

Investigation of the Association of Metformin Consumption with Disease Severity, Inflammatory Markers, and the Outcome of COVID-19 in Diabetic Patients Hospitalized Due to COVID-19 in Imam Khomeini Hospital, Sari, 2019

Adele Bahar¹

Seyyed Hossein Mehravaran²

Zahra Kashi¹

Siavash Abedi³

Reza Ali Mohammadpour Tahamtan⁴

Fateme Safari⁵

¹ Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ General Practitioner, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received April 29, 2023; Accepted November 18, 2023)

Abstract

Background and purpose: The present study investigated the association of Metformin use with disease severity, inflammatory markers, and the outcome of COVID-19 in hospitalized diabetic COVID-19 patients at Imam Khomeini Hospital, Sari, in 2021.

Materials and methods: The current descriptive study was performed after obtaining the code of ethics and permission from the hospital director for the medical records evaluation. The relevant data of diabetic COVID-19 patients admitted at Imam Khomeini Medical Education Center were determined and analyzed using SPSS software.

Results: In this study, 324 patients were included in the study; So that 168 people (51.85%) were men and 156 people (48.15%) were women. The difference in the number of people with and without metformin use in the need to be admitted to the special care unit was statistically significant ($P < 0.0001$). The difference in the number of people with and without metformin use in the final outcome of the disease was statistically significant ($P < 0.0001$). the difference in the number of people needing invasive ventilation according to metformin consumption was not statistically significant. ($P = 0.056$).

Conclusion: In conclusion, our findings revealed that Metformin could have positive effects on the rate of ICU admission, need for mechanical ventilatory support, N/L ratio, and mortality in diabetic patients hospitalized for COVID-19 infection.

Keywords: COVID-19, death, diabetes mellitus, metformin

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (Supple 2): 96-105 (Persian).

Corresponding Author: Fateme Safari- Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
(E-mail: fatemesafariusa@gmail.com)

بررسی همراهی مصرف متفورمین با شدت بیماری، مارکرهای التهابی و پیامد کووید-۱۹ در بیماران دیابتی بستری شده به علت کووید در بیمارستان امام خمینی (ره) ساری سال ۱۳۹۹

عادل بهار^۱سید حسین مهرآوران^۲زهرا کاشی^۱سیاوش عابدی^۳رضا علی محمدپور تهمتن^۴فاطمه صفری^۵

چکیده

سابقه و هدف: این مطالعه با هدف بررسی همراهی مصرف متفورمین با شدت بیماری، مارکرهای التهابی و پیامد کووید-۱۹ در بیماران دیابتی بستری شده به علت کووید در بیمارستان امام خمینی (ره) ساری طی سال ۱۳۹۹ انجام شد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر یک مطالعه توصیفی است که پس از گرفتن کد اخلاق و مجوز موافقت ریاست بیمارستان مبنی بر مراجعه به واحد بایگانی و گرفتن پرونده بیماران دیابتی مبتلا به تشخیص کووید-۱۹ بستری شده در مرکز آموزشی درمانی امام خمینی انجام شده است. اطلاعات این پژوهش با استفاده از نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شده است.

یافته‌ها: در این مطالعه، ۳۲۴ بیمار وارد مطالعه شدند؛ به طوری که ۱۶۸ نفر (۵۱/۸۵ درصد) مرد و ۱۵۶ نفر (۴۸/۱۵ درصد) زن بودند. اختلاف تعداد افراد با و بدون مصرف متفورمین در نیاز به پذیرش واحد مراقبت‌های ویژه از نظر آماری، معنی دار بود ($P < 0/0001$). اختلاف تعداد افراد با و بدون مصرف متفورمین در پیامد نهایی بیماری از نظر آماری، معنی دار بود ($P < 0/0001$). اختلاف تعداد افراد نیازمند به تهویه تنفسی با توجه به مصرف متفورمین از نظر آماری، معنی دار نبود. ($P = 0/056$)

استنتاج: این مطالعه نشان می‌دهد که متفورمین می‌تواند به کاهش مرگ و میر ناشی از COVID-19 کمک کند؛ اما در شدت فاکتورهای التهابی و سیر بیماری تأثیری ندارد.

