

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wydział Lekarski

Cyryl Daroszewski

**Ocena związku między czynnością wewnątrzwydzielniczą
mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej a przebiegiem stanu
zapalnego u chorych na COVID-19**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor

dr hab. med. Anna Brzecka prof. UMW

Wrocław 2023

Serdecznie dziękuję
Pani Profesor Annie Brzeckiej
za całą przekazaną wiedzę
oraz nadzwyczajną życzliwość
okazaną podczas przygotowywania
niniejszej pracy

SPIS TREŚCI

1	Wstęp	4
1.1	COVID-19	4
1.1.1	Patogeneza i symptomatologia COVID-19	4
1.1.2	Zasady leczenia chorych na COVID-19 i szczepienia przeciwko SARS-CoV-2	6
1.2	Mięśnie szkieletowe u chorych na COVID-19	7
1.2.1	Czynność wewnątrzwydzielnicza mięśni szkieletowych	8
1.2.2	Czynność wewnątrzwydzielnicza mięśni szkieletowych u chorych na COVID-19	10
1.3	Otyłość u chorych na COVID-19	11
1.3.1	Czynność wewnątrzwydzielnicza tkanki tłuszczowej	12
1.3.2	Czynność wewnątrzwydzielnicza tkanki tłuszczowej u chorych na COVID-19	14
1.4	Biomarkery stanu zapalnego u zakażonych wirusem SARS-CoV-2	14
1.4.1	D-dimery	15
1.4.2	CRP	15
1.4.3	Ferrytyna	15
1.4.4	Metaloproteinaza 9	16
1.4.5	Białko wiążące wapń S100B	16
1.4.6	Wskaźniki obliczane na podstawie wyników badania morfologii krwi	17
2	Założenia i cel pracy	19
3	Materiał i metody	21
3.1	Badana populacja	21
3.1.1	Kryteria włączenia chorych do badania	21
3.1.2	Kryteria wyłączenia chorych z udziału w badaniu	21
3.2	Metody badań	21
3.2.1	Wywiad	21
3.2.2	Ocena występowania nadwagi i otyłości	22
3.2.3	Ocena stanu klinicznego na początku hospitalizacji	22
3.2.4	Ocena obrazu radiologicznego klatki piersiowej	22
3.2.5	Ocena utlenowania krwi tętniczej	22

3.2.6	Badania laboratoryjne, należące do rutynowych oznaczeń podczas hospitalizacji.....	23
3.2.7	Badania dodatkowe, wskazujące na czynność wewnątrzwydzielniczą mięśni i tkanki tłuszczowej oraz na nasilenie procesu zapalnego.....	24
3.2.8	Obliczenie wskaźników nasilenia stanu zapalnego na podstawie liczby granulocytów obojętnochłonnych, limfocytów i płytek krwi.....	24
3.3	Analiza statystyczna	25
4	Wyniki.....	26
4.1	Charakterystyka badanej grupy.....	26
4.1.1	Dane ogólne.....	26
4.1.2	Przebieg leczenia	26
4.1.3	Rozpoznanie zapalenia płuc	28
4.1.4	Utlenowanie krwi tętniczej.....	28
4.1.5	Wyniki badania elementów morfologii krwi i wskaźników obliczanych na ich podstawie	29
4.1.6	Wyniki badań wykładników stanu zapalnego	30
4.1.7	Wyniki badań miokin i adypokin	31
4.2	Analiza wyników badań w grupach chorych z łagodnym, ciężkim i krytycznym przebiegiem COVID-19.....	32
4.2.1	Dane kliniczne chorych z łagodnym, ciężkim i krytycznym przebiegiem COVID-19	32
4.2.2	Wyniki badania elementów morfologii krwi i wskaźników obliczanych na ich podstawie u chorych z łagodnym, ciężkim i krytycznym przebiegiem COVID-19	33
4.2.3	Wykładniki stanu zapalnego u chorych z łagodnym, ciężkim i krytycznym przebiegiem COVID-19	33
4.2.4	Prawdopodobieństwo wystąpienia krytycznego przebiegu COVID-19 w zależności od cech klinicznych i wykładników stanu zapalnego	38
4.2.5	Prawdopodobieństwo zgonu w zależności od cech klinicznych i wykładników stanu zapalnego.....	38
4.3	Ocena stężeń miokin i adypokin	44
4.3.1	Stężenia miokin i adypokin w zależności od płci, wieku i utlenowania krwi tętniczej.....	44
4.3.2	Stężenia miokin i adypokin w zależności od ciężkości stanu klinicznego przy przyjęciu do szpitala oraz rozległości zmian radiologicznych	46

4.3.3	Korelacje stężeń miokina i adypokina z wykładnikami stanu zapalnego oraz elementami morfologii krwi	48
4.3.4	Korelacje między początkowymi stężeniami miokina i adypokina	54
4.3.5	Stężenia miokina i adypokina u chorych z łagodnym, ciężkim i krytycznym przebiegiem COVID-19	54
4.3.6	Prawdopodobieństwo wystąpienia przebiegu krytycznego w zależności od stężeń miokina i adypokina	56
4.3.7	Prawdopodobieństwo zgonu w zależności stężeń miokina i adypokina	56
4.3.8	Zmiana stężeń miokina i adypokina między początkowym i końcowym okresem hospitalizacji	59
4.3.9	Korelacje między końcowymi stężeniami miokina i adypokina	64
4.3.10	Ocena stężeń miokina i adypokina u chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi	64
5	Dyskusja	65
5.1	Zastosowane kryteria analizy danych	65
5.2	Analiza stężeń miokina i adypokina u chorych na COVID-19	68
5.2.1	Irydyna	68
5.2.2	Miostatyna	71
5.2.3	Adyponektyna	72
5.2.4	Rezystyna	77
6	Wnioski	79
7	Streszczenie	80
8	Podziękowania	86
9	Piśmiennictwo	87

1 Wstęp

1.1 COVID-19

1.1.1 Patogeneza i symptomatologia COVID-19

Wirus wywołujący COVID-19 (*corona virus disease-19*), SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*), jest otoczkowym koronawirusem z pojedynczą nicią RNA, należącym do podrodziny *Orthocoronavirinae*, w rodzinie *Coronaviridae*, w rzędzie *Nidovirales*¹. Rezerwuar zwierzęcy nie został jak dotąd ustalony. W rozprzestrzenieniu się tego wirusa bierze się pod uwagę dwie drogi: wirus mógł wyewoluować do postaci patogenicznej u zwierząt i następnie przenieść się na ludzi lub ze źródła zwierzęcego, jako wirus niewywołujący choroby, mógł przenieść się na ludzi i dopiero wówczas, po przejściu zmian ewolucyjnych, przyjął postać patogenną, zdolną do wywołania pandemii².

Do zakażenia dochodzi głównie drogą kropelkową z układu oddechowego w następstwie bliskiego kontaktu człowieka z człowiekiem, przez bezpośredni kontakt i przez cząstki zawieszone w powietrzu; w rozszerzaniu się zakażenia istotna jest możliwość rozsiewu wirusa od osoby, która nie ma objawów choroby^{1,3}. Faza inkubacji COVID-19 wynosi zazwyczaj 14 dni po ekspozycji, przy czym większość wykrytych przypadków występuje po upływie około czterech do pięciu dni od ekspozycji^{4,5}.

Od białka kolca wirusa SARS-CoV-2 zależy rozpoznanie komórki docelowej i jej zainfekowanie⁶. Wystąpienie mutacji tego białka i następnie ewolucyjna selekcja komórek wirusa doprowadziły do powstania nowych wariantów SARS-CoV-2⁷. Pierwszą znaczącą zmianą w genotypie wirusa była mutacja D614G, która pojawiła się w połowie roku 2020 i już w styczniu 2021 roku występowała w 95% izolowanych wariantów wirusa, istotnie przyczyniając się do wzrostu zakaźności choroby^{7,8}. Po ocenie potencjału do rozprzestrzeniania się i zastępowania wcześniejszych wariantów do tej pory wyodrębniono pięć wariantów uznanych za szczególnie istotne. Należą do nich warianty: Alpha, Beta, Gamma, Delta i Omicron⁹. Od lutego 2022 r na świecie dominuje mający ponad 30 mutacji białka kolca wariant Omicron, który nadal ewoluuje genetycznie i antygenowo, tworząc nowe linie potomne. Obecnie wariant Omicron odpowiada za 98% zakażeń na świecie¹⁰.

Głównym receptorem wiążącym białko SARS-CoV-2 znajdujące się w jego kolcach jest enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE 2, *angiotensin converting enzyme 2*)¹¹ i

dlatego wirus rozwija się w tych tkankach, w których ekspresja ACE2 jest wysoka. Największa ekspresja ACE 2 jest w płucach, sercu, nabłonku jelitowym, śródbłonku naczyń i w nerkach, co tłumaczy występowanie wielonarządowej dysfunkcji w przebiegu infekcji wywołanej przez SARS-CoV-2¹². Z uwagi na obecność ACE 2 w mięśniach szkieletowych, mogą one również być podatne na zakażenie¹³.

Rozpoznanie zakażenia wirusem SARS-CoV-2 opiera się głównie na wyniku badania wymazu nosowo-gardłowego lub ustno-gardłowego metodą reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR, *reverse transcription polymerase chain reaction*); dostępne są także testy serologiczne (wykrywanie przeciwciał swoistych dla SARS-CoV-2) i testy antygenowe (stosowane głównie w celu szybkiego wykrycia zakażenia)¹⁴.

Zakażenie wirusem SARS-Cov-2 może nie wywoływać objawów choroby. Częstość występowania przebiegu bezobjawowego zależy od okresu, w którym przeprowadzano badania oraz od badanej populacji i wynosi od 25%¹⁵ do ponad 50% zakażonych³. Meta-analiza 350 badań opublikowanych od stycznia 2020 roku do kwietnia 2021 roku wykazała, że w 35,1% przypadków zakażenia wirusem SARS-CoV-2 nie występują żadne objawy choroby; odsetek zakażeń bezobjawowych jest większy u dzieci (46,7%) niż u osób starszych (19,7%)¹⁶. Natomiast łagodny lub umiarkowany przebieg COVID-19 występuje u około połowy zakażonych¹, a przebieg ciężki lub bardzo ciężki u 11% - 20% zakażonych^{17,187}.

Meta-analiza publikacji dotyczących symptomatologii COVID-19 wykazała, że najczęstszymi objawami są gorączka (58,66%), kaszel (54,52%), duszność (30,82%), złe samopoczucie (29,75%) i wykrztuszanie (25,33%); innymi częstymi objawami okazały się: objawy neurologiczne (20,82%), anoreksja (20,26%), bóle mięśniowe (16,9%), ból gardła (14,41%), zapalenie błony śluzowej nosa (14,29%), ból głowy (12,17%), ból w klatce piersiowej (11,49%) i biegunka (9,59%)¹⁹. Meta-analiza badań przeprowadzonych u chorych, u których przebieg COVID-19 był ciężki lub bardzo ciężki wykazała, że do najczęściej występujących objawów należą gorączka (87,4%), kaszel (66,3%), duszność (45,3%), uczucie ucisku w klatce piersiowej (37,4%), zmęczenie (36,6%) i wykrztuszanie (31,9%), a do rzadszych – bóle mięśniowe (19,5%), zawroty głowy (11,5%), ból głowy (11,4%), biegunka (11,2%), ból gardła (11%) oraz nudności i wymioty (5,9%); u 60,8% chorych z ciężkimi objawami COVID-19 rozwinął się zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*), objawy ostrego uszkodzenia

serca wystąpiły u 37,1% chorych, wstrząs wystąpił u 32% chorych i ostre uszkodzenie nerek wystąpiło u 22% chorych²⁰.

Ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 jest zwiększone u osób starszych ze współistniejącymi chorobami, w tym cukrzycą, otyłością, chorobami układu oddechowego i sercowo-naczyniowymi, w tym z nadciśnieniem i chorobą wieńcową^{21,22}. Do innych czynników zwiększających ryzyko ciężkiego przebiegu choroby są: płeć męska, przewlekła choroba nerek lub wątroby, naczyniowe choroby mózgu i inne choroby neurologiczne, choroba nowotworowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zaawansowana choroba śródmiąższowa płuc, stan niedoboru odporności i leczenie immunosupresyjne²². Najważniejszym czynnikiem zwiększającym ryzyko ciężkiego przebiegu i zgonu w przebiegu COVID-19 jest starszy wiek; śmiertelność wzrasta w sposób ciągły od szóstej dekady życia i u osoby 80-letniej jest 20-krotnie większa niż u osoby 50-letniej²³.

Ciężki przebieg zakażenia wirusem SARS-CoV-2 wywołuje burza cytokinowa, inaczej hipercytokinemia, czyli gwałtowna reakcja zapalna rozwijająca się w następstwie zaburzonej odpowiedzi immunologicznej i nadmiernego wytwarzania cytokin; u chorych na COVID-19 burza cytokinowa przebiega z wysokim stężeniem takich pro-zapalnych cytokin, jak interleukiny (IL), w tym IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, czynnik martwicy guza- α (TNF- α , *tumor necrosing factor α*), interferon- γ (IFN- γ), białko indukowane interferonem 10 (IP-10, *interferon 10 induced protein*), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte macrophage-colony stimulating factor*) i białko chemotaktyczne dla monocytów-1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*)²⁴. Obserwowano także wzrost stężeń IL-7, IL-18, białka zapalnego makrofagów 1 α (MIP, *macrophage inflammatory protein 1 α*)²⁵. Badania laboratoryjne mogą wykazać leukocytozę lub leukopenię, niedokrwistość, małopłytkowość, podwyższone stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), ferrytyny, triglicerydów i D-dimerów²⁴.

1.1.2 Zasady leczenia chorych na COVID-19 i szczepienia przeciwko SARS-CoV-2

Według zaleceń WHO z 13 stycznia 2023 roku, leczenie chorych na COVID-19 uzależnione jest od stanu klinicznego oraz czasu, który upłynął od pierwszych objawów choroby. U chorych bez niewydolności oddechowej, ale o podwyższonym ryzyku

niekorzystnego przebiegu, zalecana jest terapia przeciwwirusowa analogami nukleozydowymi (molnupirawir, remdesiwir), inhibitorem wirusowej proteazy Mpro (nirmatrelwir w połączeniu z rytonawirem) lub ludzkimi rekombinowanymi przeciwciałami monoklonalnymi (bamlanivimab/etesewimab, bebtelowimab, kazyrywimab/imdewymab, regdanwimab, sotrowimab). U pacjentów z niewydolnością oddechową, objawami zapalenia płuc lub wzmożonego wysiłku oddechowego, a także chorych w stanie krytycznym, wskazane są glikokortykosteroidy podawane systemowo (deksametazon), inhibitory receptora interleukiny szóstej (tocilizumab, sarilumab), inhibitory kinaz (barycytynib, tofacytynib)²⁶.

Leczenie wspomagające obejmuje odpoczynek, nawodnienie, glikokortykosteroidy wziewne (budezonid), leki przeciwgorączkowe i, w razie potrzeby, przeciwkaszlowe. W przypadku indywidualnych wskazań stosuje się profilaktykę przeciwzakrzepową. U chorych z niewydolnością oddechową konieczne może być zastosowanie tlenoterapii, w tym także wysokoprzepływowej, nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji mechanicznej wentylacji mechanicznej a także pozaustrojowego natleniania krwi²⁷.

Szczepienie przeciwko SARS-CoV-2 stanowi najbardziej skuteczny sposób na ochronę przed ciężkimi następstwami COVID-19 oraz walkę z rozprzestrzenianiem się wirusa²⁷. W Polsce dostępne są szczepionki zawierające wirusowe mRNA, którego nośnikiem są nanocząsteczki lipidowe (Comirnaty, Spikevax), szczepionki zawierające jako nośnik zmodyfikowane wektory adenowirusowe (Vaxzevria, Jcovden), oraz szczepionka podjednostkowa, zawierająca rekombinowane białko S (Nuvaxovid)^{28,29}.

Dane szacunkowe sugerują, że szczepienia przeciwko COVID-19 w ciągu pierwszego roku od ich wprowadzenia przyczyniły się do redukcji liczby zgonów związanych z zakażeniem SARS-CoV-2 o około 20 milionów³⁰.

1.2 Mięśnie szkieletowe u chorych na COVID-19

Wraz z wiekiem, zwykle po 60 roku życia, dochodzi do uogólnionego osłabienia mięśni szkieletowych, tj. do sarkopenii³¹. Dokładną definicję sarkopenii podaje Europejska Grupa Robocza ds. Sarkopenii³². Według tej definicji sarkopenia oznacza postępującą i uogólnioną niewydolność mięśni, której głównym objawem jest słaba siła mięśni, a w ciężkiej postaci – słaba sprawność fizyczna, i której rozpoznanie potwierdzić mogą badania wykazujące małą masę i jakość mięśni³². Częstość występowania sarkopenii w

populacji osób dorosłych waha się od 10 do 27% i jest znacznie większa u osób w podeszłym wieku³³.

U chorych z sarkopenią często stwierdza się podwyższone poziomy markerów zapalnych oraz prozapalnych cytokin, co pozwala przypuszczać, że stan zapalny może się przyczyniać do rozwoju sarkopenii³⁴. Sarkopenia często współistnieje z innymi schorzeniami, w tym z cukrzycą, chorobami serca i układu oddechowego³⁵, z nowotworami³⁶ i z zaburzeniami poznawczymi^{37,38}.

Liczne badania wskazują na związek sarkopenii z cięższym przebiegiem COVID-19, w tym z koniecznością leczenia na oddziale intensywnej terapii³⁹, z przedłużoną hospitalizacją^{40,41} i ze zwiększonym ryzykiem zgonu^{42,43}. Istnieje także ryzyko rozwoju ostrej postaci sarkopenii u chorych na COVID-19, zwłaszcza u osób starszych, m.in. z powodu nasilonego procesu zapalnego, powodującego uszkodzenie włókien mięśniowych, przy udziale innych czynników, takich jak przedłużone leżenie w łóżku, zaburzenia odżywiania i wzmożony katabolizm mięśniowego⁴⁴.

Mięśnie szkieletowe pełnią ważną rolę regulującą procesy metaboliczne poprzez wydzielane przez nie cytokiny i inne peptydy⁴⁵.

1.2.1 Czynność wewnątrzwydzielnicza mięśni szkieletowych

Komórki mięśni szkieletowych mają zdolność wydzielania substancji o ciężarze cząsteczkowym 5-20 kDa, nazywanych miokininami, które mogą wywierać działanie autokrynne, parakrynne lub endokrynne. Działanie autokrynne miokinin oznacza wywieranie wpływu na mięśnie, które je wydzielają, działanie parakrynne – na tkanki położone w pobliżu mięśni, a działanie endokrynne – na odległe narządy⁴⁶. Wydzielanie miokinin regulowane jest przez wysiłek fizyczny⁴⁷. Większość miokinin wydzielana jest w następstwie wysiłku fizycznego, w przeciwieństwie do tego ćwiczenia mięśniowe zmniejszają ekspresję miostatyny⁴⁸. Miokiny mają wpływ na wzrost i czynność mięśni oraz ich równowagę metaboliczną; zaburzenie czynności miokinin wpływa m.in. na rozwój otyłości, sarkopenii i otyłości sarkopenicznej⁴⁹.

Znanych jest wiele miokinin, w tym m.in. miokiny, których wydzielanie jest wyraźnie związane z aktywnością ruchową mięśni, jak iryzyna, miostatyna, insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF, *insulin-like growth factor*), czynnik 21 wzrostu fibroblastów (FGF-21, *fibroblast growth factor 21*) i neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego

(BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*)^{47,50}. Do miokina należą także: czynnik wzrostu nerwów (NGF, *nerve growth factor*), czynnik hamujący białaczkę (LIF, *leukemia inhibitory factor*), czynnik 1 przypominający follistatynę (FSTLF-1, *follistatin-like factor 1*), follistatyna, katepsyna B, osteoglicyna, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF-A, *vascular endothelial growth factor-A*), angiopoetyna 1, receptor 4 lipoprotein małej gęstości (LRP4, *low-density lipoprotein receptor-4*), mionektyna i metaloproteinaza 2 macierzy pozakomórkowej (MMP2, *matrix metalloproteinase-2*)^{47,50}. Do miokina zaliczane są także interleukiny (IL) związane ze stanem zapalnym, takie jak IL-6, IL-7, IL-8 i IL-15^{51,52}. Do miokina bywają także zaliczane białka z rodziny protein wiążących wapń S100⁵². Wymienione miokiny nie są wydzielane jedynie przez mięśnie, ale także przez inne tkanki.

Iryzyna nazywana bywa hormonem sportu z powodu wyraźnego związku jej wydzielania z czynnością mięśni szkieletowych⁵³. Obniżone stężenia iryzyny wskazują na sarkopenię⁵⁴. Im mniejsza masa i siła mięśni szkieletowych tym mniejsze jest stężenie iryzyny⁵⁵. Badania przeprowadzone u chorych na cukrzycę wykazały, że obniżone stężenia iryzyny występują zarówno w sarkopenii, jak i w otyłości sarkopenicznej⁵⁶. Inne badania jednak, np. przeprowadzone u chorych na marskość wątroby, nie potwierdzają korelacji stężeń iryzyny z sarkopenią⁵⁷.

Iryzyna ma działanie przeciwzapalne poprzez wpływ na aktywność makrofagów, zmniejszanie nadprodukcji wolnych rodników tlenowych i zwiększanie ekspresji czynników anty-oksydacyjnych⁵⁸⁻⁶⁰. Hamuje prozapalne cytokiny, zmniejsza stres oksydacyjny i wykazuje działanie neuroprotektoryjne⁵³. Obniżone stężenie iryzyny może być markerem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych⁶¹.

Miostatyna, inaczej różnicujący czynnik 8 wzrostu (GDF-8, *growth differentiation factor 8*), występuje obficie w mięśniach szkieletowych, ale także tkance tłuszczowej i w mięśniu serca⁵². Wydzielanie miostatyny przez mięśnie zmniejsza się pod wpływem zarówno krótkotrwałego wysiłku fizycznego, jak i przedłużonego treningu⁶². Stężenie miostatyny maleje wraz ze zmniejszeniem masy i siły mięśniowej⁶³, chociaż nie wszystkie badania potwierdzają taką zależność⁶⁴. Miostatyna wywiera wpływ hamujący na mięśnie szkieletowe i mięsień serca poprzez zahamowanie komórkowych procesów metabolicznych⁶⁵. Nasilając degradację protein sprzyja zanikowi mięśni; jest także pro-oksydantem i w komórkach mięśni szkieletowych wywołuje stres oksydacyjny⁶⁶. Miostatyna przyczynia się do rozwoju sarkopenii u osób starszych w przebiegu m.in.

choroby nowotworowej, przewlekłej choroby nerek, niewydolności krążeniowej i POChP⁶⁷. Obniżone stężenia miostatyny stwierdzano u chorych na sepsę, u chorych leczonych na oddziale intensywnej terapii z przyczyn innych niż sepsa⁶⁸, u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc⁶⁹ i u chorych w zaawansowanym stadium raka⁷⁰. Wysokie stężenia miostatyny występują u chorych otyłych i z opornością na insulinę⁷¹.

Czynność wewnątrzwydzielnicza mięśni szkieletowych, w tym wydzielanie iryzyny i miostatyny, zależy m.in. od ich masy: im mniejsza masa i siła mięśni szkieletowych tym mniejsze jest stężenie iryzyny⁵⁵, podobnie stężenia miostatyny maleją wraz ze zmniejszeniem masy i siły mięśniowej⁶³, chociaż nie wszystkie badania potwierdzają taką zależność⁶⁴.

Badania doświadczalne wykazały, że zastosowanie iryzyny u myszy poddanych niedotlenieniu zmniejsza stan zapalny w płucach, prowadzi do zmniejszenia aktywności prozapalnych cytokin i do zwiększenia naprawy tkankowej⁷². Jednak wpływ iryzyny na przebieg chorób wirusowych nie został dotąd dokładnie zbadany. U chorych zakażonych wirusem HIV stwierdzono, że stężenie iryzyny jest ujemnie skorelowane z zawartością tkanki tłuszczowej i dodatnio skorelowane z parametrami wskazującymi na większą siłę mięśni szkieletowych⁷³.

1.2.2 Czynność wewnątrzwydzielnicza mięśni szkieletowych u chorych na COVID-19

Wśród miokiny opisywanych u chorych na COVID-19 badano stężenia m.in. iryzyny, miostatyny, IGF-2, FGF-21 i BDNF.

Iryzyna wpływa na zmniejszenie ekspresji genów związanych z nasilaniem replikacji wirusa SARS-CoV2 i zwiększenie ekspresji genów związanych z hamowaniem jego replikacji⁷⁴. W otyłości stężenie iryzyny maleje^{75,76}. Może to stanowić jedną z przyczyn wiążącą otyłość z niekorzystnym wpływem na zakażenie wirusem SARS-Cov-2. Nie wykazano jednak związku iryzyny z ciężkim przebiegiem u chorych na COVID-19⁵⁷.

Badania miostatyny w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 były dotąd nieliczne, u chorych na COVID-19 opisywano obniżone stężenia tej miokiny⁷⁷.

Wyniki badań IGF-1 u chorych na COVID-19 nie są jednoznaczne. W niektórych badaniach nie stwierdzono zmian stężeń IGF-1 w zależności od ciężkości przebiegu COVID-19⁷⁸. Jednak w większości badań wyższe stężenia IGF-1 u chorych na COVID-19

wiążą się z lepszym rokowaniem⁷⁹⁻⁸¹. U chorych na COVID-19 leczonych na oddziale intensywnej terapii stężenia IGF-1 były niższe u chorych, którzy niż u tych, którzy przeżyli⁸⁰. Stwierdzono podwyższone stężenia IGF-1 u chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19 i obniżone stężenia tego czynnika u tych chorych na COVID-19, którzy wymagali leczenia na oddziale intensywnej terapii⁸¹.

