

Teodoro J. Oscanoa<sup>1, 2</sup>, Jose Amado<sup>1</sup>, Xavier Vidal<sup>3</sup>, Andrea Savarino<sup>4</sup>, Roman Romero-Ortuno<sup>5, 6</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Peru

<sup>2</sup>Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres. Drug Safety Research Center, Hospital Almenara, ESSALUD, Lima, Peru

<sup>3</sup>Clinical Pharmacology Department, Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Hiszpania

<sup>4</sup>Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Włochy

<sup>5</sup>Discipline of Medical Gerontology, Mercer's Institute for Successful Ageing, St James's Hospital, Dublin, Irlandia

<sup>6</sup>Global Brain Health Institute, Trinity College Dublin, Irlandia

# Terapia metforminą, ciężkość i śmiertelność zakażenia SARS-CoV-2 – metaanaliza

## Metformin therapy and severity and mortality of SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Oscanoa TJ, Amado J, Vidal X, Savarino A, Romero-Ortuno R. Metformin therapy and severity and mortality of SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis. *Clinical Diabetology* 2021; 10(4): 317–329. DOI: 10.5603/DK.a2021.0035.

Należy cytować wersję oryginalną

### STRESZCZENIE

**Wstęp.** Sugeruje się, że metformina może mieć działanie anti-SARS-CoV-2. To rodzi hipotezę, że u osób przyjmujących metforminę zakażenie SARS-CoV-2 może wiązać się z łagodniejszym przebiegiem i niższą śmiertelnością.

**Cele.** Przeprowadzenie metaanalizy w celu oceny związku między stosowaniem metforminy a ryzykiem ciężkiego przebiegu i zgonu w wyniku zakażenia SARS-CoV-2.  
**Materiał i metody.** Autorzy przeszukali bazy PubMed, EMBASE, Google Scholar oraz Cochrane Database of Systematic Reviews i serwery preprintów (medRxiv i Research Square) w poszukiwaniu badań opublikowanych między grudniem 2019 roku a styczniem 2021 roku. Wyekstrahowane dane dotyczące lokalizacji badania, roku publikacji, projektu, liczby uczestników, płci, wiek w momencie rozpoczęcia badania, wskaźnika masy ciała oraz definicje ekspozycji i punktów końcowych. Łączną wielkość efektu oszacowano przy użyciu modeli efektów losowych z 95% przedziałami ufności. Jakość włączonych badań oceniano za pomocą skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

**Wyniki.** Do metaanalizy włączono 32 badania obserwacyjne, uzyskując próbę liczącą ogółem 44 306 uczestników. Średni wynik NOS analizowanych badań wyniósł 7,9. Wyniki wskazują, że stosowanie metforminy wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem zgonu z powodu SARS-CoV-2 (OR = 0,56; 95% CI: 0,46–0,68; p < 0,001; 22 badania), ale nie wykazano związku z łagodniejszym przebiegiem choroby (OR = 0,85; 95% CI: 0,71–1,02; p = 0,077; 15 badań). W analizie podgrup metformina zmniejsza ryzyko zgonu (OR = 0,69; 95% CI: 0,55–0,88; p = 0,002) i ciężkiego przebiegu zakażenia (OR = 0,83; 95% CI: 0,70–0,97; p = 0,023) u pacjentów w wieku 70 i starszych. **Wnioski.** Stosowanie metforminy wiązało się z niższym ryzykiem zgonu z powodu zakażenia SARS-CoV-2. To powiązanie nie implikuje związku przyczynowego i konieczne są dalsze badania w celu wyjaśnienia możliwych mechanizmów. (*Diabetol Prakt* 2021; 7; 4: 243–257)

**Słowa kluczowe:** zakażenie SARS-CoV-2, COVID-19, metformina, śmiertelność, cukrzyca typu 2

### ABSTRACT

**Background.** It has been postulated that metformin could have anti-SARS-CoV-2 action. This raises the hypothesis that people who take metformin may have lower SARS-CoV-2 severity and/or mortality.

**Objectives.** To conduct a meta-analysis of the association between the use of Metformin and risk of severity and mortality in SARS-CoV-2 infection.

Adres do korespondencji:

Teodoro J. Oscanoa

Universidad de San Martín de Porres

Facultad de Medicina Humana

Centro de Investigación de Seguridad de Medicamentos

Lima, Peru

e-mail: tjoscanaoae@gmail.com; toscanaoae@usmp.pe

Tłum.: lek. Małgorzata Kamińska

Przyjęto: 3.02.2021 Zaakceptowano 8.03.2021

**Methods.** We searched PubMed, EMBASE, Google scholar, the Cochrane Database of Systematic Reviews and preprint servers (medRxiv and Research Square) for studies published between December 2019 and January 2021. Data was extracted on study location, year of publication, design, number of participants, sex, age at baseline, body mass index, and exposure and outcome definition. Effect statistics were pooled using random effects models with 95% confidence intervals (CI). The quality of included studies was assessed with the Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

**Results.** Thirty-two observational studies were included, combining to a total sample of 44306 participants. The mean NOS score of included studies was 7.9. Results suggested that metformin use was associated with a reduced risk of SARS-CoV-2 mortality (OR = 0.56, 95% CI: 0.46–0.68,  $P < 0.001$ ; 22 studies) but not with disease severity (OR = 0.85, 95% CI: 0.71–1.02,  $P = 0.077$ ; 15 studies). In the subgroup analysis, metformin reduces the risk of mortality (OR = 0.69, 95% CI: 0.55–0.88;  $P = 0.002$ ) and severity (OR = 0.83, 95% CI: 0.70–0.97,  $P = 0.023$ ) in patients aged 70 and above. **Conclusions.** The use of metformin was associated to lower risk of mortality from SARS-CoV-2 infection. This association does not imply causation and further research is required to clarify potential mechanisms. (Diabetol Prakt 2021; 7; 4: 243–257)

**Key words:** SARS-CoV-2 infection, COVID-19, metformin, mortality, type 2 diabetes

## Wstęp

Metformina (dimetylobiguanid) wywodzi się ze znanego w średniowiecznej Europie leku ziołowego (*Galega officinalis*, rutwica lekarska), bogatego w guanidynę i stosowanego u chorych na grypę [1–3]. Metformina jest pochodną guanidyny zsyntetyzowaną w latach 20. XX wieku i zatwierdzoną przez FDA w 1994 roku, a od 2009 roku jest uznawana, zgodnie z zaleceniami ADA (*American Diabetes Association*) i EASD (*European Association for the Study of Diabetes*), za lek doustny pierwszej linii w leczeniu cukrzycy typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*) [4].

Na poziomie wątroby metformina hamuje mitochondrialny łańcuch oddechowy, aktywując kinazę białkową AMP (AMPK) i poprawiając wrażliwość na insulinę poprzez wpływ na metabolizm tłuszczów oraz ogranicza produkcję cAMP, zmniejszając w ten sposób ekspresję enzymów glukoneogennych. Ponadto metformina hamuje fruktozo-1,6-bisfosfatazę w wątrobie w mechanizmie niezależnym od AMPK [2].

SARS-CoV-2 wykorzystuje enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE2, *angiotensin-converting enzyme 2*) jako receptor umożliwiający wejście do komórki ludzkiej, poprzez interakcję białek wypustek (S1) z N-końcowym regionem ACE2. W ramach tego procesu powstaje kompleks RBD-PD, składający się z wirusowej domeny wiążącej receptor (RBD, *receptor binding domain*) połączonej z domeną PD (domena proteazy) ludzkiego receptora ACE2 [5]. Postulowano, że w patofizjologii ostrego uszkodzenia płuc (ALI, *acute lung injury*) wywołanego przez SARS-CoV-2, receptor ACE2 odgrywa istotną rolę poprzez autofagię powiązaną ze szlakiem AMPK/mTOR [6]. W badaniach na zwierzętach wykazano, że AMPK zwiększa ekspresję i stabilność receptora ACE2 poprzez fosforylację ACE2 [6].

Wysunięto hipotezę, że metformina przez oddziaływanie na AMPK może zmniejszyć napływ SARS-CoV-2 do komórki i przeciwdziałać wywołanej przez wirusa regulacji w dół receptorów ACE2 [7]. We wcześniejszych badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że metformina może mieć działanie immunomodulujące, przeciwwirusowe i zapobiegające uszkodzeniu płuc [8, 9]. W kontekście obecnej pandemii COVID-19 nie wiadomo, czy osoby z cukrzycą typu 2, które stosują metforminę, są chronieni przed niekorzystnymi skutkami zakażenia SARS-CoV-2. Dlatego w niniejszym przeglądzie systematycznym zbadano związek między wcześniejszym stosowaniem metforminy u pacjentów z cukrzycą a śmiertelnością i ciężkością przebiegu zakażenia SARS-CoV-2.

## Materiel i metody

Badanie to przeprowadzono zgodnie z wytycznymi *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) [10].