واژه‌های کلیدی: دیابت شیرین، کووید-۱۹، متفورمین، مرگ و میر

مقدمه

بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (Coronavirus disease 2019) یا کووید-۱۹ (COVID-19) (۱) که به شکل عمومی به آن کرونا نیز می‌گویند، یک بیماری عفونی است که بر اثر کروناویروس سندرم حاد تنفسی ۲

E-mail: fatemesafariusa@gmail.com

مؤلف مسئول: فاطمه صفری - ساری: ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی

۱. استاد، گروه داخلی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. استاد، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. پزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۲/۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۲/۱۸ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۸/۱۷

(SARS-CoV-2) ایجاد می‌شود (۲). این بیماری دلیل پاندمی ۲۰۱۹-۲۰ کروناویروس است (۳). علائم معمول آن تب، سرفه، تنگی نفس و کاهش بویایی است. اما درد عضلانی، تولید خلط، گلودرد، کاهش چشایی و سرخی چشم از نشانه‌های کم‌تر دیده شده آن است (۴). با اینکه در بیش‌تر موارد، این بیماری به صورت خفیف و با علائم کم آشکار می‌شود، در برخی موارد، به پنومونی و نارسایی مولتی ارگان منجر می‌شود (۳). نرخ مرگ و میر بین ۱ درصد و ۵ درصد تخمین زده می‌شود؛ ولی بر حسب سن و دیگر شرایط سلامتی تغییر می‌کند (۵). این بیماری اساساً از طریق قطرات ریز تنفسی افراد مبتلا، وقتی سرفه یا عطسه می‌کنند، به سایر افراد سرایت می‌کند. زمان بین در معرض بیماری قرار گرفتن و بروز نشانه‌ها، بین ۲ تا ۱۴ روز است. از طریق شستن دست‌ها و دیگر تدابیر بهداشتی، می‌توان از پخش آن جلوگیری کرد (۶). شیوع جهانی این ویروس، سرعت بالای گسترش و انتقال بیماری و میزان مرگ و میر قابل ملاحظه ناشی از این ویروس، موجب شد که کوید ۱۹ یک پاندمی و اورژانس جهانی از سوی سازمان بهداشت جهانی معرفی گردد (۷، ۸).

پنومونی ناشی از این ویروس تمایل بالا به دستگاه تنفسی فوقانی، توان تکثیر با سرعت چشمگیر در سلول‌های ریوی، قدرت انتقال و بیماری‌زایی فراوانی دارد، این بیماری دوره کومون معادل ۱ تا ۱۴ روز (به طور میانگین ۵ روز) دارد. تظاهرات بالینی این بیماری مشابه آنفلوآنزای فصلی، عمدتاً با درگیری سیستم تنفسی بروز می‌یابد، اگرچه درگیری در سایر سیستم‌های بدن از جمله گوارش، مغز و اعصاب و سیستم عروقی نیز مشاهده شده است. این بیماری می‌تواند با توجه به شرایط، طیفی از علائم بالینی از پنومونی خفیف تا زجر تنفسی و حتی درگیری مولتی ارگان را شامل شود. از جمله بارزترین علائم این بیماری می‌توان به تب، تنگی نفس، لرز، میالژی، سرفه خشک، احتقان بینی، از بین رفتن حس بویایی، درد قفسه سینه، گیجی، خستگی،

هموپتزی، سردرد، تهوع، استفراغ، درد شکم و اسهال اشاره کرد (۹-۱۵). دیابت ملیتوس یا دیابت شیرین یک بیماری متابولیک مزمن است که با هایپرگلیسمی مزمن همراه با نقص در متابولیسم کربوهیدرات، لیپید، پروتئین و فقدان ترشح انسولین یا کاهش حساسیت به اثرات متابولیک آن در صورت وجود در بدن و گردش خون بروز می‌یابد (۱۶، ۱۷). امروزه، این عارضه یکی از بزرگ‌ترین مسائل در زمینه بهداشت عمومی در جهان در نظر گرفته می‌شود (۱۸). این بیماری به طور معمول، شامل سه بیماری دیابت ملیتوس نوع ۱، نوع ۲ و دیابت بارداری است. در حال حاضر، حدود ۹۰ درصد از بیماران تحت تأثیر نوع ۲ این بیماری قرار دارند، این در حالی است که حدود نیمی از این بیماران حتی به حد هدف HbA1C که کم‌تر از ۷-۶/۵ درصد است، دست نیافته‌اند (۱۹، ۲۰). در دوران پاندمی کرونا، دیابت یکی از شایع‌ترین بیماری‌های زمینه‌ای است که در مبتلایان به کووید ۱۹ یافت می‌شود. مطالعات نشان داده که این بیماری موجب بالاتر رفتن موربیدیتی و مورتالیتی در مبتلایان به کووید ۱۹ شده است و شدت بیماری در مبتلایان به دیابت به طرز چشمگیری، بالاتر از افراد غیردیابتی است (۲۱، ۲۲). متفورمین از دسته بیگوانیدها از داروهای کاهنده قند خون است که از طریق کاهش تولید گلوکز با واسطه کم کردن فرایندهای گلوکونئوژنز و کلوکوژنولیز و ایجاد حساسیت به انسولین در کبد، موجب کاهش قند خون می‌شود که در درمان دیابت نوع دو بسیار مفید است (۲۳، ۲۴). این دارو علاوه بر موارد فوق، به واسطه خواصی از جمله کم بودن عوارض، کاهش وزن در فرد مصرف‌کننده، قیمت کم، اثرات محافظت‌کننده در برابر حوادث قلبی عروقی و برخی از سرطان‌ها، با وجود گسترش و کشف داروهای جدید، هم‌چنان به عنوان یک گزینه تحسین‌برانگیز برای درمان بیماران دیابتی مطرح است (۲۵، ۲۶).