Badania FGF-21 wykazały wyższe stężenia tej miokiny u chorych na COVID-19 niż u osób zdrowych ($p < 0.001$) i korelację jej stężeń w surowicy z ciężkością przebiegu (wyższe stężenia u chorych przyjętych na oddział intensywnej terapii, $p < 0,001$) i śmiertelnością ($p < 0,001$) chorych na COVID-19⁸². W innym badaniu jednak nie było istotnych różnic w całej grupie chorych na COVID-19 w porównaniu z osobami zdrowymi, ale wśród chorych na COVID-19 stwierdzono wyższe jej stężenia u osób otyłych lub z zespołem metabolicznym⁵⁷.

Stężenia BDNF u chorych z ciężką i umiarkowaną postacią COVID-19 były niższe niż u chorych z postacią lekką⁸³. Wykazano także, że niższe stężenia BDNF wiążą się z niekorzystnym przebiegiem COVID-19⁸⁴.

1.3 Otyłość u chorych na COVID-19

Jednocześnie z obecną pandemią COVID-19 od wielu lat rozwija się pandemia otyłości. Od 1975 roku nieomal potroiła się liczba osób otyłych na świecie⁸⁵. Otyłość wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób zakaźnych, ich ciężkości i częstości powikłań⁸⁶. Jest także istotnym czynnikiem wpływającym na niekorzystny przebieg COVID-19⁸⁷. U osób otyłych poniżej 60 roku życia prawdopodobieństwo hospitalizacji z powodu COVID-19 jest dwukrotnie większe niż osób nie-otyłych w tym wieku⁸⁸. Ryzyko zgonu z powodu COVID-19 wzrasta wraz ze stopniem otyłości: duże badanie epidemiologiczne obejmujące dane około 17 milionów osób dorosłych wykazało, że otyłość I stopnia ($BMI\ 30-34,9\ kg/m^2$) wiąże się ze zwiększeniem względnego ryzyka zgonu do 1,27, a otyłość III stopnia ($BMI \geq 40\ kg/m^2$) – do 2,27²³.

Jednym z czynników wiążących otyłość i COVID-19 jest utajony, przewlekły stan zapalny o małym nasileniu spowodowany zwiększonym wydzielaniem przez tkankę tłuszczową prozapalnych cytokin⁸⁹. Innymi czynnikami związanymi z niekorzystnym wpływem otyłości na przebieg COVID-19 mogą być wysoka ekspresja ACE 2 w tkance

tłuszczowej⁹⁰, ograniczenie czynności wentylacyjnej płuc i liczne współistniejące z otyłością choroby⁹¹.

Do wystąpienia powikłań otyłości, w tym zaburzeń w procesie zapalnym może się przyczyniać także nieprawidłowe wytwarzanie lub wydzielanie adypokin⁹².

1.3.1 Czynność wewnątrzwydzielnicza tkanki tłuszczowej

Tkanka tłuszczowa działa jak organ wewnątrzwydzielniczy i dzięki temu bierze udział w wielu ogólnoustrojowych procesach fizjologicznych i patologicznych⁹³. Białka wydzielane przez komórki tłuszczowe (wyłącznie przez nie lub także przez inne komórki) nazywane są adypokinami⁹⁴. Wraz przyrostem tkanki tłuszczowej wzrasta wydzielanie większości adypokin, w tym rezystyny⁹⁵, leptyny⁹³, wisfatyny⁹⁶, chemeryny⁹⁷, osteopontyny⁹⁸, nesfatyny-1⁹⁹, apeliny¹⁰⁰ i białka 4 wiążącego retinol¹⁰¹, natomiast wydzielanie niektórych adypokin, w tym adyponektyny i omentyny-1 maleje^{102,103}. Wpływ otyłości na wydzielanie niektórych innych adypokin, np. waspiny, jest niejednoznaczny, chociaż większość badań wykazuje wzrost jej stężenia u osób otyłych¹⁰⁴.

Na wydzielanie adypokin mogą mieć wpływ także i inne czynniki. Na przykład w następstwie niedoboru i zaburzeń struktury elektrofizjologicznej snu maleją stężenia adyponektyny i omentyny-1^{105,106}, a wzrasta stężenie wisfatyny¹⁰⁷.

Adypokiny wpływają na regulację łaknienia, wydatkowania energii, wydzielania insuliny, czynności układu sercowo-naczyniowego, stanu zapalnego, odporności, metabolizmu kości, funkcji rozrodczych i innych¹⁰⁸. Zaburzenia czynności tkanki tłuszczowej bywają nazywane adypozopatią¹⁰⁹. Stan ten związany jest z nieprawidłowym wydzielaniem adypokin, co prowadzi do zaburzeń metabolizmu komórek układu odpornościowego i uogólnionego stanu zapalnego, a także zaburzeń funkcji śródbłonna i wielu innych¹¹⁰. Zaburzenia wydzielania adypokin mogą też mieć wpływ na powstanie i progresję nowotworów^{111,112}. Hipoadyponektynemia zwiększa ryzyko wystąpienia różnych nowotworów¹¹³. Leptyna ma silne działanie prozapalne i kancerogenne¹¹⁴; wykazano zwiększone stężenia leptyny m.in. w raku piersi, macicy i jelita grubego¹¹⁵⁻¹¹⁷. Stężenie wisfatyny, osteopontyny, apeliny, białka 4 wiążącego retinol i galektyny-3 zwiększa się u chorych z różnymi typami nowotworów^{12,118-120}. Stężenia omentyny-1 są podwyższone u chorych na raka jelita grubego, trzustki i gruczołu krokowego^{121,122} i obniżone u chorych

na raka nerki i raka płuc^{123,124}. Związek rezystyny, waspiny, chemeryny i nesfatyny z chorobą nowotworową jest niejednoznaczny i często powiązany z typem nowotworu¹²⁵⁻¹³²

Adypokiny wpływają także na przebieg procesów zapalnych. Niektóre adypokiny wykazują działanie prozapalne, a inne – przeciwzapalne⁹². Do adypokin o działaniu prozapalnym należą leptyna¹³³, rezystyna¹³⁴, chemeryna¹³⁵, visfatyna¹³⁶ i apelina¹³⁷. Do adypokin o działaniu przeciwzapalnym zalicza się adyponektynę¹³⁸, omentynę^{139,57} i nesfatynę¹⁴⁰.

Adyponektyna jest adypokiną o działaniu przeciwzapalnym¹³⁸. Hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, takich jak TNF- α i IL-6, i pobudza uwalnianie przeciwzapalnych cytokin, takich jak IL-10⁹². Te działania adyponektyny prawdopodobnie leżą u podstawy jej działania przeciwmiażdżycowego⁹². Adyponektyna ma także wiele innych działań, w tym zwiększające wrażliwość na insulinę, przeciwcukrzycowe, kardioprotekcyjne i neuroprotektcyjne^{138,141}. Adyponektyna jest wytwarzana w dojrzałych komórkach tłuszczowych¹⁴². Jednak u osób zdrowych stężenie adyponektyny jest niższe u osób otyłych niż u osób o prawidłowej masie ciała, a jej stężenie ujemnie koreluje ze stopniem otyłości¹⁴³. Również u chorych w czasie infekcji (np. zapalenia płuc, w tym także w przebiegu COVID-19) stężenie adyponektyny ujemnie koreluje z otyłością¹⁴⁴. Niskie stężenie adyponektyny stwierdza się także w zespole metabolicznym, w cukrzycy, nadciśnieniu tętniczym i w chorobie wieńcowej¹⁴⁵. Niskie stężenie adyponektyny jest zarówno czynnikiem ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2¹⁴⁶, jak i biomarkerem cukrzycy typu 2¹⁴⁷. Jednak u niektórych chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi, w szczególności ze współistniejącą cukrzycą typu 2, stwierdza się wyższe – a nie niższe – stężenia adyponektyny; zjawisko to nazwano „paradoksem adyponektyny”¹⁴⁸. Wyższe stężenia adyponektyny stwierdza się u osób w starszym wieku oraz u osób o obniżonym BMI¹⁴⁹. Stężenie adyponektyny wyraźnie wzrasta w przewlekłej niewydolności nerek¹⁵⁰.

Rezystyna jest wydzielana zarówno przez adypocyty, jak i znajdujące się w tkance tłuszczowej komórki układu odpornościowego¹⁵¹. Sprzyja wystąpieniu oporności na insulinę (*insulin resistance* – stąd jej nazwa) i odgrywa ważną rolę w rozwoju cukrzycy typu 2 u osób otyłych¹⁵². Przyczynia się do powstania miażdżycy, w tym naczyń wieńcowych, i do wystąpienia zakrzepicy¹⁵³. Stężenie rezystyny jest wyraźnie większe u chorych z miażdżycą i chorobą wieńcową¹⁵⁴. Rezystyna hamuje także miogenezę, szczególnie w mięśniach osób starszych¹⁵⁵. Stwierdzono, że wysokie stężenie rezystyny zwiększa ryzyko wystąpienia raka macicy¹⁵⁶. Podwyższone stężenia rezystyny stwierdzano

także u chorych na raka piersi i jelita grubego¹⁵², a także na niedrobnokomórkowego raka płuc¹⁵⁷. Natomiast obniżone stężenia rezystyny obserwowano u chorych na raka przełyku¹⁵⁸. Rezystyna jest adypokiną o działaniu prozapalnym. Zwiększa ekspresję takich cząstek zapalnych, jak TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, cząsteczka adhezji komórkowej naczyń 1 (VCAM 1, *vascular cell adhesion molecule 1*) i cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM 1, *intracellular adhesion molecule 1*)¹³⁴. U chorych na sepsę stwierdzono znacznie podwyższone stężenia rezystyny, 4-8 razy wyższe niż u osób zdrowych¹⁵⁹. Podwyższone stężenia rezystyny stwierdzano także w infekcjach wirusowych, w tym w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B i typu C¹⁶⁰ oraz w zakażeniu hantawirusem, powodującym ostre uszkodzenie nerek (*nephropathia epidemica*) w Finlandii¹⁶¹.

1.3.2 Czynność wewnątrzwydzielnicza tkanki tłuszczowej u chorych na COVID-19

Badania adypokin u osób zakażonych wirusem SARS-CoV-2 nie były dotąd liczne. U chorych na COVID-19 stwierdzano obniżone stężenie adyponektyny⁵⁷ i znaczną hipoadyponektynię w stanie ostrej niewydolności oddechowej¹⁶². Stwierdzano także podwyższone stężenia rezystyny, zwłaszcza ciężko przebiegających przypadkach¹⁶³.

Stężenia leptyny są u chorych na COVID-19 większe niż u osób zdrowych¹⁶⁴. Ponieważ leptyna ma działanie prozapalne, wpływając m.in. na reakcje zapalne poprzez stymulację proliferacji limfocytów T, przypuszcza się, że nadmiar leptyny może przyczyniać się do ciężkiego, zagrażającego życiu przebiegu COVID-19¹³³. U chorych na ciężkie zapalenie płuc (w przebiegu COVID-19 lub innych infekcji) stężenie leptyny wzrasta wraz ze wzrostem BMI¹⁴⁴.

Stężenia chemeryny i omentyny były niższe u chorych na COVID-19 niż u osób zdrowych, ich niedobór nie korelował jednak z nasileniem choroby, w tym z występowaniem zapalenia płuc, nasileniem duszności lub koniecznością leczenia na oddziale intensywnej terapii⁵⁷. Stężenia waspiny były podobne u chorych na COVID-19 i u osób zdrowych⁵⁷.

1.4 Biomarkery stanu zapalnego u zakażonych wirusem SARS-CoV-2

Wśród licznych wykrytych dotąd biomarkerów, wskazujących na nasilony proces zapalny w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 wyróżnić można: (a) związki należące do

rutynowych oznaczeń klinicznych, takich jak D-dimery i CRP, (b) ferrytynę, (c) ACE-2; interleukiny związane z burzą cytokinową, w tym m.in. takie jak IL-6, IL-17, IL-1 β , (d) markery pobudzenia śródbłonna naczyniowego, w tym endotelinę-1 i endoglinę, (e) bradykininę, (f) metaloproteinazy, w tym neprylizynę i metaloproteinazę macierzy pozakomórkowej 9 (MMP-9, *matrix metalloproteinase 9*), (g) mikro-RNA (miRNA), (h) proteomy¹⁶⁵. Wykazano także, że za biomarkery stanu zapalnego u chorych na COVID-19 można uznać TNF- α ¹⁶⁶, prokalcytoninę^{167,168}, chemokinę CXCL10¹⁶⁹, cynk¹⁷⁰, witaminę D¹⁷¹, mikro-RNA¹⁷², kopeptynę¹⁷³, białko wiążące wapń S100B (*S100 calcium binding protein B*)¹⁷⁴ i inne.

Do markerów stanu zapalnego w przebiegu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 należą także wskaźniki obliczane na podstawie wyników badania morfologii krwi¹⁷⁵⁻¹⁷⁷.

1.4.1 D-dimery

D-dimery są wskaźnikiem toczących się procesów krzepnięcia i fibrylizy. W przebiegu COVID-19 opisywano zwiększone stężenie D-dimerów u chorych o ciężkim przebiegu choroby, w tym u chorych wymagających leczenia na oddziale intensywnej terapii⁶ i u chorych, którzy zmarli¹⁷⁸.

1.4.2 CRP

CRP jest białkiem wytwarzanym w odpowiedzi na stan zapalny. Stwierdzano zwiększone stężenie CRP w ciężkiej postaci COVID-19, w tym u chorych, u których były najbardziej nasilone zmiany zapalne w obrazie TK klatki piersiowej¹³² i u chorych, którzy zmarli¹⁷⁹.

1.4.3 Ferrytyna

Ferrytyna jest uwalniana do krwi głównie przez komórki wątrobowe¹⁸⁰, w tym zwłaszcza w odpowiedzi na zwiększone stężenie cytokin, m.in. takich IL-6 i TNF- α ¹⁸¹, co tłumaczy wzrost jej stężenia w chorobach zapalnych. Podwyższone stężenie ferrytyny jest jednym z najlepszych czynników prognostycznych, wskazujących na wzmożone ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19¹⁸²⁻¹⁸⁴, w tym rozwoju ARDS¹⁸⁵ i zgonu w przebiegu tej choroby^{186,187}.

1.4.4 Metaloproteinaza 9

MMP-9, znana także pod nazwą gelatynazy B, jest wydzielana przez różne komórki, w tym monocyty, makrofagi i fibroblasty¹⁸⁸. Należy do rodziny endopeptydaz pozakomórkowych, które rozkładają składniki macierzy pozakomórkowej^{189,190} i biorą udział w procesie zapalnym, wpływając na syntezę i uwalnianie cytokin i chemokin¹⁹¹. Nadmiar MMP-9 w płucach przyczynia się do zwiększenia przepuszczalności naczyń włosowatych w pęcherzykach płucnych i zwiększenia napływu granulocytów wielojądrazstych, sprzyjając w ten sposób rozwojowi stanu zapalnego¹⁹². Współdziałając z cytokinami, chemokinami i interleukinami, a także z innymi metaloproteinazami, MMP-9 przyczynia się do pogłębienia niekorzystnych następstw burzy cytokinowej, w tym do uszkodzenia płuc^{193,194}. Podwyższone stężenia MMP-9 w surowicy krwi stwierdzano m.in. w przebiegu ARDS¹⁹⁵, u chorych na zapalenie płuc w przebiegu wentylacji mechanicznej¹⁹⁶ i u chorych na zapalenie płuc po naświetlaniach klatki piersiowej z powodu raka przełyku¹⁹². Wysokie stężenia MMP-9 stwierdzano także u chorych na COVID-19^{197,186,185}.

1.4.5 Białko wiążące wapń S100B

S100B jest wielofunkcyjną makromolekułą o masie cząsteczkowej 21 kDa, występującą głównie w mózgu i w tkance tłuszczowej, a także w mięśniach szkieletowych^{198,199}. S100B należy do rodziny białek wiążących Ca^{2+} , sprzyja regeneracji mięśni poprzez wpływ na mioblasty, a jego stężenie wzrasta m.in. po intensywnych ćwiczeniach fizycznych²⁰⁰. S100B jest białkiem prozapalnym i stymuluje odpowiedź zapalną m.in. limfocytów i makrofagów²⁰¹. Wpływa także na różnicowanie się mioblastów, stymuluje ich proliferację i hamuje apoptozę²⁰². W komórkach mięśni szkieletowych może zaburzać proces glikolizy¹⁹⁸ i indukować atrofię mięśni, przyczyniając się do kacheksji nowotworowej²⁰³. Jest także biomarkerem, wskazującym na obecność i progresję różnych nowotworów²⁰⁴, w tym także niedrobnokomórkowego raka płuca²⁰⁵.

Podwyższone stężenia S100B świadczą o przerwaniu ciągłości bariery krew-mózg i występują w chorobach ośrodkowego układu nerwowego, w tym m.in. takich jak udary i choroby neurodegeneracyjne; dlatego oznaczanie S100B bywa przydatne do wykluczenia

chorób ośrodkowego układu nerwowego¹⁹⁹. S100B jest ważnym markerem stanu zapalnego mózgu²⁰⁶.

Stężenie białka S100B wzrasta w chorobach wirusowych, zwłaszcza zajmujących ośrodkowy układ nerwowy (w tym np. u chorych zakażonych flawiwirusem wywołującym gorączkę zachodniego Nilu²⁰⁷, ale także pozamózgowych²⁰⁸. Podwyższone stężenie białka S100B stwierdzano u chorych zakażonych HIV²⁰⁹.

Podwyższone stężenia S100B stwierdzano także w ostrym okresie COVID-19¹⁷⁴. U chorych na zapalenie płuc wywołane przez SARS-CoV-2 podwyższone stężenia S100B stwierdzano zarówno w postaci przebiegającej łagodnie, jak i ciężko²¹⁰. Podwyższone stężenie S100B stwierdzano u chorych na COVID-19, u których występowały objawy neurologiczne²¹¹.

1.4.6 Wskaźniki obliczane na podstawie wyników badania morfologii krwi

Liczne badania wykazały przydatność wskaźnika obliczonego na podstawie stosunku liczby granulocytów obojętnochłonnych do liczby limfocytów (NLR, *neutrophil to lymphocyte ratio*) we krwi obwodowej do oceny ryzyka zgonu w przebiegu różnych chorób, w tym sepsy, zapalenia płuc, nowotworu²¹². NLR może służyć także do oceny ciężkości COVID-19 i przewidywania ryzyka hospitalizacji, przyjęcia na oddział intensywnej terapii, intubacji i zgonu^{213,214,175}. W ocenie ryzyka zgonu chorych na COVID-19 podwyższony NLR wykazuje dużą swoistość (63,6%) i czułość (88%)²¹⁵.

Podwyższona wartość wskaźnika obliczonego jako stosunek liczby płytek krwi do liczby limfocytów (PLR, *platelet to lymphocyte ratio*) pozwala na przewidywanie ciężkiego przebiegu COVID-19²¹³.

Wskaźnik uogólnionego zapalenia (SII, *systemic inflammation index*) jest ilorazem liczby płytek krwi i NLR ma duże znaczenie prognostyczne u chorych na COVID 19^{175,176,216,217}.

Wskaźnik odzwierciedlający stosunek liczby granulocytów obojętnochłonnych do liczby płytek krwi (NPR, *neutrophil-to-platelet ratio*) może mieć znaczenie w przewidywaniu ryzyka przyjęcia chorych na COVID-19 na oddział intensywnej terapii¹⁷⁶

Wskaźnik obliczony na podstawie stosunku liczby limfocytów do monocytów (LMR, *lymphocyte to monocyte ratio*) może być wykorzystany do prognozowania ryzyka zgonu podczas hospitalizacji chorych na COVID-19, jako czynnik niezależny od płci i

wieku²¹⁸. Podwyższony wskaźnik uogólnionej odpowiedzi na zapalenie (SIRI, *systemic inflammation response index*), obliczony jako stosunek iloczynu granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi do liczby limfocytów, stwierdzano u chorych na COVID-19 wymagających leczenia na oddziale intensywnej terapii²¹⁶.

Podwyższone wskaźniki obliczone jako stosunek liczby granulocytów obojętnochłonnych do iloczynu liczby limfocytów i płytek krwi (NLPR, *neutrophil to lymphocyte x platelet ratio*) lub jako stosunek iloczynu granulocytów obojętnochłonnych, monocytów płytek krwi do liczby limfocytów AISI, *neutrophils x monocytes x platelets/lymphocytes*), mogą wskazywać na konieczność leczenia chorych na COVID-19 na oddziale intensywnej terapii²¹⁶.

2 Założenia i cel pracy

Przyczyną COVID-19 jest infekcja wywołana przez SARS-CoV-2, jednak niewyjaśnione pozostaje zagadnienie różnego przebiegu zakażenia u poszczególnych chorych. Znane są niektóre czynniki powodujące większe ryzyko przedłużonej hospitalizacji, leczenia na oddziale intensywnej terapii, intubacji lub zgonu, jednak nie tłumaczą one w pełni dużej różnorodności obrazu klinicznego COVID-19. Dlatego uzasadnione są badania, które mogłyby się przyczynić do poszerzenia wiedzy na temat wpływu wybranych czynników na przebieg COVID-19.

Na przebieg procesu zapalnego w przebiegu infekcji wywołanej przez SARS-CoV-2 może mieć wpływ czynność wewnątrzwydzielnicza mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej. Spośród miokina, dobrze udokumentowane jest przeciwzapalne działanie iryzyny^{72,58-60,53} i mniej poznane jest prozapalne działanie miostatyny^{66,219,220}. Spośród adypokin, adyponektyna wykazuje działanie przeciwzapalne¹³⁸, a rezystyna – prozapalne¹³⁴. Celem pracy jest ocena związku między czynnością wewnątrzwydzielniczą mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej a przebiegiem stanu zapalnego u chorych na COVID-19.

Dotychczas przeprowadzone badania na temat czynności wewnątrzwydzielniczej mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej u chorych na COVID-19 są nieliczne i – zgodnie z najlepszą wiedzą autora – nie było badań oceniających jednocześnie dynamikę zmian stężeń miokina i adypokin u hospitalizowanych chorych na COVID-19 ani analizujących związek stężenia tych hormonów z nasileniem stanu zapalnego i z ciężkością przebiegu COVID-19. Do oceny nasilenia stanu zapalnego u chorych na COVID-19 wybrano dwa rutynowe oznaczenia biochemiczne (CRP i D-dimery), trzy dodatkowe oznaczenia biochemiczne (ferrytyna, S100B i MMP-9), trzy wskaźniki obliczane na podstawie badania morfologii krwi (NLR, PLR i SII) i rozległość zmian zapalnych w płucach w skali RALE. W ocenie ciężkości przebiegu COVID-19 zastosowano kryteria związane z koniecznością i sposobem stosowania tlenoterapii, konieczności stosowania NWM, czasem trwania objawów choroby i hospitalizacji oraz z przeżyciem chorych.

Przeprowadzono badania stężeń wybranych miokina, tj. iryzyny i miostatyny, oraz wybranych adypokin, tj. adyponektyny i rezystyny, na początku hospitalizacji oraz przed

wypisem z oddziału dla chorych na COVID-19 lub przed zgonem, stawiając sobie za cel odpowiedź na następujące pytania:

1. Czy u chorych na COVID-19 istnieje związek między czynnością wewnątrzwydzielniczą mięśni i tkanki tłuszczowej a nasileniem stanu zapalnego?
2. Czy w czasie leczenia chorych na COVID-19 zmienia się czynność wewnątrzwydzielnicza mięśni i tkanki tłuszczowej?
3. Czy na podstawie stężeń wybranych miokin i adypokin można przewidywać przebieg COVID-19?

3 Materiał i metody

3.1 Badana populacja

Badaniem objęto 99 chorych (53 mężczyzn i 46 kobiet) w wieku od 24 do 92 lat, średnio $62,4 \pm 17$ lat, przyjętych na oddział pulmonologiczny Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu przeznaczony w okresie pandemii dla chorych na COVID-19, od 03.01.2020 roku do 25.05.2021 roku.

U wszystkich chorych zakażenie SARS-CoV-2 potwierdzono badaniem wymazu z nosogardzieli metodą reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (*real-time polymerase chain reaction* – RT-PCR).

3.1.1 Kryteria włączenia chorych do badania

Do badań zakwalifikowano osoby dorosłe, u których rozpoznano lub podejrzewano rozpoznanie zapalenia płuc w przebiegu COVID-19.

Warunkiem udziału chorego w badaniu było udzielenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu. Protokół badania uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (Nr KB 386/2021).

3.1.2 Kryteria wyłączenia chorych z udziału w badaniu

- brak zgody chorego na udział w badaniu
- miopatia o zdefiniowanym pochodzeniu
- ciąża
- chorzy w okresie pooperacyjnym
- niewyrównane zaburzenia hormonalne

3.2 Metody badań

3.2.1 Wywiad

Wywiad dotyczący chorób przebytych i współistniejących, szczepień przeciw SARS-CoV-2, palenia papierosów, wagi i wzrostu oraz czasu trwania dolegliwości, takich jak

gorączka, ogólne osłabienie, kaszel, duszność, przed przyjęciem na oddział pulmonologiczny przeznaczony dla chorych na COVID-19.

3.2.2 Ocena występowania nadwagi i otyłości

Nadwagę i otyłość oceniano wg wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI), obliczanego wg wzoru: waga (kg)/(wzrost (m))². Za prawidłową wartość przyjęto BMI między 18,5 a 24,9 kg/m², za nadwagę – BMI między 25,0 a 29,9 kg/m², za otyłość – BMI powyżej 30 kg/m².

3.2.3 Ocena stanu klinicznego na początku hospitalizacji

Stan kliniczny chorych oceniono przy przyjęciu do szpitala w czterostopniowej skali: 1 – dobry stan kliniczny, 2 – średni stan kliniczny, 3 – średnio-ciężki stan kliniczny, 4 – ciężki stan kliniczny.

