

# ПЕРЕВІРЕНИЙ ЗАХИСТ ПРИ ЦД 2\*



Метформіну

500 мг

850 мг

1000 мг



БІОЕКВІВАЛЕНТНИЙ  
ОРИГІНАЛЬНОМУ  
МЕТФОРМІНУ

ЦД - цукровий діабет

\* American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes, 2021

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

Реєстраційне свідоцтво МОЗ України №UA/18164/01/01, №UA/18164/01/02, №UA/18164/01/03 від 26.06.2020 та №UA/18164/01/01 від 16.03.2021.

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
*Якість без компромісів!*

# Застосування метформіну пов'язане зі зниженням летальності в різних категоріях пацієнтів з COVID-19 та цукровим діабетом

Andrew B. Crouse, Tiffany Grimes, Peng Li, Matthew Might, Fernando Ovalle, Anath Shalev

## Резюме

**Актуальність:** Коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19) обернулася пандемією, яка наразі розгортається по всьому світі і супроводжується ростом кількості її жертв, що пов'язували з різними супутніми захворюваннями, а також з проявами расової нерівності. Однак конкретні характеристики пацієнтів з цих груп ризику досі невідомі, а підходи, які б допомогли знизити летальність, відсутні.

**Методи:** Ми провели ретроспективний аналіз електронного обліку медичних карт 25 326 осіб, які проходили тест на COVID-19 в період з 25 лютого 2020 року до 22 червня 2020 року в лікарні при Алабамському університеті в Бірмінгемі (спеціалізований медичний заклад) на расово різноманітному півдні США. Головною кінцевою точкою ефективності вважали показники летальності в осіб з позитивним результатом тесту на COVID-19, а зв'язок з характеристиками осіб та їх супутніми захворюваннями аналізували із застосуванням простої та множинної лінійної логістичної регресії.

**Результати:** Відношення ризиків для зараження COVID-19 було непропорційно високим в афроамериканців (2,6; 95 % ДІ: 2,19–3,10;  $p < 0,0001$ ) та в осіб з ожирінням (1,93; 95 % ДІ: 1,64–2,28;  $p < 0,0001$ ), артеріальною гіпертензією (2,46; 95 % ДІ: 2,07–2,93;  $p < 0,0001$ ) та цукровим діабетом (2,11; 95 % ДІ: 1,78–2,48;  $p < 0,0001$ ). Діабет, крім того, був пов'язаний з різким зростанням летальності (3,62; 95 % ДІ: 2,11–6,2;  $p < 0,0001$ ) і був визначений якості незалежного фактору ризику у цій різноманітній популяції осіб — навіть після коригування даних за віком, расою, статтю, наявністю ожиріння та артеріальної гіпертонії. Цікаво зазначити, що, за нашими даними, факт лікування метформіном до встановлення діагнозу COVID-19 незалежно асоціювався зі значущим зниженням летальності у пацієнтів з діабетом та COVID-19 (відношення ризиків 0,33; 95 % ДІ: 0,13–0,84;  $p = 0,0210$ ).

**Висновки:** Таким чином, отримані нами результати свідчать про те, що хоча цукровий діабет є незалежним фактором ризику смертності від COVID-19, цей ризик виявляється різко зниженим у пацієнтів, які приймали метформін до встановлення діагнозу COVID-19. З огляду на це, прийом метформіну, ймовірно, дозволяє забезпечити протективний ефект для цієї групи пацієнтів високого ризику.

**Ключові слова:** афроамериканці, коронавірусна хвороба-2019, цукровий діабет, метформін, летальність

## Вступ

Коронавірусна інфекція 2019 року (COVID-19), спричинена тяжким гострим респіраторним синдромом, зумовленим коронавірусом-2 (SARS-CoV-2) — це наростаюча глобальна

пандемія, яка спустошила Азію, Європу, а тепер й США. Зростаючу кількість загиблих під час пандемії пов'язували із більш старшим віком та низкою супутніх захворювань, включаючи артеріальну гіпертензію, ожиріння та діабет [1, 2], але підходів до протидії

Andrew B. Crouse, Matthew Might

Інститут індивідуалізованої медицини Х'ю Каула, Алабамський університет в Бірмінгемі, Бірмінгем, штат Алабама, США

Peng Li

Школа сестринської справи, Алабамський університет в Бірмінгемі, Бірмінгем, штат Алабама, США

Tiffany Grimes, Fernando Ovalle, Anath Shalev

Багатопрофільний центр діабету, Медичний факультет, Підрозділ ендокринології, діабету та порушень метаболізму, Алабамський університет в Бірмінгемі, Бірмінгем, штат Алабама, США

цій тенденції досі немає. Оскільки це нова хвороба, спеціалісти тільки починають формулювати специфічні характеристики пацієнтів у цих групах ризику за результатами досліджень, проведених у Китаї [3–5], Європі [6, 7] і зовсім нещодавно — у Нью-Йорку [1, 2].

Проте наразі все ще дуже мало відомо про характеристики пацієнтів у США, особливо у дуже різноманітних громадах з великою часткою афроамериканців, наприклад у південних штатах. Ця інформація особливо важлива, якщо врахувати, що афроамериканці зазнали непропорційно великого удару цієї пандемії по всіх Штатах [8–10], а поширеність супутніх захворювань, включаючи цукровий діабет, у цих громадах дуже висока [11]. З огляду на це, ми провели ретроспективне обсерваційне дослідження осіб з діагнозом COVID-19 у лікарні при Алабамському університеті в Бірмінгемі (UAB), центрі спеціалізованої медичної допомоги на Півдні, з метою встановити характеристики пацієнтів та фактори, що впливають на летальність, особливо в контексті цукрового діабету у цій край різноманітній когорті пацієнтів.

