

УДК 616-002.1;616-08-07

https://doi.org/10.33619/2414-2948/67/25

МЕТФОРМИН В ТЕРАПИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ПОЛЬЗА ИЛИ ВРЕД?

©**Айтбаев К. А.**, ORCID: 0000-0003-4973-039X, SPIN-код: 9988-2474, д-р мед. наук,
Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины,
г. Бишкек, Кыргызстан, kaitbaev@yahoo.com

©**Мамутова С. К.**, Диабетическая и эндокринологическая ассоциация Кыргызстана,
г. Бишкек, Кыргызстан, kaitbaev@yahoo.com

©**Муркамилов И. Т.**, ORCID: 0000-0001-8513-9279, SPIN-код: 4650-1168, канд. мед. наук,
Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызстан, turkamilov.i@mail.ru

©**Фомин В. В.**, ORCID:0000-0002-2682-4417, SPIN-код: 8465-2747, д-р мед. наук,
член-корр. РАН, Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия, fomin_vic@mail.ru

©**Кудайбергенова И. О.**, ORCID:0000-0003-3007-8127, SPIN-код:8107-2508, д-р мед. наук,
Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызстан, k_i_o2403@mail.ru

©**Муркамилова Ж. А.**, ORCID:0000-0002-7653-0433, SPIN-код: 3574-1870, Киргизско-
Российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан, turkamilovazh.t@mail.ru

©**Юсупов Ф. А.**, ORCID: 0000-0003-0632-6653, SPIN-код: 7415-1629, д-р мед. наук,
Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, furcat_y@mail.ru

METFORMIN IN COVID-19 THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: BENEFIT OR HARM?

©**Aitbaev K.**, ORCID:0000-0003-4973-039X, SPIN-code: 9988-2474, Dr. habil., Scientific
Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan, kaitbaev@yahoo.com

©**Mamutova S.**, Diabetic and Endocrinological Association of Kyrgyzstan,
Bishkek, Kyrgyzstan, kaitbaev@yahoo.com

©**Murkamilov I.**, ORCID: 0000-0001-8513-9279, SPIN-code: 4650-1168, M.D., Kyrgyz State
Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, murkamilov.i@mail.ru

©**Fomin V.**, ORCID: 0000-0002-2682-4417, SPIN-code: 8465-2747, Dr. habil., corresponding
member of RAS, The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health
of the Russian Federation, Moscow, Russia, fomin_vic@mail.ru

©**Kudaibergenova I.**, ORCID:0000-0003-3007-8127, SPIN-code: 8107-2508, Dr. habil., Kyrgyz
State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, k_i_o2403@mail.ru

©**Murkamilova Zh.**, ORCID: 0000-0002-7653-0433, SPIN-code: 3574-1870, Kyrgyz-Russian
Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan, murkamilovazh.t@mail.ru

©**Yusupov F.**, ORCID:0000-0003-0632-6653, SPIN-code: 7415-1629, Dr. habil.,
Osh State University, Osh, Kyrgyzstan, furcat_y@mail.ru

Аннотация. Сахарный диабет является одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний среди пациентов с коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19), который может осложнить течение этой новой вирусной инфекции. В свою очередь, метформин — это антигипергликемический препарат с иммуномодулирующим действием, который снимает выраженное воспаление и уменьшает повреждение легочной ткани. Данный обзор имеет целью обобщить имеющиеся в литературе данные о возможности использования

метформина, его эффективности и механизмах действия, при лечении COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом.

Abstract. Diabetes mellitus is one of the most common comorbidities among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19), which can complicate the course of this new viral infection. In turn, metformin is an antihyperglycemic drug with an immunomodulatory effect that relieves severe inflammation and reduces damage to lung tissue. This review aims to summarize the data available in the literature on the possibility of using metformin, its effectiveness and mechanisms of action in the treatment of COVID-19 in patients with diabetes mellitus.

Ключевые слова: коронавирус, сахарный диабет, COVID-19, метформин, SARS-CoV-2.

Keywords: coronavirus, diabetes mellitus, COVID-19, metformin, SARS-CoV-2.

В конце декабря 2019 г. в больницы города Ухань, провинция Хубэй, Китай, поступила группа пациентов с пневмонией [1]. В результате проведенных молекулярно-генетических исследований был установлен возбудитель этой пневмонии, получивший название SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2, второй коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома), а новая коронавирусная инфекция получила название COVID-2019 (COrona Virus Disease 2019, коронавирусная болезнь 2019 г). COVID-19 быстро распространился в другие страны и континенты планеты, поэтому Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. объявила его пандемией [3]. По состоянию на 11 мая 2021 г. зарегистрировано свыше 159 млн. случаев заболевания и более 3,3 млн. смертей по всему миру. В условиях отсутствия доказательств эффективности применения против новой коронавирусной инфекции каких-либо лекарственных препаратов, в клинической практике были использованы (без какого-либо доказанного эффекта) различные фармакологические препараты (например, хлорохин, лопинавир / ритонавир, фавипиравир и тоцилизумаб) [5], в то же время некоторые другие агенты (например, ремдесивир) оказали лишь небольшое влияние на сокращение времени для выздоровления [6]. Пожилые люди, а также пациенты с уже существующими заболеваниями, включая гипертонию, диабет, ишемическую болезнь сердца и хроническую обструктивную болезнь легких, вошли в число лиц, наиболее подверженных не только риску заболеваемости, но и смертности от COVID-19 [7].