3.2.4 Ocena obrazu radiologicznego klatki piersiowej

Ocenę nasilenia stanu zapalnego płuc w obrazie radiologicznym klatki piersiowej przeprowadzono według skróconej skali RALE (*Radiographic Assessment of Lung Edema*)²²¹. Rozległość zacienień oceniano jako odsetek powierzchni zajętej przez zmiany zapalne w każdym płucu osobno w skali od 0 do 4, gdzie 0 = brak zmian, 1 = <25%, 2 = od 25% do 50%, 3 = od 50% do 75% i 4 = >75% zajętej powierzchni płuca, i sumowano wynik, uzyskując wartości od 0 do 8²²².

3.2.5 Ocena utlenowania krwi tętniczej

Utlenowanie krwi tętniczej oceniano na podstawie stosunku ciśnienia parcjalnego tlenu (PaO₂) do zawartości tlenu w mieszaninie oddechowej (*fraction of inspired O₂* – FiO₂) oraz na podstawie stosunku wysycenia krwi tętniczej tlenem (SaO₂) do FiO₂ (SaO₂/FiO₂).

Ocenę utlenowania krwi tętniczej na podstawie PaO₂/FiO₂ przeprowadzono jeden raz, na podstawie wartości PaO₂ uzyskanej z badania gazometrycznego arterializowanej krwi włosniczkowej, pobranej na izbie przyjęć lub w pierwszych godzinach hospitalizacji na oddziale. U chorych, u których zapis pulsoksymetryczny wskazywał wartości poniżej

90%, badanie przeprowadzano podczas tlenoterapii lub nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej.

U chorych stosujących nieinwazyjną wentylację mechaniczną, wartość FiO_2 uzyskiwano z odczytu ustawień respiratora. U chorych stosujących tlenoterapię przez kaniulę nosową, wartość FiO_2 wyliczano ze wzoru $FiO_2 = (21\% + (L \times 4\%))$, gdzie L stanowi wartość minutowego przepływu tlenu. U chorych stosujących maskę prostą, wartość FiO_2 oznaczano wg. schematu: przepływ 5-6l/min – $FiO_2 = 40\%$, przepływ 6-7l/min – $FiO_2 = 50\%$; przepływ 7-8l/min – $FiO_2 = 60\%$. U chorych stosujących maskę z rezerwuarem, wartość FiO_2 oznaczano jako 100%²²³.

Ocenę SaO_2 przeprowadzano na podstawie wartości uzyskanych z zapisu pulsoksymetrycznego z czujnika palcowego aparatu Nonin PalmSAT 2500.

Ocenę utlenowania krwi tętniczej na podstawie analizy wskaźnika SaO_2/FiO_2 przeprowadzano trzykrotnie: w pierwszych godzinach hospitalizacji na oddziale dla chorych na COVID-19, w okresie utrzymywania się najniższej wartości SaO_2 oraz pod koniec hospitalizacji.

3.2.6 Badania laboratoryjne, należące do rutynowych oznaczeń podczas hospitalizacji

W próbkach krwi bezpośrednio pobranej od pacjentów oznaczane były:

- leukocyty [tys/ μ l], norma laboratoryjna: 4,0-10,0 tys/ μ l, metoda fluorescencyjnej cytometrii przepływowej na analizatorze SYSMEX XT-4000
- limfocyty [tys/ μ l], norma laboratoryjna: 1,00-3,00 tys/ μ l, metoda fluorescencyjnej cytometrii przepływowej na analizatorze SYSMEX XT-4000
- neutrofile [tys/ μ l], norma laboratoryjna: 2,00-7,00, metoda fluorescencyjnej cytometrii przepływowej na analizatorze SYSMEX XT-4000
- płytki krwi [tys/ μ l], norma laboratoryjna: 150-400 tys/ μ l, metoda impedancji. Oznaczenia wykonano na analizatorze SYSMEX XT-1800i
- CRP (*C reactive protein*) [mg/l], norma laboratoryjna: 0,00-5,00 mg/ml, metoda immunoturbidymetryczna na analizatorze CobasPure firmy Roche
- D-dimery [ng/ml], norma laboratoryjna: 0,00-500,00 mg/ml, metoda immunoturbidymetryczna na analizatorze CobasIntegra firmy Roche

Analizowano wyniki badań: 1. przeprowadzonych przy przyjęciu chorych do szpitala; 2. wskazujących na największe stężenia CRP, D-dimerów w czasie hospitalizacji; 3. przeprowadzonych przed wypisem chorego z oddziału.

3.2.7 Badania dodatkowe, wskazujące na czynność wewnątrzwydzielniczą mięśni i tkanki tłuszczowej oraz na nasilenie procesu zapalnego:

- iryzyna [$\mu\text{g/ml}$]
- miostatyna [ng/ml]
- adyponektyna [ng/ml]
- rezystyna [pg/ml]
- białko S100B [pg/ml]
- ferrytyna [ng/ml]
- metaloproteinaza macierzowa 9 – MMP-9 [ng/ml]

Wszystkie oznaczenia wykonano testami immunoenzymatycznymi ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) firmy ELABSCIENCE® kits, USA. Krew żylną do badań pobierano w pierwszej i w ostatniej dobie hospitalizacji na oddziale dla chorych na COVID-19. Krew poddawano wirowaniu, a osocze zamrażano w temperaturze -80°C , a następnie jednocześnie oznaczano stężenia wymienionych markerów zapalnych, miokin i adypokin.

3.2.8 Obliczenie wskaźników nasilenia stanu zapalnego na podstawie liczby granulocytów obojętnochłonnych, limfocytów i płytek krwi

Na podstawie oznaczeń elementów morfologii krwi na początku hospitalizacji i przed wypisem z oddziału dla chorych na COVID-19 obliczono następujące wskaźniki nasilenia stanu zapalnego²²⁴:

- stosunek liczby granulocytów obojętnochłonnych do liczby limfocytów (*neutrophil/lymphocyte ratio* – NLR)
- stosunek liczby płytek krwi do liczby limfocytów (*platelet/lymphocyte ratio* – PLR)

- wskaźnik uogólnionego zapalenia, obliczony jako stosunek ilorazu liczby płytek i liczby granulocytów obojętnochłonnych do liczby limfocytów (*systemic inflammation index – SII*)

3.3 Analiza statystyczna

Wyniki badań zostały poddane analizie statystycznej przy użyciu programu "STATISTICA 13" (StatSoft Inc. Tulsa, Oklahoma, USA). Do określenia rozkładu badanych cech ilościowych wykorzystany został test Kołmogorowa-Smirnowa.

W celu określenia różnic pomiędzy rozkładem badanej cechy jakościowej w grupach wykorzystano test Fishera oraz Chi-kwadrat, a do porównania różnic pomiędzy dwoma cechami w zależności od ich rozkładu, zastosowano test t-Studenta lub test Manna-Whitneya. W przypadku porównywania więcej niż dwóch cech, użyto testu ANOVA lub testu Kruskala-Wallisa z testem wielokrotnych porównań Dunna.

Aby zbadać istniejące korelacje, w zależności od rozkładu cech, wykorzystano testy korelacji Pearsona lub Spearmana.

Do analizy prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby oraz ryzyka zgonu w czasie hospitalizacji, zastosowano jedno- i wieloczynnikową analizę COXa.

Za istotne statystycznie uznawano wyniki w których poziom istotności (p) był mniejszy niż 0,05.

4 Wyniki

4.1 Charakterystyka badanej grupy

4.1.1 Dane ogólne

Wiek chorych wynosił od 50 kg do 130 kg, mediana (Me) 63 kg. Wzrost chorych wynosił od 150 cm do 192 cm (Me = 169 cm). Masa ciała chorych wynosiła od 50 kg do 130 kg (Me = 81 kg). BMI wynosił od 18,7 kg/m² do 39 kg/m² (Me = 29 kg/m²). Nadwagę stwierdzono u 40 chorych, otyłość – u 36 chorych (łącznie nadwaga lub otyłość występowały u 76 (77%) chorych), a prawidłowy BMI – u 23 (23%) chorych.,

Stan kliniczny chorych przy przyjęciu do szpitala był oceniony jako dobry u 29 pacjentów, średni u 45 pacjentów, średnio-ciężki u 20 pacjentów i ciężki u 5 pacjentów (Me = 2). Dane kliniczne i antropometryczne przedstawiono w Tabeli 4.1.

Wśród chorych było 30 palaczy papierosów (w tym dziewięciu aktualnych oraz 21 byłych) i 69 osób nigdy niepalących.

W badanej grupie było 12 chorych zaszczepionych przeciwko wirusowi SARS-CoV-2 jedną dawką i jeden chory – dwiema dawkami szczepionki.

Najczęstszymi chorobami współistniejącymi były: cukrzyca u 25 chorych, nadciśnienie tętnicze u 48 chorych, choroby sercowo-naczyniowe, takie jak zaburzenia rytmu serca i przewodnictwa, choroba niedokrwienna serca lub przebyty udar mózgu, – u 28 chorych, niedoczynność tarczycy u siedmiu chorych, przewlekła obturacyjna choroba płuc lub astma u 9 chorych, choroba nowotworowa u pięciu chorych (w tym u czterech chorych przebyta i u jednego chorego wykryta jednocześnie z rozpoznaniem COVID-19). U 5 chorych w czasie hospitalizacji rozpoznano zatorowość płucną.

U wszystkich chorych występowały kaszel, duszność i osłabienie, u 62 chorych występowała gorączka (>38°C) i u 16 chorych – biegunka.

4.1.2 Przebieg leczenia

U 13 chorych, u których utlenowanie krwi tętniczej w czasie oddychania powietrzem atmosferycznym, ocenione na podstawie pomiaru saturacji, wynosiło co najmniej 90%, co odpowiada SaO₂/FiO₂ 429, nie stosowano tlenoterapii ani wspomaganie wentylacji. Grupę tę nazwano grupą chorych o łagodnym przebiegu COVID-19.

U 45 chorych stosowano tlenoterapię przez kaniulę nosową, w tym u 10 chorych w okresie wymagającym zwiększenia dawki tlenu – przez maskę prostą. Grupę tę nazwano grupą chorych o ciężkim przebiegu COVID-19.

Grupę 41 chorych wymagających podawania dużych dawek tlenu przez maskę z rezerwuarem (10 pacjentów) albo wspomaganie wentylacji metodą HFNOT (*high flow nasal oxygen therapy*) (12 pacjentów) lub nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej (NWM) (19 pacjentów) nazwano grupą chorych o krytycznym przebiegu COVID-19.

U 78 chorych w leczeniu stosowano glikokortykosteroidy (GKS) systemowo, tj. deksametazon w dawce 6 mg dożylnie. U 33 chorych stosowano remdesivir (200 mg 1 dnia, 100 mg 2-5 dnia) dożylnie U 53 chorych przetoczono osocze ozdrowieńców COVID-19. U 87 chorych stosowano profilaktykę przeciwzakrzepową. Ponadto, zgodnie z istniejącymi wskazaniami, stosowano nawadnianie dożylnie, antybiotyki, leki przeciwnadciśnieniowe, antyarytmiczne, przeciwcukrzycowe i moczopędne.

Czas hospitalizacji na oddziale przeznaczonym dla chorych na COVID-19 wynosił średnio 12±7 dni. Sześćdziesięciu dziewięciu chorych wypisano do domu w stanie poprawy, dziewięciu chorych po ustąpieniu okresu zakaźności skierowano na inny oddział internistyczny, dziewięciu chorych wymagało przeniesienia na oddział intensywnej terapii.

Zmarło 21 chorych, w tym 12 chorych – na oddziale dla chorych na Covid-19, ośmiu chorych – na oddziale intensywnej terapii i jeden chory zmarł na innym oddziale internistycznym.

Tab. 4.1. Dane kliniczne i antropometryczne chorych na COVID-19

	Wiek, lata	masa ciała, kg	Wzrost, cm	BMI, kg/m ²	stan kliniczny przy przyjęciu (1-4)
śr.	62	82	169	29	2
SD	17	14	9	4	1
Me	63	81	169	29	2
Min	27	50	150	18,7	1
Max	94	130	192	39	4

4.1.3 Rozpoznanie zapalenia płuc

Ocenę nasilenia zmian zapalnych w radiogramie klatki piersiowej wykonano na podstawie badań radiologicznych przeprowadzonych w szpitalu, w tym na podstawie przeglądowego zdjęcia klatki piersiowej u 84 chorych (u 20 z nich rozpoznanie to potwierdzono na podstawie TK klatki piersiowej), oraz na podstawie badań radiologicznych przeprowadzonych przed przyjęciem do szpitala – u 15 chorych (u 4 z nich rozpoznanie to potwierdzono na podstawie TK klatki piersiowej).

U 99 chorych do oceny rozległości zmian zapalnych na zdjęciu przeglądowym klatki piersiowej zastosowano skróconą skalę RALE (od 0 do 8) i u trzech chorych wynik wynosił 8 punktów, u pięciu chorych – 7 punktów, u dziewięciu chorych – 6 punktów, u pięciu chorych – 5 punktów, u 12 chorych – 4 punkty, u 17 chorych – 3 punkty, u 17 chorych – 2 punkty i u 9 chorych – 1 punkt, 22 chorych – 0 punktów.

4.1.4 Utlenowanie krwi tętniczej

Utlenowanie krwi tętniczej oceniono przy przyjęciu do szpitala na podstawie PaO_2/FiO_2 i SaO_2/FiO_2 oraz w czasie hospitalizacji na podstawie SaO_2/FiO_2 . Przeanalizowano wartości przy przyjęciu do szpitala, SaO_2/FiO_2 (1), najniższe w trakcie leczenia, SaO_2/FiO_2 (MIN), oraz na końcu hospitalizacji SaO_2/FiO_2 (2). Wyniki badań utlenowania krwi tętniczej przedstawia Tabela 4.2.

Tab. 4.2. Utlenowanie krwi tętniczej przy przyjęciu na oddział: PaO_2/FiO_2 i SaO_2/FiO_2 (1), najniższe w czasie hospitalizacji: SaO_2/FiO_2 (MIN) i końcowe: SaO_2/FiO_2 (2)

	PaO_2/FiO_2	SaO_2/FiO_2 (1)	SaO_2/FiO_2 (MIN)	SaO_2/FiO_2 (2)
śr.	206,7	338,7	233,3	369,8
SD	102,6	119	136,5	150,9
Me	185,1	395,2	220,5	452,4
Min	45,6	84	24	70
Max	502,4	466,7	457,1	471,4

4.1.5 Wyniki badania elementów morfologii krwi i wskaźników obliczanych na ich podstawie

Liczbę leukocytów przekraczającą górną granicę normy stwierdzono u 41 chorych, w tym w pierwszym badaniu, przy przyjęciu na oddział, u 11 chorych i/lub w ostatnim badaniu, pod koniec hospitalizacji, u 34 chorych. Leukopenię stwierdzono u jednego chorego (utrzymującą się przez cały okres leczenia, z granulocytopenią, limfopenią i trombocytopenią). Liczbę granulocytów obojętnochłonnych przekraczającą górną granicę normy stwierdzono u 51 chorych, w tym w pierwszym badaniu u 21 chorych i/lub w ostatnim badaniu u 39 chorych. Granulocytopenię stwierdzono u jednego chorego. Liczbę limfocytów przekraczającą górną granicę normy stwierdzono u 8 chorych, w tym u 3 chorych w pierwszym badaniu i u 5 chorych w ostatnim badaniu. Limfopenię stwierdzono u 16 chorych. Liczbę płytek krwi przekraczającą górną granicę normy stwierdzono u 27 chorych, w tym w pierwszym badaniu u 4 chorych i/lub w ostatnim badaniu u 15 chorych. Trombocytopenię stwierdzono u 5 chorych. Szczegółowe dane zawiera Tabela 4.3.

Wartości wskaźników obliczanych na podstawie zbadanych elementów morfologii krwi, na początku hospitalizacji, tj. NLR(1), PLR(1) i SII(1) oraz na końcu hospitalizacji tj. NLR(2), PLR(2) i SII(2), przedstawia Tabela 4.4.

Tab. 4.3. Elementy morfologii krwi w badaniu początkowym (1) oraz końcowym (2)

	leuko- cyty (1)	leuko- cyty (2)	limfo- cyty (1)	limfo- cyty (2)	neutro- file (1)	neutro- file (2)	płytki krwi (1)	płytki krwi (2)
	tys/μl	tys/μl	tys/μl	tys/μl	tys/μl	tys/μl	tys/μl	tys/μl
śr.	6,91	9,42	1,10	1,59	5,25	6,94	217,53	305,20
SD	3,09	4,57	0,60	1,01	2,75	4,42	90,45	133,14
Me	6,05	8,15	0,98	1,43	4,46	6,00	211,00	290,50
Min	1,40	1,20	0,27	0,34	0,54	0,54	54,00	43,00
Max	20,20	24,60	3,69	7,26	14,98	22,24	466,00	971,00

Tab. 4.4. Wskaźniki obliczane na podstawie morfologii krwi w badaniu początkowym: NLR (1), PLR (1), SII (1), oraz końcowym: NLR (2), PLR (2), SII (2)

	NLR (1)	NLR (2)	PLR (1)	PLR (2)	SII (1)	SII (2)
śr.	53,67	0,41	12,49	0,01	4306,47	0,42
SD	31,61	0,37	8,98	0,00	3538,31	0,46
Me	46,20	0,31	10,90	0,00	3475,91	0,30
Min	9,19	0,00	0,26	0,00	80,07	0,00
Max	147,09	1,96	43,70	0,02	16436,42	2,33

4.1.6 Wyniki badań wykładników stanu zapalnego

Podwyższone stężenie D-dimerów stwierdzono u 75 chorych, w tym w pierwszym badaniu, D-dimery (1), u 70 chorych i/lub w ostatnim badaniu, D-dimery (2), u 56 chorych. Podwyższone stężenie CRP stwierdzono u 96 chorych, w tym w pierwszym badaniu, CRP (1), u 94 chorych i/lub w ostatnim badaniu, CRP (2), u 53 chorych. Szczegółowe dane zawiera Tabela 4.5.

Tab. 4.5. Stężenia CRP i D-dimerów początkowe (1), maksymalne (MAX) oraz końcowe (2)

	CRP (1) mg/l	CRP (MAX) mg/l	CRP (2) mg/l	D-dimery (1) ng/ml	D-dimery (MAX) ng/ml	D-dimery (2) ng/ml
śr.	81,96	97,81	26,92	1380,35	4464,76	2042,55
SD	73,91	82,25	56,17	5378,99	14072,62	6343,97
Me	56,43	77,25	7,16	621,40	901,00	690,67
Min	0,60	1,39	0,60	209,73	209,73	192,48
Max	342,30	349,61	348,59	53674,16	106815,90	51851,96

Wyniki oznaczeń wykładników stanu zapalnego przy przyjęciu chorych na oddział, tj. ferrytyny (1), MMP-9 (1) i S100B (1) oraz pod koniec hospitalizacji, tj. ferrytyny (2), MMP-9 (2) i S100B (2) przedstawia Tabela 4.6.

Tab. 4.6. Stężenia ferrytyny, MMP-9 oraz S100B początkowe (1) i końcowe (2)

	ferrytyna (1) ng/ml	ferrytyna (2) ng/ml	MMP-9 (1) ng/ml	MMP-9 (2) ng/ml	S100B (1) pg/ml	S100B (2) pg/ml
śr.	649,96	554,60	727,37	993,47	54,00	63,76
SD	709,49	502,71	837,80	589,97	124,40	125,86
Me	397,81	430,58	562,72	880,49	19,70	17,84
Min	27,87	65,34	27,98	192,12	0,28	1,30
Max	2959,28	1961,10	7599,68	3082,60	674,92	522,73

4.1.7 Wyniki badań miokinin i adypokinin

Stężenia miokinin przy przyjęciu do szpitala – iryzyny (1), miostatyny (1) oraz pod koniec hospitalizacji – iryzyny (2) i miostatyny (2) przedstawia Tabela 4.7. Stężenia adypokinin przy przyjęciu do szpitala adyponektyny (1), rezystyny (1) oraz pod koniec hospitalizacji – adyponektyny (2) i rezystyny (2) przedstawia Tabela 4.8.

Tab. 4.7. Stężenia miokinin przy przyjęciu do szpitala: iryzyny (1), miostatyny (1) oraz pod koniec hospitalizacji: iryzyny (2) i miostatyny (2)

	iryzyna (1) µg/ml	iryzyna (2) µg/ml	miostatyna (1) ng/ml	miostatyna (2) ng/ml
śr.	2,98	0,40	10,20	9,65
SD	2,23	0,71	9,35	15,53
Me	2,88	0,10	7,58	5,39
Min	0,01	0,00	0,29	1,30
Max	15,36	3,03	42,95	101,94

Tab. 4.8. Stężenia adypokiny przy przyjęciu do szpitala: adyponektyny (1) i rezystyny (1) oraz pod koniec hospitalizacji: adyponektyny (2) i rezystyny (2)

	adyponektyna (1) ng/ml	adyponektyna (2) ng/ml	rezystyna (1) pg/ml	rezystyna (2) pg/ml
śr.	27 915,28	27 997,20	808,04	492,13
SD	10783,02	10600,22	705,75	329,59
Me	26 898,00	28 035,15	606,47	420,40
Min	5 148,53	8 058,99	31,25	140,27
Max	56 710,00	55 575,00	3 838,96	1440,20

4.2 Analiza wyników badań w grupach chorych z łagodnym, ciężkim i krytycznym przebiegiem COVID-19

4.2.1 Dane kliniczne chorych z łagodnym, ciężkim i krytycznym przebiegiem COVID-19

Początkowy stan kliniczny, przy przyjęciu do szpitala, był cięższy u chorych z krytycznym niż ciężkim ($p < 0,0001$) lub łagodnym ($p < 0,001$) przebiegiem COVID-19. U chorych z krytycznym przebiegiem choroby wartości PaO_2/FiO_2 były niższe niż u chorych z przebiegiem ciężkim ($p < 0,0001$) lub łagodnym ($p < 0,0001$). Początkowe wartości SaO_2/FiO_2 były niższe u chorych z krytycznym i ciężkim niż łagodnym przebiegiem choroby ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$). Minimalna wartość SaO_2/FiO_2 była najniższa u chorych z krytycznym przebiegiem choroby, a różnice wykazano pomiędzy wszystkimi trzema grupami chorych ($p < 0,0001$). U chorych z krytycznym przebiegiem choroby obserwowano niższą końcową wartość SaO_2/FiO_2 niż u chorych z ciężkim ($p < 0,0001$) i łagodnym ($p < 0,001$) przebiegiem choroby. W grupie chorych z krytycznym przebiegiem COVID-19 rozległość zmian zapalnych w radiogramie klatki piersiowej ($p < 0,0001$) była większa niż u chorych z ciężkim ($p < 0,001$) i łagodnym ($p < 0,001$) przebiegiem choroby. Pomiedzy trzema grupami nie wykazano różnic dotyczących wieku, masy ciała, wzrostu i BMI. Szczegółowe dane przedstawia Tabela 4.9.

4.2.2 Wyniki badania elementów morfologii krwi i wskaźników obliczanych na ich podstawie u chorych z łagodnym, ciężkim i krytycznym przebiegiem COVID-19

Początkowa liczba leukocytów była wyższa u chorych z krytycznym niż z ciężkim przebiegiem choroby ($p < 0,01$). Końcowa liczba leukocytów była większa u chorych z przebiegiem krytycznym i ciężkim niż u chorych z przebiegiem łagodnym ($p < 0,01$; $p < 0,01$). Początkowa liczba limfocytów była większa u chorych z przebiegiem krytycznym niż u chorych z przebiegiem łagodnym ($p < 0,05$); końcowa liczba limfocytów była większa u chorych z krytycznym niż z ciężkim ($p < 0,05$) i łagodnym ($p < 0,05$) przebiegiem choroby. Początkowa i końcowa liczba granulocytów obojętnochłonnych była większa u chorych z krytycznym niż ciężkim ($p < 0,01$; $p < 0,01$) lub łagodnym ($p < 0,01$; $p < 0,001$) przebiegiem choroby. Nie wykazano różnic pomiędzy początkowymi oraz końcowymi liczbami płytek krwi w omawianych grupach. Początkowe oraz końcowe wartości NLR były wyższe u chorych z krytycznym niż u chorych z ciężkim ($p < 0,001$) lub łagodnym ($p < 0,05$) przebiegiem choroby. Wartości SII na początku leczenia były wyższe u chorych z krytycznym niż u chorych z ciężkim ($p < 0,05$) lub łagodnym ($p < 0,01$) przebiegiem choroby; końcowe wartości SII były wyższe u chorych z krytycznym niż łagodnym ($p < 0,05$) przebiegiem choroby. Nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach PLR pomiędzy grupami chorych o różnej ciężkości przebiegu COVID-19. Szczegółowe dane przedstawia Tabela 4.10.

4.2.3 Wykładniki stanu zapalnego u chorych z łagodnym, ciężkim i krytycznym przebiegiem COVID-19

Początkowe i końcowe stężenia D-dimerów u chorych z krytycznym przebiegiem COVID-19 były wyższe niż u chorych z przebiegiem ciężkim ($p < 0,05$; $p < 0,05$), a najwyższe stężenia D-dimerów były wyższe u chorych z przebiegiem krytycznym niż u chorych z przebiegiem ciężkim ($p < 0,001$) i łagodnym ($p < 0,001$).

Początkowe i najwyższe stężenia CRP w czasie hospitalizacji były wyższe u chorych z krytycznym niż u chorych ciężkim ($p < 0,01$; $p < 0,001$) i łagodnym ($p < 0,001$; $p < 0,0001$) przebiegiem choroby. Końcowe stężenia CRP były wyższe u chorych z krytycznym niż ciężkim ($p < 0,01$) przebiegiem choroby.

Początkowe i końcowe stężenia ferrytyny były wyższe u chorych z krytycznym przebiegiem COVID-19 niż u chorych z przebiegiem łagodnym ($p < 0,0001$; $p < 0,05$) i ciężkim ($p < 0,001$; $p < 0,05$).

Stężenie MMP-9 oznaczone na początku hospitalizacji było większe u chorych z krytycznym niż u chorych z łagodnym ($p < 0,01$) i ciężkim ($p < 0,05$) przebiegiem choroby, a oznaczone pod koniec hospitalizacji większe u chorych z krytycznym niż łagodnym ($p < 0,05$) przebiegiem choroby

Początkowe stężenie białka S100B u chorych z ciężkim i krytycznym przebiegiem COVID-19 było wyższe niż u chorych z łagodnym przebiegiem choroby ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Szczegółowe dane przedstawia Tabela 4.11.

