

РОЛЯТА НА МЕТФОРМИН В ЛЕЧЕНИЕТО НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 ПРИ ПАЦИЕНТИ С КОВИД -19

д-р Диляна Стоянова

Медицински център „Д-р Стайков“, гр. Бургас

THE ROLE OF METFORMIN IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES IN PATIENTS WITH COVID-19

Dr. D. Stoyanova

MC Dr. Staykov, Burgas

Резюме: През време на Ковид-19 пандемията се доказаха много допълнителни ползи на Метформин отвъд ефекта му върху гликемията – възможно повлияване на ендотелната дисфункция, инхибиция на навлизането на вируса в клетките, промяна в имунния и възпалителния процес по време на Ковид – 19 инфекцията. [3] Това превръща Метформин във важен елемент от лечението за ЗД тип 2 по време на Ковид-19 инфекцията. Имайки предвид противопоказания за приложение на медикамента, са известни неподходящите съпътстващи състояния, които трябва да се съобразят при използването му и не бива да се пренебрегват.

Както при всяка друга инфекция, включително и при заболяване от Ковид-19, за хората със ЗД тип 2 е необходим строг контрол на плазмената глюкоза. Поддържането на нормогликемия е важен елемент в излекуването на инфекцията и благоприятния изход на заболяването.

Abstract: During the Covid-19 pandemic, many additional benefits of Metformin beyond its effect on glycemia have been proven - possible influence on endothelial dysfunction, inhibition of virus entry into cells, change in the immune and inflammatory process during Covid-19 infection. [3] This makes Metformin an important element of treatment for type 2 DM during the Covid-19 infection. Bearing in mind contraindications for the use of the medication, there are known inappropriate concomitant conditions that must be taken into account when using it and should not be neglected. As with any other infection, including Covid-19 disease, strict control of plasma glucose is necessary for people with type 2 DM. Maintaining normoglycemia is an important element in the cure of the infection and the favorable outcome of the disease.

Захарен диабет тип 2 (ЗД тип 2) е социално-значимо заболяване, което засяга предимно възрастни хора. През последните десетилетия честотата расте и възрастовата граница се понижава като все по-често засяга подрастващи и деца. Според данни на Международната диабетна асоциация – в глобален мащаб 537 млн е броят болни със ЗД между 20 и 79 години. Прогнозите са тази цифра да достигне 643 млн през 2030 г и 783 млн през 2045г. 541 млн са възрастните, които имат предиабетни отклонения и ги подлага на повишен риск от развитие на ЗД тип 2. [1]

Инфекцията със SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus - 2), протича по-тежко при пациентите със захарен диабет (ЗД), особено при случаите със

ЗД тип 2 – поради по-високата им възраст, по-голямата честота на метаболитен синдром и свързаните с него сърдечно-съдови заболявания (артериална хипертония, сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето), както и поради наличието на микро- и макроваскуларни усложнения. Данните на проучванията анализиращи коморбидността при инфекция със SARS-CoV-2 сочат, че по-голямата част от болелите с Ковид – 19 са били с предшестващ захарен диабет като колкото по-напреднала е възрастта на пациента, толкова повече се увеличава и смъртността. [2]

Първа линия в лечението на ЗД тип 2, след промяна в стила на живот, е Метформин. Медикамент доказан с безценния си принос и в лечението на грип, хепатит С, ин-витро резултати при инфекция с вирусът причиняващ Зика треска. [3] Множество проучвания и публикации са направени за приложението на Метформин при диабетците с активна Ковид – 19 инфекция. Те доказват намалена смъртност, като остава неизвестно дали причината за това е самият вирус, гостоприемникът или и двете. [4]

През време на Ковид – 19 пандемията се доказаха много допълнителни ползи на Метформин отвъд ефекта му върху гликемията – възможно повлияване на ендотелната дисфункция, инхибиция на навлизането на вируса в клетките, промяна в имунния и възпалителния процес по време на Ковид – 19 инфекцията. [3] Това превръща Метформин във важен елемент от лечението за ЗД тип 2 по време на Ковид-19 инфекцията. Имайки предвид противопоказания за приложение на медикамента, са известни неподходящите съпътстващи състояния, които трябва да се съобразят при използването му и не бива да се пренебрегват.

