

Metforminkezelés COVID-19-fertőzésben: csökkenti-e a metformin a halálozást?

Gerő László dr.¹

¹ Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

Kulcsszavak

- COVID-19-fertőzés
- halálozási arány
- metformin

Key words

- COVID-19 infection
- metformin
- mortality rate

Összefoglalás

A metformin 2005 óta az elsőként választandó készítmény a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében, és ez a helye 2023-ban sem változott. Az első hely a gyógyszer számos előnyös hatásának köszönhető: a vércukorszint és az inzulinrezisztencia csökkentése, a béta-sejt-védelem, a testsúlyvédelem és a gyógyszer viszonylagos olcsósága mind igen kedvező tulajdonságok. A UKPDS vizsgálatban és az utána következő tanulmányokban a gyógyszer szignifikánsan csökkentette az elhízott betegekben a kardiovaszkuláris (KV) és az összhalálozást, ezenkívül kedvező immunológiai és gyulladásgátló tulajdonságaira is fény derült.

A legutóbbi években, a COVID-19-fertőzésen átesett cukorbetegeken több megfigyelés is arra utalt, hogy az előzetesen kezdett metformin szignifikánsan csökkenti a betegek halálozási arányát. Közleményünk ezeket az adatokat tekinti át.

Metformin in COVID-19 infection: can the drug reduce the mortality of the disease?

Metformin is the first-line drug in the treatment of type 2 diabetes since 2005, and this place is retained even in 2023. This first place is due to the many beneficial properties of the drug: it lowers the blood glucose level and reduces insulin resistance, it is protective for the beta-cells, did not increase the body weight, and its price is low. In the UKPDS and the following studies the drug reduced significantly

the cardiovascular and all-cause mortality in obese diabetic patients, and it has beneficial immunological and proinflammatory effects.

Recently, some trials reported that in Type 2 diabetic subjects, who underwent COVID-19 infection, the previously initiated metformin reduced the mortality rate. We are reviewing these trials.

A metformint 2005-ben választották első gyógyszernek a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) kezelésében, és ez a választás 2008-ban, majd 2023-ban is érvényes. A metformin, azon túl, hogy csökkenti a vércukorszintet, kíméli a béta-sejteket, nem növeli a testsúlyt, még olcsó gyógyszer is. A UKPDS vizsgálatban a gyógyszer szignifikánsan csökkentette az elhízott T2DM-es betegek kardiovaszkuláris (KV) és összhalálását, és ezt a hatást 2008-ban, majd bő 20 évvel később is megtartotta.^{1,2,3,4}

A leírtakon kívül a metforminnak sok egyéb előnyös tulajdonsága is van. A sejtbe az organikus kationtranszporter segítségével belépve gátolja a mitochondriumokban a sejtlegzési lánc komplex 1 vegyületét, és ezzel aktiválja az AMP-kinázt. Ezen utóbbi lépés számos antiinflammatorikus vegyület képződésének/hatásának gátlásához vezet: így a metformin gátolja a tumornekrózisfaktor-alfát (TNF- α), a nukleáris faktor kappabétát (NF κ B), az mTOR (mammalian target of rapamycin – az immunszuppresszív szer célmolekulája) jelátvitelt stb. Másrészt, az adenosinmonofoszfát-aktivált proteinkináz (AMPK) aktiválása nélkül gátolja az interleukinok egy része (IL-1 β , IL-2, IL-6 stb.), a Janus-kináz-2 (JAK-2), a high mobility group box 1 (HMGB-1) stb. termelődését, illetve hatását.^{5,6}

A felsoroltakon kívül a metformin mérsékeli a plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1) működését, s ezzel csökkenti a trombózis kialakulását. A bélben az L-sejtekben fokozza a GLP-1-receptoragonisták termelését. Csökkenti az össz- és az LDL-koleszterin szintjét. Gátolja a neopláziák kialakulását, illetve potenciálja a radiokemoterápia hatékonyságát.^{7,8} Prediabetesben szignifikánsan csökkentette az átmenetet a manifeszt diabetesbe.⁹ A gyógyszer antioxidáns és gyulladásgátló tulajdonságairól is bőven vannak adataink.