## Методи

### *Дизайн дослідження та учасники*

Ми провели ретроспективний аналіз анонімованих даних з електронних медичних карт (ЕМК). Метод формування вибірки передбачав включення осіб, що проходили послідовне тестування на COVID-19 у період з 25 лютого 2020 року по 22 червня 2020 року в лікарні при UAB (протокол № E160105006, затверджений Експертною радою закладу). З метою зробити результати дослідження такими, що піддавалися б максимальному узагальненню, та звести до мінімуму будь-які помилки відбору єдиним критерієм включення вважали завершене тестування у зазначений термін, а відсутність даних про результати хвороби з точки зору виживання — єдиним критерієм виключення. Учасників класифікували як підтверджено позитивних або негативних на COVID-19 на підставі результатів тесту ЗТ-ПЛР на нуклеїнову кислоту вірусу SARS-CoV-2 у мазках з верхніх дихальних

шляхів. Головною кінцевою точкою ефективності вважали показники летальності, також аналізували вплив характеристик цих осіб та їх супутніх захворювань, зареєстрованих в ЕМК (у тому числі протягом 12 місяців до встановлення діагнозу COVID-19). Визначення, наведені в ЕМК, для ожиріння включали індекс маси тіла (ІМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, а для артеріальної гіпертензії — систолічний артеріальний тиск  $\geq 140$  мм рт. ст. та (або) діастолічний артеріальний тиск  $\geq 90$  мм рт. ст. Показник HbA1c приймали за безперервну змінну. З точки зору лікування, ми звертали увагу на факт застосування метформіну та інсуліну, оскільки це два найпоширеніших препарати для лікування діабету, і щодо цього були доступні надійні дані електронних медичних карт. Кількість пацієнтів, які приймали інші протидіабетичні препарати, наприклад інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (іНГЛТ2) або інгібітори дипептидилпептидази-4 (іДПП4), була занадто малою для достовірного статистичного аналізу. Можливо, це було зумовлено значно більш високою ціною на ці нові ліки та специфічною когортою наших пацієнтів, яка включала недостатньо обслуговувані громади населення.

### *Статистичний аналіз*

Характеристики пацієнтів та їх супутні захворювання узагальнювали у вигляді середніх показників із стандартним відхиленням (СВ) для безперервних змінних, а у вигляді частот та пропорцій — для категоріальних змінних. При аналізі вік учасників поділяли на три групи: < 50, 50–70 та > 70 років. Зв'язок з діагнозом COVID-19 аналізували із застосуванням простої лінійної логістичної регресії для кожного з потенційних факторів ризику, а необроблене відношення ризиків та 95 % довірчий інтервал (ДІ) розраховували для статистичної потужності такого зв'язку. Зв'язок з летальністю від COVID-19 відносно потенційних факторів ризику вивчали із застосуванням простої лінійної логістичної регресії для необроблених відношень ризиків, так і множинної лінійної логістичної регресії для скоригованих відношень. Оцінювали потенційні взаємодії, а незначущі з них — вилучали з моделі

множинної логістичної регресії. Вибірку цього дослідження формували за наявними в ЕМК та такими що відповідали критеріям відбору випадками у період з 25 лютого 2020 року по 22 червня 2020 року у лікарні при UAB, куди увійшло 24 722 пацієнти з негативним тестом на COVID-19 та 604 — з позитивним тестом. Ця велика вибірка досягла статистичної потужності на рівні > 80 % для вірогідності виявлення навіть дуже малого ефекту (наприклад, відношення ризиків = 1,25) від зв'язку між потенційними факторами ризику та зараженням COVID-19. Серед осіб з позитивними тестом на COVID-19 67 пацієнтів були визнані померлими за період проведення дослідження; крім того, ця вибірка досягла статистичної потужності на рівні > 80 % для ймовірності виявлення помірного ефекту (наприклад, відношення ризиків = 2,4 або менше залежно від розподілу факторів ризику) для зв'язку між характеристиками пацієнтів та летальністю.

Аналізи статистичної потужності проводили із застосуванням двостороннього критерію в логістичній регресії з рівнем значущості 0,05, для чого використовували програмне забезпечення PASS 14 Power Analysis and Sample Size (NCSS, LLC; Кейсвілл, штат Юта). Статистичний аналіз проводили у програмі SAS 9.4 (Кері, штат Північна Кароліна).

## Результати

### Характеристики пацієнтів та наявність діагнозу коронавірусної хвороби 2019 року

Характеристики 24 722 учасників з негативним тестом на COVID-19 та 604 учасників з підтвердженим позитивним тестом на COVID-19 наведені в таблиці 1. Такий низький рівень позитивних тестів — лише 2,4 % — швидше за все пояснюється тим, що до цього скринінгу включали також безсимптомний персонал лікарні та пацієнтів, які