Както при всяка друга инфекция, включително и при заболяване от Ковид-19, за хората със ЗД тип 2 е необходим строг контрол на плазмената глюкоза. Поддържането на нормогликемия е важен елемент в излекуването на инфекцията и благоприятния изход на заболяването.

Метформин се доказва като безопасен, добре толериран, с минимално странични ефекти, подходящ за лечение на ЗД тип 2 по време на инфекция с Ковид-19. [4] Доказва своята роля като медикамент, който намалява смъртността от Ковид 19 при хоспитализирани пациенти с тази инфекция и ЗД тип 2, също и като първа линия за лечение на пациенти с новооткрит ЗД тип 2, заедно с промяната в начина на живот. [5]

Новият щам на Коронавирус- Тежък Остър Респираторен Синдром коронавирус-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus – 2 - SARS-CoV-2), причиняващ Коронавирусна болест – 2019 (COVID-19), се разпространява бързо след появата си през ноември 2021 г., когато е регистриран първият случай в Ухан, Япония. Световната здравна организация (СЗО) обявява COVID-19 за пандемия на 11 март 2020 г. и до ноември 2022 г., над 637 милиона случая на COVID-19 са докладвани и повече от 6,6 милиона души са загубили живота си в световен мащаб. (6)

Остава следа както върху здравето, начина на живот, психиката, така и върху здравните системи и икономиките по целия свят. Често се установява, че тази инфекция причинява тежко мултисистемно заболяване с повишена тежест, особено при възрастни хора и такива със съпътстващи заболявания, включително затлъстяване. Диабет тип 1 и тип 2 са признати за значителни рискови фактори за неблагоприятни резултати и свързана смъртност от COVID-19. Медикаментите за понижаване на глюкозата, които обикновено се предписват при диабет, също са известни с модулиращи ефекти върху възпалението. Потенциалното въздействие на тези терапевтични агенти

върху чувствителността към COVID-19 следователно е от значителен клиничен и обществен интерес. (7)

Хората от всички възрасти могат да бъдат заразени с инфекцията. За много (повече от 80% от случаите) COVID-19 е лек, с минимални грипоподобни симптоми. Някои не са показали симптоми или само много леки, по-скоро като обикновена настинка. По-голямата част от хората, които са били заразени с вируса, не е имало нужда да бъдат хоспитализирани за поддържащо лечение. Въпреки това, в до 15% от случаите COVID-19 е бил тежък и в около 5% от случаите е довел до критично заболяване. По-голямата част (около 98%) от хората, заразени до момента, са оцелели. (8)

Захарният диабет е метаболитно заболяване, характеризиращо се с хипергликемия, която е резултат от нарушение в инсулиновата секреция, в инсулиновото действие или в двете заедно (Alberti K.G.M.M, 1998). Това заболяване е хронично и се нуждае от непрекъснати медицински грижи и мотивирано участие на добре обучен пациент, за да се превантират острите усложнения и да се намали рискът от дългосрочни усложнения. (9)

По данни на Международната Диабетна Федерация – International Diabetes Federation (IDF) 537 милиона възрастни между 20-79 години живеят с диабет. Предвижда се този брой да нарасне до 643 милиона до 2030 г. и 783 милиона до 2045 г. 3-ма от 4-ма възрастни с диабет живеят в страни със средни и ниски доходи. Диабетът е отговорен за 6,7 милиона смъртни случая през 2021 г. или регистрирана смърт – 1 на всеки 5 секунди. Диабетът е причинил най-малко 966 милиарда долара разходи за здравеопазване – увеличение с 316% през последните 15 години. 541 милиона възрастни имат нарушен глюкозен толеранс (НГТ), което ги поставя във висок риск от диабет тип 2. И по-голямата част от тях дори не подозират за това. (10)