در بسیاری از مطالعات، وجود ارتباط بین شدت بیماری تنفسی و مصرف متفورمین در بیماران کووید ۱۹

دیابتیک آشکار شده است و نتایج گاه متضادی را نشان داده است. برخی از مطالعات از اثرات مثبت و منفی دارو و برخی از بی اثر بودن آن گفته‌اند (۲۷). در هیچ مطالعه‌ای به طور مدون، به مقایسه دو گروه بیماران دیابتی مصرف کننده متفورمین و غیر مصرف کننده مبتلا به کووید در حیطه‌های بالینی و مارکرهای التهابی نپرداخته بودند و تنها شدت پنومونی و مورتالیتی ارزیابی شده بود. هدف این مطالعه بررسی اثر متفورمین در شدت بیماری، مارکرهای التهابی، سیر بستری و پیامد بیماران دیابتی بستری با کووید ۱۹ است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی تحلیلی که با دریافت کد اخلاق IR.MAZUMS.IMAMHOSPITAL.REC. 1401.066 از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شد، پرونده بیماران با دیابت نوع دو بالای ۱۸ سال مبتلا به کووید ۱۹ ارزیابی گردید. پرونده بیمارانی که سابقه ابتلا به بیماری ریوی (مثل آسم، بیماری انسدادی مزمن ریوی و... براساس شرح حال)، نارسایی کلیوی (میزان کراتینین مساوی یا بالاتر از دو)، نارسایی کبدی (براساس شرح حال)، سرطان، بیماری‌های روماتولوژیک و هماتولوژیک داشتند و بیماران تحت درمان با متفورمین کم‌تر از سه ماه پیش از بستری، بیماران تحت درمان با کورتیکواستروئید از پیش به دلیل بیماری‌های زمینه‌ای، بیماری‌های همراه مؤثر بر شدت کووید و بیماران تحت درمان با سایر داروهای ایمنوساپرسیو از مطالعه خارج شد. تشخیص دیابت بر اساس سابقه قبلی مصرف داروهای خوراکی یا تزریقی دیابت یا بر اساس دسترسی به آزمایش‌های پیشین بیمار و با تأیید فوق تخصص غدد بود. بیماران دیابتی به دو گروه بیمارانی که متفورمین مصرف می‌کردند و بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، تقسیم شدند. بیمارانی که متفورمین را به عنوان یکی از داروهای کنترل قند با حداقل دوز ۵۰۰

میلی گرم روزانه، طی سه ماه پیش از بستری دریافت می‌کردند، انتخاب شدند. تشخیص بیماران بر اساس تظاهرات رادیولوژی تیپیک در سی تی اسکن ریه یا تست PCR مثبت بود. ارزیابی سی تی اسکن توسط فوق تخصص ریه انجام شد و تست PCR جهت همسان‌سازی در یک مرکز انجام شد. پیامدهای شدت بیماری و مرگ و مدت بستری ثبت شد و در بیماران دیابتی مبتلا به کرونا با و بدون مصرف متفورمین مورد مقایسه قرار گرفت.

