

اثرات داروی متفورمین در بیماران دیابتی مبتلا به عفونت همزمان کووید-۱۹: یک مطالعه‌ی مروری

ایوب شکوفامنش^۱، حمید نصری^۲، محمدرضا خسروی فارسانی^۳

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: در بیماران مبتلا به COVID-19، دیابت یکی از شایع‌ترین بیماری‌هایی است که با پیامدهای بدی همراه می‌باشد. یافته‌ها نشان می‌دهد که مرگ و میر در افراد مبتلا به دیابت که متفورمین مصرف می‌کنند در مقایسه با کسانی که متفورمین مصرف نمی‌کنند، کاهش یافته است. این مطالعه با هدف ارائه‌ی شواهد معتبر و به‌روز در مورد اثرات مصرف داروی متفورمین در بیماران مبتلا به دیابت به عفونت همزمان با کووید-۱۹، انجام گرفت.

روش‌ها: در این بررسی از پایگاه‌های PubMed، Embase، Cochrane و Google Scholar از دسامبر ۲۰۱۹ جهت جستجوی مطالعات استفاده کردیم. با استفاده از کلمات کلیدی «متفورمین» یا «بیگوانیدها» و «بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹» یا «COVID-19» به جستجوی سیستماتیک از متون با زبان انگلیسی اقدام شد.

یافته‌ها: طبق مطالعات بررسی شده، در میان افراد دیابتی مبتلا به عفونت همزمان با COVID-19، اکثراً کاهش مرگ و میر را در مصرف‌کنندگان متفورمین در مقایسه با افراد غیر مصرف‌کننده گزارش نموده‌اند. همچنین نتایج نشان می‌دهد که متفورمین با افزایش حساسیت به انسولین می‌تواند اثر مہاری بر روی ویروس‌ها داشته باشد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف متفورمین در بیماران دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ با مرگ و میر کمتری همراه بود. البته کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی و کنترل‌شده برای تأیید این یافته‌ها مورد نیاز است.

واژگان کلیدی: دیابت قندی؛ قند خون؛ کووید-۱۹؛ متفورمین؛ عفونت تنفسی

ارجاع: شکوفامنش ایوب، نصری حمید، خسروی فارسانی محمدرضا. اثرات داروی متفورمین در بیماران دیابتی مبتلا به عفونت همزمان کووید-۱۹:

یک مطالعه‌ی مروری. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۱؛ ۴۰ (۷۰۲): ۱۱۰۲-۱۰۹۶

مقدمه

هستند. بیماری کرونا ویروس یک بیماری همه‌گیر است که با بیماری‌های مختلفی مرتبط و در نژادهای مختلف متفاوت است. با این حال، ویژگی‌های خاص این جمعیت‌های در معرض خطر هنوز نامشخص است و رویکردهایی برای کاهش مرگ و میر وجود ندارد (۳). دیابت، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های همراه است و با پیامدهای بدتری در بیماران مبتلا به بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) همراه می‌باشد. طبق بررسی‌های انجام شده، ابتلا به ویروس کرونا در بیماران مبتلا به دیابت نسبت به موارد غیردیابتی، پیامدهای بالینی شدیدتری به دنبال داشته است. بیماری دیابت نوع ۲ (T2DM)، هم با پیامدهای بالینی ضعیف‌تر در طول همه‌گیری COVID-19 و هم با

عفونت با ویروس جدید کرونا که توسط سازمان جهانی بهداشت، کووید-۱۹ (COVID-19) نامگذاری شده است، می‌تواند منجر به بیماری حاد تنفسی شود. این بیماری دارای طیف وسیعی از علائم خفیف تا شدید است، اما در گروه‌های پرخطر ممکن است منجر به مرگ و میر شود (۱). بیماری همه‌گیر کرونا ویروس (COVID-19)، تأثیر قابل توجهی بر تمام جنبه‌های زندگی گذاشته است. یکی از بیماری‌های همراه با پیامد شدید و مرگ و میر COVID-19، دیابت می‌باشد (۲). مطالعات نشان داده‌اند که بیماران مبتلا به دیابت نسبت به افراد سالم، بیشتر مستعد مرگ ناشی از عفونت SARS-CoV-2

۱- کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، گروه بهداشت عمومی، دانشکده‌ی علوم پزشکی تربت جام، تربت جام، ایران

۲- استاد، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: محمدرضا خسروی فارسانی؛ استادیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