## Strategia wyszukiwania badań

Dwóch niezależnych badaczy dokonało przeglądu systematycznego baz PubMed, EMBASE, Google Scholar, Cochrane Database of Systematic Reviews i serwerach preprintów (medRxiv i Research Square) w celu wyszukania badań opublikowanych między grudniem 2019 roku a styczniem 2021 roku. Pełną strategię wyszukiwania można zobaczyć w dostępnym online Dodatku 1.

## Kryteria włączenia

Przyjęto następujące kryteria włączenia do metaanalizy: badania z randomizacją, z grupą kontrolną (RCT, *randomized controlled trial*) lub badania obserwacyjne opisujące dane dotyczące metforminy i ryzyka zgonu i/lub ciężkiego zakażenia SARS-CoV-2. Włączono badania w języku angielskim (osoby w każdym wieku),

które zawierały dane dotyczące hazardu względnego (HR, *hazard ratio*), ryzyka względnego (RR, *relative risk*) lub ilorazu szans (OR, *odds ratio*) z przedziałem ufności (CI, *confidence interval*) lub oferowały wystarczającą ilość danych, aby umożliwić ich obliczenie.

### Ocena jakości

Jakość badań obserwacyjnych (badania kohortowe i kliniczno-kontrolne) oraz badań RCT oceniano odpowiednio za pomocą skali *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* (NOS) [11] i narzędzia *Cochrane Risk of Bias Assessment Tool* [12]. Dwóch badaczy niezależnie oceniło jakość badań. W przypadku sprzecznych opinii ostateczną ocenę ustalano w wyniku dyskusji i, w razie konieczności, dołączenia trzeciego recenzenta.

### Ekstrakcja danych

Z każdego badania wyodrębniono następujące dane: autorzy, lokalizacja badania, rok publikacji, projekt badania, liczba uczestników, płeć, wiek w punkcie początkowym, definicja punktu końcowego, definicja ekspozycji, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) i wielkość efektu oraz 95% CI.

### Analizy statystyczne

Za pomocą analiz statystycznych pierwotnych oceniono związek (HR, RR lub OR) między leczeniem metforminą a ryzykiem zgonu w przypadku zakażenia SARS-CoV-2. Zastosowano model efektów losowych z metodą odwrotnej wariancji do obliczenia łącznych RR i 95% CI w związku z heterogenicznością między badaniami [13]. W celu obliczenia wielkości efektu metforminy i ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 wykorzystano RR lub OR opublikowane przez autorów włączonych do analizy badań. Ogólne wartości w analizie zbiorczej uzyskano przy użyciu oprogramowania Stata 13 (Stata Corp LP, College Station, TX). Analizy podgrup przeprowadzono w zależności od średniego wieku i BMI.

## Wyniki

### Charakterystyka badań włączonych do metaanalizy

Proces selekcji badań do analizy przedstawiono szczegółowo na rycinie 1. Spośród 946 wytypowanych wstępnie artykułów po zastosowaniu kryteriów włączenia pozostawiono 32 badania obejmujące łącznie 44306 uczestników.

Zakwalifikowane badania zostały przeprowadzone w Austrii [14], Belgii [15], Chinach [16–24], Francji [25–27], Hongkongu [28], Iraku [29], we Włoszech [30, 31], w Rosji [32], Korei Południowej [33, 34], Hiszpanii [35, 36], Wielkiej Brytanii [37–41] i Stanach

Zjednoczonych [42–45], co determinuje duże znaczenie analizy czynników ryzyka ocenianych punktów końcowych u pacjentów z DM w celu uzasadnienia strategii w tej grupie pacjentów. Celem była ocena wpływu parametrów klinicznych i demograficznych (wiek, płeć, BMI).

Do metaanalizy włączono 18 badań kliniczno-kontrolnych, 12 badań kohortowych i 2 badania przekrojowe. Średnia wieku we wszystkich badaniach wyniosła  $66,7 \pm 5,3$  roku, a 54,8% badanych stanowili mężczyźni.

Średni wskaźnik BMI wyniósł  $27,5 + 2,8$  (13 badań). Średnia punktacja NOS włączonych badań wyniosła 7,9 (zakres: 7–9). Pełną charakterystykę włączonych badań wyszczególniono w tabeli 1.

### Metformina a ryzyko zgonu w wyniku zakażenia SARS-CoV-2

Jak pokazano na rycinie 2, stosowanie metforminy wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem zgonu (OR = 0,56; 95% CI: 0,46–0,68;  $p < 0,001$ ; 22 badania).

### Metformina a ryzyko ciężkiego zakażenia SARS-CoV-2

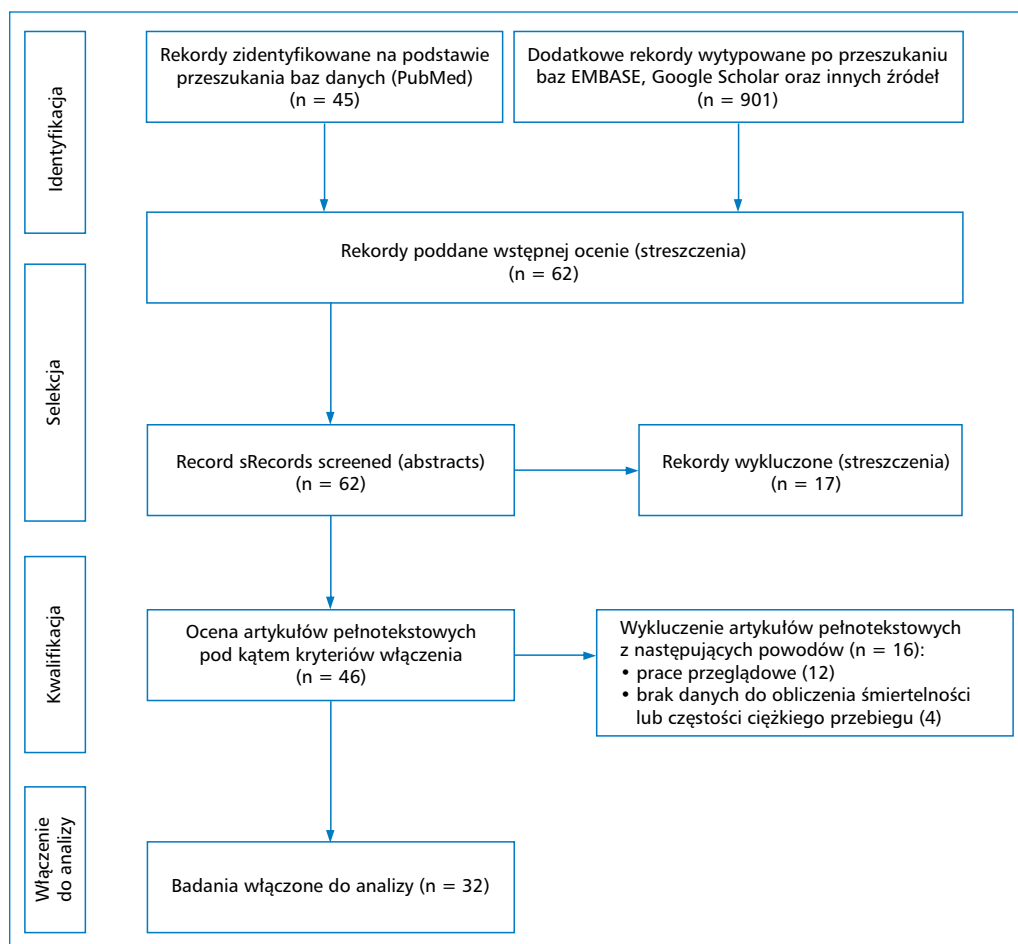
Kryteriami ciężkości przebiegu zakażenia we włączonych do metaanalizy badaniach (15) były: przyjęcie na oddział intensywnej opieki medycznej (OIOM) (7 badań), zespół ostrej niewydolności oddechowej (2), wentylacja mechaniczna (3) oraz obraz w badaniu tomograficznym (CT, *computed tomography*)/przyjęcie na oddział OIOM/wentylacja mechaniczna (3) (tab. 1). Jak pokazano na rycinie 3, metformina nie była istotnie związana z ciężkością choroby (OR = 0,85; 95% CI: 0,71–1,02;  $p = 0,077$ ; 15 badań).

### Metformina a ryzyko zgonu i ciężkiego zakażenia SARS-CoV-2 (złożony punkt końcowy)

W trzech badaniach analizowano złożony punkt końcowy (zgon i ciężki przebieg) [27, 28, 40] i stwierdzono, że metformina nie była istotnie związana z ciężkością choroby ani śmiertelnością (OR = 0,82; 95% CI: 0,44–1,53;  $p = 0,025$ ).