ابزار گردآوری اطلاعات پرسش‌نامه‌ای است که از بخش‌هایی شامل اطلاعات دموگرافیک (سن و جنس)، سطح تحصیلات (دیپلم، کارشناس، کارشناسی ارشد، دکتری)، تعداد روزهای بستری در بیمارستان، میزان مرگ و میر، بستری در بخش مراقبت ویژه، سابقه بیماری قلبی، یافته‌های آزمایشگاهی (ALT, CBC, BUN, Cr, AST, BS, ESR, LDH, CRP, platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) (نخستین آزمایش زمان بستری) تشکیل می‌شد و اطلاعات از پرونده بیماران استخراج و ثبت شد. با توجه به اینکه افزایش سن، بیماری قلبی زمینه‌ای و افزایش وزن از جمله متغیرهای مداخله‌گر در میزان عوارض و مورتالیتیه کووید هستند، متغیرهای بیان شده ثبت شدند. پس از کسب کد اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران، فرم پرسش‌نامه با مراجعه به بخش تریخیص مرکز آموزشی درمانی امام خمینی و مشاهده پرونده بیماران کووید ۱۹ با معیار ورود ذکر شده، تکمیل گردید.

بیماران بر حسب شدت به ۳ دسته تقسیم شدند:

Mild disease: به طور معمول هیچ نشانه‌ای از

بیماری تنفسی از قبیل تب، سرفه، دیسپنه، عفونت ویروسی تنفسی، هایپوکسی و شواهد نوع متوسط یا شدید این نوع پنومونی را از خود نشان نمی‌دهند.

Moderate disease: علائم بالینی پنومونی از قبیل تب، سرفه، دیسپنه، تنفس سریع را از خود بروز می‌دهند؛ ولی هیچ نشانه‌ای از نوع شدید بیماری از قبیل $RR > 30$ بر دقیقه، دیسترس تنفسی حاد و $Spo2$ کم‌تر از ۹۰ درصد در هوای اتاق از خود نشان نمی‌دهند.

Severe disease: علائم پنومونی را بروز می‌دهند و همچنین، علائمی شامل $RR > 30$ بر دقیقه، دیسترس تنفسی حاد و $Spo2$ کم‌تر از ۹۰ درصد در هوای اتاق از خود نشان می‌دهند (۲۸).

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 23 انجام شد. پس از جمع‌آوری اطلاعات، برای ارزیابی نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی، از آزمون Kolmogorov-Smirnov استفاده گردید. اگر دیتای به دست آمده از توزیع نرمال برخوردار بود، از آزمون‌های T برای مقایسه متغیرهای کمی در دو گروه استفاده شد. ولی اگر داده‌ها از توزیع نرمال برخوردار نبودند، از آزمون ناپارامتری Mann-Whitney U و آزمون Chi-squared برای متغیرهای کیفی در دو گروه استفاده گردید. P کم‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد ۳۲۴ بیمار وارد مطالعه شدند که ۱۶۸ نفر از آن‌ها (۵۱/۸۵ درصد) مرد و ۱۵۶ نفر (۴۸/۱۵ درصد) زن بودند. میانگین سنی بیماران $64/98 \pm 7/55$ سال بود. کم‌ترین و بیش‌ترین سن بیماران به ترتیب، ۳۸ و ۸۶ سال بود. ۲۱۱ بیمار (۶۵/۱۲ درصد) با بیماری زمینه‌ای و ۱۱۳ نفر (۳۴/۸۸ درصد) بدون بیماری زمینه‌ای بودند. میزان ابتلا به هایپرتنشن با حدود ۴۸ درصد بیش‌ترین سهم بیماری‌های زمینه‌ای را دارا بود. همچنین، دیس‌لیپیدمی و بیماری ایسکمیک قلبی به ترتیب، با حدود ۲۲ درصد و ۱۹ درصد، شیوع بیش‌تری نسبت به بقیه بیماری‌ها (هایپرتیروئیدی و بیماری کبدی) پس از هایپرتنشن داشتند (جدول شماره ۱). تعداد ۱۰۹ نفر (۶۷/۳ درصد) از بیماران مصرف‌کننده متفورمین

بیماری شدید داشتند. در حالی که ۱۱۷ نفر (۷۲/۲ درصد) از بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، دچار کووید شدید شدند. به طور کلی، ۶۹/۸ درصد از افراد مطالعه دچار حالت شدید کووید شدند.