مطالعات نشان داده‌اند که متفورمین بدون در نظر گرفتن وضعیت دیابت، دارای برخی اثرات ضدالتهابی است. نتایج نشان می‌دهند که مرگ و میر در افرادی که متفورمین مصرف می‌کنند در مقایسه با کسانی که متفورمین مصرف نمی‌کنند، کاهش یافته است و با توجه به هزینه‌ی کم و در دسترس بودن گسترده‌ی آن، متفورمین یک داروی جذاب و بالقوه برای کاهش خطر بیش از حد در جمعیت مبتلا به دیابت که به کووید-۱۹ مبتلا هستند، می‌باشد (۱۳). بنابراین، مطالعه‌ی حاضر با هدف ارائه‌ی شواهد معتبر و به‌روز در مورد اثرات مصرف داروی متفورمین در بیماران مبتلا به دیابت که دچار عفونت همزمان با ویروس کووید-۱۹ شده‌اند، انجام گرفت.

روش‌ها

در این مطالعه جهت جستجوی مطالعات، پایگاه داده‌های PubMed، Cochrane، Embase و Google Scholar را از دسامبر ۲۰۱۹ جستجو کردیم. در این بررسی مطالعاتی که ارتباط بین استفاده از متفورمین و پیامدهای بیماری COVID-19 را ارزیابی می‌کرد، گنجانده شد. با استفاده از کلمات کلیدی «متفورمین» یا «بیگوانیدها» و «بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹» یا «COVID-19» جستجوی سیستماتیکی از متون را با زبان انگلیسی انجام دادیم. در مجموع ۸۱۱۰ رکورد از طریق جستجوهای الکترونیکی سیستماتیک و راه‌های دیگر به دست آمد. عنوان، چکیده و متن کامل همه‌ی مقالات شناسایی شده که با معیارهای جستجو مطابقت داشتند، مورد ارزیابی قرار گرفتند و آن‌هایی که میزان استفاده از متفورمین را در بیماران مبتلا به دیابت که به COVID-19 دچار شدند را مورد ارزیابی قرار داده بودند، در این مطالعه گنجانده شدند.

یافته‌ها

نتایج اخیر نشان داده است که متفورمین با افزایش حساسیت به انسولین می‌تواند اثر مہاری بر روی ویروس‌ها داشته باشد (۱۲). نتایج مطالعات نشان می‌دهد که متفورمین می‌تواند برای درمان COVID-19 از طرق مختلف مفید باشد و به طور مؤثر نتایج درمان را بهبود بخشد و مرگ و میر را در بیماران COVID-19 کاهش دهد (۱۳).

در یک مطالعه‌ی بزرگ در ایالات متحده بر روی ۶۲۵۶ نفر (بیش از ۹۵ درصد دیابت T2، ۵۲/۸ درصد زن، میانگین سنی ۷۵ سال)، متفورمین به طور قابل توجهی با کاهش مرگ و میر در زنان (اما نه در مردان) در تجزیه و تحلیل مشاهده‌ای داده‌های مربوط به افراد بستری شده با COVID-19 در بیمارستان مرتبط بود (۱۴).

در مطالعه دیگری، با وجود داشتن ویژگی‌های پایه، پارامترهای آزمایشگاهی و مداخلات درمانی مشابه بین مصرف‌کنندگان متفورمین

افزایش خطر مرگ در چنین بیماران بستری در بیمارستان همراه است. چندین مطالعه مشاهده‌ای در سراسر جهان نشان داده است که دیابت نوع ۲ (T2DM) یک عامل خطر برای بیماری شدیدتر است که منجر به سندرم دیسترس تنفسی حاد و تهویه‌ی مصنوعی در بخش‌های مراقبت‌های ویژه و افزایش میزان مرگ و میر می‌شود (۴).

دیابت، یک سندرم متابولیک شایع است که با ایجاد اختلال در متابولیسم بدن مانند افزایش قندخون و مقاومت به انسولین نمایان می‌شود. این ناهنجاری‌ها می‌توانند با تحریک سیتوکین‌های التهابی و استرس اکسیداتیو بر سیستم ایمنی بدن مؤثر واقع شده و در نهایت باعث تشدید عوارض و پیامدها در افراد مبتلا به COVID-19 شوند. عواملی که به طور بالقوه می‌توانند قابلیت ابتلای بیماران مبتلا به دیابت به COVID-19 را افزایش دهند، شامل افزایش آنزیم ACE-۲، پروتئیناز Furin و سیتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین-۶، کاهش عملکرد سلول T و وجود سایر اختلالات متابولیکی مانند بیماری‌های قلبی-عروقی، چاقی، بیماری کبد چرب و افزایش فشارخون می‌باشند (۵). مطالعات متعددی در چین، انگلستان و ایتالیا نشان داده است که ابتلا به SARS-CoV-2 در افراد مبتلا به دیابت، پیامدهای بالینی شدیدتری داشته و خطر مرگ و میر آن‌ها در مقایسه با افراد غیردیابتی بالاتر است (۶-۸).