Policisztás ovarium szindrómában (PCOS) – bár adása hivatalosan nincs engedélyezve – világszerte alkalmazzák a metformint a szülési osztályokon: csökkentette

a gesztációs diabetes kialakulását, illetve gesztációs diabetesben inzulin helyett adva egyensúlyban tartotta az anyagcserét, miközben nem növelte sem az anyai, sem a magzati károsodást.¹⁰

Néhány éve írták le, hogy a metformin az időskori pulmonális fibrózisban csökkentette a fibrózis mértékét, illetve visszafordította a folyamatot: az AMPK gátlásával mérsékelt a kollagén képződését és elősegítette az alveolusok regenerálódását.¹¹ Egy texasi egyetemi intézetben összehasonlították a metformint szedő és nem szedő, diabetesben és tüdőfibrózisban szenvedő betegek akut sürgősségi kórházi felvételét: két év során a metformin-kezelés mellett 7,11%, az egyéb antidiabetikumot szedők közül 9,61% volt a sürgősséggel felvettek aránya ($p < 0,0001$).¹² Ezeket az eredményeket egy korábbi dolgozatunkban foglaltuk össze.¹³

I A COVID-19-FERTŐZÉS JELLEMZŐI

A COVID-19-fertőzés szinte minden betegen más és más, ennek ellenére a fő jellegzetességek, a betegség egyes szakaszai az esetek többségében nagyjából hasonlóak és három stádiumra oszthatók. Az inkubáció 5-6 nap, ezt követik a korai tünetek lázzal, gyengeséggel, fejfájással, illetve a légutakat és a gasztrointesztinális traktust érintő tünetekkel. Ilyen tünet a köhögés, esetleg pneumónia, étvágytalanság, hányás, hasmenés, torokfájás, az ízek és szagok érzékelésének károsodása. A betegek gyakran lymphopeniások.

A citokinvihar okát, ennek részleteit az utóbbi időben számos kutató vizsgálta. A COVID-19-es járványban a vírus először a légutak és az intestinum epithelsejtjeiben az NLRP3-inflammaszómát és az NF κ B-jelátvitelt aktiválja. Ez lázat okoz, ezen kívül az interleukinrendszer termelésének fokozásához vezet. Mindez beindítja az IL-2,

IL-6, TNF- α stb. termelődését, és ez az ún. citokinvihar légzési zavarokat, sok egyéb szerv gyulladását váltja ki. A közelmúltban írták le a bradikinin fokozott termelődését, s gyulladási folyamatokban való részvételét is.¹⁴ Mindezek mellett a betegségben a hipotenzió, az aritmiák, egyéb kardiális szövődmények megjelenését és a mikroembolizáció fokozódását, végső soron a halálozás növekedését idézik elő.

A légúti tünetek kezdetben nem, de később hipoxiával járnak, előfordulhat (akár kétoldali) pneumonia, szívbetegség, neuropszichiátriai betegségek stb.¹⁵

Az esetek többségében a betegség enyhe, és a betegek meggyógyulnak. Ha nem, akkor a betegség átmegegy a „citokinvihar” szakaszába, ilyenkor számos immunológiai citokin termelése fokozódik, ezeket előzőleg már felsoroltuk. Ebben a stádiumban a beteg már kórházban (általában intenzív osztályon) van, szteroidot vagy vírusellenes (a vírus szaporodását gátló) szereket kap, pl. Janus-kinázgátlókat vagy remdezivirt, baricitinibet stb.^{16,17}

Az időskor, az elhízás, a hipertónia, a diabetes mellitus és még néhány betegség vagy állapot (pl. immunhiány vagy immunszuppresszív kezelés) mind fokozzák a szervezet fogékonyságát, illetve rontják a kimenetelt, növelik a mortalitást. A betegségnek számos utólagos (poszt-COVID) szövődménye lehet, elsősorban fáradékonyság, neuropszichiátriai és gasztroenterológiai szövődmények stb.

I ANTIDIABETIKUMOK ÉS A COVID-19-FERTŐZÉS

Az antidiabetikumok többségének nincs lényeges hatása a COVID-fertőzésre, sem a fogékonyságot, sem magát a betegséget vagy a mortalitást nem befolyásolják. A GLP-1-receptoragonistákról azonban már többször leírták, hogy

hatásukra csökken az ún. citokinvihar, mérséklődik az immunológiai paraméterek termelődése. Más szerzők a GLP-1-RA-kat nem javasolják a COVID-19 kezelésére.

Néhány elszórt adat a DPP-4-gátlók hatékonyságát is említi, kérdés, hogy ezekben az esetekben direkt antivirális aktivitásról van-e szó, vagy csak a GLP-1-RA-k hatása lesz hosszabb. A szerzők többsége ezt sem ajánlja COVID-19-fertőzésben T2DM-es betegekben.