### Analiza podgrup w zależności od wieku i BMI

W analizie podgrup wykazano, że metformina zmniejsza ryzyko zgonu (OR = 0,69; 95% CI: 0,55–0,88;  $p = 0,002$ ) oraz ciężkość przebiegu choroby (OR = 0,83; 95% CI: 0,70–0,97,  $p = 0,023$ ) u pacjentów w wieku 70 i starszych. W badaniach z przewagą mężczyzn metformina zmniejszała ryzyko zgonu (OR = 0,62; 95% CI: 0,50–0,77;  $p < 0,001$ ) oraz ciężkość zakażenia (OR = 0,84; 95% CI: 0,73–0,97;  $p = 0,016$ ). W badaniach, w których uwzględniono BMI, reduk-



Rycina 1. Schemat ilustrujący proces kwalifikowania badań do metaanalizy

cja śmiertelności był większa u osób z BMI > 30 niż u chorych, u których wskaźnik BMI wynosił < 30 (OR = 0,49; 95% CI: 0,41–0,58 v. OR = 0,30; 95% CI: 0,17–0,54); nie znaleziono badań analizujących zależność między ciężkością zakażenia a BMI > 30. Autorzy nie przeprowadzono analizy ze względu na płeć, ponieważ w badaniach nie przedstawiono wyników oddzielnie dla mężczyzn i kobiet, z wyjątkiem jednego badania [44].

### Stężenie interleukiny-6 (IL-6)

Tylko w 2 badaniach zmierzono stężenie IL-2 w surowicy u pacjentów stosujących metforminę i nie stosujących tego leku [16, 30] i w obu wykazano istotnie niższe stężenie IL-6 w grupie leczonej metforminą.

### Dyskusja

W niniejszym badaniu stwierdzono, że wcześniejsze stosowanie metforminy u pacjentów z cukrzycą typu 2 wiąże się z niższym ryzykiem zgonu z powodu zakażenia SARS-CoV-2, ale nie z ciężkością choroby. Należy jednak zauważyć, że związek ten nie implikuje

związku przyczynowego. W analizie podgrup stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu i ciężkiego przebiegu zakażenia u osób powyżej 70. roku życia.

Ponadto w niektórych badaniach wykazano, że wcześniejsze stosowanie metforminy u pacjentów z cukrzycą może wiązać się z niższym stężeniem IL-6 w trakcie zakażenia COVID-19. Przed niniejszym badaniem opublikowano cztery metaanalizy z podobnymi wynikami, chociaż obejmowały one mniejszą liczbę badań i nie uwzględniały danych dotyczących ciężkości zakażenia [46–49]. Przed pandemią COVID-19 Liang i wsp. [50] opublikowali jednak metaanalizę, w której stwierdzili, że stosowanie metforminy przed hospitalizacją z powodu wstrząsu septycznego może zmniejszać śmiertelność u chorych na cukrzycę. Wykorzystując dane z badania Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes (CORONADO), Lalau i wsp. [27] wykazali, że stosowanie metforminy wiązało się z redukcją złożonego punktu końcowego (intubacja w celu wentylacji mechanicznej i/lub zgon) oraz liczby zgonów w ciągu pierwszych 28 dni, ale wiązało się z większym nasile-

Tabela 1. Charakterystyka 32 badań włączonych do metaanalizy

Autor	Kraj	Preprint	Projekt badania	Próba	Średnia wieku	Płeć męska (%)	BMI	Punkt końcowy	CKD	HbA <sub>1c</sub>	Choroby współistniejące	NOS
Bramante i wsp. (2020)	USA	Nie	C	6256	75	47,2	Brak	Śmiertelność	Met = 147 (6,3%) v. bez Met = 729 (18,6%)	NR	Nadciśnienie tętnicze (56,3%), choroba wieńcowa (19,5%), niewydolność serca (21%), nowotwór złośliwy (12%), COPD (13%), CKD (15,7%)	8
Cariou i wsp. (2020)	Francja	Nie	C	1317	69,8	64,9	28,4	Śmiertelność i ciężki przebieg (intubacja w celu wentylacji mechanicznej)	355/1066 (33,3%)	8,1 ± 1,9	Niewydolność serca (11,6%), marskość wątroby (10,7%), nowotwór złośliwy (15%), COPD (10,4%), schyłkowa niewydolność nerek (7,2%)	8
Chen i wsp. (2020)	Chiny	Nie	CC	120	66	53,43	NR	Śmiertelności i ciężki przebieg (stan krytyczny)	16/120 (3,3%)	Met = 7,70 (6,90–9,13) v. 8,40 (7,35–10,65)	Cukrzyca (15%), nadciśnienie tętnicze (30%), choroba sercowo-przewlekła choroba płuc (2%), nowotwór (2%)	9
Luo i wsp. (2020)	Chiny	Nie	CC	283	63	53	NR	Śmiertelność i ciężki przebieg (badanie CT, przyjęcie na OIOM, wentylacja mechaniczna)	1/104 (1%)	NR	Cukrzyca (100%), nadciśnienie tętnicze (60%), choroba wieńcowa (11%)	9
Mirani i wsp. (2020)	Włochy	Nie	CC	90	69	72,5	NR	Śmiertelność i ciężki przebieg (wentylacja inwazyjna)	Met (8/69, 12%), bez Met (9/21, 43%)	NR	NR	8
Crouse A. i wsp. (2020)	USA	Tak	CC	220	NR	45	NR	Śmiertelność	NR	7,3 ± 1,3	Cukrzyca (39,6%), nadciśnienie tętnicze (48%)	8
Kim M i wsp. (2020)	Korea Pd.	No	CC	1082	68,3	41,5	24,2	Ciężki przebieg (przyjęcie na OIOM)	32/1082 (2,6%)	7,70 ± 1,79	Brak	8
Jiang i wsp. 2020	Chiny	Nie	C	148	65	44,6	NR	Śmiertelność i ciężki przebieg (ostry zespół niewydolności oddechowej)	NR	Met = 8,1 [7,0–10,0] v. 7,6 [6,9–9,2]	8	8
Cheng X. i wsp. (2020)	Chiny	Nie	CC	1213	63	52,1	NR	Śmiertelność i ciężki przebieg (ostry zespół niewydolności oddechowej)	30/1213 (2,5%)	Choroba wieńcowa (10%), astma (8%)	COPD (1%), choroba wieńcowa (15%), niewydolność serca (0,2%), choroba naczyniowo-mózgowa (4%), przewlekła choroba wątroby (2%)	8

Tabela 1 (cd.). Charakterystyka 32 badań włączonych do metaanalizy

Autor	Kraj	Preprint	Projekt badania	Próba	Średnia wieku	Płeć męska [%]	BMI	Punkt końcowy	CKD	HbA <sub>1c</sub>	Choroby współistniejące	NOS
Philipose i wsp. (2020)	Wielka Brytania	Tak	CC	466	72	59	NR	Śmiertelność	NR	NR	Cukrzyca typu 2 (34%), nadciśnienie tętnicze (50%), choroba serca w wywiadzie (34%), udar w wywiadzie (12%), choroba układu oddechowego w wywiadzie (28%)	8
Gao i wsp. 2020	Chiny	Nie	CC	110	65	41,8	NR	Ciężki przebieg (przyjęcie na OIOM)	NR	NR	Nadciśnienie (31%), hiperlipidemia (14%)	8
Lally i wsp. 2020	USA	Nie	CC	755	75,6	97,3	27,6	Śmiertelność	195/755 (25,2%)	7,49 ± 1,44	Cukrzyca (40%), demencja (69%), choroba płuc (34%), niedoczynnosc tarczycy (12%), nowotwór złośliwy (17%), psychozy (42%)	8
Pérez-Belmonte i wsp. 2020	Hiszpania	Nie	CC	1488	74,9	61,9	NR	Śmiertelność i ciężki przebieg (przyjęcie na OIOM)	Umiarkowana do ciężkiej (39/825), bez Met (192/663)	NR	Nadciśnienie tętnicze (76%), dyslipidemia (65%), CKD (13%), choroba wieńcowa (16%), niewydolność serca (13%), COPD (13%)	8
Wang i wsp. 2020	USA	Nie	C	58	67	52	27,6	Śmiertelność	14/58 (24%) lub eGFR < 60 (24%)	NR	Nadciśnienie tętnicze (64%), hiperlipidemia (62%), cukrzyca (28%), zastoinowa niewydolność serca (12%), choroba płuc (COPD, rozedma, astma, rozstrzenie oskrzeli) (21%)	8
Yan i wsp. 2020	Chiny	Nie	C	58	49,18	51,7	24,01	Ciężki przebieg (przyjęcie na OIOM)	1/58 (1,7%)	NR	Nadciśnienie tętnicze (22%), Choroba sercowo-naczyniowa lub naczyniowo-mózgowa (3%), nowotwór złośliwy (2%)	8
Hippisley-Cox i wsp. 2020	Wielka Brytania	Nie	C	19 486	62,18	48,12	NR	Ciężki przebieg (przyjęcie na OIOM)	3442/19	486 (18%)	NR	8
Shestakova i wsp.	Rosja	Nie	CC	309	68	32,36	32,1	Śmiertelność	15/309 (5%)	Zgon (7,7%), przeżycie (7,4)	Choroba sercowo-naczyniowa (29%), CKD (28%), nadciśnienie tętnicze (59%)	7
Sourij i wsp. 2020	Austria	Nie	C	238	71,1	63,6	NR	Śmiertelność	14/238 (5,9%)	6,4 ± 1,4	Nadciśnienie tętnicze (71%), choroba serca (27%), niewydolność serca (13%), CKD (23%), nowotwór złośliwy (16%), udar (8%)	8