Tab. 4.9. Dane antropometryczne i kliniczne chorych z łagodnym, ciężkim i krytycznym przebiegiem COVID-19; test ANOVA Kruskala-Wallis.

	Przebieg łagodny - 1				Przebieg ciężki - 2				Przebieg krytyczny - 3				p	1 vs2	1 vs3	2 vs3
	n	Me	min	max	n	Me	min	max	n	Me	min	max				
Wiek, lata	13	58	34,00	90	45	62	27,00	94	41	67	30,0	92	n.s	n.s.	n.s	n.s
masa ciała, kg	13	76	58,00	106	45	80	50,00	130	41	85	55,0	105	n.s	n.s.	n.s	n.s
Wzrost, cm	13	167	159,00	180	45	170	150,00	192	41	169	156,0	182	n.s	n.s.	n.s	n.s
BMI, kg/m ²	13	28	22,66	33	45	28	19,57	39	41	29	18,7	39	n.s	n.s.	n.s	n.s
stan kliniczny przy przyjęciu (1-4)	9	1	1,00	2	45	2	1,00	3	39	3	1,0	4	<0,0001	n.s.	<0,01	<0,0001
PaO ₂ /FiO ₂ (1)	11	294	245,24	355	44	261	98,41	453	39	93	45,6	669	<0,0001	n.s.	<0,0001	<0,0001
SaO ₂ /FiO ₂ (1)	13	448	438,10	467	45	371	129,33	467	41	376	84,0	438	<0,0001	<0,0001	<0,0001	n.s
SaO ₂ /FiO ₂ (MIN)	13	443	428,57	457	45	294	125,33	457	41	95	0,9	313	<0,0001	<0,01	<0,0001	<0,0001
SaO ₂ /FiO ₂ (2)	13	462	442,86	471	45	457	109,41	471	41	129	70,0	471	<0,0001	n.s.	<0,001	<0,0001
RALE (0-8)	13	0	0,00	6	45	2	0,00	7	41	4	0,0	8	<0,0001	n.s.	<0,001	<0,001

Tab. 4.10. Wyniki morfologii krwi i wskaźników obliczanych na jej podstawie u chorych z łagodnym, ciężkim i krytycznym przebiegiem COVID-19; test ANOVA Kruskala-Wallis.

	Przebieg łagodny - 1				Przebieg ciężki - 2				Przebieg krytyczny - 3				p	1vs2	1 vs 3	2 vs 3
	n	Me	min	max	n	Me	min	max	n	Me	min	max				
leukocyty (1) tys/ μ l	12	6	4,00	10	45	5	1,40	20	41	7	2,6	16	<0,05	n.s.	n.s.	<0,01
leukocyty (2) tys/ μ l	10	7	4,40	8	43	8	1,20	19	39	11	2,4	25	<0,001	n.s.	<0,01	<0,01
limfocyty (1) tys/ μ l	12	2	0,66	3	45	1	0,35	2	41	1	0,3	4	<0,05	n.s.	<0,05	n.s.
limfocyty (2) tys/ μ l	10	2	0,81	3	43	2	0,42	4	39	1	0,3	7	<0,01	n.s.	<0,05	<0,05
neutrofile (1) tys/ μ l	12	3	2,30	7	45	4	0,54	15	41	6	1,6	14	<0,001	n.s.	<0,01	<0,01
neutrofile(2) tys/ μ l	11	4	1,35	7	42	5	0,54	16	39	8	1,9	22	<0,001	n.s.	<0,001	<0,01
płytki krwi (1) tys/ μ l	12	214	143,00	457	45	194	54,00	466	41	213	62,0	433	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
płytki krwi (2) tys/ μ l	10	284	178,00	487	43	326	76,00	536	39	263	43,0	971	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
NLR (1)	12	2	1,27	10	45	5	0,76	18	40	7	1,0	30	<0,001	n.s.	<0,001	<0,05
NLR (2)	9	2	0,76	7	42	3	0,96	11	32	7	1,4	51	<0,001	n.s.	<0,01	<0,01
PLR (1)	12	147	82,70	344	45	201	76,06	592	40	236	19,2	726	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
PLR (2)	9	197	93,24	255	43	199	71,89	488	34	224	44,8	724	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
SII (1)	12	492	245,63	2353	45	802	41,07	4528	40	1464	71,8	10118	<0,001	n.s.	<0,01	<0,05
SII (2)	9	666	169,16	1200	42	935	97,71	5699	32	1404	360,1	13509	<0,05	n.s.	<0,05	n.s.

Tab. 4.11. Wykładniki stanu zapalnego u chorych z łagodnym, ciężkim i krytycznym przebiegiem COVID-19; test ANOVA Kruskala-Wallis.

	Przebieg łagodny - 1				Przebieg ciężki - 2				Przebieg krytyczny - 3				p	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
	n	Me	min	max	n	Me	min	max	n	Me	min	max				
D-dimer (1) ng/μl	12	545	307,74	2117	45	568	209,73	1809	41	753	232,7	53674	<0,05	n.s.	n.s.	<0,05
D-dimer (MAX) ng/μl	12	573	307,74	2117	38	723	209,73	5665	41	1845	550,3	106816	<0,0001	n.s.	<0,001	<0,001
D-dimer (2) ng/μl	8	595	238,01	727	34	618	192,48	1839	35	1023	245,8	51852	<0,01	n.s.	n.s.	<0,05
CRP (1) mg/l	12	15	0,60	89	45	45	0,60	243	41	94	8,1	342	<0,001	n.s.	<0,001	<0,01
CRP (MAX) mg/l	12	16	1,39	89	45	54	0,60	243	41	121	8,1	350	<0,0001	n.s.	<0,0001	<0,001
CRP (2) mg/l	10	7	1,39	26	43	4	0,60	37	40	14	0,6	349	<0,01	n.s.	n.s.	<0,01
ferrytyna (1) ng/ml	13	132	44,67	1206	43	302	27,87	2833	38	679	36,2	2959	<0,0001	n.s.	<0,0001	<0,001
ferrytyna (2) ng/ml	6	149	83,71	1213	26	315	65,34	1086	20	583	134,8	1961	<0,01	n.s.	<0,05	<0,05
MMP-9 (1) ng/ml	13	285	90,72	950	45	472	27,98	1664	41	711	118,6	7600	<0,01	n.s.	<0,01	<0,05
MMP-9 (2) ng/ml	6	487	331,70	1126	26	870	192,12	2748	20	1085	357,5	3083	<0,05	n.s.	<0,05	n.s.
S100B (1) pg/ml	13	28	17,45	528	44	18	0,28	675	41	20	0,5	211	<0,01	<0,01	<0,05	n.s.
S100B (2) pg/ml	6	33	23,67	171	26	17	1,69	523	20	10	1,3	435	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

4.2.4 Prawdopodobieństwo wystąpienia krytycznego przebiegu COVID-19 w zależności od cech klinicznych i wykładników stanu zapalnego

Niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia przebiegu krytycznego były płeć męska ($p < 0,05$), BMI ≥ 30 kg/m² ($p < 0,05$), stan kliniczny wymagający zastosowania systemowego leczenia GKS ($p < 0,05$) lub przetoczenia osocza ozdowieńców COVID-19 ($p < 0,05$). Do czynników ryzyka krytycznego przebiegu choroby, które nie były czynnikami niezależnymi, należała gorączka $> 38^{\circ}\text{C}$ przy przyjęciu do szpitala ($p < 0,05$) lub rozległe zmiany radiologiczne w radiogramie klatki piersiowej, tj. punktacja w skali RALE ≥ 4 ($p < 0,01$).

Czynnikami ryzyka progresji choroby, zależnymi od innych zmiennych, było zwiększenie powyżej mediany liczby leukocytów ($p < 0,05$), limfocytów ($p < 0,05$), granulocytów obojętnochłonnych ($p < 0,05$), płytek krwi ($p < 0,05$), stężeń D-dimerów ($p < 0,05$), CRP ($p < 0,05$), MMP-9 ($p < 0,01$) i wartości PLR ($p < 0,05$), SII ($p < 0,05$). W przypadku NLR ($p < 0,01$) zwiększone ryzyko progresji choroby do stanu krytycznego występowało przy wartościach powyżej trzeciego kwartyła (Q3). Niskie, tj. poniżej pierwszego kwartyła (Q1) stężenia ferrytyny, MMP-9 oraz NLR (1) wskazywały na niższe ryzyko progresji COVID-19 do stanu krytycznego.

Niezależnym czynnikiem ryzyka progresji choroby do stanu krytycznego było podwyższone powyżej mediany stężenie ferrytyny ($p < 0,01$).

Szczegółowe dane zawierają Tabele od 4.12 do 4.15.

4.2.5 Prawdopodobieństwo zgonu w zależności od cech klinicznych i wykładników stanu zapalnego

Wystąpienie przebiegu krytycznego było niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w przebiegu COVID-19 ($p < 0,05$). Czynnikami ryzyka zgonu zależnymi od innych zmiennych były podwyższone powyżej wartość mediany stężenia ferrytyny ($p < 0,05$) lub S100B ($p < 0,05$). Szczegółowe dane zawierają Tabele od 4.16 do 4.19.

Tab. 4.12. Prawdopodobieństwo wystąpienia krytycznego przebiegu COVID-19 w zależności od cech klinicznych; jednoczynnikowa analiza regresji proporcjonalnego hazardu Coxa

	Beta	p	Hazard względny	Dolna granica przedziału ufności (95%)	Górna granica przedziału ufności (95%)
płeć męska	0,8393	0,0156	0,4320	0,2188	0,8531
BMI ≥ 30 kg/m ²	0,6066	0,0612	1,8341	0,9719	3,4614
wiek ≥ 70 lat	-0,2381	0,4843	0,7881	0,4044	1,5359
współistnienie astmy lub POChP	-0,2507	0,6773	0,7782	0,2389	2,5348
współistnienie nadciśnienia tętniczego	-0,0222	0,9444	0,9780	0,5241	1,8251
współistnienie cukrzycy t.1 lub t2	0,4394	0,1764	1,5517	0,8207	2,9337
wcześniejsze szczepienie p/COVID-19	0,4070	0,2881	1,5024	0,7090	3,1837
gorączka	0,7859	0,0282	2,1943	1,0877	4,4268
RALE ≥ 4	0,8635	0,0065	2,3715	1,2733	4,4170
PaO ₂ /FiO ₂ 1 < Me	0,6047	0,0813	1,8308	0,9276	3,6134
stan kliniczny wymagający zastosowania GKS iv.	2,1771	0,0318	8,8203	1,2094	64,3278
zastosowanie remdesiviru	-0,6480	0,0905	0,5231	0,2470	1,1076
stan kliniczny wymagający przetoczenia osocza ozdrowieńców	0,7455	0,0322	2,1074	1,0654	4,1686

Tab. 4.13. Prawdopodobieństwo wystąpienia krytycznego przebiegu COVID-19 w zależności od cech klinicznych; wieloczynnikowa analiza regresji proporcjonalnego hazardu Coxa

	Beta	p	Hazard względny	Dolna granica przedziału ufności (95%)	Górna granica przedziału ufności (95%)
płeć męska	0,7770	0,0422	0,4598	0,2173	0,9728
BMI ≥ 30 kg/m²	1,0202	0,0104	2,7736	1,2707	6,0542
gorączka	0,6012	0,1089	1,8244	0,8748	3,8045
RALE ≥ 4	0,5763	0,0787	1,7795	0,9361	3,3826
stan kliniczny wymagający zastosowania GKS iv.	2,1217	0,0378	8,3451	1,1267	61,8099
stan kliniczny wymagający przetoczenia osocza ozdrowieńców	0,8134	0,0453	2,2556	1,0173	5,0009

Tab. 4.14. Prawdopodobieństwo wystąpienia krytycznego przebiegu COVID-19 w zależności od wykładników nasilenia stanu zapalnego oraz elementów morfologii krwi; jednoczynnikowa analiza regresji proporcjonalnego hazardu Coxa

	Beta	p	Hazard względny	Dolna granica przedziału ufności (95%)	Górna granica przedziału ufności (95%)
leukocyty 1 > Me	0,7085	0,0465	2,0310	1,0111	4,0795
limfocyty 1 > Me	0,7735	0,0257	2,1673	1,0984	4,2768
neutrofile 1 > Me	0,8325	0,0285	2,2990	1,0914	4,8432
płytki krwi 1 > Me	0,7394	0,0330	2,0947	1,0616	4,1330
D-dimery 1 > Me	0,7394	0,0330	2,0947	1,0616	4,1330
CRP 1 > Me	0,7394	0,0330	2,0947	1,0616	4,1330
CRP 1 >Q3	0,8432	0,0095	2,3239	1,2289	4,3945
ferrytyna 1 ≤ Q1	-1,5275	0,0128	0,2171	0,0652	0,7226
ferrytyna 1 > Me	1,5869	0,0001	4,8884	2,1936	10,8935
ferrytyna1>Q3	1,1835	0,0004	3,2657	1,7026	6,2641
MMP9(1) < Q1	-1,0565	0,0356	0,3477	0,1298	0,9312
MMP-9(1) > Me	0,8950	0,0085	2,4475	1,2561	4,7686
MMP-9 (1) > Q3	0,1340	0,7022	1,1434	0,5753	2,2727
S100B 1 ≤ Q1	-0,1551	0,6798	0,8563	0,4099	1,7887
S100B 1 >Me	0,0983	0,7571	1,1033	0,5918	2,0567
S100B 1 > Q3	0,0118	0,9763	1,0119	0,4645	2,2041
NLR 1 ≤ Q1	-1,0835	0,0496	0,3384	0,1147	0,9980
NLR 1 > Me	0,5040	0,1217	1,6553	0,8744	3,1336
NLR 1 > Q3	0,8734	0,0079	2,3950	1,2571	4,5631
PLR 1 ≤ Q1	-0,3063	0,4523	0,7361	0,3311	1,6365
PLR 1 > Me	0,7027	0,0413	2,0191	1,0280	3,9659
PLR 1 > Q3	0,1699	0,6279	1,1851	0,5963	2,3554
SII 1 ≤ Q1	-0,4360	0,3114	0,6466	0,2780	1,5040
SII 1 > Me	0,7363	0,0325	2,0882	1,0632	4,1016
SII 1 > Q3	0,6971	0,0342	2,0080	1,0534	3,8276

Tab. 4.15. Prawdopodobieństwo wystąpienia krytycznego przebiegu COVID-19 w zależności od wykładników nasilenia stanu zapalnego oraz elementów morfologii krwi; wieloczynnikowa analiza regresji proporcjonalnego hazardu Coxa

	Beta	p	Hazard względny	Dolna granica przedziału ufności (95%)	Górna granica przedziału ufności (95%)
leukocyty 1 > Me	0,3475	0,7471	1,4156	0,1712	11,7039
limfocyty 1 > Me	0,5249	0,2004	1,6903	0,7569	3,7746
neutrofile 1 > Me	0,5083	0,4125	1,6625	0,4929	5,6072
płytki krwi 1 > Me	0,5411	0,1339	1,7179	0,8467	3,4858
D-dimery 1 > Me	0,2536	0,4898	1,2887	0,6274	2,6471
CRP 1 > Me	0,3929	0,3173	1,4813	0,6858	3,1996
CRP 1 >Q3	0,1531	0,7041	1,1655	0,5289	2,5683
ferrytyna 1 ≤ Q1	-0,5407	0,4190	0,5823	0,1569	2,1609
ferrytyna 1> Me	1,5920	0,0019	4,9133	1,8036	13,3850
MMP-9 (1) < Q1	-1,0491	0,3629	0,3503	0,0365	3,3567
MMP-9 (1) > Me	0,8387	0,0499	2,3133	1,0003	5,3498
NLR 1 ≤ Q1	-0,5780	0,3575	0,5611	0,1638	1,9214
NLR 1 > Q3	0,6667	0,1670	1,9477	0,7567	5,0134
PLR 1 > Me	0,2073	0,5559	1,2303	0,6172	2,4524
SII1 > Me	0,3242	0,4326	1,3829	0,6154	3,1074

Tab. 4.16. Prawdopodobieństwo zgonu w przebiegu COVID-19 w zależności od cech klinicznych; jednoczynnikowa analiza regresji proporcjonalnego hazardu Coxa

	Beta	P	Hazard względny	Dolna granica przedziału ufności (95%)	Górna granica przedziału ufności (95%)
pleć męska	-0,5550	0,2763	0,5741	0,2113	1,5593
BMI \geq 30 kg/m ²	0,7809	0,1065	2,1835	0,8459	5,6366
wiek \geq 70 lata	0,7130	0,1520	2,0402	0,7690	5,4122
współistnienie astmy lub	-0,2438	0,7535	0,7837	0,1711	3,5890
współistnienie nadciśnienia	1,0253	0,0517	2,7880	0,9924	7,8326
współistnienie cukrzycy	0,7921	0,0993	2,2080	0,8608	5,6636
wcześniejsze szczepienie	0,1763	0,7200	1,1928	0,4549	3,1275
gorączka	0,5328	0,3123	1,7037	0,6062	4,7886
RALE \geq 4	0,4480	0,3445	1,5651	0,6183	3,9620
PaO ₂ /FiO ₂ 1 < Me	-0,1108	0,8259	0,8951	0,3334	2,4030
stan kliniczny wymagający zastosowania GKS iv.	1,1471	0,2679	3,1490	0,4138	23,9616
zastosowanie remdesiviru	-0,0628	0,9005	0,9391	0,3508	2,5143
stan kliniczny wymagający przetoczenia osocza ozdowieńców	-0,0112	0,9816	0,9888	0,3806	2,5692
progresja choroby do stanu krytycznego	2,9082	0,0049	18,3242	2,4173	138,9085

Tab. 4.17. Prawdopodobieństwo zgonu w przebiegu COVID-19 w zależności od cech klinicznych; wieloczynnikowa analiza regresji proporcjonalnego hazardu Coxa

	Beta	p	Hazard względny	Dolna granica przedziału ufności (95%)	Górna granica przedziału ufności (95%)
progresja choroby	2,2192	0,0468	9,2002	1,0319	82,0264

Tab. 4.18. Prawdopodobieństwo zgonu w przebiegu COVID-19 w zależności od wykładników nasilenia stanu zapalnego oraz elementów morfologii krwi; jednoczynnikowa analiza regresji proporcjonalnego hazardu Coxa

	Beta	p	Hazard względny	Dolna granica przedziału ufności (95%)	Górna granica przedziału ufności (95%)
leukocyty 1 > Me	-0,1097	0,8385	0,8961	0,3121	2,5730
limfocyty 1 > Me	0,0620	0,9010	1,0639	0,4007	2,8248
neutrofile 1 > Me	-0,2421	0,6513	0,7850	0,2748	2,2428
płytki krwi 1 > Me	0,0322	0,9484	1,0327	0,3896	2,7374
D-dimery 1 > Me	0,0322	0,9484	1,0327	0,3896	2,7374
CRP 1 > Me	0,0322	0,9484	1,0327	0,3896	2,7374
CRP 1 >Q3	0,0309	0,9511	1,0314	0,3843	2,7676
ferrytyna 1 ≤ Q1	-0,8466	0,3072	0,4289	0,0845	2,1777
ferrytyna 1 > Me	1,8915	0,0124	6,6294	1,5046	29,2094
ferrytyna1 >Q3	1,4968	0,0036	4,4674	1,6288	12,2532
ferrytyna 1 > Me	0,1964	0,6813	1,2170	0,4768	3,1061
MMP-9 (1) < Q1	-0,8166	0,3004	0,4419	0,0942	2,0729
MMP-9 (1) > Me	0,5247	0,3294	1,6899	0,5888	4,8504
MMP-9 (1) > Q3	-0,0855	0,8674	0,9180	0,3365	2,5047
S100B 1 ≤ Q1	-1,4642	0,0709	0,2313	0,0472	1,1329
S100B 1 > Me	1,1116	0,0371	3,0392	1,0687	8,6435
S100B 1 > Q3	0,8945	0,0918	2,4460	0,8647	6,9191
NLR 1 ≤ Q1	-0,5400	0,4990	0,5827	0,1218	2,7882
NLR 1 > Me	0,1630	0,7370	1,1770	0,4547	3,0468
NLR 1 > Q3	0,6032	0,2329	1,8280	0,6784	4,9255
PLR 1 ≤ Q1	0,4734	0,3907	1,6054	0,5447	4,7315
PLR 1 > Me	0,0463	0,9258	1,0474	0,3949	2,7786
PLR 1 > Q3	0,2330	0,6539	1,2624	0,4559	3,4956
SII1 ≤ Q1	0,6062	0,2817	1,8334	0,6081	5,5276
SII1 > Me	0,0766	0,8780	1,0796	0,4063	2,8687
SII1 > Q3	0,5431	0,2802	1,7214	0,6424	4,6130

Tab. 4.19. Prawdopodobieństwo zgonu w przebiegu COVID-19 w zależności od wykładników nasilenia stanu zapalnego; wieloczynnikowa analiza regresji proporcjonalnego hazardu Coxa

	Beta	p	Hazard względny	Dolna granica przedziału ufności (95%)	Górna granica przedziału ufności (95%)
ferrytyna 1 > Me	1,4011	0,2357	4,0598	0,4006	41,1385
ferrytyna1>Q3	0,4208	0,5339	1,5231	0,4046	5,7344
S100B 1 > Me	0,1424	0,8307	1,1531	0,3124	4,2557

4.3 Ocena stężeń miokin i adypokin

4.3.1 Stężenia miokin i adypokin w zależności od płci, wieku i utlenowania krwi tętniczej

Stężenia adyponektyny u kobiet były wyższe od stężeń u mężczyzn o 9700,75 ng/ml ($p < 0,001$); dane przedstawia Rycina 4.1 Nie stwierdzono różnic w stężeniach rezystyny i miokin w zależności od płci.

Nie wykazano zależności między stężeniem iryzyny a wiekiem chorych. Stwierdzono ujemną korelację między początkowym stężeniem iryzyny a wartością PaO_2/FiO_2 ($p < 0,05$) oraz pomiędzy początkowym stężeniem iryzyny a najniższą i ostatnią obserwowaną wartością SaO_2/FiO_2 ($p < 0,01$; $p < 0,01$). Odnotowano dodatnią korelację między początkowymi stężeniami miostatyny a wiekiem ($p < 0,01$) i końcową wartością SaO_2/FiO_2 ($p < 0,05$). Wykazano dodatnią korelację między stężeniem adyponektyny na początku hospitalizacji a wiekiem chorych ($p < 0,01$) oraz ujemną korelację stężenia adyponektyny na początku hospitalizacji z masą ciała ($p < 0,05$). Stwierdzono dodatnią korelację między stężeniem rezystyny na początku leczenia a wiekiem ($p < 0,01$), ujemną korelację z wartością PaO_2/FiO_2 ($p < 0,05$) oraz najniższą i ostatnią wartością SaO_2/FiO_2 ($p < 0,05$; $p < 0,05$).

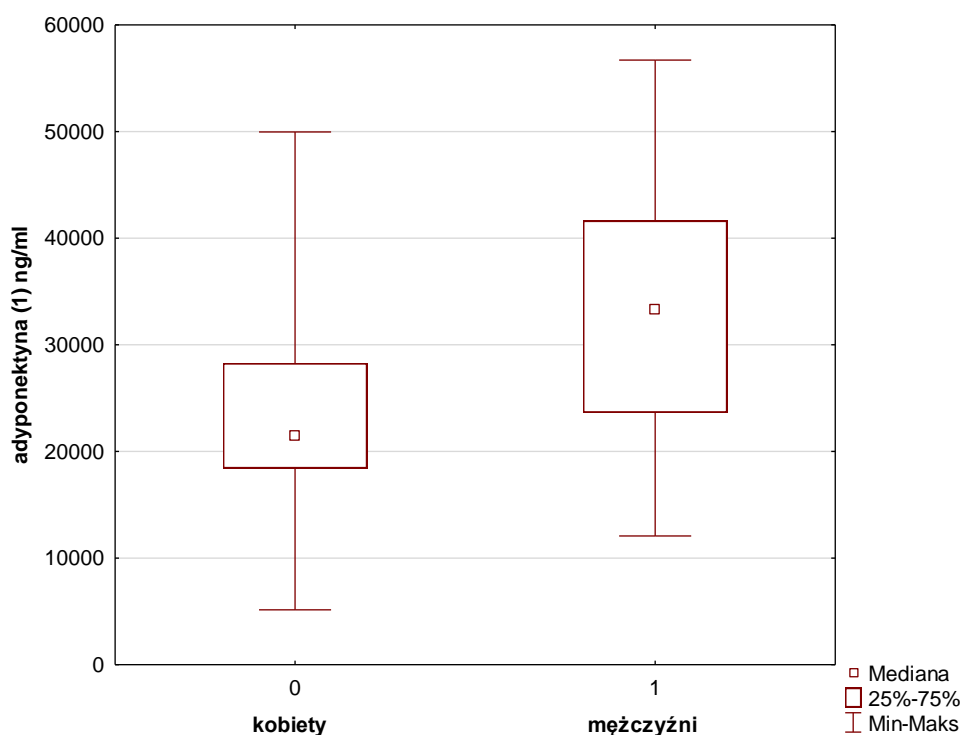
Szczegółowe dane znajdują się w Tabeli 4.20.