A metforminnal kapcsolatban az első figyelemre méltó közlések csak 2020–2021-ben jelentek meg. Így *Cariou és mtsai* az ún. CORONADO tanulmányban azt figyelték meg, hogy a COVID-19-fertőzés miatt hospitalizált T2DM-es betegek között azokon, akik a kórházi felvételt megelőző időszakban metformint kaptak, a halálozás ritkábban következett be, mint az egyéb antidiabetikumot kapó T2DM-es betegek között: OR: 0,59, 95%-os CI: 0,42–0,89 az egyéb antidiabetikumokkal szemben. A megfigyelés 1317 T2DM-es betegen történt, a COVID-19-fertőzést immunológiailag igazolták. A betegséget súlyosbította a nagyobb testsúly és a hipertónia is, de nem befolyásolta pl. a HbA_{1c} vagy a vércukor szintje.¹⁸

Lalau és mtsai nem sokkal később közölték a CORONADO tanulmány kiegészítését, ami szerint a vizsgált betegekben a 28-ik napig a metforminnal kezeltékben 32,6%-ban, a metformint nem kapó betegekben 38,7%-ban észlelték a primer végpont (endotracheális intubáció és lélegeztetés és/vagy halálozás) kialakulását, $p=0,0023$. A halálozás a 7-ik napig 8,12% volt a metformint kapó és 16,1% a metformint nem kapó betegek között ($p<0,0001$). Ugyanez a 28-ik napig 16,0% vs. 28,6% volt, $p<0,0001$. A metformin tehát szignifikánsan csökkentette a halálozást a COVID-19-fertőzésben a T2DM-es betegekben¹⁹ (1. táblázat).

Luo P. és mtsai azt figyelték meg, hogy a kórházban kezelt COVID-19-ben fertőződött betegekben (összesen 283

1. táblázat. T2DM-ben és COVID-19-fertőzésben szenvedő betegek kimeneteli paramétereinek százalékos aránya. Metformint szedők vs. metformint nem szedők összehasonlítása. *Lalau et al.*¹⁹ alapján, módosítva

Betegség kimenetele	Kezelési nap	+ metformin	0 metformin	p-érték
Primer végpont (endotracheális intubáció és lélegeztetés és/vagy halálozás)	28. nap	32,60%	38,7%	=0,0023
Halálozás	7. nap	8,12%	16,1%	<0,0001
Halálozás	28. nap	16,00%	28,6%	<0,0001

T2DM-es beteg, közülük 104 kapott metformint, 179 pedig egyéb antidiabetikumot) a megfigyelés 2 hónapja alatt a halálozás 2,9% volt a metformint kapó és 12,3% a metformint nem kapó csoportban ($p=0,01$).²⁰

Lally és mtsai azt találták, hogy az előzetesen metformint szedőkön szignifikánsan kisebb volt a 30 napos halálozás.²¹

Li és mtsai közölték, hogy a wuhani kórházban összesen 131 T2DM-es, COVID-19-fertőzésben is szenvedő beteg közül 37 kapott metformint és 35 beteg (94,6%) volt a túlélő, 5,4% elhalálozott. Ezzel szemben a metformint nem kapók csoportjában a betegek 22,3%-a halt meg ($p=0,02$), ami szignifikáns különbséget jelent a metformint szedők javára.²²

Bramante és mtsai összesen 6256 beteg bevonásával végeztek vizsgálatokat, és egy kifejezetten érdekes megfigyelést tettek. A betegek mind COVID-19-fertőzésben szenvedtek, ezenkívül vagy elhízottak ($BMI >30 \text{ kg/m}^2$), vagy diabéteszesek voltak, vagy mindkét betegség fennállt. A betegek 58,2%-a volt nő. A betegek egyik fele metformint kapott (már legalább 90 nappal a kórházi felvétel előtt). A metforminkezelés a teljes betegcsoporton nem változtatta meg (nem csökkentette) a halálozást. Amikor azonban csak a nőbetegeket ($n=3302$, 58,2%) vették figyelembe, akkor a metformin adása mind a Cox-féle házárdszámítás, mind a propenzitás alapján számolva a halálozás szignifikáns csökkenését mutatta: HR: 0,785, 95%-os CI: 0,60–0,951, illetve OR: 0,759, 95%-os CI: 0,601–0,960.²³

A jelenség magyarázata nem könnyű. Ha elfogadjuk, hogy mind az elhízásban, mind a diabéteszben a gyulladásos paraméterek növekedése segíti elő a betegség

kialakulását, akkor ennek más hasonló helyzetekben is igaznak kell lennie. Valóban, korábbi vizsgálatokban szerepeltek olyan adatok, hogy a T2DM-ben szenvedő nőbetegek immunhatású anyagai (IL-1 β , IL-6, D-dimer stb.) magasabbak voltak, mint a férfi betegeké, és így talán a csökkentésük is nagyobb hatású. A kérdés további vizsgálatokat igényel.