Таблиця 1. Характеристики учасників дослідження та наявність діагнозу COVID-19

Характеристики учасників дослідження	Covid-19		Порівняння	Відношення ризиків (95 % ДІ)	Значення p
	Негативний (n = 24 722)	Позитивний (n = 604)			
<b>Вікова група</b>					
< 50 років	10626 (43,0%)	239 (39,6%)			
50–70 років	9862 (39,9%)	245 (40,6%)	50–70 vs <50	1,10 (0,92, 1,32)	0,2798
> 70 років	4234 (17,1%)	120 (19,9%)	>70 vs 50–70	1,14 (0,91, 1,42)	0,2432
<b>Раса</b>					
Афроамериканці (AA)	7498 (30,3%)	311 (51,5%)	AA vs європеїди	2,61 (2,19, 3,10)	<0,0001
Європеїди	13821 (55,9%)	220 (36,4%)			
Інші	3403 (13,8%)	73 (12,1%)			
<b>Стать</b>					
Чоловіча	10671 (43,2%)	272 (45,0%)	Ч vs Ж	1,06 (0,90, 1,25)	0,4629
Жіноча	13841 (56,0%)	332 (55,0%)			
Невизначена	210 (0,8%)				
<b>Ожиріння</b>					
Так	11167 (45,2%)	371 (61,4%)	Так vs Ні	1,93 (1,64, 2,28)	<0,0001
Ні	13555 (54,8%)	233 (38,6%)			
<b>Артеріальна гіпертензія</b>					
Так	11891 (48,1%)	420 (69,5%)	Так vs Ні	2,46 (2,07, 2,93)	<0,0001
Ні	12831 (51,9%)	184 (30,5%)			
<b>Цукровий діабет</b>					
Так	5865 (23,7%)	239 (39,6%)	Так vs Ні	2,11 (1,78, 2,48)	<0,0001
Ні	18857 (76,3%)	365 (60,4%)			



зверталися у заклад для проведення планових процедур. Для вивчення зв'язку між діагнозом COVID-19 та потенційними факторами ризику застосовували просту логістичну регресію. Примітно, що, незважаючи на те, що афроамериканці становлять лише 26 % населення штату Алабама, кількість представників цієї спільноти з позитивним тестом на COVID-19 була непропорційно високою, оскільки на афроамериканців припадає 52 % учасників дослідження з позитивним результатом тесту і лише 30 % тих, хто мав негативний тест. Це дало дуже значуще відношення ризиків (2,6; 95 % ДІ: 2,19–3,10;  $p < 0,0001$ ) (таблиця 1). На протилежність цьому, лише 36 % пацієнтів з позитивним тестом на COVID-19 були європеїдами, тоді як на них припадало 56 % випадків негативних тестів, що тільки ще раз підкреслює расову нерівність. Цікаво, що 70 % усіх учасників з діагнозом COVID-19 вже страждали на артеріальну гіпертензію, 61 % — на ожиріння, 40 % — на діабет, а ризик діа-

гностування COVID-19 в осіб, які страждають будь-якою із цих супутніх патологій, вважався значно підвищеним ( $p < 0,0001$ ) (таблиця 1). Якщо брати діабет, то 92 % пацієнтів також мали артеріальну гіпертензію, а 74 % страждали на ожиріння, що, можливо, ще більше сприяло підвищенню ризику, який відзначався у цій популяції. Загалом отримані результати цілком збігаються зі спостереженнями по всьому світі і дають підстави вважати, що когорта учасників нашого дослідження являє собою репрезентативну вибірку.

#### *Характеристики та летальність серед пацієнтів з позитивним тестом на коронавірусну хворобу 2019 року*

Загальна летальність серед осіб з підтвердженим COVID-19 становила 11 %, але сильно варіювала залежно від ряду характеристик пацієнтів. 93 % летальних випадків сталися серед осіб віком старше 50 років, а чоловіча стать, так само як артеріальна гіпертензія

**Таблиця 2.** Характеристики та летальність серед пацієнтів з позитивним тестом на COVID-19

Характеристики учасників дослідження	Летальність		Порівняння	Відношення ризиків (95 % ДІ)	Значення p
	Живі (n = 537)	Померлі (n = 604)			
<b>Вікова група</b>					
< 50 років	234 (43,6%)	5 (7,5%)			
50–70 років	216 (40,2%)	29 (43,3%)	50–70 vs <50	6,28 (2,39, 16,5)	0,0002
> 70 років	87 (16,2%)	33 (49,2%)	>70 vs 50–70	2,83 (1,62, 4,93)	0,0003
<b>Раса</b>					
Афроамериканці (AA)	277 (51,6%)	34 (50,8%)	AA vs європеїди	0,84 (0,49, 1,43)	0,5262
Європеїди	192 (35,7%)	28 (41,8%)			
Інші	68 (12,7%)	5 (7,5%)			
<b>Стать</b>					
Чоловіча	231 (43,0%)	41 (61,2%)	Ч vs Ж	1,52 (1,19, 1,72)	0,0055
Жіноча	306 (57,0%)	26 (38,8%)			
<b>Ожиріння</b>					
Так	328 (61,1%)	43 (64,2%)	Так vs Ні	1,14 (0,67, 1,94)	0,6234
Ні	209 (38,9%)	24 (35,8%)			
<b>Артеріальна гіпертензія</b>					
Так	361 (67,2%)	59 (88,1%)	Так vs Ні	3,60 (1,68, 7,69)	0,001
Ні	176 (32,8%)	8 (11,9%)			
<b>Цукровий діабет</b>					
Так	194 (36,1%)	45 (67,2%)	Так vs Ні	3,62 (2,11, 6,20)	<0,0001
Ні	343 (63,9%)	22 (32,8%)			