متفورمین، یک داروی پیشرو در خط اول درمان دیابت است (۹). این دارو رایج‌ترین دارویی است که برای درمان T2D تجویز می‌گردد که توسط ۳۰ تا ۸۸ درصد افراد مبتلا به T2D استفاده می‌شود، زیرا هزینه‌ی کم، مشخصات ایمنی خوب و طیف گسترده‌ای از مزایای بالینی دارد (۱۰). مصرف متفورمین در بیماران مبتلا به دیابت، اثرات مفیدی در جهت کاهش گلوکز خون دارد (۲). این دارو به عنوان یک عامل احیاکننده برای فیروز ریه محسوب می‌شود و به نظر می‌رسد برای بیماران مبتلا به COVID-19 مفید باشد. مطالعات متعددی نشان داده است که متفورمین می‌تواند مستقیماً از طریق داربست گوانیدین مشابه آمیلوراید روی پروتئین‌های eNHE و V-ATPase تأثیر بگذارد، بنابراین از طریق بالا رفتن pH سلولی و سپس تداخل در چرخه‌ی اندوسیتی منجر به مهار عفونت ویروسی می‌شود (۱۱).

مطالعه‌ی آینده‌نگر دیابت انگلستان (UKPDS) نشان داد که متفورمین، مرگ و میر را در بیماران چاق مبتلا به دیابت T2 تازه تشخیص داده شده کاهش می‌دهد. همچنین گزارش شده است که چاقی، یک عامل خطر اصلی برای ابتلا به COVID-19 شدید می‌باشد (۴). بنابراین، مصرف داروی متفورمین در بیماران مبتلا به دیابت T2 در طول شیوع COVID-19، می‌تواند باعث کاهش التهاب ناشی از طوفان‌های سیتوکین شده و در نتیجه نقش مهمی در پیش‌آگهی ضعیف بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 ایفا کند. بعضی از

افزایش فشارخون سیستمولیک را نشان دادند، گروه متفورمین، شیوع کمتری از بیماری عروق کرونر (۱۲/۴ در مقابل ۱۷/۹ درصد) و بیماری عروق مغزی (۲/۵ در مقابل ۵/۲ درصد) نسبت به گروه غیر متفورمین داشت. متوسط سطح گلوکز ناشتا در گروه متفورمین (۹/۰، IQR، ۶/۷-۱۳/۱ میلی‌مول در لیتر) در مقایسه با گروه غیر متفورمین (۸/۳، IQR، ۶/۴-۱۱/۸ میلی‌مول در لیتر) بالاتر بود. در همین حال، درصد HbA1c در گروه متفورمین (۸/۱، IQR، ۷/۰-۹/۹ درصد) نیز بیشتر از گروه غیر متفورمین (۷/۶، IQR، ۶/۷-۸/۹ درصد) بود.

این مطالعه ابتدا اثر شناخته شده‌ی تحریک‌کننده‌ی اسیدوز لاکتیک متفورمین را بررسی کرد. در گروه متفورمین، ۲۰ نفر (۲/۹۵ درصد) به اسیدوز و ۱۲ نفر (۱/۷۷ درصد) به اسیدوز لاکتیک مبتلا شدند، که در مقایسه با گروه غیر متفورمین (به ترتیب ۱/۵ درصد اسیدوز و ۰/۷۵ درصد اسیدوز لاکتیک) بیشتر است. در نهایت نتایج نشان داد که استفاده از متفورمین با افزایش بروز اسیدوز همراه است، اما در کاهش مرگ و میر، تفاوتی بین دو گروه یافت نشد. علاوه بر این، استفاده از متفورمین به طور قابل توجهی با کاهش نارسایی قلبی و همچنین پاسخ التهابی مرتبط بود (۱).

مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۱ با هدف بررسی «پدیده‌ی متفورمین در اپیدمی COVID-19 در بین بیماران لهستانی مبتلا به دیابت نوع ۲» انجام شد. در این مطالعه ۵۹۸ بیمار با میانگین وزن ۸۷/۰۷ کیلوگرم مورد بررسی قرار گرفتند. ۲۲/۴۱ درصد (۱۳۴ نفر) فقط با انسولین، ۴۲/۶۴ درصد (۲۵۵ نفر) با متفورمین و ۲۸/۶ درصد (۱۷۱ نفر) با ترکیبی از داروهای ضد دیابت دیگر، مورد درمان قرار گرفتند. تمام بیماران افزایش سطح کراتینین را نشان دادند، اما افرادی که فقط تحت درمان با متفورمین بودند، افزایش ۰/۰۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند که به طور قابل توجهی کمتر بود. با توجه به نتایج مطالعه، بهبود پارامترهای کلیوی در گروهی از بیمارانی که فقط با متفورمین درمان شدند دیده شد و اثر محافظتی کلیوی، آن را تأیید می‌کند. همچنان عنوان شد که متفورمین باید به عنوان درمان خط اول استفاده شود (۱۶). بر اساس نتایج یک مطالعه در سال ۲۰۲۰، درمان با متفورمین به عنوان یک عامل مستقل حتی پس از حذف اثر سن، نژاد، جنسیت با کاهش مرگ و میر در افراد مبتلا به دیابت همراه بود. مطالعه‌ی دیگری در سال ۲۰۲۰ با عنوان «کووید-۱۹ و دیابت: متفورمین دوست است یا دشمن؟» انجام شد. آن‌ها تأثیر بالقوه‌ی داروهای ضد دیابتی که مکرراً مورد استفاده قرار می‌گیرند بر پیامد بالینی COVID-19 را بررسی کردند. جالب توجه است که بسیاری از این اثرات با کاهش ACE2 همراه بود و کاهش موارد مرگ در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را نشان داد (۱۷).

(۱۰۴ نفر) و غیر مصرف‌کننده‌ی متفورمین (۱۷۹ نفر)، میزان مرگ و میر در بیمارستان به طور قابل توجهی در بیماران تحت درمان با متفورمین کمتر بود. بین دو گروه مورد بررسی از نظر جنسیت، سن، بیماری‌های زمینه‌ای، شدت بالینی و دسته حمایت از اکسیژن در هنگام پذیرش، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. در این مطالعه سطح گلوکز خون ناشتا در گروه متفورمین، بالاتر از گروه بدون متفورمین بود. سایر پارامترهای آزمایشگاهی در بدو بستری و درمان‌های پس از بستری بین دو گروه تفاوتی نداشت. طول مدت بستری در بیمارستان بین دو گروه تفاوتی نداشت (۲۱/۰ روز برای متفورمین در مقابل ۱۹/۵ روز برای بدون متفورمین، $P = ۰/۷۴$). با این حال، مرگ و میر در بیمارستان در گروه متفورمین به طور قابل توجهی کمتر بود (۲/۹ درصد در مقابل ۱۲/۳ درصد). جالب توجه است که این تفاوت با وجود سطح قابل توجهی بالاتر گلوکز پلاسما ناشتا در مصرف‌کنندگان متفورمین در مقایسه با افراد غیر مصرف‌کننده مشاهده شد. در یک تجزیه و تحلیل چند متغیره، کاهش بیش از چهار برابری در مرگ و میر داخل بیمارستانی در مصرف‌کنندگان متفورمین در مقایسه با افراد غیر مصرف‌کننده مشاهده شد (۱۵).

در مطالعه‌ی دیگری، با هدف خلاصه کردن داده‌های موجود از مطالعات مشاهده‌ای در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، مقایسه‌ی میزان مرگ و میر در مصرف‌کنندگان متفورمین در مقایسه با افرادی که به دلیل COVID-19 در بیمارستان بستری شده‌اند و مکانیسم‌های بالقوه زمینه‌ای که ممکن است تأثیر مثبتی داشته باشد را مورد بحث قرار داد. نتایج مطالعه نشان داد که، همگی کاهش مرگ و میر را در مصرف‌کنندگان متفورمین در مقایسه با افراد غیر مصرف‌کننده در میان بیماران مبتلا به T2DM بستری شده در بیمارستان برای COVID-19 نشان داده‌اند. البته در این مطالعه عنوان شد که جهت تأیید این نتایج نیاز به مطالعات بیشتری در این رابطه می‌باشد (۴).

