformín zlepšuje pečeneňovú toxicitu súvisiacu s liekmi. Konkrétne znižuje toxicitu liečby metotrexátom u pacientov so psoriázou a psoriatickou artritídou, pre ktoré sa bežne predpisuje [18,19]. Z hľadiska kvality života kombinovaná liečba metformínom a metotrexátom výrazne zlepšuje kvalitu života pacientov so psoriázou v porovnaní s liečbou samotným metotrexátom. Existuje veľa podobností medzi metformínom a metotrexátom, pokiaľ ide o biokinetiku a závislosť od dávky.

Psoriáza je ochorenie asociované so zápalovou reakciou. Štúdia autorov Kim et al hodnotila výskyt autoimunitných ochorení u diabetických pacientov na kombinovanej terapii inhibítorom dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4i) a metformínom oproti liečbe samotným metformínom [20]. Výsledky naznačujú, že použitie kombinovanej terapie inhibítorov DPP4 s metformínom znižuje riziko autoimunitných ochorení, čím sa otvárajú nové farmakologické cesty na terapeutické zacielenie týchto ochorení.

Pacienti s diabetes mellitus (DM) majú oproti zdravej populácii vyššie riziko rozvoja psoriázy [21]. Preukázalo sa, že pacienti s DM majú naopak znížené riziko psoriázy, ak často užívajú metformín v porovnaní s tými, ktorí ho užívajú príležitostne. Na druhej strane, pacienti, ktorí majú v anamnéze liečbu inzulínom, hoci často užívajú metformín, nemajú nižšie riziko rozvoja psoriázy. Recentná retrospektívna štúdia na kohorte 234 585 pacientov užívajúcich metformín oproti skupine 125 921 pacientov neužívajúcich metformín dokázala nižšie riziko rozvoja imunologicky mediovaných ochorení, medzi ktoré patrí aj psoriáza [22].

Randomizovaná placebom kontrolovaná štúdia publikovaná v roku 2016 bola prvou, ktorá hodnotila progresiu psoriázy u pacientov s metabolickým syndrómom – výsledky tejto štúdie preukázali, že metformín spôsobuje výrazné zlepšenie PASI v porovnaní s placebom a tiež zlepšenie metabolického syndrómu [23]. Rovnaká štúdia zistila pokles kardiovaskulárnych (KV) rizikových

faktorov (lipidový profil a krvný tlak), ktoré môžu prispieť k zníženiu závažnosti DM a KV-mortality u pacientov so psoriázou s metabolickým syndrómom. Rovnakí autori realizovali podobnú štúdiu aj v roku 2017, pričom sledovali pacientov so psoriázou a metabolickým syndrómom po podaní metformínu v dávke 1 000 mg denne [24]. Po liečbe metformínom bola preukázaná redukcia PASI, ESI a 45 % pacientov malo úplne zlepšenie. U pacientov užívajúcich metformín došlo k významnému zníženiu telesnej hmotnosti, BMI, obvodu pása, sérovej koncentrácie triacylglycerolov, celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu.

Autori Lebkowska et al popísali kazuistiku pacienta s inzulínovou rezistenciou typ B asociovanou so zmiešanou chorobou spojivového tkaniva (Sharpov syndróm) [25]. Tento pacient bol úspešne liečený kombináciou metformínu, hydroxychlorochinolónu a metotrexátu. Moore et al prezentovali prípad pacienta so psoriázou, ktorá sa zhoršila zahájením inzulínovej terapie [26]. Zastavenie podávania inzulínu a opätovné nasadenie metformínu viedlo k ústupu psoriázy.

El-Gharabawy et al v svojej štúdií sledovali pacientov so psoriázou, ktorí si aplikovali topickou liečbu (uholný decht, analógy vitamínu D<sub>3</sub> a kortikosteroidy) a perorálne metformín 850 mg v dávke 2-krát denne [27]. Liečba liekmi proti psoriáze v kombinácii s metformínom a pioglitazónom viedla k významnému zníženiu CD4<sup>+</sup> T-buniek, ale nezistila sa žiadna významná zmena CD8<sup>+</sup> T-buniek.