Tabela 1 (cd.). Charakterystyka 32 badań włączonych do metaanalizy

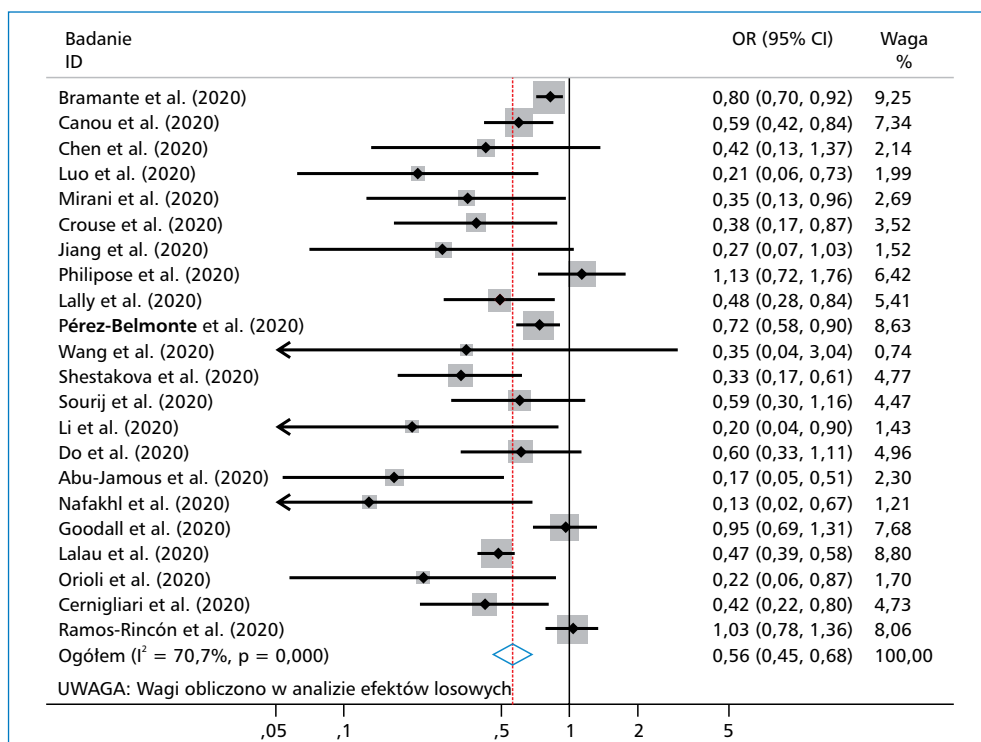
Autor	Kraj	Preprint	Projekt badania	Próba	Średnia wieku	Płeć męska (%)	BMI	Punkt końcowy	CKD	HbA <sub>1c</sub>	Choroby współistniejące	NOS
Li i wsp. 2020	Chiny	Nie	CC	131	66,8	56,49	24,23	Śmiertelność i ciężki przebieg (wentylacja nieinwazyjna i inwazyjna)	NR	7,89 ± 1,85	Choroba wieńcowa (21%), nadciśnienie tętnicze (60%), hiperlipidemia (11%)	8
Do i wsp. 2020	Korea	Nie	CC	564	64,8	51,8	NR	Śmiertelność i ciężki przebieg (wentylacja mechaniczna)	138/469 (29,4%)	NR	Nadciśnienie tętnicze (74%), choroba wrzodowa (48%), zawał serca (7%), zastoinowa niewydolność serca (18%), choroba naczyniowo-mózgowa (31%)	8
Abu-Jamous i wsp. 2020	Wielka Brytania	Nie	Nie	CS	191	NR	NR	NR	Śmiertelność	NR	NR	7
Lasbleiz i wsp. 2020	Francja	Nie	CC	344	62,1	59,3	29,5	Ciężki przebieg (pacjenci hospitalizowani vs pacjenci ambulatoryjni)	49/344 (13,8%)	13,4 ± 1,8	Nadciśnienie tętnicze (64%), dyslipidemia (41%), choroba niedokrwienna serca (17%), choroba naczyniowo-mózgowa (6%), choroba tętnic obwodowych (4%), COPD (5%)	8
Zhang i wsp. 2020	Chiny	Nie	C	58	62	60	23,6	Ciężki przebieg (przyjęcie na OIOM lub wentylacja mechaniczna, lub zgon)	4/58 (7%)	NR	Nadciśnienie tętnicze (50%), choroba wieńcowa (15%), przewlekła choroba płuc (4%), choroba naczyniowo-mózgowa (10%), nowotwór złośliwy (2%)	8
Liu i wsp. 2020	Chiny	Nie	C	64	66	54,7	NR	Ciężki przebieg (przyjęcie na OIOM)	0/64 (0%)	8,1 (6,6–9,7)	Brak	8
Nafakhi i wsp. 2020	Irak	Nie	CC	50	60	43	29,8	Śmiertelność	NR	NR	Nadciśnienie tętnicze (66%), choroba wieńcowa (15%)	8
Goodall i wsp. 2020	Wielka Brytania	Nie	C	981	69	64,3	NR	Śmiertelność	NR	NR	Nadciśnienie tętnicze (50%), niewydolność serca (10%), choroba niedokrwienna serca (15%), aktywna choroba nowotworowa (5%), astma (8%), COPD (5%)	8
Xiang i wsp. 2020	Hong Kong	Tak	C	3858	68,1	44,74	27,38	Ciężki przebieg (hospitalizacja lub zgon z powodu zakażenia)	NR	NR	Brak	7

Tabela 1 (cd.). Charakterystyka 32 badań włączonych do metaanalizy

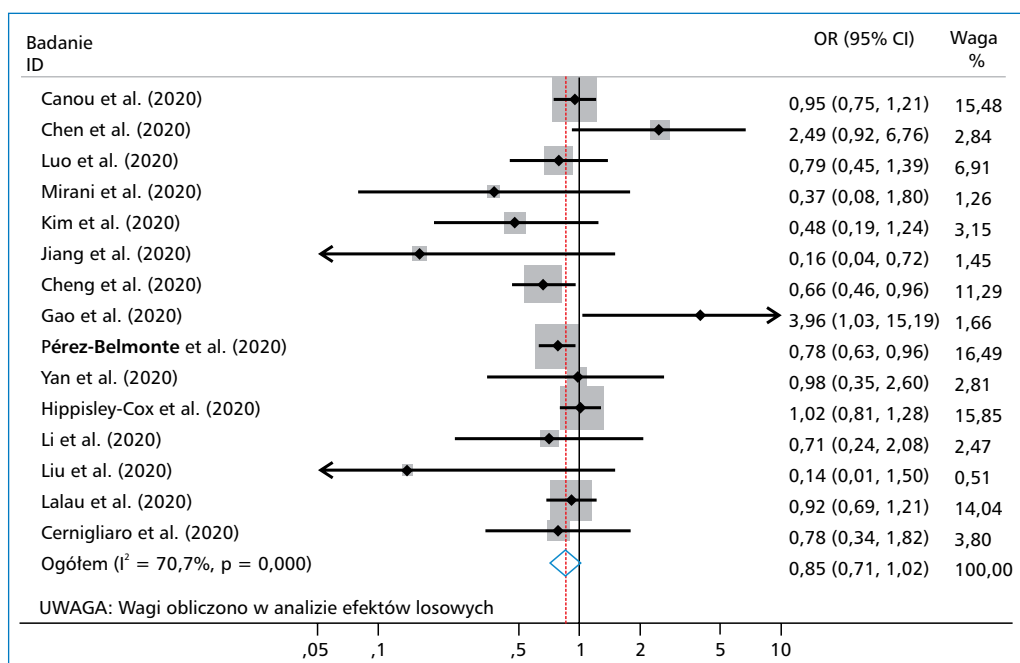
Autor	Kraj	Preprint	Projekt badania	Próba	Średnia wieku	Płeć męska (%)	BMI	Punkt końcowy	CKD	HbA <sub>1c</sub>	Choroby współistniejące	NOS
Lalau i wsp. 2020	Francja	Nie	CC	2449	70,9	64	28,7	Śmiertelność i ciężki przebieg (wentylacja mechaniczna)	668/1990 (33,6%)	8,1 ± 1,8	Nadciśnienie tętnicze (80%), dyslipidemia (49%), choroba niedokrwienne serca (27%), choroba naczyniowo-mózgowa (13%), niewydolność serca (12%), nowotwór złośliwy (9,7%)	9
Orioli i wsp. 2020	Belgia	Nie	CC	68	69	48	30,5	Śmiertelność	34,2 (25/73)	7,1 [6,6–8,3]	Choroba sercowo-naczyniowa (44%), nadciśnienie tętnicze (81%), obturacyjny bezdech senny (19%), zaburzenia poznawcze (21%), przewlekła choroba wątroby (14%)	8
Izzi-Engbeaya i wsp. 2020	Wielka Brytania	Tak	C	889	65,8	60	NR	Śmiertelność i ciężki przebieg (przyjęcie na OIOM) (złożony)	371/880 (42%) (eGFR < 60 ml/kg/min)	8%	Nadciśnienie tętnicze (47%), hiperlipidemia (33), niedokrwienne choroba serca (16%), udar (13%), niewydolność serca (10%), COPD (9%), aktywna choroba nowotworowa (9%)	8
Cernigliaro et al.	Włochy	Nie	CS	172	71	54	NR	Śmiertelność i ciężki przebieg (przyjęcie na OIOM)	NR	NR	NR	7
Ramos-Rincón et al. 2020	Hiszpania	Tak	CC	790	85,8	56,8	NR	Śmiertelność	17,2% (136/790)	NR	Nadciśnienie tętnicze (84%), demencja (34%), otyłość (> 30k g/m <sup>2</sup> ) (18%), choroba wieńcowa (19%), choroba tętnic obwodowych (12%)	8