جدول شماره ۱: رابطه پیامد نهایی و مصرف متفورمین در بیماران مورد مطالعه

متغیر	مصرف متفورمین		سطح معنی‌داری
	بله تعداد (درصد)	خیر تعداد (درصد)	
بهبودی نسبی/کامل	۹۶/۹۱۵۷	۸۵/۸۱۳۹	>۰/۰۰۰۱
فوت	۳/۱۵	۱۴/۲۲۳	
پیامد نهایی کل	۱۰۰/۱۶۲	۱۰۰/۱۶۲	

بیماران مصرف‌کننده متفورمین با میانگین $9/21 \pm 4/29$ روز بستری شدند. در حالی که بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، با میانگین $6/62 \pm 1/64$ روز در بیمارستان بستری بودند. به طور کلی، میانگین تعداد روزهای بستری افراد مورد مطالعه $7/91 \pm 3/49$ روز بوده است ($P = 0/447$). تعداد ۴۳ نفر (۲۶/۵۵ درصد) از بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، پذیرش واحد مراقبت‌های ویژه (ICU) شدند. در حالی که از بیماران مصرف‌کننده متفورمین، تنها ۱۳ نفر (۸/۲ درصد) بستری واحد مراقبت‌های ویژه شدند ($P < 0/05$). تعداد ۶ نفر (۳/۷ درصد) از بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، نیازمند به تهویه تهاجمی شدند. در حالی که از بیماران مصرف‌کننده متفورمین، تنها یک نفر (۰/۶ درصد) تحت تهویه تهاجمی قرار گرفت ($P < 0/05$). تعداد ۲۳ نفر (۱۴/۲ درصد) از بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، دچار مرگ شدند. در حالی که از بیماران مصرف‌کننده متفورمین، تنها ۵ نفر (۳/۱ درصد) فوت کردند. میانگین میزان CRP بیماران مصرف‌کننده متفورمین $24/89 \pm 13/32$ بود. در حالی که آزمایش‌های میانگین CRP بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، $30/66 \pm 18/46$ بود. به طور کلی، میانگین میزان CRP افراد مورد مطالعه $27/77 \pm 16/33$ بوده است ($P = 0/15$). در آزمایش‌های بیماران مصرف‌کننده متفورمین، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با میانگین $3/56 \pm 1/1$ دیده

شد. در حالی که بیمارانی که متفورمین مصرف نمی کردند، با میانگین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت $4/15 \pm 1/11$ در نتایج آزمایش روبه رو بودند. به طور کلی، میانگین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت افراد مورد مطالعه $3/85 \pm 1/15$ بوده است ($P < 0/05$).

بحث

بدیهی است که دیابت خطر ابتلا به عفونت SARS-CoV-2 را افزایش می دهد و می تواند پیامد این بیماری جدید کروناویروس را بدتر کند (۲۹). این حقایق ممکن است به شناسایی به موقع اهداف درمانی میزبان برای کووید ۱۹ کمک کند. بنابراین، منطقی است که انتظار داشته باشیم که متفورمین، به عنوان رایج ترین دارویی که برای درمان دیابت تجویز می شود، یک میزبان کاندید باشد. این مطالعه با هدف بررسی همراهی مصرف متفورمین با شدت بیماری، مارکرهای التهابی و پیامد کووید ۱۹ در بیماران دیابتی بستری شده به علت کووید در بیمارستان امام خمینی (ره) ساری در سال ۱۳۹۹ انجام شد. در مطالعه حاضر، میزان ابتلا به هایپر تنشن با حدود ۴۸ درصد، بیش ترین سهم بیماری های زمینه ای را دارا بود. همچنین، دیس لیپیدی و بیماری ایسکمیک قلبی به ترتیب، با حدود ۲۲ درصد و ۱۹ درصد، شیوع بیش تری نسبت به بقیه بیماری ها پس از هایپر تنشن داشتند.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد $67/3$ درصد از بیماران مصرف کننده متفورمین با شدت بیماری شدید روبه رو شدند. در حالی که $72/2$ درصد از بیمارانی که متفورمین مصرف نمی کردند، دچار کووید شدید شدند. به طور کلی، $69/8$ درصد از افراد مطالعه دچار حالت شدید کووید شدند که این اختلافات از نظر آماری، معنادار نبود. بدین معنی که مصرف متفورمین در شدت ابتلا به کووید بی تأثیر بود. مطالعات دیگر این فاکتور را بررسی نکردند. از این رو، امکان مقایسه این یافته با دیگر مطالعات وجود ندارد. طبق نتایج مطالعه حاضر،