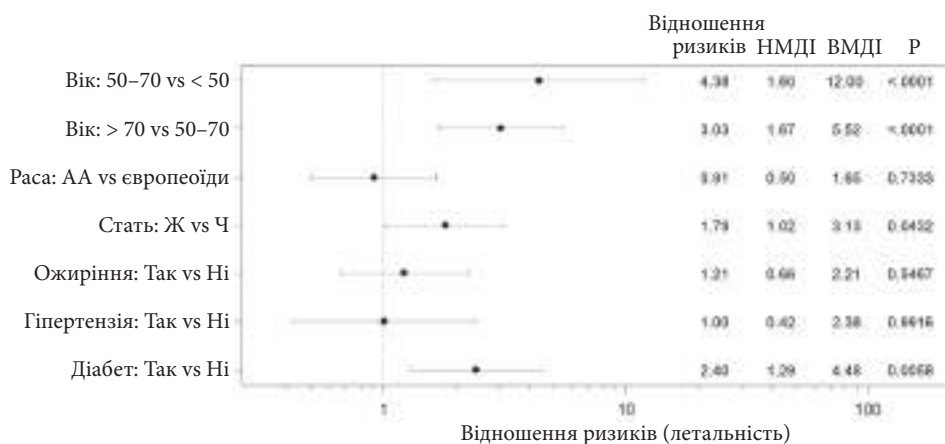
асоціювалися зі значущим підвищенням ризику смерті, про що свідчили результати аналізу із застосуванням двомірної логістичної регресії (таблиця 2). Крім того, цукровий діабет асоціювався з різким збільшенням смертності (відношення ризиків 3,62; 95 % ДІ: 2,11–6,2;  $p < 0,0001$ ). Насправді, 67 % летальних випадків припадає на осіб з діабетом.

Крім того, ми провели множинний логістичний регресійний аналіз, в якому вік, раса, стать, статус ожиріння, статус артеріальної гіпертензії та наявність цукрового діабету приймалися за коваріати; скориговані відношення ризиків та 95 % ДІ показані на рис. 1. Зокрема, після коригування на всі інші з перелічених коваріат, головними факторами, значною мірою пов'язаними з летальністю через COVID-19, виявилися вік, стать та діабет, що свідчить про те, що вони є незалежними факторами ризику.

*Характеристики та летальність серед пацієнтів з цукровим діабетом з позитивним тестом на коронавірусну хворобу 2019 року*

З огляду на визначення діабету в якості незалежного фактору ризику смертності у пацієнтів з позитивним тестом на COVID-19 ми вирішили дослідити потенційні додаткові фактори ризику в цій підгрупі пацієнтів з діабетом. Примітно, що більш старший вік

та чоловіча стать так і продовжували асоціюватися зі збільшенням летальності на фоні цукрового діабету, хоча значущої різниці між діабетом 1-го типу (ЦД 1-го типу) та діабетом 2-го типу (ЦД 2-го типу) не вдалося ідентифікувати (таблиця 3). Далі ми дослідили вплив лікування діабету на несприятливий результат COVID-19. Ми зосередили увагу на інсуліні та метформіні як двох найпоширеніших препаратах, що призначаються для лікування ЦД 2-го типу. Щоб уникнути спотворюючого впливу від введення інсуліну через стресову гіперглікемію та припинення прийому метформіну, яке практикують у госпіталізованих пацієнтів, ми розглядали лише ліки, які використовувалися до встановлення діагнозу COVID-19. Цікаво, що якщо застосування інсуліну до хвороби, схоже, не впливало на ризик смертності, то застосування метформіну значуще знижало ймовірність смерті (відношення ризиків 0,38; 95 % ДІ 0,17–0,87;  $p = 0,0221$ ). Дійсно, летальність на рівні 11 % серед тих, хто приймав метформін, була порівнянна з летальністю у загальній популяції пацієнтів із COVID-19 і була значно нижчою, ніж показник у 24 %, що спостерігався серед пацієнтів з діабетом, які не приймали метформін. Зауважимо, що цей сприятливий вплив метформіну на несприятливий вислід зберігався навіть тоді, коли з аналізу видаляли пацієнтів з хронічною



**Рис. 1.** Діаграма, що відображає скоригований ризик летальності у пацієнтів з коронавірусною хворобою 2019 року (COVID-19). Проведений множинний логістичний регресійний аналіз, де вік, раса, стать, статус ожиріння і статус артеріальної гіпертензії та наявність діабету приймалися за коваріати. Регресія видала модель з показниками зі статистичною значущістю ( $p < 0,0001$ ) з AUC на рівні 0,79 (95 % ДІ: 0,74–0,85); на рисунку наведені скориговані відношення ризиків, 95 % довірчі інтервали (НМДІ–ВМДІ) та відповідні значення P

хворобою нирок або хронічною серцевою недостатністю, тобто класичними проти-показаннями до застосування метформіну (відношення ризиків 0,17; 95 % ДІ: 0,04–0,79;  $p = 0,0231$ ). Це робить вкрай малоїмовірним будь-який потенційний спотворюючий ефект від зсуву пацієнтів, що отримують метформін, в сторону здорових осіб без цих додаткових супутніх захворювань. Щоб додатково визначити, чи може цей ефект бути обумовлений лише жіночою статтю, оскільки в одній публікації було запропоновано гіпотезу, що жінкам метформін особливо йде на користь [12], ми також вирішили проаналізувати чоловіків окремо. Цікаво, що відношення для ризику смерті залишалося

значно нижчим у пацієнтів чоловічої статі, які отримували метформін (відношення 0,28; 95 % ДІ: 0,09–0,88;  $p = 0,0286$ ).