CKD (chronic kidney disease) – przewlekła choroba nerek; COPD (chronic obstructive pulmonary disease) – przewlekła obturacyjna choroba płuc; NOS – Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale; BMI (body mass index) – wskaźnik masy ciała; Met – metformina; IQR (interquartile range) – zakres międzykwartylowy; NR (not reported) – nie podano; CC (case control study) – badanie kliniczno-kontrolne; C (cohort study) – badanie kohortowe; CS (cross-sectional study) – badanie przekrojowe





Rycina 2. Wykres drzewkowy wyników metaanalizy: metformina a ryzyko zgonu w wyniku zakażenia SARS-CoV-2. Model użyty do analizy: model efektów losowych. OR (*odds ratio*) – iloraz szans; CI (*confidence interval*) – przedział ufności



Rycina 3. Wykres drzewkowy wyników metaanalizy: metformina a ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2. Model użyty do analizy: model efektów losowych. OR (*odds ratio*) – iloraz szans; CI (*confidence interval*) – przedział ufności

niem choroby przy przyjęciu, ocenianym na podstawie cech klinicznych, radiologicznych i biologicznych, w porównaniu z osobami nieprzyjmującymi metforminy. Najbardziej prawdopodobnym wytłumaczeniem tej

pozornie niespójnej obserwacji jest to, że pacjenci hospitalizowani, którzy stosują metforminę, są zwykle bardziej obciążeni chorobami współistniejącymi i ten czynnik, a nie metformina, jest powodem rozwoju

**Tabela 2. Związek między stosowaniem metforminy a śmiertelnością i ciężkością zakażenia SARS-CoV-2 — podsumowanie analiz podgrup**

Podgrupa	Badania (n)	Skorygowany OR (95% CI)	p
<b>Wiek</b>			
<b>Śmiertelność*</b>			
< 70	12	0.43 (0.30–0.61)	< 0.001
≥ 70	8	0.69 (0.55–0.88)	0.002
<b>Ciężki przebieg</b>			
< 70	12	0.84 (0.64–1.11)	0.221
≥ 70	3	0.83 (0.70–0.97)	0.023
<b>BMI</b>			
<b>Śmiertelność</b>			
< 30	6	0.49 (0.41–0.58)	< 0.001
≥ 30	2	0.30 (0.17–0.54)	< 0.001
<b>Ciężki przebieg</b>			
< 30	5	0.91 (0.77–1.08)	0.291
≥ 30	0		

cięższej postaci choroby. Postawiono jednak hipotezę, że odstęp czasowy między wystąpieniem objawów COVID-19 a przyjęciem do szpitala był istotnie dłuższy u osób stosujących metforminę, a duszność, będąca głównym kryterium nasilenia choroby, nie występowała częściej u osób stosujących ten lek [27].

W analizie podgrup autorzy niniejszej pracy stwierdzili, że stosowanie metforminy wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu i ciężkiego przebiegu choroby u osób w wieku 70 lat lub starszych. To interesująca obserwacja, ponieważ z ostatnich metaanaliz 59 badań wynika, że pacjenci w wieku 70 lat lub starsi są obciążeni wyższym ryzykiem zachorowania na COVID-19, ciężkiego przebiegu zakażenia, przyjęcia na OIOM i zgonu [51]. Prawdopodobnym mechanizmem, dzięki któremu metformina zmniejsza śmiertelność i ciężkość zakażenia u pacjentów w wieku powyżej 70 lat, jest jej działanie na poziomie czynności mitochondriów. Wiadomo, że pogorszenie czynności mitochondriów następuje wraz z wiekiem i może zwiększać śmiertelność. Istnieje jednak hipoteza, że w patofizjologii zakażenia SARS-CoV-2 następuje upośledzenie czynności mitochondriów, w szczególności złożonych interakcji między mechanizmami odporności wrodzonej, replikacji wirusa, stanu hiperzapalnego i szlaków HIF- $\alpha$ /sirtuiny (HIF, *hypoxia-inducible transcription factors* – czynniki transkrypcyjne indukowane niedotlenieniem) [52]. Obecnie istnieje ogromne zainteresowanie lekami

przeciwdziałającymi procesowi *inflammaging* (przyspieszone starzenie się spowodowane stanem zapalnym) zwanymi również „geroprotektorami”, ponieważ są to cząsteczki o działaniu ukierunkowanym na przewlekłe stany zapalne związane ze starzeniem się, otyłością i zespołem metabolicznym [53]. Jednym z takich leków przeciwzapalnych lub geroprotektorów jest metformina, która zwiększa aktywność kinazy białkowej aktywowanej przez 5'AMP (AMPK) i hamuje szlak mTOR, dzięki czemu normalizuje zaburzenia metaboliczne, poprawia czynność mitochondriów i zmniejsza produkcję cytokin [54]. W ostatnim czasie Bharath i wsp. [55] wykazali *in vitro*, że metformina poprawia autofagię i czynność mitochondriów, a jednocześnie zmniejsza stan zapalny. Wyniki niniejszego badania dotyczące prawdopodobnego działania ochronnego u mężczyzn wymagają dalszych badań, ponieważ w badaniach włączonych do metaanalizy nie przedstawiono wyników odpowiednich analiz osobno dla każdej płci, a podział na badania z przewagą kobiet i mężczyzn może być dyskusyjny. Jednak wyniki te zostały opublikowane w celu ich uwzględnienia w projektowaniu przyszłych badań.

Na poziomie biologicznym mogą istnieć zależne od metforminy mechanizmy związane z działaniem przeciwwirusowym, immunomodulującym i zapobiegającym ostremu uszkodzeniu płuc. W związku z tym powiązania między metabolizmem glukozy a replikacją wirusa stały się w ostatnich latach przedmiotem wnikliwych badań, począwszy od HIV-1 [56, 57]. Działanie przeciwwirusowe metforminy wykazano w zakażeniu wirusem dengi (przez przywrócenie aktywności AMPK we wczesnych stadiach zakażenia) [58] oraz w modelach zwierzęcych zakażenia wirusem Cocksackie B3 (CVB3) [59] i herpeswirusem mięsaka Kaposiego [60]. Postulowano, że aktywność metforminy przeciw COVID-19 może wynikać z ingerencji w interakcję między receptorem ACE2 a SARS-CoV-2, poprzez jej działanie na AMPK [7, 61]. W ludzkich komórkach śródbłonna AMPK fosforyluje ACE2 Ser680 i zwiększa ekspresję ACE2 poprzez zwiększenie jego stabilności. Metformina zwiększa również fosforylację i ekspresję ACE2 [28]. Fosforylacja prowadzi do powstania konformacyjnego i funkcjonalnego receptora ACE2 i zmniejsza wiązanie SARS-CoV-2, utrudniając w ten sposób wejście wirusa do komórki ludzkiej [7, 61]. Istnieje hipoteza, że metformina może negatywnie wpływać na endocytozę, dojrzewanie endosomów i transport wirionów do miejsca replikacji [62], wytwarzając endosomalne środowisko alkaliczne, ze względu na jej bezpośrednie działanie na eNHE (wymieniacz Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>) i/lub V-ATPazę, dwa przedziały błonowe do utrzymywania i regulacji endosomalnego kwaśnego pH [63–65]. Mechanizm ten byłby więc podobny do szeroko badanego eksperymentalnego

leku anty-SARS-CoV-2, czyli hydroksychlorochiny, która jednak dała kontrowersyjne wyniki w warunkach *in vivo* [66, 67].

Metformina może mieć działanie immunomodulujące, ponieważ zmniejsza produkcję cytokin prozapalnych przez makrofagi, powoduje powstawanie zewnątrzkomórkowych pułapek neutrofilowych (NET, *neutrophil extracellular traps*) i hamuje uwalnianie cytokin z patogennych limfocytów Th1 i Th17, dlatego może tłumić burzę cytokinową wywołaną przez ciężką postać COVID-19 [68].

W badaniach eksperymentalnych na modelach zwierzęcych wykazano, że metformina przeciwdziała uszkodzeniu płuc [69–72]. W niedawnym badaniu z wykorzystaniem bydłych komórek śródbłonna tętnicy płucnej udowodniono, że metformina wzmacnia integralność bariery naczyniowej, ponieważ powoduje wzrost oporu przezśródbłonkowego monowarstw śródbłonna [73]. Dodatkowo metformina może łagodzić uszkodzenia płuc spowodowane wysokim ciśnieniem wentylacji mechanicznej [74].