Tab. 4.20. Korelacje stężeń miokina i adypokina na początku hospitalizacji z wiekiem, masą ciała, BMI, PaO₂/FiO₂ i SaO₂/FiO₂ – wartością początkową (1), minimalną (MIN) i końcową (2); współczynniki R korelacji rang Spearmana

	iryzyna	miostatyna	adyponektyna	rezystyna
Wiek	0,114	0,202*	0,301**	0,267**
masa ciała	-0,049	0,118	-0,265*	-0,081
BMI	-0,018	0,150	-0,026	0,044
PaO₂/FiO₂	-0,475*	-0,004	-0,052	-0,333
SaO ₂ /FiO ₂ (1)	-0,172	0,076	0,053	-0,177
SaO₂/FiO₂ (MIN)	-0,458*	-0,173	-0,041	-0,413*
SaO₂/FiO₂ (2)	-0,317*	-0,204*	-0,086	-0,246*

Oznaczone współczynniki korelacji są istotne statystycznie: *p<0,05; **p<0,01

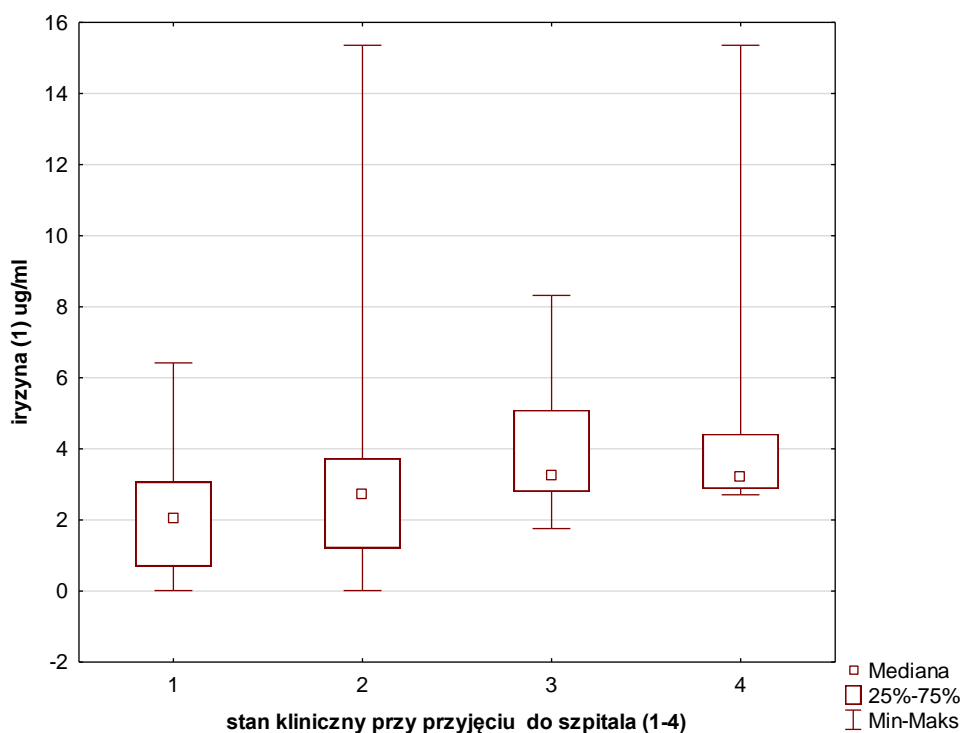
Ryc. 4.1 Porównanie stężeń adyponektyny w zależności od płci; test U-Manna-Whitneya



4.3.2 Stężenia miokin i adypokin w zależności od ciężkości stanu klinicznego przy przyjęciu do szpitala oraz rozległości zmian radiologicznych

U pacjentów ze średnio-ciężkim stanem klinicznym przy przyjęciu do szpitala (3) początkowe stężenie iryzyny były wyższe średnio o 1,79 $\mu\text{g/ml}$ niż u pacjentów w dobrym stanie klinicznym ($p < 0,05$). Zależność tę przedstawia Rycina. 4.2. Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniach miostatyny, adyponektyny i rezystyny pomiędzy tymi grupami.

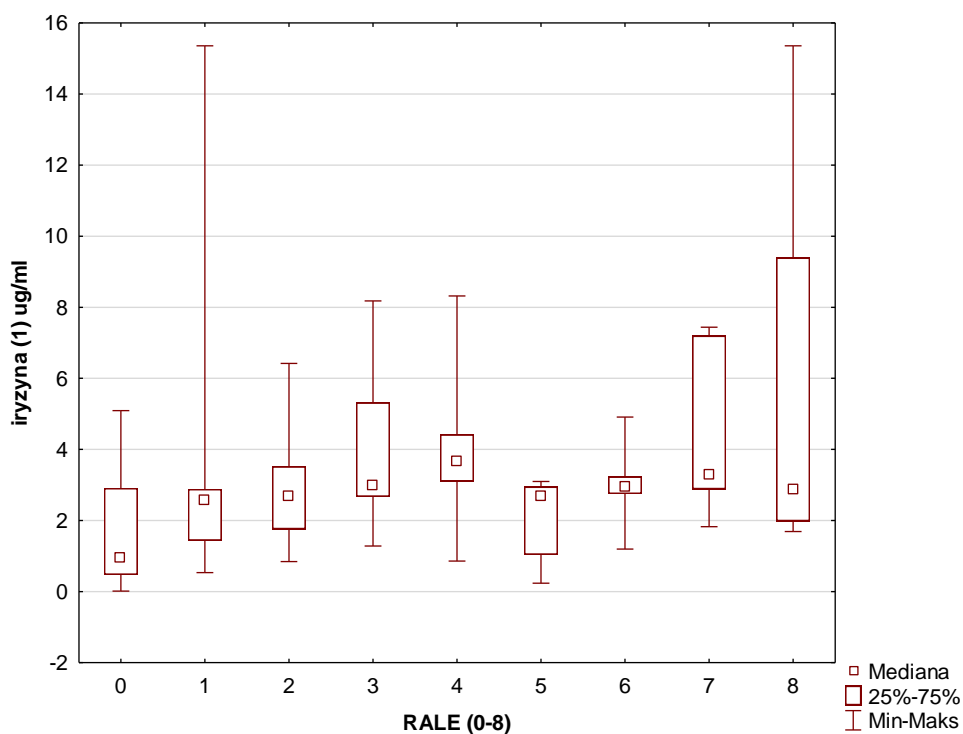
Ryc. 4.2. Porównanie stężeń iryzyny w zależności od stanu klinicznego przy przyjęciu do szpitala: 1 – stan dobry, 2 – stan średni, 3 – stan średnio-ciężki, 4 – stan ciężki; test Kruskala-Wallisa



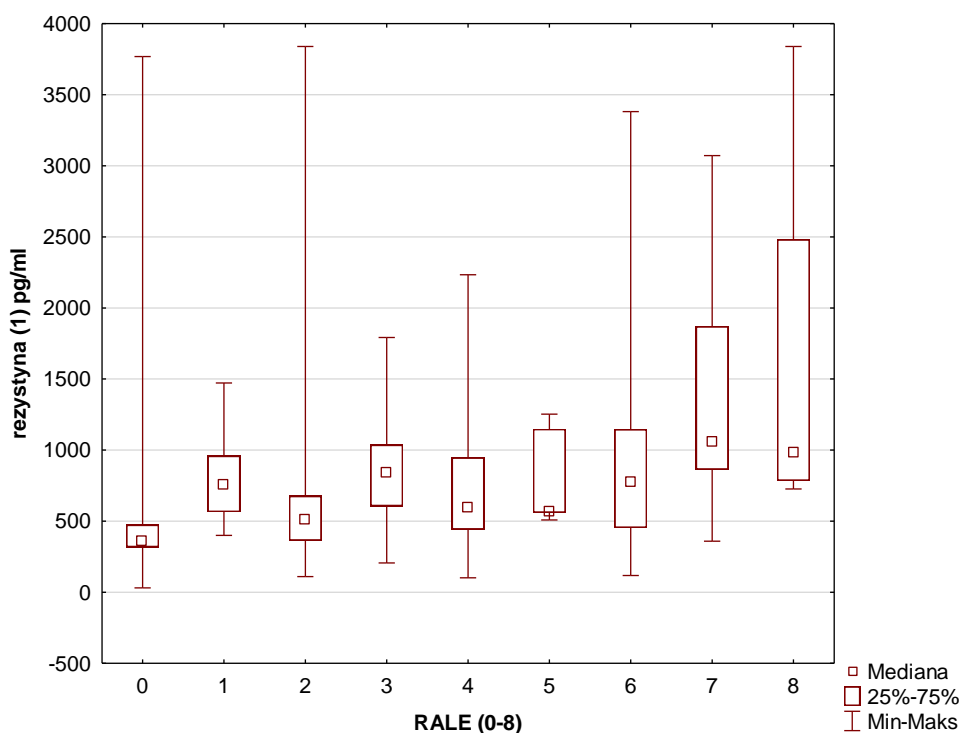
U chorych, u których rozległość zmian zapalnych w płucach wynosiła w skali RALE 3 stężenie iryzyny przy przyjęciu do szpitala było większe (średnio o 2,02 $\mu\text{g/ml}$) niż u chorych bez zmian zapalnych ($p < 0,05$); u chorych, u których rozległość zmian zapalnych w płucach wynosiła w skali RALE 4 stężenie iryzyny było większe (średnio o 2,26 $\mu\text{g/ml}$) niż u chorych bez zmian zapalnych ($p < 0,01$). Szczegółowe dane przedstawia Rycina 4.3.

Stężenie rezystyny przy przyjęciu do szpitala było większe u chorych, u których rozległość zmian zapalnych w płucach wynosiła w skali RALE 3 (średnio o 331,64 pg/ml, $p < 0,01$); niż u chorych bez zmian zapalnych w płucach. Szczegółowe dane przedstawia Rycina 4.4.

Ryc. 4.3 Porównanie stężeń iryzyny w zależności od rozległości zmian zapalnych wg skróconej skali RALE; test Kruskala-Wallis



Ryc. 4.4 Porównanie stężeń rezystyny w zależności od rozległości zmian zapalnych wg skróconej skali RALE; test Kruskala-Wallisa



4.3.3 Korelacje stężeń miokinin i adypokinin z wykładnikami stanu zapalnego oraz elementami morfologii krwi

Początkowe stężenie iryzyny dodatnio korelowało z początkowymi stężeniami CRP ($p < 0,0001$), ferrytyny ($p < 0,001$), MMP-9 ($p < 0,001$), wartościami NLR ($p < 0,001$), PLR ($p < 0,01$) i SII ($p < 0,0001$) z liczbą granulocytów obojętnochłonnych ($p < 0,001$) oraz ujemnie z liczbą limfocytów ($p < 0,01$) oznaczonych w tym samym czasie. Stwierdzono dodatnią korelację początkowego stężenia iryzyny z końcowymi stężeniami CRP ($p < 0,05$), końcowymi wartościami NLR ($p < 0,01$) i SII ($p < 0,05$), z końcową liczbą leukocytów i granulocytów obojętnochłonnych ($p < 0,001$) oraz dodatnią korelację z najwyższymi stężeniami D-dimerów, najwyższymi stężeniami CRP ($p < 0,001$). Stężenia iryzyny pod koniec hospitalizacji dodatnio korelowały z końcowymi stężeniami CRP ($p < 0,001$) i ujemnie końcową z liczbą limfocytów ($p < 0,01$) i płytek krwi ($p < 0,01$). Szczegółowe dane zawiera Tabela 4.21.

Stwierdzono dodatnią korelację stężeń miostatyny na początku hospitalizacji z początkowymi stężeniami ferrytyny ($p < 0,05$) oraz z maksymalnymi stężeniami D-dimerów

($p < 0,01$). Nie stwierdzono istotnych korelacji końcowych stężeń miostatyny. Szczegółowe dane zawiera Tabela 4.22.

Stężenia adyponektyny na początku hospitalizacji ujemnie korelowały ze stężeniami ferrytyny w tym samym czasie ($p < 0,05$) oraz z końcową liczbą limfocytów ($p < 0,01$) i z końcową liczbą płytek krwi ($p < 0,05$). Wykazano ujemną korelację końcowych stężeń adyponektyny z początkowymi wartościami NLR ($p < 0,05$) i dodatnią korelację z początkową liczbą limfocytów ($p < 0,01$). Szczegółowe dane zawiera Tabela 4.23.

Wykazano dodatnią korelację początkowych stężeń rezystyny z początkowymi stężeniami CRP ($p < 0,001$), ferrytyny ($p < 0,05$), MMP-9 ($p < 0,0001$), początkowymi wartościami wskaźników NLR ($p < 0,01$) i SII ($p < 0,05$) oraz z liczbą leukocytów ($p < 0,01$) i granulocytów obojętnochłonnych ($p < 0,001$) w tym samym czasie, dodatnią korelację z końcowymi stężeniami MMP-9 ($p < 0,05$), NLR ($p < 0,01$), z liczbą leukocytów ($p < 0,05$) i granulocytów obojętnochłonnych ($p < 0,05$) pod koniec hospitalizacji oraz najwyższymi stężeniami D-dimerów ($p < 0,05$) i CRP ($p < 0,0001$). Stężenia rezystyny pod koniec hospitalizacji dodatkowo korelowały ze stężeniami MMP-9 ($p < 0,001$) w tym samym czasie.

Szczegółowe dane zawiera Tabela 4.24.

Tab. 4.21. Korelacje początkowych (1) oraz końcowych (2) stężeń iryzyny z markerami stanu zapalnego oraz elementami morfologii krwi oznaczonymi na początku (1) oraz na końcu hospitalizacji (2) i wskaźnikami stanu zapalnego obliczonymi na ich podstawie, a w przypadku CRP i D-dimerów także z ich maksymalnymi wartościami (MAX); współczynniki korelacji rang Spearmana

	iryzyna(1)			iryzyna(2)		
	N	R	p	N	R	p
D-dimery (1)	98	0,133	0,1901	52	-0,010	0,9413
D-dimery (MAX)	91	0,260	0,0127	45	0,157	0,3033
D-dimery (2)	77	0,192	0,0945	41	0,159	0,3200
CRP (1)	98	0,725	p<0,0001	52	0,104	0,4610
CRP (MAX)	98	0,737	p<0,0001	52	0,163	0,2473
CRP (2)	93	0,205	0,0490	51	0,505	0,0002
ferrytyna (1)	94	0,369	0,0003	47	0,025	0,8658
ferrytyna (2)	52	0,040	0,7797	52	0,250	0,0736
MMP-9 (1)	99	0,278	0,0053	52	0,112	0,4295
MMP-9 (2)	52	-0,046	0,7448	52	0,162	0,2501
S100B (1)	98	0,001	0,9941	51	-0,100	0,4833
S100B (2)	52	0,021	0,8820	52	-0,153	0,2794
NLR (1)	97	0,496	p<0,0001	52	0,061	0,6699
NLR (2)	83	0,304	0,0052	47	0,145	0,3320
PLR (1)	97	0,290	0,0040	52	-0,110	0,4377
PLR (2)	86	0,149	0,1697	48	0,060	0,6869
SII (1)	97	0,453	p<0,0001	52	-0,095	0,5051
SII (2)	83	0,246	0,0248	47	-0,043	0,7717
leukocyty (1)	98	0,338	0,0007	52	0,077	0,5895
leukocyty (2)	92	0,368	0,0003	51	-0,010	0,9460
neutrofile (1)	98	0,454	p<0,0001	52	0,069	0,6276
neutrofile (2)	92	0,356	0,0005	51	0,067	0,6394
limfocyty (1)	98	-0,259	0,0099	52	-0,018	0,9001
limfocyty (2)	92	-0,126	0,2302	51	-0,378	0,0063
płytki krwi (1)	98	0,080	0,4343	52	-0,234	0,0945
 płytki krwi (2)	92	0,061	0,5643	51	-0,447	0,0010

Tab. 4.22. Korelacje początkowych (1) oraz końcowych (2) stężeń miostatyny z markerami stanu zapalnego oraz elementami morfologii krwi oznaczonymi na początku (1) oraz na końcu hospitalizacji (2) i wskaźnikami stanu zapalnego obliczonymi na ich podstawie, a w przypadku CRP i D-dimerów także z ich maksymalnymi wartościami (MAX); współczynniki korelacji rang Spearmana

	miostatyna(1)			miostatyna(2)		
	N	R	p	N	R	p
D-dimery (1)	98	0,058	0,5700	51	0,011	0,9410
D-dimery (MAX)	91	0,290	0,0053	45	0,139	0,3625
D-dimery (2)	77	0,116	0,3153	41	0,213	0,1807
CRP (1)	98	0,120	0,2410	51	-0,043	0,7645
CRP (MAX)	98	0,190	0,0604	51	-0,063	0,6606
CRP (2)	93	0,066	0,5279	50	0,110	0,4461
ferrytyna (1)	94	0,241	0,0193	46	-0,024	0,8730
ferrytyna (2)	52	-0,082	0,5615	51	0,131	0,3580
MMP-9 (1)	99	0,161	0,1120	51	0,065	0,6515
MMP-9 (2)	52	0,065	0,6446	51	-0,025	0,8599
S100B (1)	98	0,034	0,7400	50	0,052	0,7181
S100B (2)	52	-0,076	0,5920	51	-0,117	0,4150
NLR (1)	97	0,145	0,1555	51	-0,141	0,3234
NLR (2)	83	0,188	0,0881	46	0,250	0,0937
PLR (1)	97	0,164	0,1074	51	-0,154	0,2805
PLR (2)	86	0,019	0,8652	47	0,131	0,3818
SII (1)	97	0,124	0,2275	51	-0,214	0,1315
SII (2)	83	0,052	0,6435	46	0,178	0,2362
leukocyty (1)	98	0,049	0,6339	51	-0,032	0,8258
leukocyty (2)	92	0,058	0,5818	50	0,069	0,6343
neutrofile (1)	98	0,077	0,4517	51	-0,126	0,3784
neutrofile (2)	92	0,109	0,3012	50	0,237	0,0978
limfocyty (1)	98	-0,171	0,0914	51	0,148	0,3004
limfocyty (2)	92	-0,135	0,1979	50	-0,234	0,1013
płytki krwi (1)	98	-0,061	0,5506	51	-0,090	0,5295
płytki krwi (2)	92	-0,076	0,4732	50	-0,155	0,2823

Tab. 4.23. Korelacje początkowych (1) oraz końcowych (2) stężeń adyponektyny z markerami stanu zapalnego i elementami morfologii krwi oznaczonymi na początku (1) oraz na końcu hospitalizacji (2) i wskaźnikami stanu zapalnego obliczonymi na ich podstawie, a w przypadku CRP i D-dimerów także z ich maksymalnymi wartościami (MAX); współczynniki korelacji rang Spearmana.

	adyponektyna(1)			adyponektyna(2)		
	N	R	p	N	R	p
D-dimery (1)	98	0,003	0,9757	50	-0,073	0,6165
D-dimery (MAX)	91	0,083	0,4355	43	-0,104	0,5079
D-dimery (2)	77	0,223	0,0510	39	0,108	0,5140
CRP (1)	98	0,078	0,4437	50	0,076	0,5980
CRP (MAX) mg/l	98	0,143	0,1615	50	0,040	0,7832
CRP (2) mg/l	93	0,127	0,2249	49	0,156	0,2852
ferrytyna (1)	94	-0,208	0,0447	45	-0,128	0,4018
ferrytyna (2)	52	-0,150	0,2885	50	-0,192	0,1811
MMP-9 (1)	99	0,097	0,3416	50	-0,008	0,9554
MMP-9 (2)	52	0,231	0,0990	50	0,103	0,4762
S100B (1)	98	-0,142	0,1616	50	-0,143	0,3225
S100B (2)	52	-0,038	0,7868	50	-0,084	0,5616
NLR (1)	97	0,151	0,1411	50	-0,294	0,0385
NLR (2)	83	0,141	0,2049	45	-0,025	0,8730
PLR (1)	97	0,172	0,0920	50	-0,252	0,0775
PLR (2)	86	0,174	0,1095	46	-0,158	0,2953
SII (1)	97	0,165	0,1054	50	-0,120	0,4076
SII (2)	83	0,037	0,7402	45	-0,050	0,7453
leukocyty (1)	98	0,064	0,5284	50	0,114	0,4296
leukocyty (2)	92	-0,119	0,2604	49	-0,025	0,8624
neutrofile (1)	98	0,093	0,3629	50	0,034	0,8152
neutrofile (2)	92	-0,060	0,5672	49	0,069	0,6377
limfocyty (1)	98	-0,156	0,1258	50	0,387	0,0055
limfocyty (2)	92	-0,292	0,0047	49	-0,029	0,8458
płytki krwi (1)	98	0,013	0,8998	50	-0,252	0,0775
 płytki krwi (2)	92	-0,247	0,0176	46	-0,158	0,2953

Tab. 4.24. Korelacje początkowych (1) oraz końcowych (2) stężeń rezystyny z markerami stanu zapalnego i elementami morfologii krwi oznaczonymi na początku (1) oraz na końcu hospitalizacji (2) i wskaźnikami stanu zapalnego obliczonymi na ich podstawie, a w przypadku CRP i D-dimerów także z ich maksymalnymi wartościami (MAX); współczynniki korelacji rang Spearmana

	rezystyna(1)			rezystyna(2)		
	N	R	p	N	R	p
D-dimery (1)	98	0,074	0,4667	52	0,248	0,0759
D-dimery (MAX)	91	0,262	0,0121	45	0,074	0,6270
D-dimery (2)	77	0,203	0,0761	41	0,108	0,5021
CRP (1)	98	0,371	0,0002	52	-0,021	0,8816
CRP (MAX)	98	0,402	0,0000	52	-0,050	0,7233
CRP (2)	93	0,148	0,1576	51	0,011	0,9402
ferrytyna (1)	94	0,250	0,0152	47	0,005	0,9711
ferrytyna (2)	52	0,222	0,1135	52	0,130	0,3576
MMP-9 (1)	99	0,509	p<0,0001	52	0,116	0,4134
MMP-9 (2)	52	0,340	0,0136	52	0,492	0,0002
S100B (1)	98	-0,127	0,2132	51	-0,046	0,7461
S100B (2)	52	-0,107	0,4482	52	-0,072	0,6109
NLR (1)	97	0,300	0,0029	52	-0,068	0,6300
NLR (2)	83	0,301	0,0057	47	0,261	0,0764
PLR (1)	97	0,059	0,5689	52	-0,082	0,5635
PLR (2)	86	0,038	0,7281	48	-0,020	0,8911
SII (1)	97	0,254	0,0120	52	0,022	0,8764
SII (2)	83	0,176	0,1107	47	0,129	0,3865
leukocyty (1)	98	0,321	0,0013	52	0,121	0,3946
leukocyty (2)	92	0,208	0,0461	51	0,026	0,8576
neutrofile (1)	98	0,337	0,0007	52	0,118	0,4034
neutrofile (2)	92	0,245	0,0184	51	0,137	0,3391
limfocyty (1)	98	-0,090	0,3802	52	0,127	0,3689
limfocyty (2)	92	-0,116	0,2714	51	-0,213	0,1343
płytki krwi (1)	98	-0,068	0,5057	52	0,093	0,5127
płytki krwi (2)	92	-0,069	0,5139	51	-0,263	0,0618

4.3.4 Korelacje między początkowymi stężeniami miokin i adypokin

Wykazano dodatnią korelację pomiędzy początkowymi stężeniami iryzyny i miostatyny ($p < 0,01$) oraz iryzyny i rezystyny ($p < 0,05$), a także pomiędzy początkowymi stężeniami miostatyny i rezystyny ($p < 0,001$). Wyniki przedstawia Tabela 4.25.

Tab. 4.25. Korelacje między początkowymi stężeniami miokin i adypokin; współczynniki korelacji rang Spearmana

	iryzyna	miostatyna	adyponektyna	rezystyna
iryzyna	1			
miostatyna	0,276**	1		
adyponektyna	0,079	0,007	1	
rezystyna	0,510*	0,373***	0,158	1

Współczynniki korelacji oznaczone* lub ** są istotne statystycznie *($p < 0,05$), **($p < 0,01$), ***($p < 0,001$)

4.3.5 Stężenia miokin i adypokin u chorych z łagodnym, ciężkim i krytycznym przebiegiem COVID-19

Stężenie iryzyny na początku hospitalizacji u chorych z krytycznym przebiegiem choroby było wyższe niż u chorych z przebiegiem łagodnym ($p < 0,0001$) lub ciężkim ($p < 0,0001$). Stężenie rezystyny u chorych z ciężkim i krytycznym przebiegiem choroby było większe niż u chorych z łagodnym przebiegiem choroby ($p < 0,05$; $p < 0,0001$) oraz większe u chorych z krytycznym niż u chorych z przebiegiem ciężkim ($p < 0,05$). Nie wykazano różnic w stężeniu adyponektyny w tych grupach chorych ani różnic w stężeniach miokin i adypokin oznaczonych pod koniec hospitalizacji. Szczegółowe dane zawiera Tabela 4.26.

Tab. 4.26 Stężenia miokin i adypokin u chorych z łagodnym, ciężkim i krytycznym przebiegiem na COVID-19; test ANOVA Kruskala-Wallisa

	Przebieg łagodny - 1				Przebieg ciężki - 2				Przebieg krytyczny - 3				p	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
	n	Me	min	max	n	Me	min	max	n	Me	min	max				
iryzyna (1) ug/ml	13	1	0,06	4	45	2	0,01	15	41	3	0,9	8	<0,0001	n.s.	<0,0001	<0,0001
iryzyna (2) ug/ml	6	0	0,10	1	26	0	0,03	3	20	0	0,0	3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
miostatyna (1) ng/ml	13	6	1,17	15	45	6	0,00	17	41	11	0,0	43	<0,01	n.s.	n.s.	<0,01
miostatyna (2) ng/ml	6	6	3,08	21	25	5	1,30	20	20	6	1,5	102	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
adyponektyna (1) ng/ml	13	23617	5148,53	35159	45	27566	11389,08	52752	41	23659	12081,0	56710	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
adyponektyna (2) ng/ml	6	23411	8058,99	39965	24	30071	16529,00	55575	20	25235	9966,6	42187	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
rezystyna (1) pg/ml	13	306	110,12	1057	45	511	101,95	3769	41	799	31,3	3839	<0,0001	<0,05	<0,0001	<0,05
rezystyna (2) pg/ml	6	255	140,27	451	26	422	177,75	1440	20	468	154,0	1052	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

4.3.6 Prawdopodobieństwo wystąpienia przebiegu krytycznego w zależności od stężeń miokina i adypokina

Niezależnymi czynnikami ryzyka krytycznego przebiegu COVID-19 były podwyższenie stężenia iryzyny powyżej mediany ($p < 0,05$) oraz jednoczesne podwyższenie stężeń ferrytyny i CRP powyżej mediany ($p < 0,05$).