در مطالعه‌ی گذشته‌نگر در سال ۲۰۲۰، افراد مبتلا به کووید-۱۹ تأیید شده و مبتلا به T2D از ۱۶ بیمارستان در استان هوبی، چین، وارد مطالعه شدند. در این مطالعه، ۱۲۱۳ نفر مبتلا به T2D شامل ۶۷۸ نفر (مرد، ۵۳/۸ درصد) تحت درمان با متفورمین یا متفورمین به همراه سایر داروهای ضد دیابت (به عنوان گروه متفورمین) و ۵۳۵ نفر (مرد، ۴۹/۹ درصد) تحت درمان با داروهای دیابتی غیر از متفورمین قرار گرفتند. میانگین سنی در گروه متفورمین و غیر متفورمین به ترتیب ۶۲ و ۶۴ سال بود.

متوسط شاخص توده‌ی بدنی (BMI (Body mass index) به ترتیب ۲۴/۳ (IQR، ۲۲/۰-۲۵/۹) در مقابل ۲۴/۵ (IQR، ۲۲/۲-۲۶/۲) کیلوگرم بر متر مربع در گروه‌های متفورمین در مقابل گروه‌های غیر متفورمین بود. افراد در هر دو گروه، سطوح مشابهی از

راپامایسین (mTOR) می‌شود. مسیر PI3K/AKT/mTOR نقش عمده‌ای در عفونت MERS-CoV ایفا می‌کند، که با توجه به شباهت‌های فراوان بین این دو ویروس، ممکن است در پاتوژنز عفونت SARS-CoV-2 نیز نقش داشته باشد. بنابراین، مهار سیگنال‌دهی mTOR توسط متفورمین ممکن است منجر به کاهش عفونت SARS-CoV-2 و مرگ و میر ناشی از عفونت COVID-19 شود.

مطالعات گسترده نشان داده‌اند که متفورمین می‌تواند هموستاز انرژی میوکارد را با فعال کردن مسیر AMPK و بهبود استفاده از لیپید و گلوکز در قلب‌های نارسی بهبود بخشد. در واقع، ارتباط بین مصرف متفورمین و کاهش بروز نارسایی قلبی در افراد COVID-19 مبتلا به T2D از قبل، به طور مداوم توسط هر دو مدل رگرسیون کاکس با قرار گرفتن در معرض زمان متغیر و مدل رگرسیون کاکس با اثر مختلط به دنبال (PSM3) نشان داده شد (۲۰).

بر اساس یک مطالعه در سال ۲۰۲۰ در مورد متفورمین و مرگ و میر در بیماران دیابتی مبتلا به کووید-۱۹، اگرچه دیابت یک عامل خطر مستقل برای مرگ و میر ناشی از کووید-۱۹ است، اما این خطر به طور قابل توجهی در افرادی که متفورمین مصرف می‌کنند کاهش می‌یابد. محققان گزارش دادند که متفورمین ممکن است یک رویکرد محافظتی در این جمعیت پرخطر ارائه دهد (۳).

با گذشت بیش از ۶۰ سال از معرفی متفورمین برای درمان دیابت نوع ۲، متفورمین یکی از داروهایی است که هنوز به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد. طبق مطالعه دیگری، استفاده از متفورمین در بین بیماران COVID-19 با کاهش خطر مرگ و میر و بستری شدن در بیمارستان همراه بود. یافته‌ها حاکی از مزایای نسبی استفاده از متفورمین در خانه‌های سالمندان و بیماران بستری COVID-19 بود. مصرف متفورمین باعث کاهش پاسخ التهابی، کاهش بروز طوفان سیتوکین یا آسیب عروقی و در نهایت کاهش میزان مرگ و میر می‌شود. از این رو باید به بیماران مبتلا به دیابت توصیه شود که مصرف متفورمین را در طول همه‌گیری COVID-19 با توجه به مزایای بالقوه‌ی آن در کاهش میزان مرگ و میر ناشی از COVID-19 ادامه دهند (۲۱).

مطالعات نشان دادند که متفورمین می‌تواند فیروز ریه‌ی ایجاد شده را معکوس کند و می‌تواند یک درمان مؤثر فیروز ریوی مرتبط با COVID-19 باشد. در مجموع، همه‌ی این داده‌ها از این نظر حمایت می‌کنند که متفورمین می‌تواند یک درمان کمکی مفید برای بیماران در مراحل حاد، مزمن و حتی بهبودی COVID-19 باشد (۱۱). پزشکان همچنین باید اضافه کردن متفورمین را به رژیم درمان بیماران مبتلا به دیابت در صورتی که هنوز به بیماران داده نشده است،

در مطالعه‌ی دیگری روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که به دلیل کووید-۱۹ در بیمارستان بستری شده بودند، روند کاهشی برای مرگ و میرهای داخل بیمارستانی در مصرف‌کنندگان متفورمین (۴۳ نفر) در مقایسه با افراد غیر مصرف‌کننده (۷۷ نفر) مشاهده شد: به ترتیب ۹/۳ درصد در مقابل ۱۹/۵ درصد. یک یافته‌ی قابل توجه این بود که مصرف‌کنندگان متفورمین افزایش قابل توجه کمتری در اینترلوکین 6 (IL-6) در مقایسه با افراد غیر مصرف‌کننده داشتند (۱۸).

