ORIGINAL ARTICLE

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 Bahar[1]
Seyyed Hossein Mehravaran[2]
Zahra Kashi[1]
Siavash Abedi[3]
Reza Ali Mohammadpour Tahamtan[4]
Fateme Safari[5]

[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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-07]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و سوم شماره ویژه نامه ۲ آذر سال ۱۴۰۲ (۱۰۵-۹۶)

بررسی همراهی مصرف متفورمین با شدت بیماری، مارکرهای التهابی و پیامد کووید۱۹ در بیماران دیابتی بستری شده به علت کووید در بیمارستان امام خمینی (ره) ساری سال ۱۳۹۹

عادله بهار[۱]
سید حسین مهرآوران[۲]
زهرا کاشی[۱]
سیاوش عابدی[۳]
رضا علی محمدپور تهمتن[۴]
فاطمه صفری[۵]

چکیده

سابقه و هدف: این مطالعه با هدف بررسی همراهی مصرف متفورمین با شدت بیماری، مارکرهای التهابی وپیامد کووید۱۹ در بیماران دیابتی بستری شده به علت کووید در بیمارستان امام خمینی (ره) ساری طی سال۱۳۹۹ 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 کووید۱۹ بستری شده در مرکز آموزشی درمانی امام خمینی انجام شده است. اطلاعات این پژوهش با استفاده از نرم‌افزار 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، معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۰۱). اختلاف تعداد افراد با و بدون مصرف متفورمین در پیامد نهایی بیماری از نظر آماری، معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۰۱). اختلاف تعداد افراد نیازمند به تهویه تهاجمی با توجه به مصرف متفورمین از نظر آماری، معنی‌دار نبود. (P =۰/۰۵۶)

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.

واژه های کلیدی: دیابت شیرین، کووید۱۹، متفورمین، مرگ و میر

مقدمه

بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (Coronavirus disease 2019) یا کووید۱۹ (COVID-19)(۱) که به شکل عمومی به آن کرونا نیز می‌گویند، یک بیماری عفونی است که بر اثر کروناویروس سندرم حاد تنفسی ۲

مولف مسئول: فاطمه صفری- ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح‌آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی E-mail: fatemesafariusa@gmail.com

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-07]

(SARS-CoV-2) ایجاد می‌شود(۲). این بیماری دلیل پاندمی ۲۰–۲۰۱۹ 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 کوید۱۹ یک پاندمی و اورژانس جهانی از سوی سازمان بهداشت جهانی معرفی گردد(۸،۷).

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 آنفلوانزای 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(۱۵-۹). 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(۱۷،۱۶). 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(۲۰،۱۹). در دوران پاندمی کرونا، دیابت یکی از شایع‌ترین بیماری‌های زمینه‌ای است که در مبتلایان به کووید۱۹ یافت می‌شود. مطالعات نشان داده که این بیماری موجب بالاتر رفتن موربیدیتی و مورتالیتی در مبتلایان به کووید۱۹ شده است و شدت بیماری در مبتلایان به دیابت به طرز چشمگیری، بالاتر از افراد غیردیابتی است(۲۲،۲۱). متفورمین از دسته بیگوانیدها از داروهای کاهنده قند خون است که از طریق کاهش تولید گلوکز با واسطه کم کردن فرایندهای گلکونئوژنز و کلوکوژنولیز و ایجاد حساسیت به انسولین در کبد، موجب کاهش قند خون می‌شود که در درمان دیابت نوع دو بسیار مفید است(۲۴،۲۳). این دارو علاوه بر موارد فوق، به واسطه خواصی از جمله کم بودن عوارض، کاهش وزن در فرد مصرف‌کننده، قیمت کم، اثرات محافظت کننده 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(۲۶،۲۵).

در بسیاری از مطالعات، وجود ارتباط بین شدت بیماری تنفسی و مصرف متفورمین در بیماران کووید۱۹

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-07]