Диабетът е основен рисков фактор за развитието на тежка пневмония и сепсис. Има няколко хипотези за обяснение на повишената честота и тежестта на инфекцията с COVID-19 при хора с диабет. Като цяло хората с всички форми на диабет са с повишен риск от инфекция поради вродени дефекти в имунитета, засягащ фагоцитозата, неутрофилния хемотаксис, и клетъчно-медиран имунитет. Освен това диабетът в напреднала възраст е свързан със сърдечно-съдови заболявания, което само по себе си може да помогне да се обясни връзката с фаталните резултати на COVID-19. (6) Пациентите с диабет имат компрометиран имунен отговор и са предразположени към тежки бактериални и вирусни инфекции, изискват повече време за възстановяване и представляват по-дълготрайни неблагоприятни ефекти отколкото пациентите без захарен диабет (11)

Метформинът е антихипергликемичен медикамент от групата на бигванидите, който има сходна химическа структура с алкалоида галегин, изолиран от растението *Galega officinalis*, чийто терапевтичен потенциал за лечение на захарния диабет е доказан през първата половина на XX век. Метформин е синтезиран през 1922 г. от Werner и Bell в Дъблин, Ирландия. Въвеждането му като перорален антихипергликемичен медикамент се дължи на Jean Sterne, който заедно с Denise Duval прави научно и клинично описание на метформин през 1950 г. Още тогава става ясно, че за да може да се осъществи действието му трябва все още частично запазена панкреасна функция, както и че той не понижава кръвната захар при индивиди, които нямат диабет. (12)

Молекулярните механизми на действие на метформин не са изяснени напълно. Традиционно се смята, че Метформин действа върху черния дроб. Множество проучвания върху миши хепатоцити и трансгенни мишки предоставят доказателства за ролята на Метформин за намаляване на чернодробната глюконеогенеза и/или инсули-

новата чувствителност. Активира чернодробната и мускулната АМФ- зависима протеинкиназа (АМРК), която е основен регулатор на липидния и глюкозния метаболизъм. Метформин подобно на адипонектина и физическото натоварване, е мощен стимулатор на АМРК. Заради това повлиява инсулиновата резистентност, основно в черния дроб и мускулите. По този начин подобрява периферната чувствителност към инсулина. За разлика от сулфонилурейните медикаменти не стимулира секрецията на инсулин, поради което не задълбочава съществуващата хиперинсулинемия и не води до хипогликемии. Освен това подобрява секрецията на Глюкагон-подобен пептид-1 (Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)) при експерименти с животни и инхибира активността на Дипептидил пептидаза 4 (Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)) при пациенти със ЗД тип 2. Това позволява комбинирането му с медикаменти повлияващи инкретинната система. Метформин понижава нивата на циркулиращите свободни мастни киселини, поради намалена липолиза в адипоцитите. (13) Повлиява благоприятно микробиома на червата. (14)

Метформин потиска апетита и намалява приема на храна. Загубата на телесно тегло след началото на приема му е свързана със загуба на мастна тъкан. (15) Допълнителни благоприятни ефекти са засилената фибринолиза и намалената концентрация на инхибитора на фибринолизата – плазминоген – активатор – инхибитор -1 – PAI-1. (16) Намаляват и тромбоцитната плътност и агрегация (15). Оксидативният стрес допринася за атерогенезата, особено в условията на инсулинова резистентност. Метформин оказва влияние върху митохондриите и има съществена роля като антиоксидант. (17)