مطالعه‌ی دیگری در لهستان در سال ۲۰۲۲ انجام گرفت. هدف از این مطالعه، مقایسه‌ی میزان واکسیناسیون در بین بیماران مبتلا به DM2 بود که با طرح‌های درمانی مختلفی در کلینیک بیماران سرپایی تجویز شده‌اند. در این مطالعه ۵۹۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ با میانگین سنی ۶۹ سال و میانگین وزن ۸۷ کیلوگرم مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج مطالعه نشان داد، بیمارانی که متفورمین مصرف می‌کردند نسبت به بیماران تحت درمان با انسولین، سطح کراتینین آن‌ها به طور قابل توجهی در مقایسه با بیمارانی که بدون متفورمین درمان شده بودند، بالاتر بود (۱۹).

بحث

بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، به نظر می‌رسد مصرف متفورمین با کاهش خطر مرگ و میر ناشی از عفونت COVID-19 مرتبط است. دلایل متعددی برای توضیح این نتیجه قابل ارائه می‌باشد. اول اینکه، متفورمین با مهار سنتز ATP (Adenosine Triphosphate) برای افزایش سطح AMP یا ADP عمل می‌کند که به نوبه‌ی خود به طور غیرمستقیم باعث فعال شدن پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK) در سلول‌های کبدی می‌شود (۱۳).

ثابت شده است که AMPK خود ثبات ACE2 را با فسفریله کردن ACE2 Ser680 در سلول‌های اندوتلیال ورید ناف انسان و سلول‌های کلیه‌ی جنینی انسان افزایش می‌دهد. بنابراین، استفاده از متفورمین به طور غیرمستقیم، AMPK را فعال می‌کند که منجر به فسفوریلاسیون ACE2 شده و در نهایت منجر به تغییرات ساختاری و عملکردی در گیرنده‌ی ACE2 از طریق افزودن یک گروه فسفات (-PO43) می‌شود. این تغییرات می‌تواند منجر به کاهش اتصال بین گیرنده‌ی ACE2 و دامنه‌ی اتصال گیرنده‌ی RBD (Receptor Binding Domain) SARS-CoV-2 به دلیل ممانعت فضایی با افزودن یک مولکول PO43- در اندازه‌ی بزرگ شود، در نتیجه عفونت SARS-CoV-2 را کاهش می‌دهد (۱۹).

متفورمین به طور غیرمستقیم، فعال‌سازی (Akt Signaling Pathway) AKT را از طریق فسفوریلاسیون سوپسترای گیرنده‌ی انسولین ۱ (IRS-1) کاهش می‌دهد که منجر به مهار سیگنال‌دهی پستانداران

شیوع تخمینی یک تا پنج مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ مورد است (اگرچه اسیدوز لاکتیک به طور کلاسیک مرتبط با متفورمین به عنوان اسیدوز لاکتیک ثانویه در نظر گرفته شده است).

یکی دیگر از موارد منع مصرف متفورمین، می‌توان به افزایش غلظت کراتینین سرم، اشاره کرد (۲۳). در مطالعه‌ی دیگری گزارش شده است که اکثر موارد اسیدوز متابولیک و لاکتیک در بیمارستان، در بیمارانی رخ می‌دهد که متفورمین مصرف نمی‌کنند و اختلال عملکرد کبد، کلیه و قلب پیش‌بینی‌کننده‌ی مهم‌تری نسبت به متفورمین برای ایجاد اسیدوز هستند (۲۴).