Nedávna štúdia dokázala, že pacienti so psoriázou a metabolickým syndrómom liečení metotrexátom a metformínom vykazovali merateľné zlepšenie stavu

ochorenia v porovnaní s pacientmi liečenými monoterapiou metotrexátom [28]. PASI u pacientov so psoriázou s metabolickým syndrómom užívajúcich kombináciu metformínu a metotrexátu bolo signifikantne nižšie ako u pacientov liečených metotrexátom v monoterapii. Skupina s kombinovanou liečbou metformínom a metotrexátom tiež preukázala významný pokles koncentrácie glukózy a triglyceridov v krvi po 3 mesiacoch. Súčasné dôkazy o prínosoch metformínu u pacientov so psoriázou sú uvedené v tab.

Ako už bolo spomenuté, cytokíny IL17 a IL23 boli identifikované ako kľúčové v patogenéze psoriázy a udržiavanie subklinického systémového zápalu. Štúdia in vitro japonských autorov ukázala inhibičný efekt metformínu na upreguláciu IL23 cez poškodenie Nfkbiz-upregulácie, čo vedie k zníženej produkcii IL23 dendritickými bunkami [31]. Recentná genetická štúdia z Veľkej Británie preukázala, že aktivácia AMPK metformínom má protektívny efekt proti neskorému nástupu psoriázy [32].

Čo sa týka bezpečnostného profilu metformínu, v observačnej štúdií s 2 277 pacientmi so psoriázou a DM2T, ktorí dostávali metformín, sa v porovnaní so skupinou rovnakej veľkosti bez metformínu nezistila žiadna zvýšená úmrtnosť, závažná psoriáza, hospitalizácia súvisiaca so psoriázou ani žiadna iná príčina hospitalizácie [30]. Bezpečnosť metformínu je všeobecne akceptovaná u pacientov so psoriázou, dokonca aj u pacientov s komorbiditami, ako je koronárna choroba srdca, arteriálna hypertenzia a dyslipidémia. Užívanie metformínu môže byť problémom u pacientov so zlyhaním obličiek, pretože je kontraindikovaný pri chronickom ochorení

Tab. | Štúdie zaoberajúce sa metformínom u pacientov so psoriázou

autori	krajina	terapia metformínom u psoriatikov
Brauchli et al 2008 [29]	Švajčiarsko	Dlhodobé užívanie MET bolo asociované s nárastom zníženého rizika psoriázy.
Singh a Bhansali 2016 [23]	India	MET zlepšil parametre MS. MET a pioglitazón zlepšujúce parametre MS môžu zodpovedať za zlepšenie pri samotnej psoriáze. Antiproliferatívny a protizápalový účinok MET mohol viesť k zlepšeniu psoriázy. Pri užívaní MET dochádza k významnému zníženiu hmotnosti a vzhľadom na polemiku o zvýšenom riziku rakoviny močového mechúra v súvislosti s pioglitazónom možno u pacientov so psoriázou a s MS uprednostniť MET pred pioglitazónom.
Singh a Bhansali 2017 [24]	India	MET preukázal zlepšenie psoriázy a parametrov MS, preto sa môže použiť u pacientov so psoriázou s MS. Skupina s MET mala väčšie percentuálne zníženie priemerného skóre PASI v porovnaní s placebom. Celkovo malo 45 % pacientov úplné zlepšenie MS v skupine s MET v porovnaní s 33,3 % pacientov v skupine s placebom. Pacienti užívajúci MET mali štatisticky významne zníženú hmotnosť, BMI, obvod pása, plazmatickú glykémiu nalačno, sérové triglyceridy, celkový cholesterol v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo.
El-Gharabawy et al 2016 [27]	Saudská Arábia	MET moduluje imunitný systém (spôsobuje významný pokles CD4 <sup>+</sup> T-buniek) pri psoriáze a MS alebo pri poruche glukózovej tolerancie. Signifikantné zníženie hodnôt CD4 <sup>+</sup> T-buniek, CRP, ALT, AST po liečbe tradičnými antipsoriatickými liekmi v kombinácii s MET a pioglitazónom oproti skupine pacientov so psoriázou bez liečby.
Su et al 2019 [30]	Taiwan	MET možno predpísať pacientom s diabetom a psoriázou bez chronického ochorenia obličiek.
Tam et al 2022 [28]	Vietnam	PASI u pacientov so psoriázou s MS užívajúcich kombináciu MET a MTX bolo signifikantne nižšie ako u pacientov liečených MTX v monoterapii. Skupina s kombinovanou liečbou MET a MTX tiež preukázala významný pokles koncentrácie glukózy a triglyceridov.
Tseng 2022 [22]	Taiwan	Užívanie MET je spojené s výrazne nižším rizikom imunitne sprostredkovaných kožných ochorení (medzi ktoré patrí aj psoriáza), ale chýba mu preventívny účinok na kožné ochorenia sprostredkované androgénmi (akné, acanthosis nigra, hidradenitis suppurativa).