Больные сахарным диабетом (СД) оказались самой уязвимой категорией лиц, пострадавшей от вирусной пандемии COVID-19. По предварительным данным, летальность больных СД от нового коронавируса была значимо выше, чем лиц без СД: в Китае — 7,8 против 2,7%, в США — 28,8 против 6,2%, в Англии — 31,4 против 14,2% соответственно [8–10].

В Российской Федерации летальность больных СД2 составила 15,2%, что в 2 раза выше, чем в Китае, но в 2 раза ниже по сравнению с США и Англией [11].

Результаты исследований пациентов с диабетом по сравнению с контрольной группой показали, что воспалительные реакции и уровни биомаркеров, связанных с воспалением, были значительно выше среди пациентов СД, что дало основание рассматривать СД как основной фактор риска прогрессирования и неблагоприятных исходов SARS-CoV-2 [12].

Кроме того, СД является одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний среди пациентов с COVID-19, что в 14–32% случаев приводит их к госпитализации в отделения интенсивной терапии (ОИТ) [13]. В этой связи, были предположены различные

потенциальные механизмы, способствующие тяжести и повышенному риску развития COVID-19 у пациентов с СД, включая такие как повышенные экспрессии ангиотензин-превращающего фермента-2 (ACE2, Angiotensin-Converting Enzyme 2) [14] и интерлейкина-6 (IL-6) [15], а также снижение количества CD4-позитивных Т-клеток [16].

Метформин — хорошо известный противодиабетический препарат базовой терапии первой линии лечения пациентов с СД2, который на животных моделях продемонстрировал иммуномодулирующее действие за счет фосфорилирования протеинкиназы, активированной аденозинмонофосфатом (АМФ) [17]. Крупномасштабное обсервационное исследование показало, что метформин значительно снижает смертность от хронических заболеваний нижних дыхательных путей по сравнению с населением в целом [18]. Однако будет ли его применение эффективным в терапии COVID-19 у пациентов с СД и как оно отразится на риске прогрессирования и неблагоприятных исходов этой новой коронавирусной инфекции? Внесение ясности в этот непростой и важный вопрос, а именно, определение потенциальной эффективности метформина и основных механизмов его действия при COVID-19 у пациентов с уже существующим СД и явилось целью настоящего обзора.

Возможность использования метформина в лечении COVID-19 у пациентов с СД

В большинстве опубликованных работ показана эффективность использования метформина при лечении COVID-19. Так, в девяти из четырнадцати опубликованных статей авторы приходят к выводу, что метформин не только может быть предложен для лечения COVID-19 у пациентов с диабетом в качестве антигипергликемического препарата, но также может быть использован при лечении коронавирусной инфекции у лиц, не страдающих диабетом, как часть протокола лечения [20–22, 24, 26, 28–30, 32]. В трех работах не содержится окончательного мнения об использовании метформина в терапевтических целях [19, 25, 27], и лишь в двух исследованиях авторы считают, что метформин не следует применять у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [23, 31]. Среди этих исследований Bramante et al. [28] отмечают, что метформин обладает полуспецифическим действием и терапевтический эффект его особенно выражен у женщин с диабетом или ожирением. Chen et al. [29] сообщают о положительном влиянии метформина на течение COVID-19 у пациентов с диабетом, хотя этот эффект не был статистически значимым. Напротив, Bornstein et al. [31] считают, что метформин не следует применять пациентам с тяжелыми симптомами COVID-19, хотя для пациентов с легкими или умеренными симптомами его прием не противопоказан.

Влияние метформина на клинические результаты

Продолжительность госпитализации, смерть в больнице и плохой прогноз (прогрессирование до тяжелого или критического заболевания) были предметом обсуждения и служили в качестве основных критериев при оценке эффективности использования метформина при лечении COVID-19 в трех ретроспективных аналитических исследованиях. Так, Luo et al. [30] и Chen et al. [29] не выявили какого-либо значительного влияния метформина на продолжительность госпитализации. Кроме того, в исследовании Luo et al. [30] не было установлено значимой связи между метформином и плохим прогнозом. Что касается случаев смерти в больнице, то Luo et al. [30] продемонстрировали значительное снижение их числа в группе метформина, а Bramante et al. [28] сообщили об его терапевтическом эффекте только у женщин. С другой стороны, в исследовании Chen et al.