Крім того, ми знову провели множинний логістичний регресійний аналіз, в якому застосування метформіну, застосування інсуліну, вік, раса, стать, статус ожиріння і статус артеріальної гіпертензії приймалися за коваріати; скориговані відношення ризиків та 95 % ДІ показані на рис. 2. Зокрема, після коригування на інші перелічені коваріати, вік, стать та використання метформіну були визнані незалежними факторами, що впливають на летальність від COVID-19. Цікаво, що навіть після коригування за всіма іншими переліченими коваріатами, ймовірність

**Таблиця 3.** Характеристики та летальність серед пацієнтів з цукровим діабетом та позитивним тестом на COVID-19

Характеристики учасників дослідження	Летальність		Порівняння	Відношення ризиків (95 % ДІ)	Значення $p$
	Живі (n = 194)	Померлі (n = 45)			
<b>Вікова група</b>					
< 50 років	50 (25,8%)	2 (4,4%)			
50–70 років	104 (53,6%)	20 (44,4%)	50–70 vs <50	4,81 (1,08, 21,4)	0,0392
> 70 років	40 (20,6%)	23 (51,1%)	>70 vs 50–70	2,99 (1,48, 6,03)	0,0022
<b>Раса</b>					
Афроамериканці (AA)	127 (65,5%)	28 (62,2%)	AA vs європеїди	0,82 (0,40, 1,68)	0,5855
Європеїди	52 (26,8%)	14 (31,1%)			
Інші	15 (7,7%)	3 (6,7%)			
<b>Стать</b>					
Чоловіча	91 (46,9%)	30 (66,7%)	Ч vs Ж	2,26 (1,15, 4,47)	0,0187
Жіноча	103 (53,1%)	15 (33,3%)			
<b>Ожиріння</b>					
Так	144 (74,2%)	34 (75,6%)	Так vs Ні	1,07 (0,51, 2,28)	0,8539
Ні	50 (25,8%)	11 (24,4%)			
<b>Артеріальна гіпертензія</b>					
Так	176 (90,7%)	43 (95,6%)	Так vs Ні	2,20 (0,49, 9,84)	0,3027
Ні	18 (9,3%)	2 (4,4%)			
<b>Цукровий діабет</b>					
1-го типу	16 (8,2%)	3 (6,7%)	1 тип vs 2 тип	0,79 (0,22, 2,85)	0,7245
2-го типу	178 (91,8%)	42 (93,3%)			
<b>Інсулін при ЦД 2-го типу</b>					
Так	72 (40,5%)	15 (35,7%)	Так vs Ні	0,82 (0,41, 1,64)	0,5728
Ні	106 (59,5%)	27 (64,3%)			
<b>Метформін при ЦД 2-го типу</b>					
Так	68 (38,2%)	8 (19,1%)	Так vs Ні	0,38 (0,17, 0,87)	0,0221
Ні	110 (61,8%)	34 (81,0%)			

смерті для осіб, які приймали метформін для лікування ЦД 2-го типу, була значно меншою, ніж для тих, хто не приймав метформін (відношення ризиків 0,33; 95 % ДІ: 0,13–0,84;  $p = 0,0210$ ). З огляду на це, також важливо зазначити, що в осіб, які не приймали метформін, більш тяжкий перебіг метаболічного синдрому або діабету, ніж у тих, що отримували метформін, не спостерігався, про що свідчили порівнянні або навіть менші значення індексу маси тіла (ІМТ) та глікозильованого гемоглобіну А1С (HbA1c) (таблиця 4).

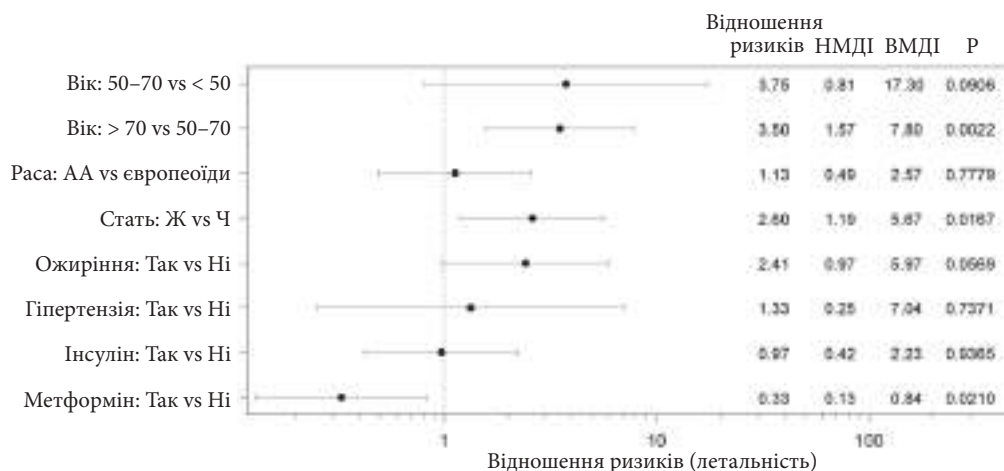
Тим не менш, оскільки метформін відомий своїми нейтральними або навіть знижуючими масу тіла властивості, водночас з покращенням глікемічного контролю при ЦД 2-го типу [13], нам було цікаво, чи можуть ці ефекти сприяти зниженню ризику смертності від COVID-19. Однак серед пацієнтів, які отримували метформін і вижили після хвороби, ані ІМТ, ані HbA1c не були нижчими, ніж у тих, хто помер (таблиця 4). Незважаючи на ці досить дивні спостереження, наші висновки узгоджуються з гіпотезою про те, що тривалий глікемічний контроль не впливає на результат хвороби COVID-19, про що повідомлялося у нещодавно опублікованій роботі [6]. Крім того, лише один пацієнт у нашій когорті пере-

ніс гіперосмолярний гіперглікемічний стан і вижив, а випадків розвитку діабетичного кетоацидозу (ДКА) серед пацієнтів взагалі не виявлено. Більше того, рівень глюкози крові на момент діагностування та під час хвороби істотно не відрізнявся у пацієнтів, які приймали метформін, і вижили порівняно з тими, хто помер (таблиця 4). Це також свідчить про те, що на результати хвороби у контексті COVID-19 та ЦД 2-го типу більш важливу роль щодо впливу метформіну можуть відігравати інші фактори.