Crouse és mtsai 2020 február–június között több ezer beteget teszteltek COVID-19-fertőzésre, közülük 604 beteg volt pozitív. A betegség kimenetelét rontotta az afrikai-amerikai származás, a magasabb életkor, az elhízás, a hipertónia és a diabetes mellitus. Utóbbi betegségben a mortalitás 2,11-szer volt nagyobb, mint az átlagos populációban (95%-os CI: 1,78–2,48; $p<0,0001$). A helyzetet még tovább rontotta az életkorra, nemre, származásra, elhízásra és a magas vérnyomásra történő korrekció, akkor a betegség halálozása már 3,62 volt (95%-os CI: 2,11–6,20; $p<0,0001$).

Ha azonban csak azokat a betegeket vették számításba, akik már hónapokkal a hospitalizáció előtt metforminkezelésben részesültek, akkor a kimenetel javult, vagyis a betegség mortalitása lényegesen csökkent: OR: 0,33, 95%-os CI 0,13–0,84; $p=0,021$ ²⁴ (2. táblázat).

Egy nagy betegszámú metaanalízisben *Ganesh és Randall* összesen 32 tanulmány 2916231 betegének megfigyelése alapján azt a következtetést vonták le, hogy a metforminnal kezelt betegekben szignifikánsan csökkent a COVID-19-betegség mortalitása: OR: 0,61, 95%-os CI: 0,53–0,71; $p<0,00001$ a nem korrigált és OR: 0,78, 95%-os CI: 0,69–0,88; $p<0,00001$ a korrigált esetekben.²⁵

Yang és mtsai 17 tanulmány összesen 20719 betegét vizsgálták, akik egyrészt diabetes mellitusban, másrészt

2. táblázat. Különböző paraméterek hatása a mortalitásra COVID-19-ben szenvedő T2DM-es betegekben

		OR	95%-os CI	p-érték
Kor	50–70 év vs. <50 év	4,81	1,08–21,4	0,0392
Kor	>70 év vs. 50–70 év	2,99	1,48–6,03	0,0022
Nem	férfi vs. nő	2,26	1,15–4,47	0,0187
Elhízás	igen vs. nem	1,07	0,51–2,28	0,8539
Magas vérnyomás	igen vs. nem	2,20	0,49–094	0,3027
Inzulinkezelés	igen vs. nem	0,82	0,41–1,64	0,5728
Metforminkezelés	igen vs. nem	0,38	0,17–0,87	0,0221

COVID-19-betegségben szenvedtek. Az eredmények alapján a metforminkezelés szignifikánsan csökkentette mind a mortalitást, mind a betegség súlyosságát: OR: 0,64, 95%-os CI: 0,51–0,79 és OR: 0,81, 95%-os CI: 0,66–0,99.²⁶ Szerzők nyomatékosan kijelentették, hogy más antidiabetikus készítmények (GLP-1-RA-k, DPP-4-gátlók, SGLT-2-inhibitorok) nem ajánlhatók a T2DM-ben és COVID-19-fertőzésben szenvedők gyógyítására, részben a mellékhatások, részben a gyógyszerek hatásának lassú kialakulása miatt. A metformint a felsorolt beteg gyakorlatilag mind a betegség (COVID-19-fertőzés) megkezdése előtt kapták már legalább 3 hónappal.

A leírtak alapján próbálkoztak metformin adásával prediabetesben, illetve policisztás ovarium szindrómában is. Chan és mtsai azt találták, hogy a prediabeteses betegekben a metformin csökkentette a betegség súlyosságát, ugyanezt a PCOS-esetekben nem tudták igazolni.²⁷ Mindezek a vizsgálatok még megerősítésre szorulnak.

I MEGBESZÉLÉS

A metformin sok olyan pleiotrop hatással rendelkezik, amely gátolja a gyulladást, a proinflammatorikus citokinek termelődését, illetve hatékonyságát. Jó hatásának bizonyultak az időskori krónikus bronchopulmonális betegségekben is.^{11,12} Célszerű volt tehát elemezni, hogy hasonló „védő” hatásuk igazolható-e a COVID-19-fertőzéssel kapcsolatban is.