Stężenie adyponektyny powyżej Q3 było niezależnym czynnikiem świadczącym o zmniejszonym ryzyku krytycznego przebiegu COVID-19 ($p < 0,05$).

Stężenie rezystyny lub miostatyny powyżej mediany było czynnikiem ryzyka progresji choroby do stanu krytycznego ($p < 0,01$; $p < 0,05$), a niskie stężenie rezystyny tj. poniżej Q1 wskazywało na niskie ryzyko progresji ($p < 0,01$), nie były to jednak czynniki niezależne. Szczegółowe dane zawierają Tabele 4.27 oraz 4.28.

4.3.7 Prawdopodobieństwo zgonu w zależności stężeń miokina i adypokina

Czynnikami ryzyka zgonu w przebiegu COVID-19 były podwyższenie powyżej mediany stężenia iryzyny ($p < 0,05$) oraz jednoczesne podwyższenie powyżej mediany stężeń CRP, ferrytyny oraz iryzyny ($p < 0,05$), nie były to jednak czynniki niezależne. Szczegółowe dane zawierają Tabele 4.29 oraz 4.30.

Tab. 4.27. Prawdopodobieństwo wystąpienia krytycznego przebiegu COVID-19 w zależności od stężeń miokina i adypokina na początku hospitalizacji; jednoczynnikowa analiza regresji proporcjonalnego hazardu Coxa

	Beta	p	Hazard względny	Dolna granica przedziału ufności (95%)	Górna granica przedziału ufności (95%)
iryzyna (1) ≤ Q1	-2,3086	0,0188	0,0994	0,0145	0,6821
iryzyna (1) > Me	1,2685	0,0005	3,5554	1,7322	7,2979
iryzyna (1) > Q3	1,0320	0,0017	2,8066	1,4735	5,3459
CRP, ferrytyna, iryzyna > Me	1,5006	p<0,0001	4,4845	2,3518	8,5512
miostatyna (1) ≤ Q1	-0,5399	0,2145	0,5828	0,2485	1,3670
miostatyna (1) > Me	0,6824	0,0457	1,9786	1,0130	3,8646
miostatyna (1) > Q3	1,0460	0,0013	2,8462	1,5062	5,3783
adyponektyna (1) ≤ Q1	0,1521	0,6749	1,1643	0,5721	2,3695
adyponektyna (1) > Me	-0,2283	0,4841	0,7959	0,4199	1,5086
adyponektyna (1) > Q3	-0,7715	0,0622	0,4623	0,2055	1,0402
rezystyna (1) ≤ Q1	-1,6260	0,0076	0,1967	0,0596	0,6496
rezystyna (1) > Me	1,0115	0,0072	2,7497	1,3154	5,7479
rezystyna (1) > Q3	0,5598	0,1003	1,7504	0,8978	3,4126

Tab. 4.28. Prawdopodobieństwo wystąpienia krytycznego przebiegu COVID-19 w zależności od stężeń miokina i adypokina na początku hospitalizacji; wieloczynnikowa analiza regresji proporcjonalnego hazardu Coxa

	Beta	p	Hazard względny	Dolna granica przedziału ufności (95%)	Górna granica przedziału ufności (95%)
iryzyna(1) ≤ Q1	-1,0491	0,3629	0,3503	0,0365	3,3567
iryzyna(1) > Me	1,2045	0,0111	3,3349	1,3170	8,4450
iryzyna(1) > Q3	1,0710	0,0161	2,9182	1,2199	6,9811
CRP, ferrytyna, iryzyna > Me	1,0155	0,0118	2,7607	1,2645	6,0273
miostatyna(1) > Me	0,3686	0,3006	1,4457	0,7194	2,9050
adyponektyna(1) > Q3	-1,1139	0,0224	0,3283	0,1262	0,8538
rezystyna(1) ≤ Q1	-1,0571	0,1405	0,3475	0,0852	1,4169
rezystyna(1) > Me	-0,0840	0,8672	0,9195	0,3437	2,4594

Tab. 4.29. Prawdopodobieństwo zgonu w przebiegu COVID-19 w zależności od stężeń miokina i adypokina na początku hospitalizacji. Jednoczynnikowa analiza regresji proporcjonalnego hazardu Coxa

	Beta	p	Hazard względny	Dolna granica przedziału ufności (95%)	Górna granica przedziału ufności (95%)
iryzyna (1) ≤ Q1	-4,9658	0,1745	0,0070	0,0000	9,0449
iryzyna (1) > Me	1,1464	0,0439	3,1469	1,0320	9,5964
iryzyna (1) > Q3	0,9601	0,0519	2,6119	0,9920	6,8771
CRP, ferrytyna, iryzyna > Me	1,0168	0,0366	2,7643	1,0655	7,1718
miostatyna (1) ≤ Q1	-0,3184	0,6298	0,7273	0,1993	2,6541
miostatyna (1) > Me	0,4566	0,3708	1,5787	0,5809	4,2903
miostatyna (1) > Q3	0,8187	0,0883	2,2675	0,8846	5,8125
adyponektyna (1) ≤ Q1	-5,2374	0,1403	0,0053	0,0000	5,6067
adyponektyna (1) > Me	0,7056	0,1875	2,0250	0,7091	5,7827
adyponektyna (1) > Q3	-0,9189	0,1411	0,3990	0,1173	1,3564
rezystyna (1) ≤ Q1	-0,8191	0,3028	0,4408	0,0928	2,0937
rezystyna (1) > Me	0,9027	0,1167	2,4662	0,7984	7,6175
rezystyna (1) > Q3	0,2712	0,5882	1,3116	0,4914	3,5006

Tab. 4.30. Prawdopodobieństwo zgonu w przebiegu COVID-19 w zależności od stężeń miokina i adypokina na początku hospitalizacji. Wieloczynnikowa analiza regresji proporcjonalnego hazardu Coxa

	Beta	p	Hazard względny	Dolna granica przedziału ufności (95%)	Górna granica przedziału ufności (95%)
iryzyna(1)> Me	0,1511	0,8436	1,1631	0,2590	5,2250
CRP, ferrytyna, iryzyna> Me	-0,2862	0,7570	0,7511	0,1226	4,6028

4.3.8 Zmiana stężeń miokinin i adypokinin między początkowym i końcowym okresem hospitalizacji

Mediana stężeń iryzyny była mniejsza przed wypisem ze szpitala niż na początku hospitalizacji ($p < 0,0001$). Stwierdzono obniżenie stężenia iryzyny u 48 spośród 52 chorych, tj. u 92% badanych o $2,52 \pm 2,36$ ug/ml. U pozostałych 8% badanych jej stężenie wzrosło o $0,9 \pm 0,83$ ug/ml. Nie stwierdzono różnic w ciężkości przebiegu klinicznego ani w wartościach NLR, PLR, SII, PaO_2/FiO_2 , SaO_2/FiO_2 i rozległości zmian radiologicznych w skali RALE między podgrupą, w której zaobserwowano wzrost stężenia iryzyny w trakcie hospitalizacji a podgrupą, w której jej stężenie spadło.

Nie stwierdzono istotnych zmian w medianach stężeń miostatyny oznaczonych na początku i na końcu hospitalizacji. Do obniżenia stężenia tej miokiny doszło u 26 spośród 51 chorych, tj. u 51% badanych o $5,86 \pm 4,84$ ng/ml, a u pozostałych 49% badanych jej stężenie wzrosło o $8,40 \pm 13,49$ ng/ml. W podgrupie chorych, w której doszło do spadku stężeń miostatyny, początkowe wartości NLR, PLR i SII były wyższe niż u chorych ze wzrostem jej stężeń w trakcie leczenia ($p < 0,001$; $p < 0,01$; $p < 0,01$). Nie zaobserwowano różnic w ciężkości przebiegu klinicznego ani w wartościach PaO_2/FiO_2 ; SaO_2/FiO_2 i rozległości zmian radiologicznych w skali RALE pomiędzy tymi podgrupami.

W trakcie hospitalizacji nie było zmian w medianach stężeń adyponektyny. Stwierdzono wzrost stężenia adyponektyny u 28 spośród 50 chorych, tj. u 56% badanych o $7032,44 \pm 6216,37$ ng/ml, a u pozostałych 44% badanych jej stężenie spadło o 8036 ± 5256 ug/ml ($Me = 7140$ ng/ml). W podgrupie chorych, w której doszło do wzrostu stężeń adyponektyny, początkowe i końcowe NLR oraz końcowe PLR były istotnie niższe niż u chorych ze spadkiem jej stężenia w trakcie hospitalizacji ($p < 0,01$; $p < 0,05$; $p < 0,01$). Nie stwierdzono różnic w wartościach SII, PaO_2/FiO_2 , SaO_2/FiO_2 rozległości zmian radiologicznych ani w ciężkości przebiegu klinicznego pomiędzy tymi podgrupami.

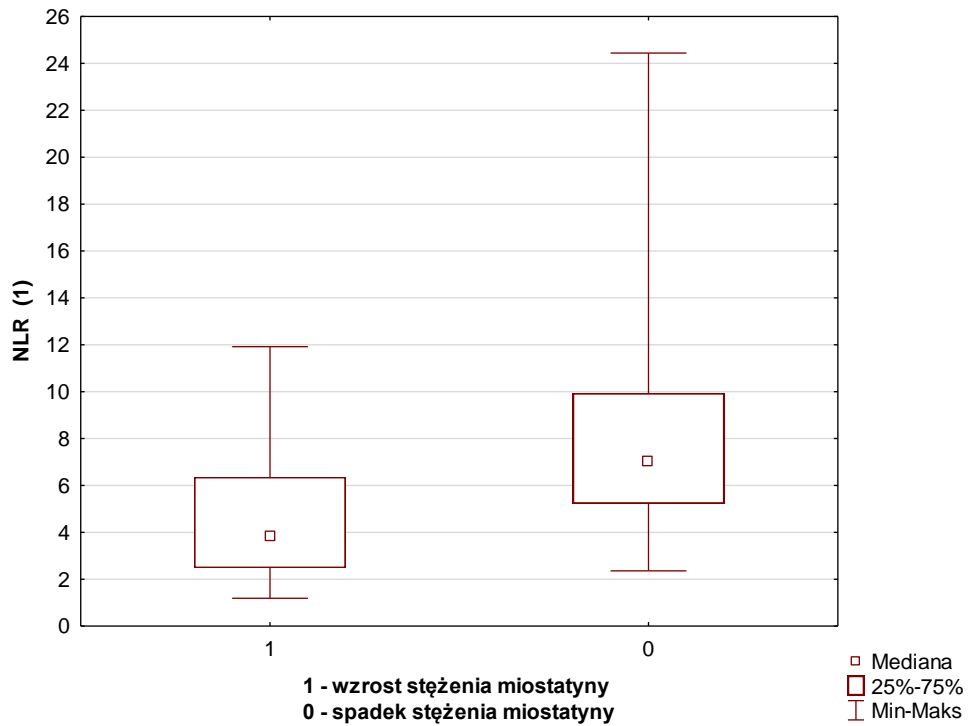
Mediana stężeń rezystyny była mniejsza przed wypisem ze szpitala niż na początku hospitalizacji ($p < 0,001$). Stwierdzono spadek stężenia rezystyny u 36 spośród 52 chorych, tj. u 69% badanych o $434,74 \pm 519,13$ pg/ml, a u pozostałych 31% badanych jej stężenie wzrosło o $222,46 \pm 256,81$ pg/ml. Nie stwierdzono różnic w ciężkości przebiegu klinicznego ani w wartościach NLR, PLR, SII, PaO_2/FiO_2 , SaO_2/FiO_2 i nasileniu zmian radiologicznych w skali RALE między podgrupą, w której zaobserwowano spadek stężenia rezystyny w trakcie hospitalizacji, a podgrupą, w której jej stężenie wzrosło.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w Tabeli 4.31. oraz na Ryc. od 4.5 - 4.10.

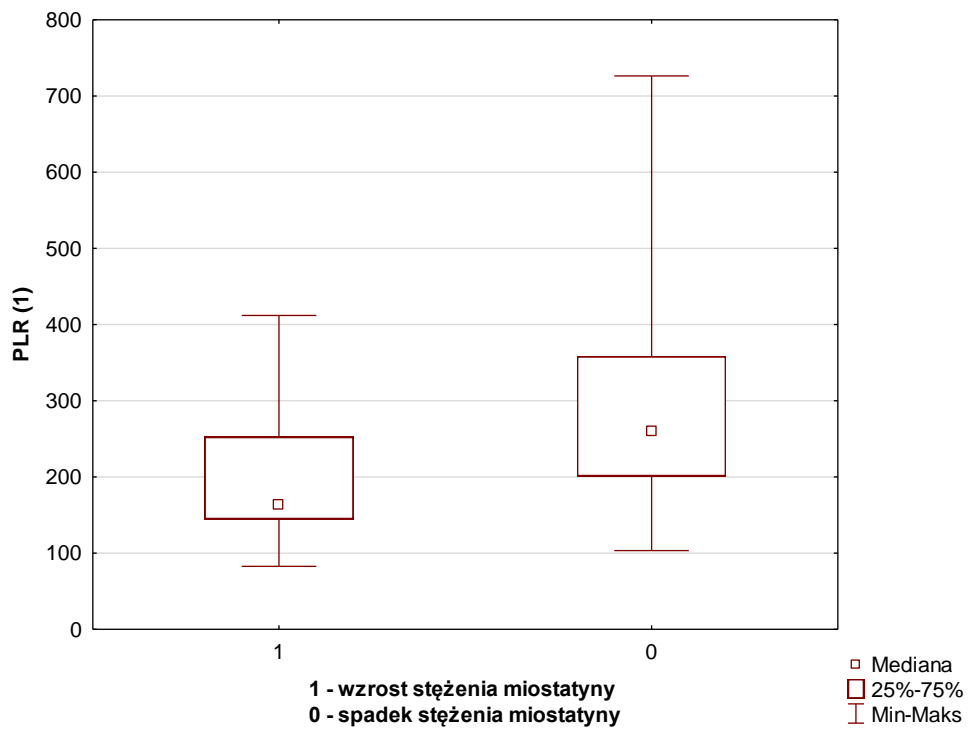
Tab. 4.31. Zmiana stężeń miokin i adypokin między początkowym (1) i końcowym (2) okresem hospitalizacji; test kolejności par Wilcoxon.

	N	Me (1)	Min (1)	Max (1)	Me (2)	Min (2)	Max (2)	p
iryzyna (1) vs (2) µg/ml	52	2,88	0,01	15,36	0,27	0,03	3	p<0,0001
miostatyna (1) vs (2) ng/ml	51	7,06	0,29	42,95	5,39	1,30	101,94	0,7500
adyponektyna (1) vs (2) ng/ml	50	26898,00	5148,53	56710,00	28035,15	8058,99	55575,0	0,8205
rezystyna (1) vs (2) pg/ml	52	606,47	31,25	3838,96	420,40	140,27	1440,20	p<0,001

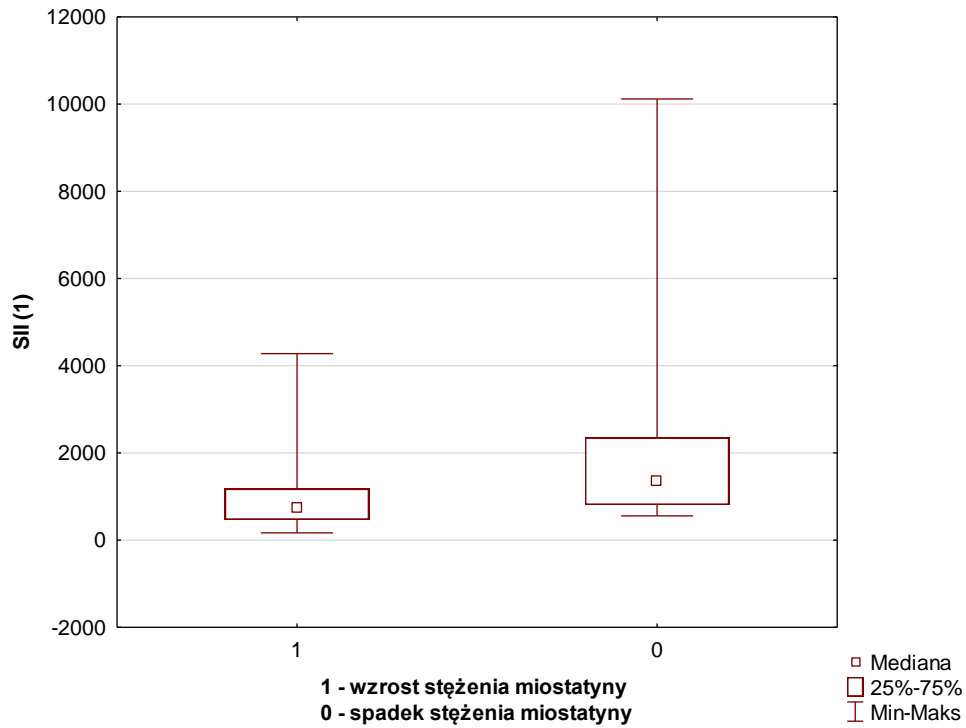
Ryc. 4.5 Porównanie początkowej wartości NLR w zależności od spadku lub wzrostu stężenia miostatyny w trakcie hospitalizacji; test U-Manna-Whitneya



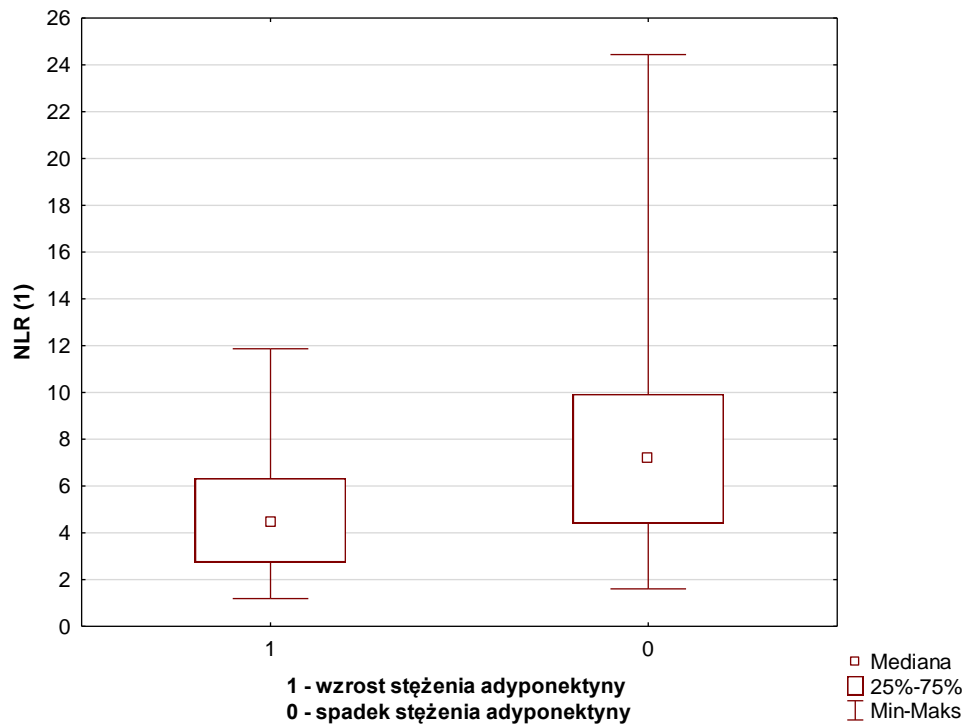
Ryc. 4.6 Porównanie początkowej wartości PLR w zależności od spadku lub wzrostu stężenia miostatyny w trakcie hospitalizacji; test U-Manna-Whitneya



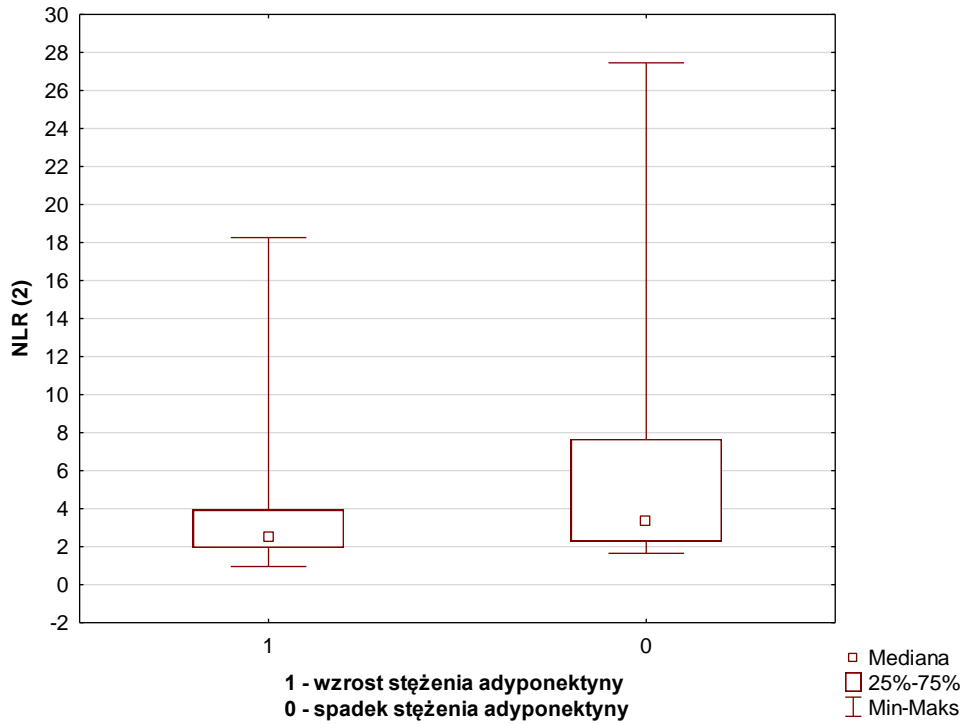
Ryc. 4.7 Porównanie początkowej wartości SII w zależności od spadku lub wzrostu stężenia miostatyny w trakcie hospitalizacji; test U-Manna-Whitneya



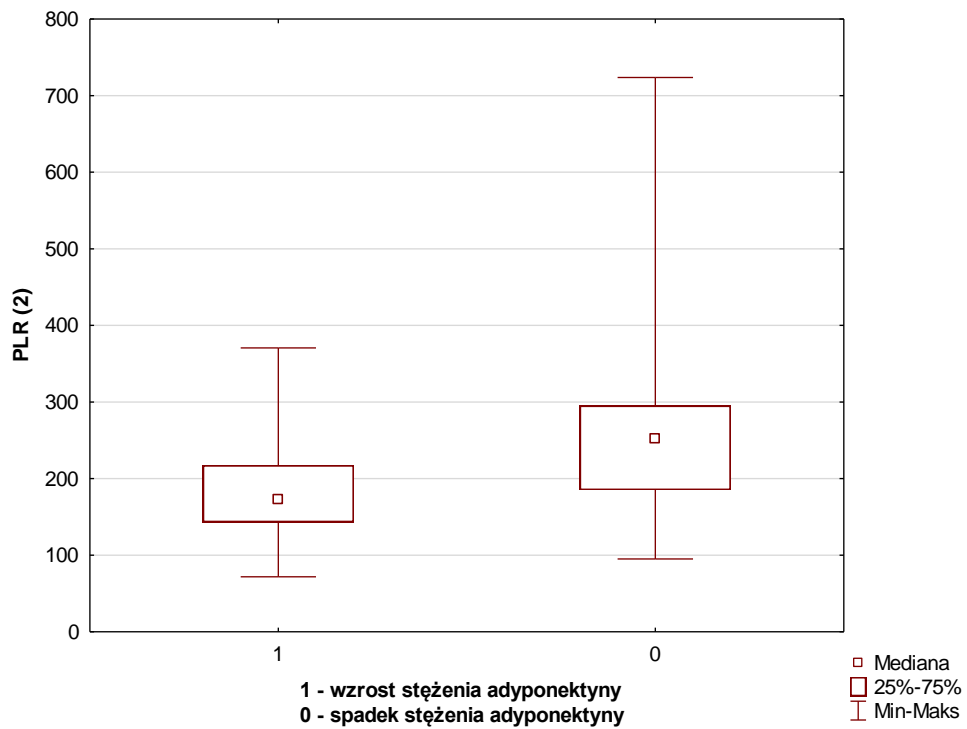
Ryc. 4.8 Porównanie początkowej wartości NLR w zależności od spadku lub wzrostu stężenia adyponektyny w trakcie hospitalizacji; test U-Manna-Whitneya



Ryc. 4.9 Porównanie końcowej wartości NLR w zależności od spadku lub wzrostu stężenia adyponektyny w trakcie hospitalizacji; test U-Manna-Whitneya



Ryc. 4.10 Porównanie końcowej wartości PLR w zależności od spadku lub wzrostu stężenia adyponektyny w trakcie hospitalizacji; test U-Manna-Whitneya



4.3.9 Korelacje między końcowymi stężeniami miokina i adypokina

Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy miokinami i adypokinami oznaczonymi na końcu hospitalizacji. Szczegółowe dane przedstawia Tabela 4.32.

Tab. 4.32. Korelacje między końcowymi stężeniami miokina i adypokina; współczynniki korelacji rang Spearmana

	iryzyna	miostatyna	adyponektyna	rezystyna
iryzyna	1			
miostatyna	0,246	1		
adyponektyna	0,139	0,019	1	
rezystyna	-0,091	0,038	0,208	1

Współczynniki korelacji oznaczone* lub ** są istotne statystycznie *($p < 0,05$), **($p < 0,01$), ***($p < 0,001$)

4.3.10 Ocena stężeń miokina i adypokina u chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi

Końcowe stężenia adyponektyny w grupie chorych, którzy przed przyjęciem na oddział przebyli choroby sercowo-naczyniowe, były wyższe średnio o 6922 mg/ml od stężeń w grupie chorych bez takich obciążeń ($p < 0,05$). Nie zaobserwowano podobnej zależności dla rezystyny ani miokina.