$26/55$ درصد از بیمارانی که متفورمین مصرف نمی کردند، در واحد مراقبت های ویژه (ICU) پذیرش شدند. در حالی که $8/2$ درصد از بیماران مصرف کننده متفورمین در واحد مراقبت های ویژه بستری شدند. این تفاوت از نظر آماری، معنادار بود. بدین معنا که مصرف متفورمین در پیشگیری از بستری در بخش مراقبت های ویژه تأثیر دارد؛ در نتیجه، مصرف متفورمین در بیماران کووید ۱۹ مبتلا به دیابت، به کاهش احتمال بستری در ICU منجر می گردد. این یافته با مطالعات Hariyanto (۳۰) و Bramante (۳۱) هم خوانی داشت. طبق نتایج پژوهش حاضر، $3/7$ درصد از بیمارانی که متفورمین مصرف نمی کردند، نیازمند به تهویه تهاجمی شدند. در حالی که از بیماران مصرف کننده متفورمین، تنها ۱ نفر ($0/6$ درصد) تحت تهویه تهاجمی قرار گرفت. این یافته از نظر آماری، معنادار نبود. این یافته نشان می دهد که مصرف متفورمین تأثیری در نیازمندی بیماران به تهویه تهاجمی ندارد. هرچند نتایج مطالعه حاضر این گونه بود، نیاز است مطالعات آینده حجم نمونه بیش تر را جهت دستیابی به نتایج دقیق تر مورد بررسی قرار دهند.

یافته های پژوهش حاضر نشان داد که $14/2$ درصد از بیمارانی که متفورمین مصرف نمی کردند، دچار مرگ شدند. در حالی که از بیماران مصرف کننده متفورمین، تنها $3/1$ درصد فوت کردند. این یافته از نظر آماری معنی دار بود. این یافته مشابه مطالعه Pan Luo و همکاران (۳۲) است که در آن، نتایج نشان داد که مرگ و میر داخل بیمارستانی مصرف کنندگان متفورمین کم تر از افراد غیر مصرف کننده در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ مبتلا به دیابت بود. با این حال، هیچ تفاوتی در بستری شدن در بیمارستان بین دو گروه وجود نداشت. این احتمالاً به این دلیل است که هدف اصلی درمان های هدایت شده توسط میزبان تعدیل مکانیسم های ایمنی است که التهاب اضافی را کاهش می دهد تا از انتقال اولین علائم به سندرم زجر تنفسی حاد (یک وضعیت

خطرناک ریه) در بیماران کووید ۱۹ جلوگیری کند. با این حال، اثرات درمان‌های هدایت شده توسط میزبان بر SARS-CoV-2 احتمالاً بسیار محدود است؛ بنابراین، انتظار می‌رود زمانی که ترخیص بر اساس آزمایش‌های اسید نوکلئیک و ویروسی منفی باشد، درمان با متفورمین تأثیر کمی بر پاک‌سازی ویروس یا مدت بستری در بیمارستان داشته باشد. این یافته نیز در مطالعه حاضر تأیید شد؛ زیرا نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بیماران مصرف‌کننده متفورمین به طور معنی‌داری، بیش‌تر از بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، در بیمارستان بستری بودند. با این حال در مطالعه Jiang و همکاران (۲۹)، استفاده از متفورمین با مرگ و میر کم‌تر در بیماران کووید ۱۹ مبتلا به دیابت نوع ۲ مرتبط بود. این با نتایج چنگ و همکاران (۳۳) مطابقت داشت. یک مطالعه مرتبط در کره جنوبی نیز این یافته‌ها را تأیید کرد (۳۴) که به خلاف نتایج مطالعه حاضر بود. با این حال، مشابه مطالعه حاضر، یک متاآنالیز نشان داد که استفاده از متفورمین ارتباط مطلوبی با مرگ و میر در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ و دیابت دارد (۳۰). اختلاف نتایج را می‌توان تا حدی با این واقعیت توضیح داد که برخی از مطالعات بیمارانی را که موارد منع مصرف متفورمین داشتند (۳۵)، حذف نکردند که ممکن است باعث برخی سوگیری‌ها در اثر متفورمین شود.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میانگین میزان CRP بیماران مصرف‌کننده متفورمین $13/32 \pm 24/89$ بود. در حالی که آزمایش‌های میانگین CRP بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، $18/46 \pm 30/66$ بود. این اختلاف از نظر آماری، معنادار نبود. به نظر می‌رسد که اختلاف موجود در میانگین گروه‌ها، ناشی از نمونه‌گیری بوده و مصرف متفورمین بر CRP تأثیری ندارد. در آزمایش‌های بیماران مصرف‌کننده متفورمین در مطالعه حاضر، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با میانگین $3/56 \pm 1/1$ دیده شد. در حالی که بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، با میانگین نسبت نوتروفیل