A Magyar Diabetes Társaság (MDT) sok részletre kiterjedő közleményben foglalta össze véleményét a COVID-19-fertőzéssel kapcsolatban.²⁸ A pandémia idején az MDT számos tanáccsal, egyéb támogatással, a betegek kórházi felvételével és kezelésével támogatta a család- és kórházi orvosokat, így járulván hozzá a telemedicinaalapú gondozáshoz.

A fentiek mellett magunk azt vizsgáltuk, hogy a T2DM kezelésére használt elsőszámú gyógyszer, a metformin

befolyásolja-e a COVID-fertőzés kimenetelét. Amint a leírt adatok mutatják, a metformin jelentősen, statisztikailag szignifikáns mértékben javította a betegség súlyosságát és csökkentette a mortalitást. A jelenséget egy vizsgálatban csak a nőbetegekben, más vizsgálatokban nemtől függetlenül észlelték. Korábban egyes szerzők már említették, hogy bizonyos immunológiai jellegű paraméterek vérszintje T2DM-es nőbetegekben magasabb volt, mint a férfi betegekben, de ezek a vizsgálatok még megerősítésre szorulnak.

Scheen a korábbi adatokat összefoglalva és a metformin szerepét is kiemelve úgy fogalmazott, hogy bár a metformin hatása sok diabetológus számára (és más orvos számára is) meggyőző, a bemutatott vizsgálatok gyakorlatilag mind retrospektív vizsgálatok voltak. A metformin hatásának elfogadására prospektív, kettős vak, kontroll vizsgálatok szükségesek, és ezek egyelőre nem állnak rendelkezésünkre.²⁹

El kell fogadnunk Scheen véleményét, hogy a betegségben a metformin előnyös hatása csak prospektív, kettős vak, randomizált vizsgálatok eredményei alapján lenne bizonyítható. Ezek a vizsgálatok azonban – a betegségek akut természetének megfelelően – szinte kivitelezhetetlenek. Így a metformin kifejezett és statisztikai módszerekkel is alátámasztott adatai még további megerősítésre szorulnak.

Ugyanakkor, ha a két betegség (T2DM és COVID-19-fertőzés) együtt áll fenn, és az adott T2DM-es beteg már a COVID-19-betegség előtt is metforminterápiát kapott, akkor ne vegyük el tőle a gyógyszert, hanem – a vese-funkció, a kardiovaszkuláris tünetek és az általános állapot rendszeres ellenőrzés mellett – folytassuk a gyógyszer adását, mert ezzel a betegség súlyosságát, a kardiovaszkuláris és az össz-halálozást stb. is statisztikailag szignifikáns mértékben csökkentjük. Azoktól a betegektől azonban, akiken ezek az adatok nem állnak rendelkezésünkre, várjuk meg a prospektív vizsgálatok (ha lesznek) eredményeit, és addig ne vezessük be a metformin adását.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AMPK: adenosin-monofoszfát-aktivált proteinkináz; IL: interleukin; NFκB: nukleáris faktor kappa-béta; PCOS: policisztás ovarium szindróma; TNF-α: tumornekrózisfaktor-α