W dwóch badaniach włączonych do tej metaanalizy stwierdzono, że u pacjentów z cukrzycą chorujących na COVID-19 stężenia IL-6 były istotnie niższe w grupie osób przyjmujących metforminę w porównaniu z tymi, którzy jej nie stosowali [16, 30]. Jeszcze przed pandemią COVID-19 opublikowano dowody, że pacjenci ze szpiczakiem mnogim leczeni metforminą mieli znacznie niższy poziom ekspresji IL-6R i bardziej nasiloną apoptozę komórek szpiczaka [75]. Stosowanie metforminy u pacjentów z zespołem policystycznych jajników zmniejsza stężenie IL-6 w surowicy i łagodzi przewlekły stan zapalny [76].

Metformina wpłynęła również na zmniejszenie sekrecji IL-6 przez makrofagi pęcherzyków płucnych i zakrzepicy płuc u myszy [77]. Dodatkowo metformina hamuje szlak sygnałowy IL-6, przewyższając w ten sposób nabytą oporność raka płuca na inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu [78]. W związku z tym rośnie zainteresowanie metforminą jako potencjalnym produktem leczniczym w zakażeniu COVID-19 [79].

Zalecano odstawienie metforminy u chorych z ciężkim zakażeniem COVID-19 ze względu na potencjalne ryzyko kwasicy mleczanowej [80]. Jednak w badaniu obejmującym 1212 hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 i z rozpoznaną wcześniej cukrzycą Cheng i wsp. [18] stwierdzili, że leczenie metforminą wiązało się z występowaniem kwasicy, ale nie ze wzrostem śmiertelności związanej z COVID-19. Wręcz przeciwnie, metformina wiązała się ze znacznym zmniejszeniem niewydolności serca i stanu zapalnego, jednak osoby z ciężkim przebiegiem COVID-19 powinny być uważnie

obserwowane pod kątem kwasica i czynności nerek [18]. W jednym z badań wykazano, że 29% pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 nadal przyjmowało metforminę, a jednak nie zgłoszono żadnego przypadku kwasicy mleczanowej [81]. W praktyce klinicznej aby uniknąć kwasicy mleczanowej, zazwyczaj odstawia się metforminę natychmiast po przyjęciu pacjenta w ciężkim stanie. Możliwe, że metformina działa po przerwaniu terapii. Wiadomo, że lek ten może kumulować w erytrocytach, a po zaprzestaniu jego przyjmowania pozostaje wykrywalny w erytrocytach do 48 godzin [82], więc potrzeba prawie tygodnia, aby całkowicie wyeliminować metforminę z organizmu [83].

Niniejsze badanie ma ograniczenia wynikające z projektu badań włączonych do metaanalizy, które miały charakter obserwacyjny, a niektóre artykuły były preprintami (4/32), a nie badaniami klinicznymi. Większość włączonych badań obserwacyjnych były to retrospektywne badania kohortowe i niewątpliwym problemem jest w tym przypadku potencjalny błąd selekcji pacjentów. Ponadto należy zachować ostrożność w interpretacji analizy podgrup, ponieważ w niewielu badaniach przedstawiono dane dotyczące BMI.

Podsumowując, w niniejszym badaniu wykazano, że wcześniejsze stosowanie metforminy u chorych z cukrzycą typu 2 wiąże się z niższym ryzykiem zgonu z powodu zakażenia SARS-CoV-2, ale nie z ciężkością zakażenia. Ta zależność nie implikuje związku przyczynowego i konieczne są dalsze badania w celu wyjaśnienia potencjalnych mechanizmów.

## Konflikt interesów

Brak.

## PIŚMIENNICTWO

- Amin S, Lux A, O'Callaghan F. The journey of metformin from glycaemic control to mTOR inhibition and the suppression of tumour growth. *Br J Clin Pharmacol*. 2019; 85(1): 37–46, doi: [10.1111/bcp.13780](https://doi.org/10.1111/bcp.13780), indexed in Pubmed: [30290005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30290005/).
- Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017; 60(9): 1577–1585, doi: [10.1007/s00125-017-4342-z](https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z), indexed in Pubmed: [28776086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28776086/).
- Thomas I, Gregg B. Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity. *Pediatr Diabetes*. 2017; 18(1): 10–16, doi: [10.1111/pedi.12473](https://doi.org/10.1111/pedi.12473), indexed in Pubmed: [28052534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28052534/).
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018; 61(12): 2461–2498, doi: [10.1007/s00125-018-4729-5](https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5), indexed in Pubmed: [30288571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288571/).
- Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-Converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020; 126(10): 1456–1474, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.120.317015](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015), indexed in Pubmed: [32264791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32264791/).