دیابتیک آشکار شده است و نتایج گاه متضادی را نشان داده است. برخی از مطالعات از اثرات مثبت و منفی دارو و برخی از بی‌اثر 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 کووید۱۹ 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 کووید۱۹ ارزیابی گردید. پرونده بیمارانی که سابقه ابتلا به بیماری ریوی (مثل آسم، بیماری انسدادی مزمن ریوی و... براساس شرح‌حال)، نارسایی کلیوی (میزان کراتینین مساوی یا بالاتر از دو)، نارسایی کبدی (براساس شرح‌حال)، سرطان، بیماری‌های روماتولوژیک و هماتولوژیک داشتند و بیماران تحت درمان با متفورمین کم‌تر از سه ماه پیش از بستری، بیماران تحت درمان با کورتیکواستروییدِ از پیش به دلیل بیماری‌های زمینه‌ای، بیماری‌های همراه مؤثر بر شدت کووید و بیماران تحت درمان با سایر داروهای ایمونوساپرسیو 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 فوق‌تخصص 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 میلی‌گرم روزانه، طی سه ماه پیش از بستری دریافت می‌کردند، انتخاب شدند. تشخیص بیماران بر اساس تظاهرات رادیولوژی تیپیک در سی‌تی اسکن ریه یا تست PCR مثبت بود. ارزیابی سی‌تی اسکن توسط فوق‌تخصص 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، پلاکت، لنفوسیت، (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 مورتالیته 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 ترخیص مرکز آموزشی درمانی امام خمینی و مشاهده پرونده بیماران کووید۱۹ با معیار ورود ذکرشده، 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-07]

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>۳۰ 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>۳۰ 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 ۷/۵۵ ± ۶۴/۹۸ 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 (هایپوتیروئیدی و بیماری کبدی) پس ازهایپرتنشن داشتند (جدول شماره ۱). تعداد ۱۰۹ نفر (۶۷/۳ درصد) از بیماران مصرف کننده 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
		خیر تعداد (درصد)	بله تعداد (درصد)	
پیامد نهایی	بهبودی نسبی/کامل	(۸۵/۸)۱۳۹	(۹۶/۹)۱۵۷	>۰/۰۰۰۱
	فوت	(۱۴/۲)۲۳	(۳/۱)۵	
	کل	(۱۰۰)۱۶۲	(۱۰۰)۱۶۲	

بیماران مصرف‌کننده متفورمین با میانگین ۹/۲۱±۴/۲۹ روز بستری شدند. در حالی که بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، با میانگین ۱/۶۴ ± ۶/۶۲ روز در بیمارستان بستری بودند. به طور کلی، میانگین تعداد روزهای بستری افراد مورد مطالعه ۳/۴۹ ± ۷/۹۱ روز بوده است (P = ۰/۴۴۷). تعداد ۴۳ نفر (۲۶/۵۵ درصد) از بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، پذیرش واحد مراقبت‌های ویژه (ICU) شدند. در حالی که از بیماران مصرف کننده متفورمین، تنها ۱۳ نفر (۸/۲ درصد) بستری واحد مراقبت‌های ویژه شدند (P< ۰/۰۵). تعداد ۶ نفر (۳/۷ درصد) از بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، نیازمند به تهویه تهاجمی شدند. در حالی که از بیماران مصرف کننده متفورمین، تنها یک نفر (۰/۶ درصد) تحت تهویه تهاجمی قرار گرفت (P< ۰/۰۵). تعداد ۲۳ نفر (۱۴/۲ درصد) از بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، دچار مرگ شدند. در حالی که از بیماران مصرف کننده متفورمین، تنها ۵ نفر (۳/۱ درصد) فوت کردند. میانگین میزان CRP بیماران مصرف کننده متفورمین ۱۳/۳۲±۲۴/۸۹ بود. در حالی که آزمایش‌های میانگین CRP بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، ۱۸/۴۶±۳۰/۶۶ بود. به طور کلی، میانگین میزان CRP افراد مورد مطالعه ۱۶/۳۳±۲۷/۷۷ بوده است (P= ۰/۱۵).

در آزمایش‌های بیماران مصرف کننده متفورمین، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با میانگین ۱/۱±۳/۵۶ دیده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-07]

شد. در حالی که بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، با میانگین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت ۱/۱۱±۴/۱۵ در نتایج آزمایش روبه‌رو بودند. به طور کلی، میانگین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت افراد مورد مطالعه ۱/۱۵±۳/۸۵ بوده است (P< ۰/۰۵).