[29], напротив, не выявлено какой-либо значимой связи между приемом метформина и снижением внутрибольничной смертности.

Возможные механизмы действия метформина на инфекцию SARS-CoV-2

Возможные механизмы действия метформина, предложенные в анализируемых статьях, можно разделить на пять основных категорий. Во-первых, El-Arabey et al. [22] и Kow et al. [25] отмечают, что снижение веса, вызванное метформином, может иметь умеренный защитный эффект от SARS-CoV-2, особенно у пожилых людей. Во-вторых, пути аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМПК), влияющие на экспрессию ACE2, рецептора SARS-CoV-2, являются еще одним механизмом, который может модулироваться метформином [20, 26-28]. Так, Penlioglou et al. [26], Sharma et al. [20] и Bramante et al. [28] упоминают о защитной роли метформина за счет таких механизмов как снижение инсулинорезистентности [26], повышение стабильности ACE2 [20], балансирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [20], модуляция рецептора ACE2 [28] и контроль уровня глюкозы в крови [28]. Однако Ursini et al. [27] предполагают, что избыточная экспрессия ACE2 в результате пути АМПК может подвергнуть пациентов с диабетом более высокому риску заражения SARS-CoV-2. Третья категория механизмов действия связана с высокой продукцией лактата из-за метформина, вследствие которого возникающий лактоацидоз может быть еще одним потенциальным механизмом высокой частоты инфекций у пациентов, принимающих данный препарат [23, 25, 31]. В-четвертых, противовоспалительное действие метформина может защитить пациентов, принимающих метформин, от SARS-CoV-2 такими способами как подавление цитокиновых бурь [21, 30, 32], ингибирование кризиса IL-6 [21] и модуляция состава микробиоты кишечника [21]. В-пятых, уменьшение количества нейтрофилов и улучшение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов – еще один механизм действия метформина против COVID-19 у пациентов с ранее существовавшим сахарным диабетом [19, 28]. В дополнение к этим основным механизмам, метформин может играть роль в защите или предрасположенности пациентов с диабетом к инфекции SARS-CoV-2 другими различными путями, включая снижение уровня витамина B12 и иммуносупрессию [25], ингибирование пути PI3K / АКТ / mTOR [20], уменьшение образования тромбов [28], предотвращение повреждения легких и фиброза [24, 30], прерывание эндоцитарного цикла из-за снижения кислотности эндосом и лизосом [24] и редукция таких воспалительных цитокинов как IL-6 [21, 28, 29] и TNF- α [28].

Обсуждение

В настоящей работе большинство анализируемых исследований продемонстрировало, что использование метформина в схеме лечения диабетических и недиабетических пациентов с COVID-19 является полезным. Только в двух из них авторы указывают, что метформин не следует использовать при тяжелых формах COVID-19, не запрещая, однако, применение его при умеренных и легких случаях инфекции.

Новая коронавирусная инфекция ассоциирована с плохим прогнозом и повышенной смертностью у пациентов с СД. Кроме того, лечение диабета у пациентов, страдающих COVID-19, представляет собой серьезную клиническую проблему. Большинство исследований, включенных в данный обзор, указывают на положительный эффект метформина при лечении пациентов с COVID-19, страдающих диабетом. Метформин, в качестве агента терапии, может модулировать иммунные механизмы и, следовательно, может предотвратить прогрессирование острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Поскольку есть некоторые метаболические сходства между COVID-19 и сахарным диабетом, такие как гипергликемия, окислительный стресс и провоспалительные цитокины, не лишены оснований предположения о том, что метформин, обладая такими эффектами, как способность снижать уровни воспалительных цитокинов (IL-6 и TNF-альфа), а также повышать уровень противовоспалительных цитокинов (IL-10), может играть полезную роль в снижении осложнений COVID-19 у пациентов с СД [33]. Метформин индуцирует образование макрофагов M2 и T-регуляторных клеток, а также T-клеток памяти CD8, которые, в свою очередь, минимизируют воспалительные реакции [34]. Однако в некоторых исследованиях было предложено не использовать это лекарство в протоколе лечения COVID-19. Фактически, у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, респираторным дистресс-синдромом, сепсисом или почечной недостаточностью, следует прекратить прием метформина из-за риска развития лактоацидоза [31, 35]. Несмотря на то, что риск ацидоза после применения метформина не очень высок, тем не менее, его все же следует учитывать, особенно у госпитализированных пациентов.