5 Dyskusja

Przedstawiona w obecnej pracy analiza stężeń miokina – iryzyny i miostatyny – oraz adypokina – adyponektyny i rezystyny – u chorych na COVID-19 wykazała, że mięśnie poprzecznie prążkowane i tkanka tłuszczowa biorą udział w odpowiedzi organizmu na zakażenie wywołane przez SARS-CoV-2. Zwiększone stężenie miokina i adypokina odzwierciedla większe nasilenie stanu zapalnego. Zwiększone stężenie iryzyny i miostatyny pozwala przewidywać krytyczny przebieg choroby. Zwiększone stężenie adyponektyny chroni przed progresją, a zwiększone stężenie rezystyny sprzyja progresji COVID-19 do stanu krytycznego. Stężenia iryzyny i rezystyny obniżają się u większości chorych, a stężenia miostatyny i adyponektyny zwiększają się lub obniżają w trakcie leczenia szpitalnego.

5.1 Zastosowane kryteria analizy danych

Badania przeprowadzono w grupie 99 chorych przyjętych na oddział szpitalny z rozpoznaniem lub z podejrzeniem rozwijającego się zapalenia płuc w przebiegu COVID-19. W analizie związku między stężeniami miokina i adypokina a ciężkością choroby uwzględniano takie parametry, jak ocena stanu ogólnego chorych, rozległość zmian w obrazie radiologicznym klatki piersiowej oraz utlenowanie krwi tętniczej. Ocenę stanu ogólnego chorych przeprowadzono w skali 4-punktowej, jednorazowo, przy przyjęciu chorych do szpitala. Rozległość zmian w obrazie radiologicznym klatki piersiowej przeprowadzono w 8-punktowej skali RALE, która bywa często stosowana u chorych na COVID-19²²⁵. Zastosowanie wskaźników $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ – na początku hospitalizacji – i $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$ – w trakcie hospitalizacji – umożliwiło porównanie wyników utlenowania krwi tętniczej u chorych oddychających mieszaniną gazów o różnej zawartości tlenu.

Biorąc pod uwagę wskazania do tlenoterapii i konieczność wyboru metody tlenoterapii i/lub zastosowania nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej wyniki badań przeanalizowano w trzech grupach: chorych niewymagających tlenoterapii, chorych wymagających podawania tlenu w niedużych dawkach (tj. przez kaniulę nosową lub przez maskę prostą) i chorych wymagających podawania tlenu w dużych dawkach (tj. przez maskę z rezerwuarem lub metodą tlenoterapii wysokoprzepływową) lub wymagających nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej. Zastosowany podział chorych różni się znacznie

od klasyfikacji proponowanej przez WHO²⁷, jednak ze względu ze względów praktycznych był najodpowiedniejszy do zaplanowanej analizy danych.

W analizie nasilenia stanu zapalnego u chorych na COVID-19 posłużono się wskaźnikami biochemicznymi, takimi jak MMP-9, ferrytyna, białko S100B, CRP i D-dimery, oraz wskaźnikami obliczanymi na podstawie morfologii krwi, takimi jak NLR, PLR i SII.

Stężenie MMP-9 oznaczone początku hospitalizacji było większe u chorych o krytycznym niż łagodnym przebiegu COVID-19 i większe u chorych o przebiegu krytycznym niż ciężkim, a oznaczone przed zakończeniem hospitalizacji – większe u chorych o przebiegu krytycznym niż łagodnym. Wysokie (tj. powyżej mediany) stężenia MMP-9 wskazywały na większe, a niskie (tj. poniżej trzeciego kwartyła) – na mniejsze ryzyko progresji choroby do stanu krytycznego. MMP-9 jest jednym z uznanych biomarkerów stanu zapalnego w przebiegu COVID-19. U hospitalizowanych chorych na COVID-19 stwierdzano istotnie wyższe stężenia MMP-9 u chorych o przebiegu ciężkim niż łagodnym, umiarkowanym lub krytycznym przebiegu choroby²²⁶. Opisywano także zwiększone stężenie MMP-9 u chorych na COVID-19 niezależnie od ciężkości choroby, ale korelujące z innymi wskaźnikami stanu zapalnego²²⁷. Podwyższone stężenie MMP-9 było czynnikiem ryzyka zgonu u hospitalizowanych chorych o różnym stopniu ciężkości COVID-19¹⁸⁶ i u chorych leczonych na oddziale intensywnej terapii²²⁸.

W obecnie przedstawianej pracy wykazano wyższe stężenia ferrytyny – na początku i pod koniec hospitalizacji – u chorych z krytycznym przebiegiem COVID-19 niż u chorych z przebiegiem łagodnym i ciężkim. Początkowe stężenie ferrytyny powyżej mediany było czynnikiem ryzyka progresji choroby do stanu krytycznego i zgonu, nie był to jednak czynnik niezależny. Początkowe stężenie ferrytyny poniżej mediany było związane z mniejszym ryzykiem progresji do stanu krytycznego. Opisywano wyższe stężenia ferrytyny u chorych na COVID-19 niż u osób zdrowych^{57,229} i wyższe jej stężenia u chorych z ciężkim przebiegiem choroby niż u chorych z przebiegiem łagodnym^{230,57,231,232}. Metaanaliza badań obejmująca ponad 10 000 chorych z zakażeniem SARS-CoV-2 wykazała, że podwyższone stężenie ferrytyny jest związane nie tylko z cięższym przebiegiem klinicznym COVID-19, ale także ze złym rokowaniem²³³.

Badania własne wykazały, że początkowe stężenie białka S100B u chorych z ciężkim i krytycznym przebiegiem COVID-19 było wyższe niż u chorych z łagodnym przebiegiem choroby, a jego stężenie powyżej mediany okazało się czynnikiem ryzyka

zgonu, nie był to jednak czynnik niezależny. Opisywano wyższe stężenie białka S100B u chorych na COVID-19 niż u osób zdrowych i niezależne od ciężkości choroby¹⁷⁴. W badaniu, w którym białko S100B oznaczano w 18 dniu choroby jego stężenie okazało się większe u chorych na COVID-19 o przebiegu ciężkim niż łagodnym²³⁴. Podobnie u chorych na COVID-19, leczonych na oddziale intensywnej terapii, wyższe stężenie białka S100B korelowało z cięższym stanem klinicznym; w badaniu tym nie stwierdzono jednak, aby stężenie tego związku było niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu²³⁵.

Początkowe oraz maksymalne stężenia CRP w czasie hospitalizacji były większe u chorych z krytycznym niż z ciężkim lub łagodnym przebiegiem choroby, a końcowe – większe w grupie chorych z krytycznym niż ciężkim przebiegiem COVID-19. Wysokie, tj. powyżej mediany, początkowe stężenie CRP wskazywało na większe ryzyko progresji choroby do stanu krytycznego, nie był to jednak czynnik niezależny. CRP jest często wykorzystywanym markerem stanu zapalnego u chorych na COVID-19. W przebiegu COVID-19 stężenie CRP jest większe niż u osób zdrowych⁵⁷, a także większe u pacjentów z cięższym przebiegiem choroby niż u pacjentów z przebiegiem łagodnym^{236,226}. Ponadto opisano większe stężenia CRP u pacjentów wymagających intensywnej terapii niż u pacjentów niewymagających tej terapii²³².

Badania własne wykazały, że początkowe stężenie D-dimerów było większe u chorych z krytycznym niż z ciężkim przebiegiem COVID-19, a maksymalne stężenie D-dimerów – większe u chorych z krytycznym niż łagodnym przebiegiem choroby. Podwyższone powyżej mediany początkowe stężenie D-dimerów było czynnikiem ryzyka krytycznego przebiegu choroby, nie był to jednak czynnik niezależny. D-dimery są produktem degradacji fibryny i odgrywają rolę w zaburzeniach zakrzepowo-zatorowych związanych z procesem zapalnym w COVID-19²³⁷. Większe stężenia obserwowane są u chorych z cięższym przebiegiem choroby i podwyższonym ryzykiem zgonu²³⁸.

W niniejszym badaniu stwierdzono, że podwyższone wskaźniki nasilenia stanu zapalnego obliczane na podstawie morfologii krwi były czynnikami ryzyka progresji COVID-19 do stanu krytycznego, chociaż nie były one czynnikami niezależnymi. W licznych publikacjach wykazano, że wskaźniki NLR, PLR i SII, są użyteczne w ocenie stanu zapalnego u chorych na COVID-19, a ich podwyższone wartości są związane z niekorzystnym przebiegiem choroby²³⁹. U chorych na COVID-19 podwyższony wskaźnik NLR wiąże się z większym ryzykiem hospitalizacji, intubacji i zgonu^{213-215,175}, podwyższony wskaźnik PLR stanowi czynnik ryzyka ciężkiego przebiegu²¹³ oraz zgonu

²⁴⁰, a podwyższony wskaźnik SII związany jest z ciężkim przebiegiem i z ryzykiem zgonu^{240,175,217,176,216}.

5.2 Analiza stężeń miokin i adypokin u chorych na COVID-19

5.2.1 Iryzyna

W analizowanym materiale wykazano związek podwyższonego stężenia iryzyny z większym nasileniem stanu zapalnego, wyrażonym podwyższonymi niektórymi wskaźnikami biochemicznymi i wskaźnikami obliczanymi na podstawie morfologii krwi, a także z gorszym utlenowaniem krwi tętniczej, ze zwiększonym ryzykiem krytycznego przebiegu choroby oraz zgonu.

Stężenie iryzyny przy przyjęciu chorych do szpitala wynosiło średnio $2,98 \pm 2,23$ $\mu\text{g/ml}$ i nie zależało ani od BMI, ani od wieku chorych.

Iryzyna wytwarzana jest głównie w mięśniach, ale także w białej tkance tłuszczowej²⁴¹. Jej obniżone stężenie może wskazywać na sarkopenię⁵⁴. W populacji europejskiej (w przeciwieństwie do afrykańskiej) nie ma zależności między otyłością/nadwagą a stężeniem iryzyny – jak wykazano w meta-analizie danych obejmujących 1005 chorych²⁴². Większość badań przeprowadzonych u ludzi wskazuje, że stężenie iryzyny maleje z wiekiem^{243,244}.

Analiza własnego materiału wykazała, że przy przyjęciu chorych na oddział im cięższy był stan ogólny chorych, im rozleglejsze były zmiany w obrazie radiologicznym klatki piersiowej i im mniejsze było utlenowanie krwi tętniczej tym większe było stężenie iryzyny; w dalszej obserwacji chorych początkowe wysokie stężenie iryzyny ujemnie korelowało z najmniejszym oraz z końcowym utlenowaniem krwi tętniczej. Wysokie początkowe stężenie iryzyny wskazywało na ryzyko krytycznego przebiegu choroby. Stężenie iryzyny było większe u chorych wymagających tlenoterapii przez maskę z workiem rezerwuarowym, tlenoterapii wysokoprzepływową lub nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej niż u chorych, którzy wymagali leczenia tlenem w małych dawkach lub nie wymagali tlenoterapii. Wysokie stężenie iryzyny było niezależnym czynnikiem ryzyka progresji choroby do stanu krytycznego. Wysokie stężenie iryzyny było wskazywało także na większe ryzyko zgonu w przebiegu COVID-19, chociaż nie było czynnikiem niezależnym. Natomiast niskie stężenie iryzyny związane było z mniejszym ryzykiem progresji choroby.

Podobnie związek mniejszego utlenowania krwi tętniczej ze zwiększonym stężeniem iryzyny wykazano w badaniu obejmującym chorych na COVID-19 i współistniejącą cukrzycą: u chorych, u których SaO_2 wynosiło średnio 72% stężenia iryzyny były większe niż u chorych, u których SaO_2 wynosiło średnio 84% i było ponaddwukrotnie większe niż u chorych bez niewydolności oddechowej²²⁹.

W innym badaniu, obejmującym – w przeciwieństwie do własnego materiału – chorych na COVID-19 w większości bez znacznego niedotlenienia krwi tętniczej przy przyjęciu do szpitala (średnie $SaO_2 \geq 93\%$) i słabo wyrażonym stanem zapalnym (średnie stężenie CRP 5,53 mg/l), nie wykazano różnic w stężeniu iryzyny między chorymi wymagającymi późniejszego przekazania na oddział intensywnej terapii i chorymi niewymagającymi intensywnej terapii⁵⁷. Natomiast w badaniu obejmującym zarówno chorych z ciężką postacią COVID-19 (z przyspieszeniem częstości oddechów co najmniej do 30/min lub obniżeniem $SaO_2 < 94\%$) i bardzo ciężką postacią COVID-19 (konieczność leczenia na oddziale intensywnej terapii) wysokie stężenie iryzyny było czynnikiem chroniącym przed rozwojem krytycznego stanu chorych²⁴⁵.

W badaniach eksperymentalnych na myszach wykazano, że w warunkach powtarzającej się krótkotrwałej hipoksemii iryzyna ma działanie ochronne, ponieważ hamuje uszkodzenie komórek nabłonka oddechowego²⁴⁶. W badaniu własnym hipoksemia jednak była stała, nie spełniała więc warunków naprzemiennej hipoksji i reoksygenacji.

Stężenie iryzyny na początku hospitalizacji korelowało z wykładnikami stanu zapalnego, takimi jak CRP, ferrytyna i MMP-9, oraz ze wskaźnikami stanu zapalnego obliczanymi na podstawie morfologii krwi, takimi jak NLR, PLR i SII. W czasie dalszej hospitalizacji stwierdzono korelację iryzyny także z maksymalnymi wartościami CRP, a także z maksymalnym stężeniem D-dimerów. Łączne podwyższenie stężenia ferrytyny, iryzyny oraz CRP powyżej mediany było niezależnym czynnikiem ryzyka progresji choroby; było również czynnikiem ryzyka zgonu, nie był to jednak czynnik niezależny.

W innych badanych grupach chorych także stwierdzano związek iryzyny z markerami stanu zapalnego, w tym także opisywano wyższe stężenie iryzyny u osób ze zwiększonym stężeniem CRP niż u osób zdrowych²⁴⁷ lub korelację między stężeniami iryzyny i CRP u osób z nadwagą i otyłością²⁴⁸

Związek wysokiego stężenia iryzyny ze wskaźnikami stanu zapalnego można interpretować w odniesieniu do jej działania przeciwzapalnego. Ekspresja genów związanych ze stanem zapalnym, takich jak FURIN, ADAM 10, TLR3, KDM5B i

SIRT1²⁴⁹ zmniejsza się pod wpływem iryzyny. Iryzyna zwiększa także ekspresję genu TRIB3, związanego z hamowaniem replikacji SARS-CoV-2²⁵⁰. W warunkach powtarzającego się niedokrwienia z następującą po nim reperfuzyją stwierdzono, że iryzyna zmniejsza powstawanie reaktywnych form tlenu i w konsekwencji powoduje zahamowanie odpowiedzi zapalnej^{72,246}. Iryzyna wpływa na zwiększenie wytwarzania cytokin przeciwzapalnych IL-1ra, IL-10, sTNFR (*soluble tumor necrosis factor receptors*)²⁵¹⁻²⁵⁴ i zmniejszenie wytwarzania cytokin zapalnych, takich jak TNF- α (*tumor necrosis factor- α*), IL-1 β , MIP1 α (*macrophage inflammatory protein 1 α*) i MIP1 β (*macrophage inflammatory protein 1 β*)⁵⁸. Iryzyna bierze także udział w powstawaniu i różnicowaniu makrofagów²⁵⁵. Badania eksperymentalne wykazały, że cząsteczka FNDC5, będąca prekursorem iryzyny, hamuje powstawanie prozapalnych makrofagów typu M1, a jej brak zwiększa ich powstawanie^{256,257}. Iryzyna pobudza także powstawanie przeciwzapalnych makrofagów typu M2; w efekcie dochodzi do indukcji zależnej od kinazy janusowej JAK2-STAT6 aktywacji transkrypcyjnej układu przeciwzapalnego związanego z PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor*) oraz genów antyoksydacyjnych zależnych od czynnika Nrf2 (*nu clear factor 2-related factor 2*)²⁵⁸. Makrofagi typu M1 wydzielają cytokiny prozapalne, takie jak TNF- α i IL-1 β , a makrofagi typu M2 wytwarzają cytokiny przeciwzapalne, m.in. IL-10^{259,260}. Iryzyna poprawia także zdolność makrofagów do fagocytozy i zmniejsza nasilenie procesów związanych z produkcją reaktywnych form tlenu⁵⁸.

W prezentowanej obecnie pracy u większości chorych (92%) stężenie iryzyny w czasie leczenia szpitalnego obniżyło się średnio o 2,52 ug/ml, a u pozostałych chorych jej stężenie wzrosło średnio o 0,9 ug/ml. Pomędzy tymi grupami nie było istotnych różnic w rozległości zmian w obrazie radiologicznym klatki piersiowej, utlenowaniu krwi tętniczej, ciężkości przebiegu klinicznego, ani w nasileniu stanu zapalnego. Stwierdzono korelację stężeń iryzyny przed wypisem chorego ze stężeniem CRP oznaczonym w tym samym czasie.

U chorych zakażonych wirusem HIV obserwowano wzrost stężenia iryzyny pod wpływem leczenia antyretrowirusowego – różnica ta jednak nie była istotna statystycznie²⁶¹. Autor niniejszego opracowania nie znalazł badań opisujących dynamikę zmian stężeń iryzyny w przebiegu COVID-19.

Obserwowane malejące stężenia iryzyiny wraz z poprawą stanu ogólnego większości chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19 oraz malejącym stężeniem CRP odpowiada omówionym powyżej związkom iryzyiny z nasileniem stanu zapalnego.

5.2.2 Miostatyna

Przeprowadzone badania własne wykazały, że u chorych na COVID-19 wysokie początkowe stężenie miostatyny pozwala na przewidywanie krytycznego przebiegu choroby.

Średnie stężenie miostatyny przy przyjęciu chorych na oddział wynosiło $10,20 \pm 9,35$ ng/ml i nie było zależne od BMI chorych.

Zależność stężenia miostatyny od BMI opisywano w innych sytuacjach klinicznych. U osób skrajnie otyłych, poddawanych leczeniu bariatrycznemu stwierdzono stężenia miostatyny wyższe niż u osób szczupłych²⁶². U mężczyzn dotkniętych alkoholizmem obserwowano stężenia miostatyny wyższe u osób otyłych ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) niż u nie-otyłych²⁶³. Natomiast u chorych na POChP wyższe stężenie miostatyny wiązało się z mniejszym BMI⁶⁹.

W analizowanym materiale wykazano korelację stężenia miostatyny ze stężeniem jednego z wykładników stanu zapalnego, tj. z ferrytyną, a także z maksymalnym stężeniem D-dimerów.

W schorzeniach innych niż COVID-19 wykazano zależność odwrotną: u chorych leczonych z różnych przyczyn na oddziale intensywnej terapii, stwierdzono ujemną korelację między miostatyną a takimi wskaźnikami stanu zapalnego, jak CRP, prokalcytonina i Il-6⁶⁸. Autor niniejszego opracowania nie znalazł badań opisujących zależność miostatyny i wskaźników stanu zapalnego u chorych na COVID-19.

W aktualnie prezentowanej pracy stwierdzono, że krytyczny przebieg COVID-19 wiązał się z wyższym stężeniem miostatyny niż u chorych, u których przebieg choroby był ciężki. Im wyższe było początkowe stężenie miostatyny tym gorsze było utlenowanie krwi tętniczej pod koniec hospitalizacji.

Podobnie u chorych na POChP wyższe stężenie miostatyny wiązało się z gorszym stanem ogólnym, mniejszym utlenowaniem krwi tętniczej i z gorszym rokowaniem⁶⁹. U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wysokie stężenie miostatyny wskazywało na ryzyko szybszej progresji choroby²⁶⁴. Natomiast u chorych leczonych na oddziałach

intensywnej terapii – z przyczyn innych niż COVID-19 – stężenie miostatyny było niższe niż u osób zdrowych^{68,265}, a także niższe u chorych wymagających wentylacji mechanicznej lub stosowania amin presyjnych niż u chorych w lepszym stanie ogólnym; niskie stężenie miostatyny przy przyjęciu na oddział intensywnej terapii było także niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu⁶⁸.

U chorych na COVID-19 opisywano niższe stężenie miostatyny niż u osób zdrowych, a także niezależne od ciężkości choroby⁷⁷.

Badania doświadczalne wskazują raczej na związek podwyższonego stężenia miostatyny z cięższym przebiegiem infekcji wirusowych i bakteryjnych: zwiększona ekspresja genu miostatyny u świń zakażonych wirusem PRRSV (*porcine reproductive and respiratory syndrome virus*) prowadziła do wzrostu stężenia mRNA i stężenia cytokin prozapalnych, takich jak IL1 β i IL6²⁶⁶, a u myszy, u których dezaktywowano gen miostatyny i wywołano sepsę, wzrastało przeżycie²⁶⁷.

Badania własne wykazały, że wprawdzie średnie stężenia miostatyny na początku i na końcu hospitalizacji były podobne, to jednak u około połowy chorych dochodziło do wzrostu (o $8,40 \pm 13,49$ ng/ml) i u około połowy chorych do spadku jej stężenia (o $5,86 \pm 4,84$ ng/ml); chorzy, u których w czasie hospitalizacji obniżało się stężenie miostatyny mieli przy przyjęciu wyższe wskaźniki nasilenia stanu zapalnego, takie jak NLR, PLR, SII.

Brak różnic w stężeniu miostatyny na początku i pod koniec hospitalizacji opisano także w cytowanej powyżej pracy opisującej zmiany stężenia miostatyny u chorych na COVID-19⁷⁷.

Własne spostrzeżenie dotyczące związku wysokiego początkowego stężenia miostatyny z późniejszym krytycznym przebiegiem COVID-19 oraz obniżającego się stężenia miostatyny z wyższymi wskaźnikami stanu zapalnego potwierdzają niekorzystny wpływ miostatyny na przebieg zakażenia wywołanego przez SARS-CoV-2.

5.2.3 Adyponektyna

Najważniejsze własne spostrzeżenie związane z adyponektyną, to wykazanie związku jej wysokiego stężenia z mniejszym ryzykiem progresji COVID-19 do stanu krytycznego.

Średnie stężenie adyponektyny przy przyjęciu chorych do szpitala wynosiło 27915 ± 10783 ng/ml i nie wykazywało korelacji z BMI.

Wyniki badań nad zależnością stężenia adyponektyny od BMI są niejednoznaczne. U osób zdrowych wykazano mniejsze jej stężenie u osób otyłych niż u nie-otyłych²⁶⁸. Jednak wśród osób starszych, powyżej 60. r.ż., zależności takiej nie obserwowano²⁶⁹. U chorych na cukrzycę typu 2. stężenia adyponektyny były istotnie niższe u chorych otyłych niż nie-otyłych²⁷⁰. U chorych na toczeń trzewny układowy nie stwierdzono korelacji adyponektyny z BMI²⁷¹.

W dużej grupie chorych na COVID-19 – obejmującej zarówno pacjentów niewymagających leczenia szpitalnego, jak i wymagających hospitalizacji, w tym wymagających leczenia na oddziale intensywnej terapii – nie stwierdzono zależności stężeń adyponektyny od BMI²⁷². Podobnie w badaniu chorych na COVID-19 wymagających hospitalizacji nie wykazano zależności stężenia adyponektyny od BMI²⁷³. W badaniu przeprowadzonym u chorych z ostrą niewydolnością oddechową stwierdzono, że stężenie adyponektyny w przebiegu COVID-19 było obniżone, ale niezależne od BMI¹⁶². W badaniu chorych na zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 stężenie adyponektyny było odwrotnie zależne od BMI¹⁴⁴. W innym badaniu obejmującym hospitalizowanych chorych na COVID-19 stężenie adyponektyny było mniejsze u osób z nadwagą i otyłych niż u osób z prawidłowym BMI²³². Przyczyną braku zależności między stężeniem adyponektyny a BMI lub mniejszego jej stężenia u osób otyłych mogą być zaburzenia czynności tkanki tłuszczowej wywołane przez SARS-CoV-2, prowadzące do nieprawidłowego wydzielania adypokin²⁷².

Analiza własnego materiału COVID-19 wykazała dodatnią korelację początkowych stężeń adyponektyny z wiekiem chorych.

U osób zdrowych stężenie adyponektyny wzrasta wraz z wiekiem²⁷⁴. Wśród osób starszych, powyżej 60. r.ż., niezakażonych wirusem SARS-CoV-2, nie stwierdzono zależności między stężeniem adyponektyny a wiekiem chorych²⁶⁹. U chorych na COVID-19 opisywano istotnie większe stężenie adyponektyny u osób starszych, powyżej 60 r.ż.²⁷⁵.

W przedstawionej obecnie pracy stężenie adyponektyny było większe u kobiet niż u mężczyzn chorych na COVID-19. Większe stężenia adyponektyny u kobiet niż u mężczyzn obserwuje się u osób zdrowych²⁷⁶. Podobną zależność stwierdzono także u chorych na COVID-19⁸⁴.

Przeprowadzone badanie wykazało większe stężenie adyponektyny u chorych, którzy wcześniej przebyli choroby sercowo-naczyniowe niż u chorych bez chorób serca i naczyń w wywiadzie, chociaż zależność ta była istotna statystycznie tylko w odniesieniu do stężenia adyponektyny w badaniu przed wypisem chorego z oddziału.