### Обговорення

Підводячи підсумки, зазначимо, що результати цього дослідження у расово різноманітній популяції свідчать про те, що **діабет є незалежним фактором ризику, пов'язаним із підвищеною летальністю серед осіб з COVID-19, тоді як лікування метформіном асоціюється з різким зниженням летальності у пацієнтів з ЦД 2-го типу навіть після коригування на численні коваріати.**

Але найбільш вражаючим було спостереження, яке свідчило, що застосування метформіну до встановлення діагнозу COVID-19 асоціювалося із майже трикратним зниженням летальності та значущим зниженням некоригованих та скоригованих відношень ризиків у пацієнтів з діабетом. Варто зазначити,



**Рис. 2.** Діаграма, що відображає скоригований ризик летальності у пацієнтів з коронавірусною хворобою 2019 року (COVID-19) та ЦД 2-го типу. Множинний логістичний регресійний аналіз, у якому застосування метформіну, застосування інсуліну, вік, раса, стать, статус ожиріння і статус артеріальної гіпертензії приймалися за коваріати, видав модель з показниками зі статистичною значущістю ( $p = 0,0001$ ) з AUC на рівні 0,77 (0,69; 0,85). Представлені скориговані відношення ризиків, 95 % довірчі інтервали (НМДІ–ВМДІ) та відповідні значення P



що цей ефект зберігався навіть після коригування на вік, стать, расу, ожиріння, артеріальну гіпертензію або хронічні хвороби нирок та серцеву недостатність. Що цікаво і цілком узгоджується з цією нашою знахідкою, в одному з ранніх повідомлень з китайського міста Ухань також було зроблено припущення, що метформін пов'язаний із зниженням летальності у госпіталізованих пацієнтів з діабетом та COVID-19 [14]. У французькому дослідженні CORONADO [6] також було виявлено, що метформін пов'язаний зі зниженням ризику ранньої смерті [6], а зовсім нещодавно було запропоновано пов'язати метформін зі зниженням смертності серед жінок з COVID-19, про що свідчив аналіз даних United Health [12]. Той факт, що аналогічні результати були отримані у різних популяціях населення в усьому світі, свідчить про те, що спостережуване **зниження ризику летальності, пов'язане із застосуванням метформіну у пацієнтів з ЦД 2-го типу та COVID-19**, можна узагальнити. Так, зовсім новий метааналіз цієї колективної роботи прийшов до висновку, що **метформін дає переваги у зниженні показників летальності від COVID-19** [15]. Крім того, ці висновки підкреслюють важливість дотримання загальних рекомендацій щодо лікування та профілактики діабету, а також про те, що не потрібно відкладати або припиняти лікування метформіном. Особливо під час цієї пандемії, яка наражає пацієнтів з діабетом на особливо високий ризик, таке **лікування**

**може не тільки допомогти у лікуванні діабету, але й зменшити ризик несприятливих результатів у разі зараження COVID-19.**

Наразі механізми, за допомогою яких метформін може покращувати прогноз у контексті COVID-19, невідомі. Наші результати показують, що ці механізми виходять за рамки лише очікуваного поліпшення глікемічного контролю або ожиріння, оскільки рівень глюкози в крові, показники HbA1c або ІМТ не були нижчим у тих, хто приймав метформін і переніс COVID-19. Цікаво, що раніше з'являлися відомості про те, що метформін також має протизапальну [16, 17] та антитромботичну дію [18, 19], а надмірно вираженні запальні реакції, наприклад цитокіновий шторм, а також диссеміновані тромбоемболічні явища були визнані смертельними ускладненнями інфекції COVID-19 [20–22]. Отже, існує спокуса припустити, що, проявляючи певну антифібринолітичну активність [18] та інгібуючи запальні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлини альфа або інтерлейкін-6 [16, 17], які, як підозрюють вчені, відіграють роль у розвитку імунної відповіді на COVID-19 [12], метформін може покращувати результати хвороби. І дійсно, ще до пандемії COVID-19 було виявлено, що факт застосування метформіну до госпіталізації пов'язаний із зниженням летальності у пацієнтів з ЦД 2-го типу у терапевтичних та хірургічних відділеннях інтенсивної терапії [23].

Незважаючи на те що цукровий діабет загально визнано одним з основних супутніх

**Таблиця 4.** ІМТ, ГК та HbA1c у пацієнтів з COVID-19 та ЦД 2-го типу, які отримували або ні отримували метформін

		Живі		Померлі		Значення р t-критерій
		Середнє	СВ	Середнє	СВ	
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Метформін — Так	35,2	9,4	30,9	6,9	0,2406
	Метформін — Ні	33,6	8,7	32,4	9,8	0,6039
						0,0002
HbA1c (%)	Метформін — Так	8,0	2,6	7,3	1,3	0,4627
	Метформін — Ні	7,0	1,8	6,6	2,1	0,4428
ГК на момент встановлення діагнозу (мг/дл)	Метформін — Так	181,4	84,6	207,3	81,0	0,5166
	Метформін — Ні	148,6	58,2	156,2	60,2	0,5799
ГК під час хвороби (мг/дл)	Метформін — Так	156,6	48,4	173,7	53,9	0,4713
	Метформін — Ні	143,0	33,1	147,8	51,7	0,6466