بحث

بدیهی است که دیابت خطر ابتلا به عفونت SARS-CoV-2را افزایش می‌دهد و می‌تواند پیامد این بیماری جدید کروناویروس را بدتر کند(۲۹). این حقایق ممکن است به شناسایی به موقع اهداف درمانی میزبان برای کووید۱۹ کمک کند. بنابراین، منطقی است که انتظار داشته باشیم که متفورمین، به عنوان رایج‌ترین دارویی که برای درمان دیابت تجویز می‌شود، یک میزبان کاندید باشد. این مطالعه با هدف بررسی همراهی مصرف متفورمین با شدت بیماری، مارکرهای التهابی و پیامد کووید۱۹ 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 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 پس از هایپرتنشن داشتند.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد ۶۷/۳ درصد از بیماران مصرف کننده متفورمین با شدت بیماری شدید روبه‌رو شدند. در حالی که 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 که این اختلافات از نظر آماری، معنادار نبود. بدین معنی که مصرف متفورمین در شدت ابتلا به کووید بی‌تأثیر بود. مطالعات دیگر این فاکتور را بررسی نکردند. از این رو، امکان مقایسه این یافته با دیگر مطالعات وجود ندارد. طبق نتایج مطالعه حاضر، ۲۶/۵۵ درصد از بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، در واحد مراقبت‌های ویژه (ICU) پذیرش شدند. در حالی که ۸/۲ درصد از بیماران مصرف کننده متفورمین در واحد مراقبت‌های ویژه بستری شدند. این تفاوت از نظر آماری، معنادار بود. بدین معنا که مصرف متفورمین در پیشگیری از بستری در بخش مراقبت‌های ویژه تأثیر دارد؛ در نتیجه، مصرف متفورمین در بیماران کووید۱۹ مبتلا به دیابت، به کاهش احتمال بستری در ICU منجر می‌گردد. این یافته با مطالعات Hariyanto(۳۰) و Bramante(۳۱) هم‌خوانی داشت. طبق نتایج پژوهش حاضر، ۳/۷ درصد از بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، نیازمند به تهویه تهاجمی شدند. در حالی که از بیماران مصرف کننده متفورمین، تنها ۱ نفر (۰/۶ درصد) تحت تهویه تهاجمی قرار گرفت. این یافته از نظر آماری، معنادار نبود. این یافته نشان می‌دهد که مصرف متفورمین تأثیری در نیازمندی بیماران به تهویه تهاجمی ندارد. هرچند نتایج مطالعه حاضر این‌گونه بود، نیاز است مطالعات آینده حجم نمونه بیش‌تر را جهت دستیابی به نتایج دقیق‌تر مورد بررسی قرار دهند.

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که ۱۴/۲ درصد از بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، دچار مرگ شدند. در حالی که از بیماران مصرف کننده متفورمین، تنها ۳/۱ درصد فوت کردند. این یافته از نظر آماری معنی‌دار بود. این یافته مشابه مطالعه Pan Luo و همکاران(۳۲) است که در آن، نتایج نشان داد که مرگ و میر داخل بیمارستانی مصرف‌کنندگان متفورمین کم‌تر از افراد غیرمصرف کننده در بیماران مبتلابه کووید۱۹ 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 درمان‌های هدایت شده توسط میزبان تعدیل مکانیسم‌های ایمنی است که التهاب اضافی را کاهش می‌دهد تا از انتقال اولین علائم به سندرم زجر تنفسی حاد (یک وضعیت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-07]

خطرناک ریه) در بیماران کووید۱۹ 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 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 مصرف کننده 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 کووید۱۹ 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 کووید۱۹ 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 مصرف کننده متفورمین ۱۳/۳۲ ± ۲۴/۸۹ بود. در حالی که آزمایش‌های میانگین CRP بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، ۱۸/۴۶ ± ۳۰/۶۶ 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 مصرف کننده متفورمین در مطالعه حاضر، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با میانگین ۱/۱ ± ۳/۵۶ دیده شد. در حالی که بیمارانی که متفورمین مصرف نمی‌کردند، با میانگین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت ۱/۱۱ ± ۴/۱۵ 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 اتوفاژی 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 کووید۱۹ 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 پایینی دارد؛ بنابراین، درمان با متفورمین به طور ایدئال، برای استفاده مجدد به عنوان درمان‌های هدایت شده توسط میزبان، برای بیماران مبتلابه کووید۱۹، چه دیابت داشته باشند چه نه، مناسب است. در نتیجه، این مطالعه نشان می‌دهد که متفورمین می‌تواند به کاهش مرگ و میر ناشی از کووید۱۹ کمک کند؛ اما در شدت، فاکتورهای التهابی و سیر بیماری تأثیری ندارد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-07]

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به حجم نمونه کم و هم‌چنین، ناقص بودن اطلاعات پرونده‌ها اشاره کرد که امیدواریم در مطالعات بعدی، این نواقص برطرف شوند.

سپاسگزاری

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

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. Bio Rxiv 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-07]

Disease (COVID-19) and Pediatric Patients: A Review of Epidemiology, Sympto-matology, 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-07]

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-07]