به لنفوسیت $4/15 \pm 1/11$ در نتایج آزمایش روبه‌رو بودند. این اختلاف از نظر آماری، معنادار بود. این فاکتور نیز در دیگر مطالعات بررسی نشده بود و نوآوری طرح حاضر به حساب می‌آید.

به طور کلی، می‌توان گفت که انباشته شدن شواهد مربوط به مکانیسم‌های اساسی متفورمین به عنوان یک عامل بالقوه در درمان هدایت شده توسط میزبان وجود دارد. در دیگر مطالعات نشان داده شده است که متفورمین با تقویت تشکیل ماکروفاژهای M2 و سلول‌های T حافظه T-تنظیمی و CD8، پاسخ ایمنی را بهبود می‌بخشد و التهاب را کاهش می‌دهد. مشخص شده است که برای ترکیب میکروبیوتا مفید است و در نتیجه، التهاب را کاهش می‌دهد. همچنین، استفاده از متفورمین می‌تواند باعث اتوفآژی شود که در کشتن پاتوژن‌ها، کنترل التهاب و فعال کردن پاسخ ایمنی ذاتی و سازگار در میزبان نقش دارد (۳۶). متفورمین می‌تواند فعالیت پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات را تحریک کند، سپس محافظت در برابر استرس اکسیداتیو را افزایش دهد و فعالیت کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز را تغییر دهد (۳۷). این نقش‌ها نشان می‌دهد که متفورمین ممکن است برای کنترل کووید ۱۹ مفید باشد. اثر کاهش دهنده گلوکز متفورمین با افزایش فعالیت انسولین موجود و کاهش تولید گلوکز کبدی حاصل می‌شود. به همین دلیل، به خوبی تحمل می‌شود و معمولاً در بیماران دیابتی یا غیردیابتی باعث افت قند خون نمی‌شود. علاوه بر این، متفورمین در بیمارانی که عملکرد کبد یا کلیه آن‌ها تغییر یافته است، خطر اسیدوز لاکتیک پائینی دارد؛ بنابراین، درمان با متفورمین به طور ایده‌آل، برای استفاده مجدد به عنوان درمان‌های هدایت شده توسط میزبان، برای بیماران مبتلا به کووید ۱۹، چه دیابت داشته باشند چه نه، مناسب است. در نتیجه، این مطالعه نشان می‌دهد که متفورمین می‌تواند به کاهش مرگ و میر ناشی از کووید ۱۹ کمک کند؛ اما در شدت، فاکتورهای التهابی و سیر بیماری تأثیری ندارد.

سپاسگزاری

این تحقیق با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران صورت گرفته است و حاصل پایان نامه دوره دکتری عمومی است.

از محدودیت های این مطالعه می توان به حجم نمونه کم و همچنین، ناقص بودن اطلاعات پرونده ها اشاره کرد که امیدواریم در مطالعات بعدی، این نواقص برطرف شوند.

References

1. Khazeei Tabari MA, Khoshhal H, Tafazoli A, Khandan M, Bagheri A. Applying computer simulations in battling with COVID-19, using pre-analyzed molecular and chemical data to face the pandemic. *Inform Med Unlocked* 2020; 21: 100458.
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv* 2020.
3. Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020; 91: 264-266.
4. Lovato A, de Filippis C, Marioni G. Upper airway symptoms in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Am J Otolaryngol* 2020; 41(3): 102474.
5. Caramelo F, Ferreira N, Oliveiros B. Estimation of risk factors for COVID-19 mortality-preliminary results. *MedRxiv* 2020: 2020-02.
6. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta* 2020; 508: 254-266.
7. Mahase E. China coronavirus: WHO declares international emergency as death toll exceeds 200. *BMJ* 2020; 368:m408
8. Ndwandwe D, Wiysonge CS. COVID-19 vaccines. *Curr Opin Immunol* 2021; 71: 111-116.
9. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35(5): 744-748.
10. Ng SC, Tilg H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. *Gut* 2020; 69(6): 973-974.
11. Khoury M, Cuenca J, Cruz FF, Figueroa FE, Rocco PRM, Weiss DJ. Current status of cell-based therapies for respiratory virus infections: applicability to COVID-19. *Eur Respir J* 2020; 55(6): 2000858.
12. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8(5): 475-481.
13. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med* 2020; 8(1): e35.
14. Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19—a systematic review of current evidence. *Ecancermedicalscience* 2020; 14: 1022.
15. Hasan A, Mehmood N, Fergie J. Coronavirus