Еще одна проблема, которую следует учитывать, заключается в том, что метформин препятствует всасыванию витамина B12 в кишечнике, и снижает, таким образом, концентрацию витамина B12 в сыворотке крови у некоторых пациентов, принимающих метформин. Из-за роли витамина B12 в регулировании иммунной системы, его дефицит может негативно влиять на клеточные иммунные ответы и, следовательно, способствовать более высокому риску заражения COVID-19 [36, 37]. Таким образом, у пациентов, принимающих метформин, рекомендуется рутинный мониторинг витамина B12.

Ursini et al. предполагают, что синергетический эффект метформина с ACE1 или ARBs (angiotensin II receptor blockers) может теоретически привести к увеличению доступности ACE2 в дыхательных путях и, тем самым, облегчить проникновение COVID-19 в организм человека [27].

Как бы то ни было, плохо контролируемый уровень глюкозы в крови делает пациентов СД более склонными к большему количеству осложнений или внутрибольничной смерти из-за COVID-19. Другими словами, госпитализированные пациенты с COVID-19 и диабетом вынуждены находиться в больнице дольше, чем пациенты без диабета [38]. Метформин, повышая активность имеющегося в наличии инсулина и снижая выработку глюкозы в печени, оказывает понижающее действие на уровень гликемии. Вот почему он обычно не вызывает гипогликемии у пациентов с диабетом или без него [30]. Однако, поскольку эффекты терапевтических агентов, таких как метформин, направлены на хозяина, а не на сам вирус, нельзя ожидать сокращения периода госпитализации и времени, необходимого для избавления пациента от вируса [30]. Результаты исследований Luo et al. [30] и Chen et al. [29] согласуются с этой гипотезой. Однако было высказано предположение, что метформин может оказывать ингибирующее действие на вирус за счет повышения его чувствительности к инсулину [39].

Следующая проблема — более выраженные эффекты метформина у женщин по сравнению с мужчинами [28, 40]. Установлено, что метформин вызывает большее снижение TNF- α и IL-6 у женщин, чем у мужчин [40–42]. В статье Mackey et al. предполагается, что подобный эффект может быть связан с более высокой секрецией TNF- α из тучных клеток в ответ на воспаление у женщин [43]. Более того, Klein et al. утверждают, что половые гормоны и эпигенетические изменения Y-хромосомы могут быть ответственны за половые эффекты метформина [44]. В то же время Li et al. считают, что, хотя метформин увеличивает экспрессию ACE2 в равной степени у обоих полов, последующий воспалительный ответ

может различаться у мужчин и женщин, что также может иметь отношение к полоспецифическим преимуществам метформина у женщин [45]. Наконец, метформин может повышать уровень противовоспалительного цитокина IL-10 у женщин в большей степени, чем у мужчин [46, 47]. Согласно вышесказанному, доказано, что метформин в большей степени оказался полезным для женщин, страдающих СД и COVID-19, по сравнению с аналогичными мужчинами.

Вопрос благоприятного влияния метформина на сокращение продолжительности госпитализации, внутрибольничную смертность и плохой прогноз остается спорным. Поскольку исследования, проведенные в этих целях, ограничены, а также недостаточно доказательств, чтобы подтвердить или опровергнуть адекватность метформина в уменьшении этих осложнений у пациентов с диабетом, страдающих COVID-19.

Текущее исследование было ограничено отсутствием клинических испытаний и малым количеством когортных исследований. Кроме того, в нашем исследовании обсуждается только эффективность метформина, в то же время эффекты, механизмы действия, осложнения и взаимодействия с другими диабетическими и недиабетическими препаратами, которые могут быть использованы в комбинированной терапии у пациентов с диабетом, не изучались.

Выводы

Подытоживая имеющиеся данные, можно сделать вывод, что использование метформина может оказывать положительное влияние на COVID-19, преимущественно у пациентов с диабетом. В то же время необходимо провести больше исследований в этом направлении, таких как ретроспективный анализ диабетических когорт с COVID-19, чтобы повысить достоверность данных о положительном влиянии метформина на течение новой коронавирусной инфекции у пациентов СД. Наконец, эти положительные эффекты метформина следует всегда иметь в виду, особенно при ведении пациентов женского пола. С другой стороны, в случае госпитализированных пациентов с тяжелыми симптомами COVID-19 и основными заболеваниями, нельзя забывать о возможности развития побочных эффектов метформина, таких как лактат-ацидоз.