захворювань, що негативно впливають на результати хвороби COVID-19, чинники, що лежать в основі цього феномену, недостатньо зрозумілі. Відзначимо, що, за нашими висновками, підвищений ризик летальності серед пацієнтів з цукровим діабетом зберігається навіть після коригування на такі коваріати як вік, раса, ожиріння та гіпертензія, що свідчить про те, що хоча ці фактори можуть впливати на погіршення висліду хвороби, вони не можуть повністю пояснити це погіршення. У дослідженні CORONADO більш високі рівні глюкози на момент госпіталізації пов'язувалися із тенденцією до зростання летальності [6], а гіперглікемія у стаціонарі впливала на погіршення прогнозу — про це свідчать спостереження у великому багатоцентровому дослідженні пацієнтів з COVID-19 з Уханя [24]. У повній відповідності з цим, ми виявили загалом дещо вищі рівні глюкози в осіб, що померли. Однак рівень глюкози в крові у тих, хто приймав метформіну, ані на момент діагностування, ані під час хвороби не був нижчим, тому малоімовірно, що кращий глікемічний контроль був причиною поліпшення результатів хвороби, яке спостерігалось у пацієнтів, що приймали метформін. Крім того, тривалий глікемічний контроль, який визначали за показниками HbA1c, не впливав на смертність у нашому дослідженні, що не протирічить відомостям у попередніх публікаціях [6]. Отже, подібно до ситуації з метформіном, більш помітну роль у цьому плані можуть відігравати й інші фактори, такі як діабетасоційовані запалення [25] та коагулопатія [26]. Крім того, у нещодавній публікації було засвідчено, що вірус SARS-CoV-2 може інфікувати та пошкоджувати бета-клітини підшлункової залози [27], що дає потенційне пояснення факту надзвичайно високих потреб в інсуліні, які спостерігали у деяких пацієнтів з COVID-19, а також розвитку діабетичного кетоацидозу та, можливо, вперше виявленого цукрового діабету [28, 29].

Іншими незалежними факторами ризику, пов'язаними зі збільшенням летальності, нами були визнані більш старший вік

та чоловіча стать, які ми постійно виявляли у пацієнтів з діабетом та без нього. І дійсно, летальність серед чоловіків більш ніж удвічі перевищувала показники серед жінок, що не протирічить висновкам попередніх досліджень [30]. Висували багато теорій, які могли б пояснювати це явище, у тому числі різні концентрації статевих гормонів, різний тип розподілу жирової тканини, різний рівень циркулюючих протизапальних цитокінів та різну вроджену та адаптивну імунну відповідь на вірусні інфекції [30, 31]. Насправді, такий яскравий статевий диморфізм став причиною проведення наразі триваючих досліджень з використанням антиандрогенів у чоловіків з позитивним тестом на COVID-19. У будь-якому випадку, обнадійливим залишається факт сприятливого впливу метформіну, який залишався на досить потужному рівні в учасників чоловічої статі у нашому дослідженні.

На прикладі когорти учасників нашого дослідження виявилось, що факт приналежності до афроамериканців є насамперед фактором ризику зараження COVID-19, а не летальності. Ці висновки підтверджуються нещодавнім дослідженням, у якому було залучено когорту осіб з бази даних інтегрованої системи надання медичної допомоги зі схожими демографічними характеристиками (близько 30 % афроамериканців): результати показали, що негроїдна раса не асоціюється з більш високою госпітальною летальністю, ніж європеїдна раса. Це свідчить про те, що виявлена расова нерівність більш ймовірно пов'язана із ризиком зараження та зовнішніми, соціально-економічними чинниками, ніж із біологічними відмінностями. Той факт, що в інших географічних регіонах (переважно з меншою часткою афроамериканців) фіксували різницю в показниках летальності [10], може бути пов'язаний зі складнощами у доступі до медичної допомоги.

Обмеження нашого дослідження включали розмір вибірки, який не дозволяв провести окремі аналізи по додатковим підгрупам, таким як пацієнти з ЦД 1-го типу або особи, що отримували інші протидіабетичні

препарати, окрім метформіну. З іншого боку, різноманітна когорта населення, до складу якої входить значна частка афроамериканців чоловічої та жіночої статі, є унікальною особливістю саме нашого дослідження. Крім того, той факт, що пацієнти з нашого дослідження, які отримували метформін, не відрізнялися більш низькими рівнями глюкози в крові від тих, хто не лікувався цим препаратом, свідчить про те, що кращий метаболічний контроль навряд чи є причиною покращених результатів хвороби, які спостерігаються серед цих пацієнтів.

В цілому, наше дослідження ще раз підтвердило роль головних супутніх захворювань, пов'язаних з COVID-19, у більш різноманітній когорті населення з більшою часткою афроамериканців, продемонструвало яскраве місце діабету у якості незалежного

фактору ризику, пов'язаного з підвищеною летальністю, та виявило, що прийом метформіну до встановлення діагнозу COVID-19 був пов'язаний з послідовним і чітким зниженням летальності у пацієнтів з цукровим діабетом. У подальших дослідженнях необхідно вивчати, як саме метформін виявляє свої захисні ефекти у цій ситуації, провести ретельну оцінку співвідношення користі та ризиків та визначити, чи слід розширити показання до застосування метформіну з огляду на триваючу пандемію COVID-19.