- Disease (COVID-19) and Pediatric Patients: A Review of Epidemiology, Symptomatology, Laboratory and Imaging Results to Guide the Development of a Management Algorithm. *Cureus* 2020; 12(3): e7485.
16. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 2004; 88(4): 787-835
 17. Nery C, Moraes SRA, Novaes KA, Bezerra MA, Silveira PVC, Lemos A. Effectiveness of resistance exercise compared to aerobic exercise without insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Braz J Phys Ther* 2017; 21(6): 400-415.
 18. Vaidya V, Gangan N, Sheehan J. Impact of cardiovascular complications among patients with Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2015; 15(3): 487-497.
 19. Chrvala CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the effect on glycemic control. *Patient Educ Coun*. 2016; 99(6): 926-943.
 20. Alebiosu CO, Odusan O, Jaiyesimi A. Morbidity in relation to stage of diabetic nephropathy in type-2 diabetic patients. *J Natl Med Assoc* 2003; 95(11): 1042-1047.
 21. Shang L, Shao M, Guo Q, Shi J, Zhao Y, Xiaokereti J, et al. Diabetes Mellitus is Associated with Severe Infection and Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Med Res* 2020; 51(7): 700-709.
 22. Palaiodimos L, Chamorro-Pareja N, Karamanis D, Li W, Zavras PD, Chang KM, et al. Diabetes is associated with increased risk for in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis comprising 18,506 patients. *Hormones* 2020; 1-10.
 23. Metformin. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda(MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2012.
 24. Corcoran C, Jacobs TF. Metformin. StatPearls. Treasure Island (FL): Publishing StatPearls Publishing LLC 2020.
 25. Sansome DJ, Xie C, Veedfald S, Horowitz M, Rayner CK, Wu T. Mechanism of glucose-lowering by metformin in type 2 diabetes: Role of bile acids. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2020; 22(2): 141-148.
 26. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49(12): 2063-2069.
 27. Do JY, Kim SW, Park JW, Cho KH, Kang SH. Is there an association between metformin use and clinical outcomes in diabetes patients with COVID-19? *Diabetes Metab* 2020.
 28. Organization WH. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. WHO 2020.
 29. Jiang N, Chen Z, Liu L, Yin X, Yang H, Tan X, et al. Association of metformin with mortality or ARDS in patients with COVID-19 and type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 173: 108619.
 30. Hariyanto TI, Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Obes Med* 2020; 19: 100290.
 31. Bramante C, Ingraham N, Murray T, Marmor S, Hoversten S, Gronski J, et al. Observational study of metformin and risk of mortality in patients hospitalized with Covid-19. *Medrxiv* 2020; 6(9): 20135095.

32. Luo P, Qiu L, Liu Y, Liu XL, Zheng JL, 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.
33. Cheng X, Liu Y-M, Li H, Zhang X, Lei F, Qin J-J, 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): 537-547.e3.
34. Oh TK, Song I-A. Prior metformin therapy and 30-day mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a nationwide cohort study. *Ann Palliat Med* 2020; 9(3): 903-911.
35. Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, Marmor S, Hovertsen S, Gronski J, et al. Metformin and risk of mortality in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective cohort analysis. *Lancet Healthy Longev* 2021; 2(1): e34-e41.
36. Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, Palacios HH, Mote PL, Scheibye-Knudsen M, et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nat Commun* 2013; 4(1): 2192.
37. Diniz Vilela D, Gomes Peixoto L, Teixeira RR, Belele Baptista N, Carvalho Caixeta D, Vieira de Souza A, et al. The role of metformin in controlling oxidative stress in muscle of diabetic rats. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 6978625.