Список литературы:

1. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., ... Feng Z. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia // *New England journal of medicine*. 2020.
2. Park S. E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19) // *Clinical and experimental pediatrics*. 2020. V. 63. №4. P. 119. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00493>
3. (WHO) WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020.
4. (WHO) WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports.
5. Sanders J. M., Monogue M. L., Jodlowski T. Z., Cutrell J. B. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review // *Jama*. 2020. V. 323. №18. P. 1824-1836. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>
6. Beigel J. H., Tomashek K. M., Dodd L. E., Mehta A. K., Zingman B. S., Kalil A. C., Lane H. C. Remdesivir for the treatment of Covid-19 // *New England Journal of Medicine*. 2020. V. 383. №19. P. 1813-1826. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2007764>

7. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *The Lancet*. 2020. V. 395. №10229. P. 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
8. Zhu L., She Z. G., Cheng X., Qin J. J., Zhang X. J., Cai J., Li, H. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes // *Cell metabolism*. 2020. V. 31. №6. P. 1068-1077. e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>
9. Bode B., Garrett V., Messler J., McFarland R., Crowe J., Booth R., Klonoff D. C. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States // *Journal of diabetes science and technology*. 2020. V. 14. №4. P. 813-821. <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
10. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Type 1 and type 2 diabetes and COVID-19 related mortality in England: a whole population study. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/05/Valabhji-COVID-19-and-Diabetes-Paper-2-FullManuscript.pdf>
11. Шестакова М. В., Викулова О. К., Исаков М. А., Дедов И. И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии*. 2020. Т. 66. №1. С. 35-46. <https://doi.org/10.14341/probl12458>
12. Guo W., Li M., Dong Y., Zhou H., Zhang Z., Tian C., Hu D. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 // *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2020. V. 36. №7. P. e3319. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
13. Singh A. K., Gupta R., Ghosh A., Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020. V. 14. №4. P. 303-310. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004>
14. Rao S., Lau A., So H. C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: a Mendelian randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits // *Diabetes Care*. 2020. V. 43. №7. P. 1416-1426. <https://doi.org/10.2337/dc20-0643>
15. Maddaloni E., Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics // *Diabetes/metabolism research and reviews*. – 2020. – Т. 36. – №. 7. – С. e33213321. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3321>
16. Kulcsar K. A., Coleman C. M., Beck S. E., Frieman M. B. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection // *JCI insight*. 2019. V. 4. №20. <https://dx.doi.org/10.1172%2Fjci.insight.131774>
17. Kajiwara C., Kusaka Y., Kimura S., Yamaguchi T., Nanjo Y., Ishii Y., Tateda K. Metformin mediates protection against Legionella pneumonia through activation of AMPK and mitochondrial reactive oxygen species // *The Journal of Immunology*. 2018. V. 200. №2. P. 623-631. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700474>
18. Mendy A., Gopal R., Alcorn J. F., Forno E. Reduced mortality from lower respiratory tract disease in adult diabetic patients treated with metformin // *Respirology*. 2019. V. 24. №7. P. 646-651. <https://doi.org/10.1111/resp.13486>
19. Dalan R. Metformin, neutrophils and COVID-19 infection // *Diabetes research and clinical practice*. 2020. V. 164. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108230>
20. Sharma S., Ray A., Sadasivam B. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes // *Diabetes research and clinical practice*. 2020. V. 164. P. 108183. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.diabres.2020.108183>

21. Singh A. K., Singh R. Is metformin ahead in the race as a repurposed host-directed therapy for patients with diabetes and COVID-19? // *Diabetes research and clinical practice*. 2020. V. 165. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108268>
22. EL-Arabey A. A., Abdalla M. Metformin and COVID-19: A novel deal of an Old Drug // *Journal of medical virology*. 2020. V. 92. №11. P. 2293-2294. <https://doi.org/10.1002/jmv.25958>
23. Pal R., Bhadada S. K. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? // *Diabetes research and clinical practice*. 2020. V. 163. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108146>
24. Esam Z. A proposed mechanism for the possible therapeutic potential of Metformin in COVID-19 // *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020. V. 167. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108282>
25. Kow C. S., Hasan S. S. Metformin use amid coronavirus disease 2019 pandemic // *Journal of medical virology*. 2020. V. 92. №11. P. 2401-2402. <https://doi.org/10.1002/jmv.26090>
26. Penlioglou T., Papachristou S., Papanas N. COVID-19 and diabetes mellitus: may old anti-diabetic agents become the new philosopher's stone? // *Diabetes Therapy*. 2020. V. 11. P. 1195-1197. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00830-0>
27. Ursini, F., Ciaffi, J., Landini, M. P., & Meliconi, R. COVID-19 and diabetes: Is metformin a friend or foe? // *Diabetes research and clinical practice*. 2020. V. 164. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108167>
28. Bramante C., Ingraham N., Murray T., Marmor S., Hoversten S., Gronski J., Tignanelli C. J. Observational study of metformin and risk of mortality in patients hospitalized with Covid-19 // *Medrxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20135095>
29. Chen Y., Yang D., Cheng B., Chen J., Peng A., Yang C., Huang K. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication // *Diabetes care*. 2020. V. 43. №7. P. 1399-1407. <https://doi.org/10.2337/dc20-0660>
30. Luo P., Qiu L., Liu Y., Liu X. L., Zheng J. L., Xue H. Y., Li J. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis // *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2020. V. 103. №1. P. 69-72. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0375>
31. Bornstein S. R., Rubino F., Khunti K., Mingrone G., Hopkins D., Birkenfeld A. L., Ludwig B. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19 // *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
32. Menendez J. A. Metformin and SARS-CoV-2: mechanistic lessons on air pollution to weather the cytokine/thrombotic storm in COVID-19 // *Aging (Albany NY)*. 2020. V. 12. №10. P. 8760. <https://dx.doi.org/10.18632/aging.103347>
33. Zumla A., Hui D. S., Azhar E. I., Memish Z. A., Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option // *The Lancet*. 2020. V. 395. №10224. P. e35-e36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30305-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6)
34. Schuiveling M., Vazirpanah N., Radstake T. R., Zimmermann M., Broen J. C. Metformin, a new era for an old drug in the treatment of immune mediated disease? // *Current drug targets*. 2018. V. 19. №8. P. 945-959. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170613081730>
35. Шестакова М. В., Мокрышева Н. Г., Дедов И. И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения // *Сахарный диабет*. 2020. Т. 23. №2. С. 132-139. <https://doi.org/10.14341/DM12418>
36. De Jager J., Kooy A., Lehert P., Wulffélé M. G., Van der Kolk J., Bets D., Stehouwer C. D. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12