6. Zhang X, Zheng J, Yan Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 regulates autophagy in acute lung injury through AMPK/mTOR signaling. *Arch Biochem Biophys.* 2019; 672: 108061, doi: [10.1016/j.abb.2019.07.026](https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.07.026), indexed in Pubmed: [31356776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31356776/).
7. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: A possible role beyond diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 164: 108183, doi: [10.1016/j.diabres.2020.108183](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108183), indexed in Pubmed: [32360697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360697/).
8. Chen Y, Gu F, Guan JL. Metformin might inhibit virus through increasing insulin sensitivity. *Chin Med J (Engl).* 2018; 131(3): 376–377, doi: [10.4103/0366-6999.223856](https://doi.org/10.4103/0366-6999.223856), indexed in Pubmed: [29363663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29363663/).
9. Rangarajan S, Bone NB, Zmijewska AA, et al. Metformin reverses established lung fibrosis in a bleomycin model. *Nat Med.* 2018; 24(8): 1121–1127, doi: [10.1038/s41591-018-0087-6](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0087-6), indexed in Pubmed: [29967351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29967351/).
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010; 8(5): 336–341, doi: [10.1016/j.ijsu.2010.02.007](https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2010.02.007), indexed in Pubmed: [20171303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171303/).
11. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle–Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25(9): 603–605, doi: [10.1007/s10654-010-9491-z](https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z), indexed in Pubmed: [20652370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20652370/).
12. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011; 343: d5928, doi: [10.1136/bmj.d5928](https://doi.org/10.1136/bmj.d5928), indexed in Pubmed: [22008217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22008217/).
13. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials.* 1986; 7(3): 177–188, doi: [10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](https://doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2).
14. Sourij H, Aziz F, Bräuer A, et al. COVID-19 fatality prediction in people with diabetes and prediabetes using a simple score upon hospital admission. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23(2): 589–598, doi: [10.1111/dom.14256](https://doi.org/10.1111/dom.14256), indexed in Pubmed: [33200501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33200501/).
15. Orioli L, Servais T, Belkhir L, et al. Clinical characteristics and short-term prognosis of in-patients with diabetes and COVID-19: A retrospective study from an academic center in Belgium. *Diabetes Metab Syndr.* 2021; 15(1): 149–157, doi: [10.1016/j.dsx.2020.12.020](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.020), indexed in Pubmed: [33352454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33352454/).
16. Chen Y, Yang D, Yang C, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care.* 2020; 43(7): 1399–1407, doi: [10.2337/dc20-0660](https://doi.org/10.2337/dc20-0660), indexed in Pubmed: [32409498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32409498/).
17. Luo P, Qiu L, Liu Yi, et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2020; 103(1): 69–72, doi: [10.4269/ajtmh.20-0375](https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0375), indexed in Pubmed: [32446312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446312/).
18. Cheng Xu, Liu YM, Li H, et al. Metformin is associated with higher incidence of acidosis, but not mortality, in individuals with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020; 32(4): 537–547.e3, doi: [10.1016/j.cmet.2020.08.013](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.08.013), indexed in Pubmed: [32861268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861268/).
19. Gao Y, Liu T, Zhong W, et al. Risk of metformin in patients with type 2 diabetes with COVID-19: a preliminary retrospective report. *Clin Transl Sci.* 2020; 13(6): 1055–1059, doi: [10.1111/cts.12897](https://doi.org/10.1111/cts.12897), indexed in Pubmed: [32955785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955785/).
20. Yan H, Valdes A, Vijay A, et al. Role of drugs used for chronic disease management on susceptibility and severity of COVID-19: a large case-control study. *medRxiv.* 2020, doi: [10.1101/2020.04.24.20077875](https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20077875).
21. Li J, Wei Qi, Li WX, et al. Metformin use in diabetes prior to hospitalization: effects on mortality in covid-19. *Endocr Pract.* 2020; 26(10): 1166–1172, doi: [10.4158/EP-2020-0466](https://doi.org/10.4158/EP-2020-0466), indexed in Pubmed: [33471718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471718/).
22. Zhang J, Kong W, Xia P, et al. Impaired fasting glucose and diabetes are related to higher risks of complications and mortality among patients with coronavirus disease 2019. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 525, doi: [10.3389/fendo.2020.00525](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00525), indexed in Pubmed: [32754119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32754119/).
23. Liu Z, Bai Xi, Han X, et al. The association of diabetes and the prognosis of COVID-19 patients: A retrospective study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 169: 108386, doi: [10.1016/j.diabres.2020.108386](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108386), indexed in Pubmed: [32853685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853685/).
24. Chen Z, Jiang N, Liu Li, et al. Association of metformin with mortality or ARDS in patients with COVID-19 and type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 [Epub ahead of print]; 173: 108619, doi: [10.1016/j.diabres.2020.108619](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108619), indexed in Pubmed: [33310173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33310173/).
25. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020; 63(8): 1500–1515, doi: [10.1007/s00125-020-05180-x](https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x), indexed in Pubmed: [32472191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32472191/).
26. Lasbleiz A, Cariou B, Darmon P, et al. Phenotypic characteristics and development of a hospitalization prediction risk score for outpatients with diabetes and COVID-19: the DIABCOVID study. *J Clin Med.* 2020; 9(11), doi: [10.3390/jcm9113726](https://doi.org/10.3390/jcm9113726), indexed in Pubmed: [33233575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33233575/).
27. Lalau JD, Al-Salameh A, Hadjadj S, et al. Metformin use is associated with a reduced risk of mortality in patients with diabetes hospitalised for COVID-19. *Diabetes Metab.* 2020 [Epub ahead of print]; 47(5): 101216, doi: [10.1016/j.diabet.2020.101216](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.101216), indexed in Pubmed: [33309936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309936/).
28. Xiang Y, Wong K, Hon-Cheong SO. Exploring drugs and vaccines associated with altered risks and severity of COVID-19: a UK Biobank cohort study of all ATC level-4 drug categories. *medRxiv.* 2020, doi: [10.1101/2020.12.05.20244426](https://doi.org/10.1101/2020.12.05.20244426).
29. Nafakhi H, Alareedh M, Al-Buthabhak K, et al. Predictors of adverse in-hospital outcome and recovery in patients with diabetes mellitus and COVID-19 pneumonia in Iraq. *Diabetes Metab Syndr.* 2021; 15(1): 33–38, doi: [10.1016/j.dsx.2020.12.014](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.014), indexed in Pubmed: [33296788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33296788/).
30. Mirani M, Favacchio G, Carrone F, et al. Impact of comorbidities and glycemia at admission and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in patients with type 2 diabetes with COVID-19: a case series from an Academic Hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care.* 2020; 43(12): 3042–3049, doi: [10.2337/dc20-1340](https://doi.org/10.2337/dc20-1340), indexed in Pubmed: [33023989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33023989/).
31. Cernigliaro A, Allotta AV, Scodotto S. Can diabetes and its related hypoglycemic drug treatment be considered risk factors for health outcomes in COVID-19 patients? The results of a study in the population residing in Sicily Region (Southern Italy). *Epidemiol Prev.* 2020; 44(5-6 Suppl 2): 315–322, doi: [10.19191/EP20.5-6.S2.132](https://doi.org/10.19191/EP20.5-6.S2.132), indexed in Pubmed: [33412824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33412824/).
32. Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov M, et al. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the russian diabetes registry. *Probl Endokrinol (Mosk).* 2020; 66(1): 35–46, doi: [10.14341/probl12458](https://doi.org/10.14341/probl12458), indexed in Pubmed: [33351311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33351311/).
33. Kim MiK, Jeon JH, Kim SW, et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with moderate-to-severe coronavirus disease 2019 infection and diabetes in Daegu, South Korea. *Diabetes Metab J.* 2020; 44(4): 602–613, doi: [10.4093/dmj.2020.0146](https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0146), indexed in Pubmed: [32794386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32794386/).
34. Do JY, Kim SW, Park JW, et al. Is there an association between metformin use and clinical outcomes in diabetes patients with COVID-19? *Diabetes Metab.* 2020 [Epub ahead of print]: 101208, doi: [10.1016/j.diabet.2020.10.006](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.10.006), indexed in Pubmed: [33160030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33160030/).
35. Pérez-Belmonte LM, Torres-Peña JD, López-Carmona MD, et al. Mortality and other adverse outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus admitted for COVID-19 in association with glucose-lowering drugs: a nationwide cohort study. *BMC Med.* 2020; 18(1): 359, doi: [10.1186/s12916-020-01832-2](https://doi.org/10.1186/s12916-020-01832-2), indexed in Pubmed: [33190637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33190637/).
36. Ramos-Rincón J, Pérez-Belmonte L, Carrasco-Sánchez F, et al. Association between prior cardiometabolic therapy and in-hospital mortality in very old patients with type 2 diabetes mellitus hospitalized due to COVID-19. A nationwide observational study in Spain. , doi: [10.21203/rs.3.rs-133358/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-133358/v1).