MET – metformín MS – metabolický syndróm MTX – metotrexát PASI – Psoriatic Area Severity Index

rení obličiek pri poklese glomerulovej filtrácie eGFR < 0,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>.

## Záver

Ako sa ukazuje, metformín je viac než len perorálne anti-diabetikum, najmä vďaka svojmu priamemu protizápalovému účinku. Metformín pôsobí na mitochondriálnu funkciu a bunkovú homeostázu, pretože práve dysregulácia autofágie alebo mitochondriálnej funkcie v imunitných bunkách zvyšuje náchylnosť na rozvoj autoimunitných a zápalových ochorení [33]. Chronický zápal je kľúčovým faktorom v patofyziológii psoriázy ako i ostatných komorbidít, napríklad DM2T. Je popisované, že pacienti so psoriázou majú vyššie riziko rozvoja abdominálnej obezity, inzulínovej rezistencie a dyslipidémie, čo sú súčasťou metabolického syndrómu [34]. Práve obezita a súvisiaci chronický subklinický systémový zápal môžu byť zásadné faktory spájajúce DM2T a psoriázu. Na základe doteraz známych zistení možno povedať, že metformín hrá dôležitú úlohu pri liečbe autoimunitných ochorení, metotrexát v kombinácii s metformínom dosahuje lepšie výsledky ako metotrexát v monoterapii, rovnako ako dobré výsledky boli preukázané u topickej liečbe v kombinácii s metformínom. Rovnako metformín znižuje riziko rozvoja psoriázy u diabetických pacientov a taktiež dobré výsledky boli dosiahnuté u pacientov so psoriázou a metabolickým syndrómom so zlepšením ochorenia.

Môžeme zhodnotiť, že použitie metformínu je bezpečné u pacientov so psoriázou spojenou s DM2T, metabolickým syndrómom a obezitou. Antidiabetiká môžu byť užitočné pri liečbe psoriázy, najmä pri koexistujúcom DM2T alebo keď je imunosupresia kontraindikovaná. Okrem toho pri psoriáze sprevádzanej metabolickým syndrómom s nedostatočnou odpoveďou na biologické terapie by metformín mohol byť alternatívnou liečbou a dôležitým doplnkom pri liečbe tohto chronického autoimunitného ochorenia. Pretože psoriázu často sprevádzajú komorbidity, terapeutický manažment choroby musí brať do úvahy aj komorbiditu. Avšak na reálne využitie v každodennej klinickej praxi je potrebné preukázať účinnosť a pozitívny efekt metformínu vo väčších randomizovaných klinických štúdiách u pacientov so psoriázou.

*Práca bola podporená projektom Dlhodobý strategický výskum prevencie, intervencie a mechanizmov obezity a jej komorbidít ITMS2014+ : 313011V344.*

*Autori článku nie sú v konflikte záujmu.*

## Literatúra

- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45(11): 2753–2786. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dci22-0034>.
- Mallik R, Chowdhury TA. Metformin in cancer. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 143: 409–419. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.023>.

- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018; 379(7): 633–644. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>.
- Mohammed I, Hollenberg MD, Ding H et al. A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 718942. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.718942>.
- Notaro ALG, Neto FTL. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review. *J Assist Reprod Genet* 2022; 39(3): 573–579. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-022-02429-9>.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361(5): 496–509. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0804595>.
- Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE et al. [Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team]. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013; 133(2): 377–385. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2012.339>.
- Branisteanu DE, Cojocaru C, Diaconu R et al. Update on the etiopathogenesis of psoriasis (Review). *Exp Ther Med* 2022; 23(3): 201. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2022.11124>.
- Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol* 2021; 48(6): 732–740. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.15840>.
- 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(4): 581–592. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/ijem.IJEM\_46\_17>.
- 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(2): 252–263. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/derm.23874>.
- Li W, Ma W, Zhong H et al. Metformin inhibits proliferation of human keratinocytes through a mechanism associated with activation of the MAPK signaling pathway. *Exp Ther Med* 2014; 7(2): 389–392. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2013.1416>.
- Huang Z, Li J, Chen H et al. The efficacy of metformin for the treatment of psoriasis: a meta-analysis study. *Postepy Dermatol Alergol* 2023; 40(5): 606–610. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.5114/ada.2023.130524>.
- Liu Y, Yang F, Ma W et al. Metformin inhibits proliferation and pro-inflammatory cytokines of human keratinocytes in vitro via mTOR-signaling pathway. *Pharm Biol* 2016; 54(7): 1173–1178. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/13880209.2015.1057652>.
- Wang X, Li R, Zhao X et al. Metformin Promotes HaCaT Cell Apoptosis through Generation of Reactive Oxygen Species via Raf-1-ERK1/2-Nrf2 Inactivation. *Inflammation* 2018; 41(3): 948–958. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10753-018-0749-z>.
- Ip W, Kirchhof MG. Glycemic Control in the Treatment of Psoriasis. *Dermatology* 2017; 233(1): 23–29. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000472149>.
- Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Yen VH et al. Metformin inhibits IL-1 $\beta$  secretion via impairment of NLRP3 inflammasome in keratinocytes: implications for preventing the development of psoriasis. *Cell Death Discov* 2020; 6: 11. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41420-020-0245-8>.
- Hadi NR, Al-Amran FG, Swadi A. Metformin ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity. *J Pharmacol Pharmacother* 2012; 3(3): 248–253. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0976-500X.99426>.
- Xuan THT, Thi VB, Ngoc AT et al. Quality of Life in Psoriasis Vietnamese Patients Treated with Metformin in Combination with Methotrexate. *Open Access Maced J Med Sci* 2019; 7(2): 302–303. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3889/oamjms.2019.066>.
- Kim SC, Schneeweiss S, Glynn RJ et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes may reduce the risk of autoimmune diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(11):

- 1968–1975. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205216>>.
21. Wu CY, Shieh JJ, Shen JL et al. Association between antidiabetic drugs and psoriasis risk in diabetic patients: results from a nationwide nested case-control study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72(1): 123–130. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.08.042>>.
22. Tseng CH. Differential Effects of Metformin on Immune-Mediated and Androgen-Mediated Non-Cancer Skin Diseases in Diabetes Patients: A Retrospective Cohort Study. *Dermatology* 2023; 239(4): 542–552. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000530077>>.
23. 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(1): 12. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12895-016-0049-y>>.
24. 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(4): 581–587. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.4103/ijem.IJEM\\_46\\_17](http://dx.doi.org/10.4103/ijem.IJEM_46_17)>.
25. Łebkowska A, Krentowska A, Adamska A et al. Type B insulin resistance syndrome associated with connective tissue disease and psoriasis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2020; 2020:20–0027. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EDM-20-0027>>.
27. Moore AF, Soper T, Jones N et al. Psoriatic exacerbation associated with insulin therapy. *Diabetes Care* 2008; 31(5): e31. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc08-0230>>.
28. El-Gharabawy RM, Ahmed AS, Al-Najjar AH. Mechanism of action and effect of immune-modulating agents in the treatment of psoriasis. *Biomed Pharmacother* 2017; 85: 141–147. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.105>>.
29. Tam HTX, Thuy LND, Vinh NM et al. The Combined Use of Metformin and Methotrexate in Psoriasis Patients with Metabolic Syndrome. *Dermatol Res Pract* 2022; 2022: 9838867. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2022/9838867>>.
30. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F et al. Association between use of thiazolidinediones or other oral antidiabetics and psoriasis: A population based case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(3): 421–429. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.11.023>>.
31. Su YJ, Chen TH, Hsu CY et al. Safety of Metformin in Psoriasis Patients With Diabetes Mellitus: A 17-Year Population-Based Real-World Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(8): 3279–3286. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-02526>>.
32. Matsuda-Taniguchi T, Takemura M, Nakahara T et al. The Antidiabetic Agent Metformin Inhibits IL-23 Production in Murine Bone-Marrow-Derived Dendritic Cells. *J Clin Med* 2021; 10(23): 5610. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/jcm10235610>>.
33. Xiao Y, Jing D, Zhou G et al. Adenosine 5′monophosphate-activated protein kinase activation reduces the risks of psoriasis and its comorbidities: a mendelian randomisation study in the UK Biobank. *Rheumatology (Oxford)* 2023; kead462. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kead462>>.
34. Stanescu AM, Simionescu AA, Florea M et al. Is Metformin a Possible Beneficial Treatment for Psoriasis? A Scoping Review. *J Pers Med* 2021; 11(4): 251. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/jpm11040251>>.
35. Galajda P, Mokáč Mi, Mokáč Ma. Metabolický syndróm a prediabetické stavy [Metabolic syndrome and prediabetic states]. *Vnitr Lék* 2013; 59(6): 453–458.