deficiency: randomised placebo controlled trial // *Bmj.* 2010. V. 340. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2181>

37. Tamura J., Kubota K., Murakami H., Sawamura M., Matsushima T., Tamura T., Naruse T. Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment // *Clinical & Experimental Immunology.* 1999. V. 116. №1. P. 28-32. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.00870.x>

38. Al-Salameh A., Lanoix J. P., Bennis Y., Andrejak C., Brochot E., Deschasse G., Lalau, J. D. Characteristics and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients with and without diabetes // *Diabetes/metabolism research and reviews.* 2021. V. 37. №3. P. e3388. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3388>

39. Chen Y., Gu F., Guan J. L. Metformin might inhibit virus through increasing insulin sensitivity // *Chinese medical journal.* 2018. V. 131. №3. P. 376. <https://dx.doi.org/10.4103%2F0366-6999.223856>

40. Park J. W., Lee J. H., Park Y. H., Park S. J., Cheon J. H., Kim W. H., Kim T. I. Sex-dependent difference in the effect of metformin on colorectal cancer-specific mortality of diabetic colorectal cancer patients // *World journal of gastroenterology.* 2017. V. 23. №28. P. 5196. <https://dx.doi.org/10.3748%2Fwjg.v23.i28.5196>

41. Kelly B., Tannahill G. M., Murphy M. P., O'Neill L. A. Metformin inhibits the production of reactive oxygen species from NADH: ubiquinone oxidoreductase to limit induction of interleukin-1 β (IL-1 β) and boosts interleukin-10 (IL-10) in lipopolysaccharide (LPS)-activated macrophages // *Journal of biological chemistry.* 2015. V. 290. №33. P. 20348-20359. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.662114>

42. Matsiukevich D., Piraino G., Lahni P., Hake P. W., Wolfe V., O'Connor M., Zingarelli B. Metformin ameliorates gender- and age-dependent hemodynamic instability and myocardial injury in murine hemorrhagic shock // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease.* 2017. V. 1863. №10. P. 2680-2691. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.05.027>

43. Mackey E., Ayyadurai S., Pohl C. S., D'Costa S., Li Y., Moeser A. J. Sexual dimorphism in the mast cell transcriptome and the pathophysiological responses to immunological and psychological stress // *Biology of sex differences.* 2016. V. 7. №1. P. 1-19. <https://doi.org/10.1186/s13293-016-0113-7>

44. Klein S. L., Flanagan K. L. Sex differences in immune responses // *Nature Reviews Immunology.* 2016. V. 16. №10. P. 626. <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2016.90>

45. Li M. Y., Li L., Zhang Y., Wang X. S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues // *Infectious diseases of poverty.* 2020. V. 9. P. 1-7. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>

46. Berlin D. A., Gulick R. M., Martinez F. J. Severe covid-19 // *New England Journal of Medicine.* 2020. V. 383. №25. P. 2451-2460. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009575>

47. Mehta P., McAuley D. F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R. S., Manson J. J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *The lancet.* 2020. V. 395. №10229. P. 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

References:

1. Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., ... & Feng, Z. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England journal of medicine.*