Основните фактори, които ограничават приложението на Метформин са появата на странични ефекти от стомашно-чревния тракт- гадене и диария- поради забавена абсорбция на жлъчните соли в илеума се нарушава осмотичното равновесие и бактериалната флора в дебелото черво. Честотата на тези странични ефекти варира значително, но въпреки това е повишена спрямо плацебо. Стомашно-чревните странични ефекти могат да бъдат избегнати с помощта на бавно увеличаване на дозата и често намаляват или спонтанно отзвучават по време на продължителен прием или редукция на дозата. Лекарствените форми с удължено освобождаване имат по-добра стомашно-чревна поносимост. (19) В исторически аспект Метформин често е бил свързан с лакацидоза – неспецифичен резултат от нарушения свързани с тъканна хипоксия и хипоперфузия – сепсис, бъбречна или чернодробна недостатъчност, коронарна болест, хеморагии, респираторен дистрес или септичен шок. Характеризира се с наличието на метаболитна ацидоза. (20) Но при познаване на тези съпътстващи патологии като противопоказание за приложението на Метформин, се наблюдават все по-рядко.

Метформин се използва широко като терапия от първа линия при захарен диабет тип 2, веднага след промяна в начина и стила на живот. Метформин е ефективен, безопасен, евтин и може да намали риска от сърдечно-съдови инциденти и смърт при захарен диабет тип 2.

На първо място ролята на Метформин е в повлияване на хипергликемията по посока на нормогликемия. Острата хипергликемия води до повишена експресията на ACE-2- което позволява увеличено навлизане на вирусни агенти в таргетните клетки. Хроничната хипергликемия води до намалена експресия на ACE-2 – това прави клетките уязвими на възпалителния ефект на вируса. Исторически, поради неговите анти-вирусни свойства, насочени към гостоприемника, Метформин е бил използван при лечението на инфлуенца. По същия начин, въз основа на патогенезата на SARS-CoV-2, се спекулират няколко механизма относно възможните благоприятни ефекти на

Метформин при пациенти с COVID-19 с предшествващ захарен диабет тип 2. Доказано е, че Метформин повлиява ендотелната дисфункция (21), има противовъзпалителни ефекти – намаляване на активацията на неутрофилите, повишаване на клетъчното рН за инхибиране на вирусния инфекция, намаляване на риска от белодробна фиброза. (22) Наблюдаван е белодробен съдов ендотелит при пациенти с Covid-19. А в миши модели е доказано, че Метформин частично инхибира макрофагите, което се смята за важно при свързано с Covid-19 белодробно възпаление и ендотелна дисфункция. (23)

Смята се, че Метформин има ефект върху отделянето на цитокините, чрез блокиране на АМПК – цитокиновия рецепторен път и по този начин намаляват възпалителния отговор, който е засилен при инфекцията. (24)

Обсервационните проучвания предполагат връзка между намаления риск от смъртност при пациенти, които са били на лечение с Метформин преди да са били хоспитализирани заради Ковид – 19. Във връзка с изложените благоприятни въздействия на Метформин при пациентите със захарен диабет тип 2, би трябвало да се разглежда като потенциален медикамент, който да бъде добавен към терапията при Ковид – 19 инфекция и Захарен дианет тип 2.

Макар и не до край изяснени молекулярните механизми на действието на Метформин, както като антидиабетен медикамент, така и при използването му в лечението на Ковид – 19, той безспорно остава фундаментален медикамент, доказал безспорните си ползи. Това се доказва от множеството ретроспективни проучвания, анализиращи ролята му по време на пандемията с Ковид – 19. Данните сочат, че пациентите с диабет тип 2, получаващи лечение с Метформин по време на хоспитализация с инфекция с Covid-19, изглежда имат по-добри резултати по отношение на намалена нужда от интензивни грижи и намалена смъртност в сравнение с пациентите, които не получават метформин. Въпреки че в литературата не се прави разлика между пациенти, които са продължили или прекратили приема на Метформин по време на хоспитализация, доказателствата подкрепят употребата на Метформин, когато инфекцията с Covid-19 не е тежка. Поради риска от хипоксемия, остро бъбречно заболяване, сърдечно-съдови усложнения и ацидоза е уместно да се обмисли спиране на приема на Метформин, когато Covid-19 стане по-тежък. Ретроспективните проучвания по природа генерират хипотези и има нужда от проспективно проучване на ефектите на метформин при хора с Covid -19. (25)