37. Philipose Z, Smati N, Wong C, et al. Obesity, old age and frailty are the true risk factors for COVID-19 mortality and not chronic disease or ethnicity in Croydon. , doi: [10.1101/2020.08.12.20156257](https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20156257).
38. Abu-Jamous B, Anisimovich A, Baxter J, et al. Associations of comorbidities and medications with COVID-19 outcome: A retrospective analysis of real-world evidence data. , doi: [10.1101/2020.08.20.20174169](https://doi.org/10.1101/2020.08.20.20174169).
39. Goodall JW, Reed TAN, Ardissino M, et al. Risk factors for severe disease in patients admitted with COVID-19 to a hospital in London, England: a retrospective cohort study. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e251, doi: [10.1017/S0950268820002472](https://doi.org/10.1017/S0950268820002472), indexed in Pubmed: [33046155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046155/).
40. Izzì-Engbeaya C, Distaso W, Amin A, et al. Severe COVID-19 and diabetes — a retrospective cohort study from three london teaching hospitals. *medRxiv.* 2020, doi: [10.1101/2020.08.07.20160275](https://doi.org/10.1101/2020.08.07.20160275).
41. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart.* 2020; 106(19): 1503–1511, doi: [10.1136/heartjnl-2020-317393](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317393), indexed in Pubmed: [32737124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737124/).
42. Wang Bo, Van Oekelen O, Mouhieddine TH, et al. A tertiary center experience of multiple myeloma patients with COVID-19: lessons learned and the path forward. *J Hematol Oncol.* 2020; 13(1): 94, doi: [10.1186/s13045-020-00934-x](https://doi.org/10.1186/s13045-020-00934-x), indexed in Pubmed: [32664919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32664919/).
43. Lally MA, Tsoukas P, Halladay CW, et al. Metformin is associated with decreased 30-day mortality among nursing home residents infected with SARS-CoV-2. *J Am Med Dir Assoc.* 2021; 22(1): 193–198, doi: [10.1016/j.jamda.2020.10.031](https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.10.031), indexed in Pubmed: [33232684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232684/).
44. Bramante C, Ingraham N, Murray T, et al. Metformin and risk of mortality in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective cohort analysis. *The Lancet Healthy Longevity.* 2021; 2(1): e34–e41, doi: [10.1016/s2666-7568\(20\)30033-7](https://doi.org/10.1016/s2666-7568(20)30033-7).
45. Crouse AB, Grimes T, Li P, et al. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 600439, doi: [10.3389/fendo.2020.600439](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.600439), indexed in Pubmed: [33519709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33519709/).
46. Hariyanto TI, 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](https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100290), indexed in Pubmed: [32844132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32844132/).
47. Scheen AJ. Metformin and COVID-19: From cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab.* 2020; 46(6): 423–426, doi: [10.1016/j.diabet.2020.07.006](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.07.006), indexed in Pubmed: [32750451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32750451/).
48. Lukito AA, Pranata R, Henrina J, et al. The effect of metformin consumption on mortality in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(6): 2177–2183, doi: [10.1016/j.dsx.2020.11.006](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.006), indexed in Pubmed: [33395778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33395778/).
49. Schlesinger S, Neuenschwander M, Lang A, et al. Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death — a living systematic review and meta-analysis. *SSRN Electronic Journal.* , doi: [10.2139/ssrn.3730026](https://doi.org/10.2139/ssrn.3730026).
50. Liang H, Ding X, Li L, et al. Association of preadmission metformin use and mortality in patients with sepsis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Crit Care.* 2019; 23(1): 50, doi: [10.1186/s13054-019-2346-4](https://doi.org/10.1186/s13054-019-2346-4), indexed in Pubmed: [30777119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30777119/).
51. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open.* 2021; 11(1): e044640, doi: [10.1136/bmjopen-2020-044640](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044640), indexed in Pubmed: [33431495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33431495/).
52. Shenoy S. Coronavirus (Covid-19) sepsis: revisiting mitochondrial dysfunction in pathogenesis, aging, inflammation, and mortality. *Inflamm Res.* 2020; 69(11): 1077–1085, doi: [10.1007/s00011-020-01389-z](https://doi.org/10.1007/s00011-020-01389-z), indexed in Pubmed: [32767095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32767095/).
53. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY).* 2020; 12(10): 9959–9981, doi: [10.18632/aging.103344](https://doi.org/10.18632/aging.103344), indexed in Pubmed: [32470948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470948/).
54. Vachharajani VT, Liu T, Brown CM, et al. SIRT1 inhibition during the hypoinflammatory phenotype of sepsis enhances immunity and improves outcome. *J Leukoc Biol.* 2014; 96(5): 785–796, doi: [10.1189/jlb.3MA0114-034RR](https://doi.org/10.1189/jlb.3MA0114-034RR), indexed in Pubmed: [25001863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25001863/).
55. Bharath LP, Agrawal M, McCambridge G, et al. Metformin enhances autophagy and normalizes mitochondrial function to alleviate aging-associated inflammation. *Cell Metab.* 2020; 32(1): 44–55.e6, doi: [10.1016/j.cmet.2020.04.015](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.015), indexed in Pubmed: [32402267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402267/).
56. Shytaj I, Procopio F, Tarek M, et al. Glycolysis downregulation is a hallmark of HIV-1 latency and sensitizes infected cells to oxidative stress. *bioRxiv.* 2020, doi: [10.1101/2020.12.30.424810](https://doi.org/10.1101/2020.12.30.424810).
57. Valle-Casuso JC, Angin M, Volant S, et al. Cellular metabolism is a major determinant of HIV-1 reservoir seeding in CD4 t cells and offers an opportunity to tackle infection. *Cell Metab.* 2019; 29(3): 611–626.e5, doi: [10.1016/j.cmet.2018.11.015](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.11.015), indexed in Pubmed: [30581119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30581119/).
58. Soto-Acosta R, Bautista-Carbajal P, Cervantes-Salazar M, et al. DENV up-regulates the HMG-CoA reductase activity through the impairment of AMPK phosphorylation: A potential antiviral target. *PLoS Pathog.* 2017; 13(4): e1006257, doi: [10.1371/journal.ppat.1006257](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006257), indexed in Pubmed: [28384260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28384260/).
59. Xie W, Wang L, Dai Q, et al. Activation of AMPK restricts coxsackievirus B3 replication by inhibiting lipid accumulation. *J Mol Cell Cardiol.* 2015; 85: 155–167, doi: [10.1016/j.yjmcc.2015.05.021](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.05.021), indexed in Pubmed: [26055448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26055448/).
60. Cheng F, He M, Jung JU, et al. Suppression of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection and replication by 5'-amp-activated protein kinase. *J Virol.* 2016; 90(14): 6515–6525, doi: [10.1128/JVI.00624-16](https://doi.org/10.1128/JVI.00624-16), indexed in Pubmed: [27147746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27147746/).
61. Plattner F, Bibb J. Serine and threonine phosphorylation. *Basic Neurochemistry.* 2012: 467–492, doi: [10.1016/b978-0-12-374947-5.00025-0](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-374947-5.00025-0).
62. Esam Z. A proposed mechanism for the possible therapeutic potential of Metformin in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 167: 108282, doi: [10.1016/j.diabres.2020.108282](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108282), indexed in Pubmed: [32592841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32592841/).
63. Kim J, You YJ. Regulation of organelle function by metformin. *IUBMB Life.* 2017; 69(7): 459–469, doi: [10.1002/iub.1633](https://doi.org/10.1002/iub.1633), indexed in Pubmed: [28444922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28444922/).
64. Zhang CS, Li M, Ma T, et al. Metformin activates AMPK through the lysosomal pathway. *Cell Metab.* 2016; 24(4): 521–522, doi: [10.1016/j.cmet.2016.09.003](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.003), indexed in Pubmed: [27732831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27732831/).
65. Glossmann HH, Lutz OMD. Metformin and aging: a review. *Gerontology.* 2019; 65(6): 581–590, doi: [10.1159/000502257](https://doi.org/10.1159/000502257), indexed in Pubmed: [31522175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31522175/).
66. Oscanoa TJ, Romero-Ortuno R, Carvajal A, et al. A pharmacological perspective of chloroquine in SARS-CoV-2 infection: An old drug for the fight against a new coronavirus? *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56(3): 106078, doi: [10.1016/j.ijantimicag.2020.106078](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106078), indexed in Pubmed: [32629115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32629115/).
67. Oscanoa TJ, Vidal X, Kanters JK, et al. Frequency of long QT in patients with sars-cov-2 infection treated with hydroxychloroquine: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56(6): 106212, doi: [10.1016/j.ijantimicag.2020.106212](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106212), indexed in Pubmed: [33164789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33164789/).
68. Chen X, Guo H, Qiu Li, et al. Immunomodulatory and antiviral activity of metformin and its potential implications in treating coronavirus disease 2019 and lung injury. *Front Immunol.* 2020; 11: 2056, doi: [10.3389/fimmu.2020.02056](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02056), indexed in Pubmed: [32973814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32973814/).
69. Zhang X, Shang F, Hui L, et al. The alleviative effects of metformin for lipopolysaccharide-induced acute lung injury rat model and its underlying mechanism. *Saudi Pharm J.* 2017; 25(4): 666–670, doi: [10.1016/j.jsps.2017.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.05.001), indexed in Pubmed: [28579909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28579909/).
70. Wu K, Tian R, Huang J, et al. Metformin alleviated endotoxemia-induced acute lung injury via restoring AMPK-dependent suppres-

- sion of mTOR. *Chem Biol Interact.* 2018; 291: 1–6, doi: [10.1016/j.cbi.2018.05.018](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.05.018), indexed in Pubmed: [29859833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29859833/).
71. Wu L, Cen Y, Feng M, et al. Metformin activates the protective effects of the AMPK pathway in acute lung injury caused by paraquat poisoning. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019: 1709718, doi: [10.1155/2019/1709718](https://doi.org/10.1155/2019/1709718), indexed in Pubmed: [31781324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31781324/).
  72. Zmijewski JW, Lorne E, Zhao X, et al. Mitochondrial respiratory complex I regulates neutrophil activation and severity of lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178(2): 168–179, doi: [10.1164/rccm.200710-1602OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200710-1602OC), indexed in Pubmed: [18436790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436790/).
  73. Uddin MA, Akhter MS, Kubra KT, et al. Metformin in acute respiratory distress syndrome: An opinion. *Exp Gerontol.* 2021; 145: 111197, doi: [10.1016/j.exger.2020.111197](https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111197), indexed in Pubmed: [33310152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33310152/).
  74. Tsaknis G, Siempos II, Kopterides P, et al. Metformin attenuates ventilator-induced lung injury. *Crit Care.* 2012; 16(4): R134, doi: [10.1186/cc11439](https://doi.org/10.1186/cc11439), indexed in Pubmed: [22827994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22827994/).
  75. Mishra AK, Dingli D. Metformin inhibits IL-6 signaling by decreasing IL-6R expression on multiple myeloma cells. *Leukemia.* 2019; 33(11): 2695–2709, doi: [10.1038/s41375-019-0470-4](https://doi.org/10.1038/s41375-019-0470-4), indexed in Pubmed: [30988378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30988378/).
  76. Xu X, Du C, Zheng Q, et al. Effect of metformin on serum interleukin-6 levels in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *BMC Womens Health.* 2014; 14: 93, doi: [10.1186/1472-6874-14-93](https://doi.org/10.1186/1472-6874-14-93), indexed in Pubmed: [25096410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25096410/).
  77. Soberanes S, Misharin AV, Jairaman A, et al. Metformin targets mitochondrial electron transport to reduce air-pollution-induced thrombosis. *Cell Metab.* 2019; 29(2): 335–347.e5, doi: [10.1016/j.cmet.2018.09.019](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.09.019), indexed in Pubmed: [30318339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318339/).
  78. Li Li, Han R, Xiao H, et al. Metformin sensitizes EGFR-TKI-resistant human lung cancer cells in vitro and in vivo through inhibition of IL-6 signaling and EMT reversal. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(10): 2714–2726, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-13-2613](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2613), indexed in Pubmed: [24644001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24644001/).
  79. Pan Y, Han R, He Y. Metformin: one of the possible options to reduce the mortality of severe coronavirus disease 2019? *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2020; 32(9): 1131–1134, doi: [10.3760/cma.j.cn121430-20200514-00662](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121430-20200514-00662), indexed in Pubmed: [33081905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33081905/).
  80. Bornstein S, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2020; 8(6): 546–550, doi: [10.1016/s2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30152-2).
  81. Akter F, Mannan A, Mehedi H, et al. Clinical manifestations along with biochemical and psychological outcomes of COVID-19 cases in diabetic individuals in Bangladesh. , doi: [10.1101/2020.09.24.20200790](https://doi.org/10.1101/2020.09.24.20200790).
  82. Robert F, Fendri S, Hary L, et al. Kinetics of plasma and erythrocyte metformin after acute administration in healthy subjects. *Diabetes Metab.* 2003; 29(3): 279–283, doi: [10.1016/s1262-3636\(07\)70037-x](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(07)70037-x), indexed in Pubmed: [12909816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12909816/).
  83. Lalau JD, Lacroix C. Measurement of metformin concentration in erythrocytes: clinical implications. *Diabetes Obes Metab.* 2003; 5(2): 93–98, doi: [10.1046/j.1463-1326.2003.00241.x](https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.2003.00241.x), indexed in Pubmed: [12630933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12630933/).