2. Park, S. E. (2020). Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clinical and experimental pediatrics*, 63(4), 119. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00493>
3. (WHO) WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020. (2020).
4. (WHO) WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. (2020). Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
5. Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*, 323(18), 1824-1836. <https://doi.org/1001/jama.2020.6019>
6. Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., ... & Lane, H. C. (2020). Remdesivir for the treatment of Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(19), 1813-1826. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2007764>
7. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
8. Zhu, L., She, Z. G., Cheng, X., Qin, J. J., Zhang, X. J., Cai, J., ... & Li, H. (2020). Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell metabolism*, 31(6), 1068-1077. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>
9. Bode, B., Garrett, V., Messler, J., McFarland, R., Crowe, J., Booth, R., & Klonoff, D. C. (2020). Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *Journal of diabetes science and technology*, 14(4), 813-821. <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
10. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Type 1 and type 2 diabetes and COVID-19 related mortality in England: a whole population study. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/05/Valabhji-COVID-19-and-Diabetes-Paper-2-FullManuscript.pdf>
11. Shestakova, M. V., Vikulova, O. K., Isakov, M. A., & Dedov, I. I. (2020). Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the russian diabetes registry. *Problems of Endocrinology*, 66(1), 35-46. <https://doi.org/10.14341/probl12458>
12. Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., Tian, C., ... & Hu, D. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36(7), e3319. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
13. Singh, A. K., Gupta, R., Ghosh, A., & Misra, A. (2020). Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4), 303-310. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004>
14. Rao, S., Lau, A., & So, H. C. (2020). Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: a Mendelian randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits. *Diabetes Care*, 43(7), 1416-1426. <https://doi.org/10.2337/dc20-0643>
15. Maddaloni, E., & Buzzetti, R. (2020). Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36(7), e33213321. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3321>
16. Kulcsar, K. A., Coleman, C. M., Beck, S. E., & Frieman, M. B. (2019). Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI insight*, 4(20). <https://dx.doi.org/10.1172%2Fjci.insight.131774>

17. Kajiwara, C., Kusaka, Y., Kimura, S., Yamaguchi, T., Nanjo, Y., Ishii, Y., ... & Tateda, K. (2018). Metformin mediates protection against Legionella pneumonia through activation of AMPK and mitochondrial reactive oxygen species. *The Journal of Immunology*, 200(2), 623-631. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700474>
18. Mendy, A., Gopal, R., Alcorn, J. F., & Forno, E. (2019). Reduced mortality from lower respiratory tract disease in adult diabetic patients treated with metformin. *Respirology*, 24(7), 646-651. <https://doi.org/10.1111/resp.13486>
19. Dalan, R. (2020). Metformin, neutrophils and COVID-19 infection. *Diabetes research and clinical practice*, 164. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108230>
20. Sharma, S., Ray, A., & Sadasivam, B. (2020). Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 164, 108183. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.diabres.2020.108183>
21. Singh, A. K., & Singh, R. (2020). Is metformin ahead in the race as a repurposed host-directed therapy for patients with diabetes and COVID-19?. *Diabetes research and clinical practice*, 165. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108268>
22. EL-Arabey, A. A., & Abdalla, M. (2020). Metformin and COVID-19: A novel deal of an Old Drug. *Journal of medical virology*, 92(11), 2293-2294. <https://doi.org/10.1002/jmv.25958>
23. Pal, R., & Bhadada, S. K. (2020). Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic?. *Diabetes research and clinical practice*, 163. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108146>
24. Esam, Z. (2020). A proposed mechanism for the possible therapeutic potential of Metformin in COVID-19. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 167. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108282>
25. Kow, C. S., & Hasan, S. S. (2020). Metformin use amid coronavirus disease 2019 pandemic. *Journal of medical virology*, 92(11), 2401-2402. <https://doi.org/10.1002/jmv.26090>
26. Penlioglou, T., Papachristou, S., & Papanas, N. (2020). COVID-19 and diabetes mellitus: may old anti-diabetic agents become the new philosopher's stone?. *Diabetes Therapy*, 11, 1195-1197. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00830-0>
27. Ursini, F., Ciaffi, J., Landini, M. P., & Meliconi, R. (2020). COVID-19 and diabetes: Is metformin a friend or foe?. *Diabetes research and clinical practice*, 164. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108167>
28. Bramante, C., Ingraham, N., Murray, T., Marmor, S., Hoversten, S., Gronski, J., ... & Tignanelli, C. J. (2020). Observational study of metformin and risk of mortality in patients hospitalized with Covid-19. *Medrxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20135095>
29. Chen, Y., Yang, D., Cheng, B., Chen, J., Peng, A., Yang, C., ... & Huang, K. (2020). Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes care*, 43(7), 1399-1407. <https://doi.org/10.2337/dc20-0660>
30. Luo, P., Qiu, L., Liu, Y., Liu, X. L., Zheng, J. L., Xue, H. Y., ... & Li, J. (2020). Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 103(1), 69-72. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0375>
31. Bornstein, S. R., Rubino, F., Khunti, K., Mingrone, G., Hopkins, D., Birkenfeld, A. L., ... & Ludwig, B. (2020). Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *The lancet Diabetes & endocrinology*. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)