*Вперше опубліковано: Crouse AB, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F and Shalev A (2021) Metformin Use Is Associated With Reduced Mortality in a Diverse Population With COVID-19 and Diabetes. Front. Endocrinol. 11:600439.*

*doi: 10.3389/fendo.2020.600439*

## Література

- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama* (2020) 323(20):2052–9. doi: 10.1001/jama.2020.6775
- Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabol: Clin Experiment* (2020) 108:154262. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154262
- Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care* (2020) 43(7):1392–8. doi: 10.2337/dc20-0576
- Chen Q, Zheng Z, Zhang C, Zhang X, Wu H, Wang J, et al. Clinical characteristics of 145 patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) in Taizhou, Zhejiang, China. *Infection* (2020) 48(4):543–51. doi: 10.1007/s15010-020-01432-5
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama* (2020) 323(11):1061–9. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* (2020) 63(8):1500–15. doi: 10.1007/s00125-020-05180-x
- Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes Metab* (2020) 46(4):265–71. doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.008
- Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *New Engl J Med* (2020) 382(26):2534–43. doi: 10.1056/NEJMsa2011686
- Tai DBG, Shah A, Doubeni CA, Sia IG, Wieland ML. The Disproportionate Impact of COVID-19 on Racial and Ethnic Minorities in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc A* (2020). doi: 10.1093/cid/ciaa815
- Holmes L Jr, Enwere M, Williams J, Ogundele B, Chavan P, Piccoli T, et al. Black-White Risk Differentials in COVID-19 (SARS-COV2) Transmission, Mortality and Case Fatality in the United States: Translational Epidemiologic Perspective and Challenges. *Int J Environ Res Public Health* (2020) 17(12):4322. doi: 10.3390/ijerph17124322
- Golden SH, Yajnik C, Phatak S, Hanson RL, Knowler WC. Racial/ethnic differences in the burden of type 2 diabetes over the life course: a focus on the USA and India. *Diabetologia* (2019) 62(10):1751–60. doi: 10.1007/s00125-019-4968-0
- 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 Prepr Server Health Sci* (2020). doi: 10.1101/2020.06.19.20135095
- Tan MH, Alquraini H, Mizokami-Stout K, MacEachern M. Metformin: From Research to Clinical Practice. *Endocrinol Metab Clinics North A* (2016) 45(4):819–43. doi: 10.1016/j.ecl.2016.06.008
- 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 Hygiene* (2020) 103(1):69–72. doi: 10.4269/ajtmh.20-0375
- Hariyanto TJ, Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Obes Med* (2020) 19:100290. doi: 10.1016/j.obmed.2020.100290
- Cameron AR, Morrison VL, Levin D, Mohan M, Forteach C, Beall C, et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circ Res* (2016) 119(5):652–65. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308445
- Tsoyi K, Jang HJ, Nizamutdinova IT, Kim YM, Lee YS, Kim HJ, et al. Metformin inhibits HMGB1 release in LPS-treated

- RAW 264.7 cells and increases survival rate of endotoxaemic mice. *Br J Pharmacol* (2011) 162 (7):1498–508. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01126.x
18. Grant PJ. The effects of metformin on the fibrinolytic system in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabete Metabol* (1991) 17(1 Pt 2):168–73.
  19. Xin G, Wei Z, Ji C, Zheng H, Gu J, Ma L, et al. Metformin Uniquely Prevents Thrombosis by Inhibiting Platelet Activation and mtDNA Release. *Sci Rep* (2016) 6:36222. doi: 10.1038/srep36222
  20. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro) Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ Res* (2020) 127(4):571–87. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317447
  21. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* (2020) 135(23):2033–40. doi: 10.1182/blood.202006000
  22. Khan IH, Savarimuthu S, Leung MST, Harky A. The need to manage the risk of thromboembolism in COVID-19 patients. *J Vasc Surg* (2020) 72(3):799–804. doi: 10.1016/j.jvs.2020.05.015
  23. Christiansen C, Johansen M, Christensen S, O'Brien JM, Tonnesen E, Sorensen H. Preadmission metformin use and mortality among intensive care patients with diabetes: a cohort study. *Crit Care* (2013) 17(5):R192. doi: 10.1186/cc12886
  24. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab* (2020) 31(6):1068–77 e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021
  25. Mugabo Y, Li L, Renier G. The connection between C-reactive protein (CRP) and diabetic vasculopathy. Focus on preclinical findings. *Curr Diabetes Rev* (2010) 6(1):27–34. doi: 10.2174/157339910790442628
  26. Nogami K, Muraki I, Imano H, Iso H. Risk of disseminated intravascular coagulation in patients with type 2 diabetes mellitus: retrospective cohort study. *BMJ Open* (2017) 7(1):e013894. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013894
  27. Yang L, Han Y, Nilsson-Payant BE, Gupta V, Wang P, Duan X, et al. A Human Pluripotent Stem Cell-based Platform to Study SARS-CoV-2 Tropism and Model Virus Infection in Human Cells and Organoids. *Cell Stem Cell* (2020) 27(1):125–36 e7. doi: 10.1016/j.stem.2020.06.015
  28. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2020) 8(9):782–92. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2
  29. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab* (2020) 22(10):1935–41. doi: 10.1111/dom.14057
  30. Mauvais-Jarvis F. Aging, Male Sex, Obesity, and Metabolic Inflammation Create the Perfect Storm for COVID-19. *Diabetes* (2020) 69(9):1857–63. doi: 10.2337/dbi19-0023
  31. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* (2016) 16(10):626–38. doi: 10.1038/nri.2016.90
  32. Crouse A, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F, Shalev A. Metformin Use Is Associated with Reduced Mortality in a Diverse Population with Covid-19 and Diabetes. *MedRxiv Prepr Server Health Sci* (2020). doi: 10.1101/2020.07.29.20164020