IRODALOMJEGYZÉK

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al.: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589. doi:10.1056/NEJMoa0806470
3. Holman N, Knightfon P, Kar P, et al.: Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 823-833. doi:10.1016/S2213-8587(20)30271-0
4. Gerő L: Metforminterápia napjainkban – kardiovaszkuláris szempontok. *Metabolizmus* 2021; 19: 8-13.
5. Kristófi R, Eriksson JW: Metformin as an anti-inflammatory agent: a short review. *J Endocrinol* 2021; 251: R11-R22. doi:10.1530/JOE-21-0194
6. Horiuchi T, Sakata N: Metformin directly binds the alarmin HMGB1 and inhibits its proinflammatory activity. *J Biol Chem* 2017; 292(20): 8436-8446. doi:10.1074/jbc.M116.769380
7. Deng J, Peng M, Wang Z, et al.: Novel application of metformin combined with targeted drugs on anticancer treatment. *Cancer Science* 2019; 110: 23-30. doi:10.1111/cas.13849
8. Hamed B, Khalili A, Roosnak S, et al.: Combination of metformin and chemotherapy decreases the recurrence rate of epithelial ovarian cancers: a randomized clinical trial. *Int J Cancer* 2018; 11: e11601. doi:105812/jcm 11521
9. Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP, et al.: Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/ Diabetes Prevention Program Outcome Study. *Diabetologia* 2017; 60(9): 1601-1611. doi:10.1007/s00125-017-4361-9
10. Lindsay RS, Loeken MR: Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetologia* 2017; 60(9): 1612-1619. doi:10.1007/s00125-017-4351-y
11. Rangarajan S, Bone NB, Zmijewska AA, et al.: Metformin reverses established lung fibrosis in a bleomycin model. *Nature Med* 2018; 24(8): 1121-1127. doi:10.1038/s41591-018-0087-6.
12. Bishwakarma R, Zhang W, Lin YL, et al.: Metformin use and health care utilization in patients with coexisting chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus. *Int J Chron Obstruct Dis* 2018; 13: 793-800. doi:10.2147/COPD.S150047
13. Gerő L: A metformin hatása a tüdőfibrozisra. *Metabolizmus* 2020; 18: 237-242.
14. McCarthy CG, Wilczynski S, Webb, CR, et al.: A new storm on the horizon in COVID-19: bradykinin-induced vasculatur complications. *Vascul Pharmacol* 2021; 137: 106826. doi:10.1016/j.vph.2020.106826
15. Szekanez Z, Szamosi Sz, Szűcs G, et al.: Gyulladás és autoimmunitás COVID-19-ben. *Lege Artis Med* 2021; 31: 167-174. doi:10.33616/lam.31.010
16. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al.: Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 384(9): 795-807. doi:10.1056/NEJMoa2031994
17. Goletti D, Cantini F: Baricitinib therapy in COVID-19 pneumonia – an unmet need fulfilled. *N Engl J Med* 2021; 384: 867-869. doi:10.1056/NEJMe20344982
18. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al.: Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes. *Diabetologia* 2020; 63(8): 1500-1515. doi:10.1007/s00125-020-05180-x
19. Lalau JD, Al-Salameh A, et al.: Metformin use is associated with a reduced risk of mortality in patient with diabetes hospitalized for COVID-19. *Diabetes Metab* 2020; 47: 101216. doi:10.1016/j.diabet.2020.101216
20. Luou PO, Qin L, Liu Y, et al.: Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103: 69-72. doi:10.4269/ajtmh.20-0375
21. Lally MA, Tsonhas P, Halladay CDS, et al.: Metformin is associated with decreased 30-day mortality. *J Am Med Dir Assoc* 2021; 22: 193-198. doi:10.1016/j.jamda.2020.10.031
22. Li J, Wei Q, Li WX, et al.: Metformin use in diabetes prior to hospitalization: effects on mortality in COVID-19. *Endocrin Pract* 2020; 26: 1166-1172. doi:10.4158/EP-2020-0466
23. Bramante CT, Ingraham NE, Murray TH, et al.: Metformin and risk of mortality in patients hospitalized with COVID-19: a retrospective cohort analysis. *Lancet Healthy Longev* 2021; 2: 34-41. doi:10.1016/S2666-7568(20)30033-7
24. Crouse B, Grimes T, Li P, et al.: Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes. *Front Endocrinol* 2021; 11: 600439. doi:10.3389/fendo.2020.600439
25. Ganesh A, Randall MD: Does metformin affect outcomes in COVID-19 patients with new or pre-existing diabetes mellitus? A systematic review and meta-analysis. *Brit J Clin Pharmacol* 2022; 88(6): 2642-2656. doi:10.1111/bcp.15258
26. Yang W, Sun X, Zhang K, et al.: The effect of metformin on mortality and severity in COVID-19 patients with diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 2021; 178: 108977. doi:10.1016/j.diabres.2021.108977
27. Chan LE, Casiraghi E, et al.: Metformin is associated with reduced COVID-19 severity in patients with prediabetes. *Diab Res Clin Pract* 2022; 194: 110157. doi:10.1016/j.diabres.2022.110157
28. Rosta L, Mező T, Kempler P: Diabetes és COVID-19. A Magyar Diabetes Társaság tevékenységének bemutatása a pandémia idején. *Diab Hung* 2022; 30(1): 11-18. doi:10.24121/dh.2022.1
29. Scheen AJ: Metformin and COVID-19: From cellular mechanism to reduced mortality. *Diabet Metabolism* 2020; 46(6): 423-426. doi:10.1016/j.diabet.2020.07.006