32. Menendez, J. A. (2020). Metformin and SARS-CoV-2: mechanistic lessons on air pollution to weather the cytokine/thrombotic storm in COVID-19. *Aging (Albany NY)*, 12(10), 8760. <https://dx.doi.org/10.18632/aging.103347>
33. Zumla, A., Hui, D. S., Azhar, E. I., Memish, Z. A., & Maeurer, M. (2020). Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *The Lancet*, 395(10224), e35-e36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30305-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6)
34. Schuiveling, M., Vazirpanah, N., Radstake, T. R., Zimmermann, M., & Broen, J. C. (2018). Metformin, a new era for an old drug in the treatment of immune mediated disease?. *Current drug targets*, 19(8), 945-959. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170613081730>
35. Shestakova, M. V., Mokrysheva, N. G., & Dedov, I. I. (2020). Course and treatment of diabetes mellitus in the context of COVID-19. *Diabetes mellitus*, 23(2), 132-139. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12418>
36. De Jager, J., Kooy, A., Lehert, P., Wulffelé, M. G., Van der Kolk, J., Bets, D., ... & Stehouwer, C. D. (2010). Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *Bmj*, 340. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2181>
37. Tamura, J., Kubota, K., Murakami, H., Sawamura, M., Matsushima, T., Tamura, T., ... & Naruse, T. (1999). Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clinical & Experimental Immunology*, 116(1), 28-32. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.00870.x>
38. Al-Salameh, A., Lanoix, J. P., Bennis, Y., Andrejak, C., Brochot, E., Deschasse, G., ... & Lalau, J. D. (2021). Characteristics and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients with and without diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 37(3), e3388. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3388>
39. Chen, Y., Gu, F., & Guan, J. L. (2018). Metformin might inhibit virus through increasing insulin sensitivity. *Chinese medical journal*, 131(3), 376. <https://dx.doi.org/10.4103/2F0366-6999.223856>
40. Park, J. W., Lee, J. H., Park, Y. H., Park, S. J., Cheon, J. H., Kim, W. H., & Kim, T. I. (2017). Sex-dependent difference in the effect of metformin on colorectal cancer-specific mortality of diabetic colorectal cancer patients. *World journal of gastroenterology*, 23(28), 5196. <https://dx.doi.org/10.3748/2Fwjg.v23.i28.5196>
41. Kelly, B., Tannahill, G. M., Murphy, M. P., & O'Neill, L. A. (2015). Metformin inhibits the production of reactive oxygen species from NADH: ubiquinone oxidoreductase to limit induction of interleukin-1 β (IL-1 β) and boosts interleukin-10 (IL-10) in lipopolysaccharide (LPS)-activated macrophages. *Journal of biological chemistry*, 290(33), 20348-20359. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.662114>
42. Matsukevich, D., Piraino, G., Lahni, P., Hake, P. W., Wolfe, V., O'Connor, M., ... & Zingarelli, B. (2017). Metformin ameliorates gender-and age-dependent hemodynamic instability and myocardial injury in murine hemorrhagic shock. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1863(10), 2680-2691. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.05.027>
43. Mackey, E., Ayyadurai, S., Pohl, C. S., D'Costa, S., Li, Y., & Moeser, A. J. (2016). Sexual dimorphism in the mast cell transcriptome and the pathophysiological responses to immunological and psychological stress. *Biology of sex differences*, 7(1), 1-19. <https://doi.org/10.1186/s13293-016-0113-7>
44. Klein, S. L., & Flanagan, K. L. (2016). Sex differences in immune responses. *Nature Reviews Immunology*, 16(10), 626. <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2016.90>

45. Li, M. Y., Li, L., Zhang, Y., & Wang, X. S. (2020). Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious diseases of poverty*, 9, 1-7. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>

46. Berlin, D. A., Gulick, R. M., & Martinez, F. J. (2020). Severe covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(25), 2451-2460. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009575>

47. Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*, 395(10229), 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

*Работа поступила
в редакцию 10.05.2021 г.*

*Принята к публикации
20.05.2021 г.*

Ссылка для цитирования:

Айтбаев К. А., Мамутова С. К., Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Кудайбергенова И. О., Муркамилова Ж. А., Юсупов Ф. А. Метформин в терапии COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом: польза или вред? // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №6. С. 222-234. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/67/25>

Cite as (APA):

Aitbaev, K., Mamutova, S., Murkamilov, I., Fomin, V., Kudaibergenova, I., Murkamilova, Zh., & Yusupov, F. (2021). Metformin in COVID-19 Therapy in Patients with Diabetes Mellitus: Benefit or Harm? *Bulletin of Science and Practice*, 7(6), 222-234. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/67/25>