Източници:

1. IDF Diabetes Atlas, 2022
2. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19, Bornstein S, Rubino F, Khunti K
3. Metformin and Covid-19: Focused Review of Mechanisms and Current Literature Suggesting Benefit Sherehan Ibrahim, 1 Jamie R. Lowe, et al
4. Therapeutic Potential of Metformin in COVID-19: Reasoning for Its Protective Role Samson Mathews Samuel , Elizabeth Varghese, and Dietrich Büsselberg 1
5. Metformin is associated with favorable outcomes in patients with COVID-19 and type 2 diabetes mellitus, Zhiyuan Ma, Published: 01 April 2022, Scientific reports, 5553 (2022)
6. <https://ourworldindata.org/covid-deaths>

7. Association of Metformin with Susceptibility to COVID-19 in People with Type 2 Diabetes, Jingya Wang, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 106, Issue 5, May 2021, Pages 1255–1268, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab067>
8. <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/covid-19-and-diabetes/1-covid-19-and-diabetes.html>
9. Препоръки за добра клинична практика при захарен диабет, Българско дружество по Ендокринология, София, 2019 г.
10. <https://diabetesatlas.org/>
11. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19, Bornstein S, Rubino F, Khunti K
12. Therapeutic Potential of Metformin in COVID-19: Reasoning for Its Protective Role Samson Mathews Same
13. Медикаментозно лечение на захарния диабет тип 2, Каменов З. и съавт. , София 2011г, ISBN 978-954-8519-30-4
14. The mechanisms of action of metformin Graham Renal & D. Grahame Hardie² & Ewan R. / Published online: 3 August 2017, *Diabetologia* (2017) 60:1577–1585 DOI 10.1007/s00125-017-4342-z
15. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The Mechanisms of Action of Metformin. *Diabetologia* (2017) 60(9):1577–85. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z
16. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus M Stumvoll 1, N Nurjhan, G Perriello, G Dailey, J E Gerich, 1995 Aug 31;333(9):550-4. doi: 10.1056/NEJM199508313330903.
17. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors, K Landin, 1991 Feb; 229(2):181-7. doi: 10.1111/j.1365-2796.1991.tb00328.
18. Study of the effect of metformin on platelet aggregation in insulin-dependent diabetics H Gin, 1989 Jan 3; 6(1):61-7. doi: 10.1016/0168-8227(89)90058-2
19. Effect of four-week metformin treatment on plasma and erythrocyte antioxidative defense enzymes in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes D Pavlović , *Diabetes Obes Metab* 2000 Aug; 2(4):251-6. doi: 10.1046/j.1463-1326.2000.00089.
20. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group R A DeFronzo 1, A M Goodman, *N Engl J Med*, 1995 Aug 31;333(9):541-9.
21. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults, Peter W. Stacpoole, *The American Journal of Medicine*, Volume 97, Issue 1, July 1994, Pages 47-54,
22. Metformin and Covid-19: Focused Review of Mechanisms and Current Literature Suggesting Benefit Sherehan Ibrahim I
23. (18) Metformin is associated with favorable outcomes in patients with COVID-19 and type 2 diabetes mellitus Zhiyuan Ma, Nishit Patel, Pranathi Vemparala & Mahesh Krishnamurthy
24. Diabetes, Metformin and the Clinical Course of Covid-19: Outcomes, Mechanisms and Suggestions on the Therapeutic Use of Metformin, Clifford J. Bailey, REVIEW article
25. *Front. Pharmacol.*, 09 March 2022, Sec. Pharmacoepidemiology.