نتیجه‌گیری

ما امیدواریم که این مطالعه بتواند بینش اولیه را در مورد پروتکل درمانی مؤثرتر برای عفونت‌های COVID-19، به ویژه در افراد مبتلا به دیابت، ارائه دهد. به این ترتیب، نتیجه‌گیری باید با احتیاط انجام شود. وجود سوگیری انتخاب، عوامل مخدوش‌کننده و قدرت آماری ناکافی می‌تواند بر اعتبار تحلیل آماری تأثیر بگذارد. همانطور که نویسندگان اشاره کردند، یک مطالعه‌ی آینده‌نگر تصادفی برای آزمایش بهتر ارزش درمان با متفورمین برای COVID-19 مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی، تحقیقات و فناوری دانشکده علوم پزشکی تربت جام بابت همکاری در این پژوهش تقدیر و تشکر می‌گردد. این مقاله مروری است و نیازمند کد اخلاق در پژوهش نیست و هیچکدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و یا دستگاه‌ها تعارض منافی برای انتشار این مقاله ندارند. همچنین برای مقاله از جایی گزینش نشده است.

در نظر بگیرند. در نهایت، داروهای متفورمین باید به عنوان یک عامل مهم در برنامه‌ی مدیریتی برای بیماران COVID-19 در نظر گرفته شود. با این حال، کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی و کنترل شده برای تأیید ارتباط بین مصرف متفورمین و پیامدهای COVID-19 ضروری هستند. مطالعات بیشتری برای تأیید اثرات مثبت مصرف متفورمین در کاهش مرگ و میر بیماران مبتلا به دیابت که به کووید-۱۹ دچار شدند مورد نیاز است.

این مطالعه دارای چندین محدودیت بود. اول، وجود عوامل مداخله‌گر مانند سن، سایر بیماری‌های همراه بیماران و سایر داروهای که توسط بیماران مصرف می‌شوند و می‌توانند بر رابطه‌ی بین متفورمین و مرگ و میر COVID-19 تأثیر بگذارند، همچنان باید در نظر گرفته شود. ثانیاً، هیچ مطالعه‌ای اطلاعاتی در مورد دوز و مدت درمان با متفورمین در نمونه‌های مورد مطالعه‌ی خود بیان نمی‌کند، با این حال، ما معتقدیم که متفورمین بدون توجه به دوز و مدت درمان، همچنان تأثیر مثبت و از ماهیت فارماکودینامیک خود دارد. تداخلات دارویی یکی از موارد مهمی است که در رابطه با مصرف دارو، جهت اثربخشی آن باید مورد توجه قرار گیرد. داروهای سایتمیدین، آمپلوراید، بلسوک‌کننده‌های کانال کلسیم، دیگوکسین، مورفین، پروکائین‌آمید، کینین، رانیتیدین، تریامترن، تری‌متوپریم و وانکومایسین که توسط انتقال توپولار کلویی دفع می‌شوند، از جمله داروهای آن که غلظت پلاسمایی متفورمین را افزایش داده و با کلیرانس کلویی آن تداخل می‌کنند (۲۲). خطر اسیدوز لاکتیک (به شرایطی گفته می‌شود که در آن بدن بیش از حد اسید لاکتیک تولید می‌کند و نمی‌تواند به اندازه‌ی کافی آن را متابولیزه کند) می‌تواند با مصرف متفورمین مرتبط باشد، که منع مصرف یا اقدامات احتیاطی برای استفاده از دارو را ایجاد می‌کند. اسیدوز لاکتیک مرتبط با متفورمین، یک بیماری نادر با

References

- Cheng X, Liu YM, Li H, Zhang X, Lei F, Qin JJ, et al. Metformin is associated with higher incidence of acidosis, but not mortality, in individuals with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab* 2020; 32(4): 537-47. e3.
- Hariyanto TI, Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Obes Med* 2020; 19: 100290.
- Crouse AB, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F, Shalev A. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 11: 600439.
- Scheen AJ. Metformin and COVID-19: from cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab* 2020; 46(6): 423-6.
- Peric S, Stulnig TM. Diabetes and COVID-19. *Wien Klin Wochenschr* 2020; 132(13): 356-61.
- Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev* 2020; 41(3): bnaa011.
- Chen Y, Chen J, Gong X, Rong X, Ye D, Jin Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of type 2 diabetes patients infected with COVID-19: a retrospective study. *Engineering (Beijing)* 2020; 6(10): 1170-7.
- Alkundi A, Mahmoud I, Musa A, Naveed S, Alshawwaf M. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 hospitalized patients with diabetes in the United Kingdom: a retrospective single centre study. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 165: 108263.
- American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of

- Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S90-S102.
10. Zhou F, Liu Y-M, Xie J, Li H, Lei F, Yang H, et al. Comparative impacts of ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors versus angiotensin II receptor blockers on the risk of COVID-19 mortality. *Hypertension* 2020; 76(2): e15-e17.
 11. Esam Z. A proposed mechanism for the possible therapeutic potential of Metformin in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 167: 108282.
 12. EL-Arabey AA, Abdalla M. Metformin and COVID-19: A novel deal of an old drug. *J Med Virol* 2020; 92(11): 2293.
 13. Samuel SM, Varghese E, Büsselberg D. Therapeutic potential of metformin in COVID-19: reasoning for its protective role. *Trends Microbiol* 2021; 29(10): 894-907.
 14. Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, Marmor S, Hovertsen S, Gronski J, et al. Observational Study of Metformin and Risk of Mortality in Persons Hospitalized with COVID-19. *medRxiv* 2020.
 15. Luo P, Qiu L, Liu Y, Liu Xl, Zheng JI, Xue HY, et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103(1): 69-72.
 16. Mrozikiewicz-Rakowska B, Bałut D, Bąk PM, Kleibert M, Zieliński J. The Phenomenon of metformin in COVID-19 Pandemic among polish patients with type 2 diabetes mellitus. *Am Heart J* 2021; 242: 173.
 17. Ursini F, Ciaffi J, Landini MP, Meliconi R. COVID-19 and diabetes: Is metformin a friend or foe? *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 164: 108167.
 18. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care* 2020; 43(7): 1399-407.
 19. Bałut D, Kleibert M, Bąk PM, Zieliński J, Mrozikiewicz-Rakowska B. The influence of metformin on the rate of COVID-19 vaccination among diabetes type 2 patients in Poland. *Metabolism* 2022; 128: 155031.
 20. Dziubak A, Wójcicka G, Wojtak A, Bełtowski J. Metabolic effects of metformin in the failing heart. *Int J Mol Sci* 2018; 19(10): 2869.
 21. Li Y, Yang X, Yan P, Sun T, Zeng Z, Li S. Metformin in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 704666.
 22. Maideen NMP, Jumale A, Balasubramaniam R. Drug interactions of metformin involving drug transporter proteins. *Adv Pharm Bull* 2017; 7(4): 501-5.
 23. Calabrese AT, Coley KC, DaPos SV, Swanson D, Rao RH. Evaluation of prescribing practices: risk of lactic acidosis with metformin therapy. *Arch Intern Med* 2002; 162(4): 434-7.
 24. Scott KA, Martin JH, Inder WJ. Acidosis in the hospital setting: is metformin a common precipitant? *Intern Med J* 2010; 40(5): 342-6.

The Effects of Metformin Drug in Diabetic Patients Suffering from Concomitant Infection with Covid-19; A Review Study

Ayoub Shokoufamanesh¹, Hamid Nasri², Mohammadreza Khosravifarsani³

Review Article

Abstract

Background: Diabetes is one of the most common co-morbidities and is associated with worse results in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). The results showed that mortality was reduced among diabetics taking metformin compared with those not taking metformin. Therefore, the present study was conducted with the aim of providing reliable and up-to-date evidence about the effects of metformin drug in diabetic patients suffering from concomitant infection with COVID-19.

Methods: In this review, we searched PubMed, Embase, Cochrane and Google Scholar databases starting in December 2019 to find studies. We carried out a systematic search of English texts using the keywords "metformin" or "biguanides" and "coronavirus disease 2019" or "COVID-19". After reviewing the titles, summaries and complete texts, 28 studies were eventually included in the study.

Findings: The review found that most studies showed reduced mortality among metformin users compared to non-users among diabetics with COVID-19. In addition, the results indicate that metformin may inhibit viruses by increasing insulin susceptibility. However, some studies do not support the impact of metformin on mortality reduction.

Conclusion: Results from this study show that metformin use in diabetic patients with COVID-19 is associated with decreased mortality. Of course, randomized controlled trials are necessary to confirm this outcome.

Keywords: Blood sugar; COVID-19; Diabetes mellitus; Metformin; Respiratory infection

Citation: Shokoufamanesh A, Nasri H, Khosravifarsani M. **The Effects of Metformin Drug in Diabetic Patients Suffering from Concomitant Infection with Covid-19; A Review Study.** J Isfahan Med Sch 2023; 40(702): 1096-102.

1- MSc Epidemiology, Department of Public Health, Torbatjam Faculty of Medical Sciences, Torbat Jam, Iran

2- Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Cancer Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

Corresponding Author: Mohammadreza Khosravifarsani, Assistant Professor, Cancer Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran; Email: khosravi.mr@skums.ac.ir