Spostrzeżenie dotyczące zwiększonego stężenia adyponektyny u chorych na COVID-19 ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi wskazuje na występowanie – opisanego wcześniej w innych badanych grupach – paradoksu adyponektyny. Badania eksperymentalne wykazują, że adyponektyna ma działanie kardioprotekcyjne²⁷⁷. Wykazuje działanie przeciwmiażdżycowe, przeciwcukrzycowe i przeciwzapalne, przez co przeciwdziała m.in. rozwojowi zespołu metabolicznego i jego następstw²⁷⁸. Duże badanie populacyjne wykazało, że u osób z optymalnym wskaźnikiem sercowo-naczyniowym stężenia adyponektyny były większe niż u osób zagrożonych wystąpieniem chorób serca i naczyń²⁷⁹. Stwierdzono jednak ścisłą zależność między podwyższonym stężeniem adyponektyny a występowaniem chorób naczyniowych, w tym m.in. w przebiegu cukrzycy typu 2. – takich jak retinopatia, nefropatia i neuropatia, zwłaszcza u osób nie-otyłych²⁷⁰. Zwiększone stężenie adyponektyny wiąże się także ze wzrostem śmiertelności z różnych przyczyn oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych²⁸⁰. Paradoks adyponektyny polega na tym, że badania przedkliniczne wykazują kardioprotekcyjne działanie adyponektyny, jednak badania kliniczne i epidemiologiczne wskazują, że jej zwiększone stężenie wiąże z występowaniem chorób sercowo-naczyniowych. Paradoks adyponektyny nie został w pełni wyjaśniony²⁸¹.

U aktualnie analizowanych chorych początkowe stężenie adyponektyny wykazało odwrotną korelację ze stężeniem jednego ze wskaźników stanu zapalnego, tj. z ferrytyną.

Podobną zależność stwierdzono w dużym badaniu populacyjnym, obejmującym osoby dorosłe bez chorób nowotworowych i bez niedokrwistości²⁸². Wy tłumaczeniem odwrotnej korelacji adyponektyny i ferrytyny może być spostrzeżenie, że niskie stężenie adyponektyny prowadzi do insulinooporności, a tym samym – do hiperinsulinemii, która pobudza syntezę ferrytyny²⁸³. Jednak u chorych na sepsę nie obserwowano korelacji między adyponektyną a ferrytyną²³². Autor niniejszej pracy nie znalazł opracowania, wykazującego związek między adyponektyną i ferrytyną u chorych na COVID-19.

Porównanie stężeń adyponektyny w grupach chorych o różnym stopniu ciężkości choroby nie ujawniło istotnych różnic, jednak analiza wieloczynnikowa wykazała, że

wysokie początkowe stężenie adyponektyny – powyżej trzeciego kwartyla – istotnie zmniejszało ryzyko progresji COVID-19 do stanu krytycznego.

Przeprowadzone wcześniej badania nie wykazywały zależności między stężeniem adyponektyny a ciężkością przebiegu COVID-19. Nie stwierdzono różnic między stężeniami adyponektyny w grupach chorych na COVID-19, którzy nie wymagali hospitalizacji, wymagali hospitalizacji na oddziale zachowawczym lub wymagali leczenia na oddziale intensywnej terapii²⁸⁴. Podobnie nie stwierdzono różnic w stężeniu adyponektyny w grupach chorych na COVID-19 niewymagających tlenoterapii, wymagających tlenoterapii lub wymagających wentylacji mechanicznej²⁸⁵. Natomiast w jednej z najnowszych publikacji wykazano niższe stężenie adyponektyny u chorych wymagających niż u niewymagających wentylacji mechanicznej w przebiegu COVID-19²⁷⁵. W innej niedawno opublikowanej pracy przedstawiono dane wskazujące, że – po uwzględnieniu wpływu wieku, płci i BMI – podwojone stężenie adyponektyny zmniejsza ryzyko zgonu w przebiegu COVID-19 o prawie jedną trzecią²⁷⁵. Przyczyną cięższego przebiegu COVID-19 może być zahamowanie przez SARS-CoV-2 uwalniania adyponektyny z tkanki tłuszczowej¹⁶².

W obecnie prezentowanej pracy średnie wartości adyponektyny na początku hospitalizacji i przed wypisem z oddziału były podobne, jednak występowały duże różnice w dynamice zmian stężeń adyponektyny u poszczególnych chorych. U nieco ponad połowy chorych, u których badanie przeprowadzono dwukrotnie, stwierdzono wzrost stężenia adyponektyny o 7032 ± 6216 ng/ml i u około połowy chorych – wzrost jej stężenia o 8036 ± 5257 ng/ml. Chorzy, u których w czasie hospitalizacji dochodziło do spadku stężenia adyponektyny charakteryzowali się większym początkowym stężeniem adyponektyny, większym BMI i bardziej nasilonymi wskaźnikami stanu zapalnego obliczanymi na podstawie morfologii krwi, takimi jak NLR, PLR i SII – zależności te dotyczyły wyników początkowych i końcowych. Obserwacja ta wskazuje, że dynamika zmian stężenia adyponektyny czasie leczenia chorych na COVID-19 odzwierciedla nasilenie zmian w morfologii krwi w przebiegu COVID-19.

Wyniki badań, w których porównywano początkowe stężenie adyponektyny w różnych sytuacjach klinicznych są niejednoznaczne. W jednym z wcześniejszych badań stwierdzono podobne stężenia adyponektyny u chorych na COVID-19 i u chorych z objawami z układu oddechowego spowodowanymi innymi przyczynami²⁸⁶. Natomiast u pacjentów leczonych na oddziale intensywnej terapii stężenie adyponektyny u chorych na

COVID-19 było niższe niż u chorych z niewydolnością oddechową spowodowaną innymi przyczynami¹⁶². Podobnie w zespole ostrej niewydolności oddechowej stężenie adyponektyny u chorych na COVID-19 było niższe niż u pozostałych chorych²⁸⁷.

Adyponektyna wykazuje działanie przeciwzapalne, związane m.in. z hamowaniem uwalniania cytokin prozapalnych, takich jak IL-10¹⁴². Przez różne mechanizmy, w tym poprzez oddziaływanie na TLR4 (*toll-like receptor 4*), hamuje różnicowanie komórek progenitorowych szpiku kostnego i bierze udział w regulacji monocytopeny. Reguluje również procesy różnicowania makrofagów, stymulując powstawanie makrofagów M2 o właściwościach przeciwzapalnych oraz hamując powstawanie makrofagów prozapalnych M1^{288,289}.

Jednak oprócz działania przeciwzapalnego adyponektyna może wywoływać także odpowiedź zapalną, w tym przez indukcję TNF- α i IL-6²⁹⁰. Stężenie adyponektyny wzrasta w niektórych chorobach zapalnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, przewlekłe zapalenia jelit, mukowiscydoza i przewlekła niewydolność nerek^{150,291}.

Dwojakie działanie adyponektyny w różnych stanach patofizjologicznych bywa tłumaczone zaburzeniami proporcji lizoforn adyponektyny tworzonych w procesach potranslacyjnych. Izoformy o średniej i wysokiej masie cząsteczkowej stanowią przeważającą część adyponektyny, podczas gdy te o niskiej masie cząsteczkowej występuje zazwyczaj w małych stężeniach. Różnice w ich powinowactwie do poszczególnych receptorów (AdipoR1 - *adiponectin receptor 1*, AdipoR2 - *adiponectin receptor 2* i T-kadheryny) skutkują odmiennymi działaniami w różnych tkankach²⁹². AdipoR1 jest powszechny zarówno w mięśniach szkieletowych, jak i w wątrobie, a ekspresja AdipoR2 jest największa w wątrobie²⁹³. Wyłączenie genów AdipoR1 i AdipoR2 powoduje zwiększone odkładanie tłuszczu w tkankach, stan zapalny, stres oksydacyjny i oporność na insulinę²⁹⁴. T-kadheryna jest związana głównie z tkanką mięśniową i zaangażowana w regenerację pod wpływem adyponektyny²⁹⁵. W tkance tłuszczowej adyponektyna bierze udział w kontroli układu endokrynnego, hamując wydzielanie leptyny oraz cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 i TNF- α ²⁹⁶. W śródbłonku naczyniowym reguluje homeostazę naczyniową poprzez wpływ na szlaki sygnalizacyjne związane z cAMP (*cyclic adenosine monophosphate*), AMPK (*adenosine monophosphate-activated protein kinase*), COX-2 (*cyclooxygenase-2*), eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*) i związaną z tym produkcją tlenu azotu. Adyponektyna wpływa korzystnie na funkcję

komórek śródbłonna i hamuje wydzielanie czynników zapalnych^{297,292,298}. W mięśniach szkieletowych adyponektyna stymuluje aktywność AMPK, co z kolei zwiększa utlenianie wolnych kwasów tłuszczowych i zużycie glukozy, podwyższając tym samym wrażliwość na insulinę. Poprzez szlak p38-MAPK (p38-mitogen-activated protein kinases) adyponektyna zwiększa proliferację komórek mięśni szkieletowych²⁹².

5.2.4 Rezystyna

Badania własne wykazały, że wysokie stężenie rezystyny wiąże się z podwyższonymi niektórymi wskaźnikami stanu zapalnego i wskazuje na ryzyko krytycznego przebiegu COVID-19.

U chorych na COVID-19 średnie stężenie rezystyny (808 pg/ml±706 pg/ml) przy przyjęciu do szpitala nie było zależne od BMI, korelowało natomiast z obliczonymi na podstawie morfologii krwi wskaźnikami stanu zapalnego, takimi jak NLR i SII – zarówno z wartościami na początku jak i na końcu hospitalizacji.

Rezystyna jest zaliczana do adypokin, jednak u ludzi jest wytwarzana i gromadzona przede wszystkim w komórkach układu odpornościowego, w tym głównie w granulocytach obojętnochłonnych i z nich uwalniana w odpowiedzi na bodźce zapalne^{299–301}. Spostrzeżenie to może tłumaczyć stwierdzoną niezależność jej stężenia od BMI i wyraźną korelację z liczbą granulocytów obojętnochłonnych.

Stężenie rezystyny przy przyjęciu do szpitala było tym większe im większe było stężenie takich markerów stanu zapalnego, jak CRP, D-dimery, ferrytyna i MMP-9. Stężenie rezystyny było także tym większe im bardziej rozległe były zmiany w obrazie radiologicznym klatki piersiowej i im mniejsze było utlenowanie krwi tętniczej, zarówno przy przyjęciu, jak i w czasie dalszej hospitalizacji, wzrastało także wraz z wiekiem chorych.

Korelację rezystyny z nasileniem stanu zapalnego wykazywano w przebiegu schorzeń innych niż COVID-19, w tym u chorych na POChP po przebytej infekcji *Chlamydia pneumoniae*³⁰², w zaostrzeniach POChP^{303,304}, u chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc³⁰⁵ i u chorych leczonych na oddziale intensywnej terapii z powodu sepsy³⁰⁶. U chorych na COVID-19 stwierdzano korelacje rezystyny z takimi markerami stanu zapalnego, jak IL-6 i IL-2R, ale nie ze stężeniami CRP, D-dimerów lub wartościami

NLR³⁰⁷. Wykazano także związek stężenia rezystyny w pierwszym dniu hospitalizacji ze stężeniem D-dimerów i fibrynogenu, a także z liczbą płytek krwi³⁰⁸.

W badaniach własnych im większe było początkowe stężenie rezystyny tym cięższy był przebieg COVID-19. Stężenie przekraczające medianę wskazywało na istotne ryzyko progresji choroby do stanu krytycznego (hazard względny 2,75; 1,32-5,75, $p < 0,01$). Nie było jednak zależności między stężeniem rezystyny a ryzykiem zgonu.

Podobnie w innych badaniach chorych na COVID-19 stwierdzano związek wysokiego stężenia rezystyny z ciężkim przebiegiem choroby²³¹ lub z ryzykiem progresji choroby i zgonu³⁰¹. Donoszono, że wysokie stężenie rezystyny przy przyjęciu do szpitala wiązało się z większym ryzykiem intubacji i zastosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej¹⁶³. Opisywano także, że niemal u wszystkich chorych na COVID-19 z niskim stężeniem rezystyny nie było konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej w jakiegokolwiek formie³⁰⁷. W badaniu obejmującym chorych przyjętych z powodu COVID-19 na oddział intensywnej terapii wyższe stężenie rezystyny w 6-8 dniu hospitalizacji wskazywało na zwiększone ryzyko zgonu w ciągu pierwszych 28 dni leczenia³⁰⁸. Stężenia rezystyny oznaczanej w 1., 4. i 8. dniu choroby były większe u chorych zmarłych w 28-dniowym okresie obserwacji niż u chorych, którzy przeżyli²³⁰.

U większości, tj. u 69%, zbadanych obecnie chorych na COVID-19 stężenie rezystyny zmniejszyło się w czasie hospitalizacji średnio o 434 ± 519 pg/ml, a u pozostałych wzrosło o $222,46 \pm 256$ pg/ml; pomiędzy tymi grupami nie było istotnych różnic w rozległości zmian w obrazie radiologicznym klatki piersiowej, utlenowaniu krwi tętniczej, ciężkości przebiegu klinicznego, ani w nasileniu stanu zapalnego. W badaniu, w którym u chorych na COVID-19 stężenie rezystyny oznaczano zarówno w 1., jak i w 8. dniu hospitalizacji, a także w 28. dniu od pierwszego oznaczenia stwierdzono, że po początkowym wzroście stężenia rezystyny dochodziło do znacznego, niemal dwukrotnego zmniejszenia jej stężenia²³¹. Opisywano także istotne obniżenie stężenia rezystyny po 4-6 tygodniach od początku COVID-19¹⁶³.

6 Wnioski

1. Mięśnie poprzecznie prążkowane i tkanka tłuszczowa i biorą udział w odpowiedzi organizmu na zakażenie wywołane przez SARS-CoV-2.
2. U chorych na COVID-19 zwiększone stężenie iryzyny odzwierciedla większe nasilenie stanu zapalnego, rozleglejsze zmiany zapalne w płucach i większe zaburzenia utlenowania krwi tętniczej, pozwala przewidywać krytyczny przebieg choroby i zwiększone ryzyko zgonu; u większości chorych jej stężenie zmniejsza się w trakcie leczenia.
3. U chorych na COVID-19 zwiększone stężenie miostatyny odzwierciedla większe nasilenie stanu zapalnego i pozwala przewidywać krytyczny przebieg choroby; stężenie miostatyny obniża się lub wzrasta w trakcie leczenia.
4. U chorych na COVID-19 zwiększone stężenie adyponektyny odzwierciedla większe nasilenie stanu zapalnego i chroni przed progresją choroby do stanu krytycznego; stężenie adyponektyny obniża się lub wzrasta w trakcie leczenia.
5. U chorych na COVID-19 zwiększone stężenie rezystyny odzwierciedla większe nasilenie stanu zapalnego i sprzyja progresji choroby do stanu krytycznego; u większości chorych jej stężenie zmniejsza się w trakcie leczenia.

7 Streszczenie

Ocena związku między czynnością wewnątrzwydzielniczą mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej a przebiegiem stanu zapalnego u chorych na COVID-19

Wstęp:

Przyczyną COVID-19 jest infekcja wywołana przez SARS-CoV-2, jednak niewyjaśnione pozostaje zagadnienie różnego przebiegu zakażenia u poszczególnych chorych. Na przebieg procesu zapalnego w przebiegu infekcji wywołanej przez SARS-CoV-2 może mieć wpływ czynność wewnątrzwydzielnicza mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej. Spośród miokina, iryzyna i miostatyna wykazują działanie prozapalne, a spośród adypokina, adyponektyna wykazuje działanie przeciwzapalne, a rezystyna – prozapalne. Nie było dotąd badań analizujących związek stężenia jednocześnie tych czterech hormonów z nasileniem stanu zapalnego i z ciężkością przebiegu COVID-19 i oceniających dynamikę zmian ich stężeń w czasie leczenia szpitalnego.

Celem pracy była odpowiedź na następujące pytania:

1. Czy u chorych na COVID-19 istnieje związek między czynnością wewnątrzwydzielniczą mięśni i tkanki tłuszczowej a nasileniem stanu zapalnego?
2. Czy w czasie leczenia chorych na COVID-19 zmienia się czynność wewnątrzwydzielnicza mięśni i tkanki tłuszczowej?
3. Czy na podstawie stężeń wybranych miokina i adypokina można przewidywać przebieg COVID-19?

Material i metody:

Badaniem objęto 99 chorych (w tym 46 kobiet) w wieku średnio $62,4 \pm 17$ lat, przyjętych na oddział pulmonologiczny Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu przeznaczony dla chorych na COVID-19, od 03.01.2020 roku do 25.05.2021 roku. U wszystkich chorych zakażenie SARS-CoV-2 potwierdzono badaniem wymazu z nosogardzieli metodą RT-PCR.

W analizie związku między stężeniami miokina i adypokina a ciężkością COVID-19 uwzględniano takie parametry, jak ocena stanu ogólnego chorych w skali 4-punktowej, rozległość zmian w obrazie radiologicznym klatki piersiowej w 8-punktowej skali RALE oraz utlenowanie krwi tętniczej na podstawie wskaźników $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (na początku hospitalizacji) i $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$ (w trakcie hospitalizacji).

W analizie nasilenia stanu zapalnego u chorych na COVID-19 posłużono się wskaźnikami biochemicznymi, takimi jak MMP-9, ferrytyna, białko S100B, CRP i D-dimery, oraz wskaźnikami obliczanymi na podstawie morfologii krwi, takimi jak NLR (*neutrophil/lymphocyte ratio*) – stosunek liczby granulocytów obojętnochłonnych do liczby limfocytów, PLR (*platelet/lymphocyte ratio*) – stosunek liczby płytek krwi do liczby limfocytów i SII (*systemic inflammation index*) – wskaźnik uogólnionego zapalenia, tj. stosunek ilorazu liczby płytek i liczby granulocytów obojętnochłonnych do liczby limfocytów. Miokiny, adypokiny i wskaźniki stanu zapalnego, takie jak MMP-9, ferrytyna, białko S100B, NLR, PLR i SII oznaczano za początku hospitalizacji oraz przed wypisem chorych z oddziału dla chorych na COVID-19 lub przed zgonem, a wskaźniki stanu

zapalnego, takie jak CRP i D-dimery – także w czasie hospitalizacji, wybierając do analizy ich największą wartość.

Biorąc pod uwagę wskazania do tlenoterapii i konieczność wyboru metody tlenoterapii i/lub zastosowania nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej wyniki badań analizowano w trzech grupach: chorych niewymagających tlenoterapii (przebieg łagodny) chorych, wymagających podawania tlenu w niedużych dawkach, tj. przez kaniulę nosową lub przez maskę prostą (przebieg ciężki) i chorych wymagających podawania tlenu w dużych dawkach, tj. przez maskę z rezerwuarem lub metodą tlenoterapii wysokoprzepływowej lub wymagających nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej (przebieg krytyczny).

Rozkład cech ilościowych badano testem Kołmogorowa-Smirnowa, różnice rozkładu cech jakościowych testem test Fishera oraz Chi-kwadrat, różnice pomiędzy dwoma cechami porównywano testem t-Studenta lub testem Manna Whitneya. W przypadku porównywania więcej niż dwóch cech, użyto testu ANOVA lub testu Kruskala-Wallisa z testem wielokrotnych porównań Dunna. Korelacje badano testem Pearsona lub Spearmana. Prawdopodobieństwo progresji choroby oraz zgonu oceniono jedno- i wieloczynnikową analizą COXa.

Wyniki:

Stężenie iryzyny wynosiło średnio $2,98 \pm 2,23$ $\mu\text{g/ml}$ i korelowało dodatnio z wartościami wykładników stanu zapalnego, takimi jak MMP-9, ferrytyna, NLR, PLR, SII, CRP i najwyższe stężenie D-dimerów. Im cięższy był stan ogólny chorych przy przyjęciu do szpitala i im rozleglejsze były zmiany w obrazie radiologicznym klatki piersiowej tym większe było stężenie iryzyny; w dalszej obserwacji chorych początkowe wysokie stężenie iryzyny ujemnie korelowało z najmniejszym oraz z końcowym utlenowaniem krwi tętniczej. W grupie chorych z krytycznym przebiegiem choroby stężenie iryzyny było wyższe niż u chorych z przebiegiem ciężkim ($p < 0,0001$) i łagodnym ($p < 0,0001$). Stężenie iryzyny powyżej mediany stanowiło niezależny czynnik ryzyka progresji do stanu krytycznego ($p < 0,05$). Stężenie iryzyny powyżej mediany stanowiło czynnik ryzyka zgonu ($p < 0,05$), jednak nie był to czynnik niezależny. U 92% chorych, u których oznaczono stężenie iryzyny na końcu hospitalizacji, nastąpił spadek jej stężenia, a u pozostałych 8% chorych stężenie iryzyny wzrosło. Nie stwierdzono istotnych różnic między tymi grupami pod względem rozległości zmian zapalnych w obrazie radiologicznym, utlenowania krwi tętniczej, ciężkości przebiegu klinicznego lub nasilenia stanu zapalnego.

Średnie stężenie miostatyny wynosiło $10,2 \pm 9,35$ ng/ml i korelowało dodatnio ze stężeniem ferrytyny i maksymalnym stężeniem D-dimerów. U pacjentów z krytycznym przebiegiem choroby stężenie miostatyny było większe niż u chorych z przebiegiem ciężkim ($p < 0,01$). Jej stężenie korelowało ujemnie z utlenowaniem krwi tętniczej pod koniec leczenia. Stężenie miostatyny powyżej mediany stanowiło czynnik ryzyka przebiegu krytycznego ($p < 0,05$), ale nie był to czynnik niezależny. U 49% chorych doszło do wzrostu, a u 51% do spadku jej stężenia; chorzy, u których w czasie hospitalizacji obniżało się stężenie miostatyny mieli przy przyjęciu wyższe wartości NLR, PLR, SII.

Średnie stężenie adyponektyny wynosiło 27915 ± 10783 ng/ml . Początkowe stężenie adyponektyny ujemnie korelowało ze stężeniami ferrytyny. Stężenie adyponektyny powyżej trzeciego kwartyla było niezależnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko progresji COVID-19 do stanu krytycznego ($p < 0,05$). U 56% chorych dochodziło do wzrostu i u 44% do spadku jej stężenia. Chorzy, u których w czasie hospitalizacji dochodziło do spadku stężenia adyponektyny mieli wyższe wskaźniki stanu zapalnego,

takie jak NLR, PLR i SII, niż chorzy u których następował wzrost jej stężenia. Końcowe stężenie adyponektyny było większe u chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi niż u chorych bez takich obciążeń.

Średnie stężenie rezystyny wynosiło $808,04 \pm 706$ pg/ml i korelowało dodatnio ze stężeniami MMP-9, ferrytyny, CRP, najwyższym stężeniem D-dimerów oraz z NLR i SII. Stężenie rezystyny było większe u pacjentów z krytycznym przebiegiem choroby niż u pacjentów z przebiegiem ciężkim ($p < 0,05$) i łagodnym ($p < 0,0001$), a także większe u pacjentów z przebiegiem ciężkim niż łagodnym ($p < 0,05$). Stężenie rezystyny przekraczające medianę było czynnikiem ryzyka progresji do krytycznego przebiegu choroby ($p < 0,05$), chociaż nie jako czynnik niezależny. U 69% chorych nastąpił spadek, a u 31% chorych wzrost stężenia rezystyny; nie stwierdzono istotnych różnic między tymi grupami pod względem rozległości zmian radiologicznych, utlenowania krwi tętniczej, ciężkości przebiegu klinicznego i nasilenia stanu zapalnego.

Wnioski:

1. Mięśnie poprzecznie prążkowane i tkanka tłuszczowa biorą udział w odpowiedzi organizmu na zakażenie wywołane przez SARS-CoV-2.
2. U chorych na COVID-19 zwiększone stężenie iryzyny odzwierciedla większe nasilenie stanu zapalnego, rozleglejsze zmiany zapalne w płucach i większe zaburzenia utlenowania krwi tętniczej, pozwala przewidywać krytyczny przebieg choroby i zwiększone ryzyko zgonu; u większości chorych jej stężenie zmniejsza się w trakcie leczenia.
3. U chorych na COVID-19 zwiększone stężenie miostatyny odzwierciedla większe nasilenie stanu zapalnego i pozwala przewidywać krytyczny przebieg choroby; stężenie miostatyny obniża się lub wzrasta w trakcie leczenia.
4. U chorych na COVID-19 zwiększone stężenie adyponektyny odzwierciedla większe nasilenie stanu zapalnego i chroni przed progresją choroby do stanu krytycznego; stężenie adyponektyny obniża się lub wzrasta w trakcie leczenia.
5. U chorych na COVID-19 zwiększone stężenie rezystyny odzwierciedla większe nasilenie stanu zapalnego i sprzyja progresji choroby do stanu krytycznego; u większości chorych jej stężenie zmniejsza się w trakcie leczenia.

Abstract

Assessment of the link between skeletal muscle and adipose tissue endocrine function and the course of inflammation in patients with COVID-19

Introduction:

COVID-19 is attributed to an infection caused by SARS-CoV-2, yet the heterogeneous clinical course observed among patients remains poorly understood. The endocrine activity of skeletal muscle and adipose tissue may exert an influence on the inflammatory response during SARS-CoV-2 infection. Within the class of myokines, irisin and myostatin exhibit pro-inflammatory properties, while among adipokines, adiponectin demonstrates anti-inflammatory effects and resistin exerts pro-inflammatory effects. However, investigations assessing the association between the concentrations of these four hormones and the severity of inflammation, as well as the progression of COVID-19, along with the dynamics of their concentration alterations during hospital treatment, have not been conducted thus far.

The objectives of this study were as follows:

1. To investigate the potential association between the endocrine activity of muscles and adipose tissue, and the severity of inflammation in patients with COVID-19.
2. To assess any changes in the endocrine activity of muscles and adipose tissue during the treatment of patients with COVID-19.
3. To determine whether the concentrations of specific myokines and adipokines can serve as predictive markers for the course of COVID-19.

Materials and Methods:

A total of 99 patients (including 46 women) with a mean age of 62.4 ± 17 years were included in the study. These patients were admitted to the Pulmonology Department of the Lower Silesian Centre of Lung Diseases in Wrocław, which was designated for COVID-19 patients treatment. The study period ranged from 3.01.2020, to 25.05.2021. The confirmation of SARS-CoV-2 infection in all patients was established through RT-PCR testing of nasopharyngeal swabs.

The analysis aimed to investigate the relationship between concentrations of myokines and adipokines and the severity of COVID-19. Several parameters were taken into consideration, including the initial general condition of patients rated on a 4-point scale, changes observed in chest radiographic imaging assessed using an 8-point RALE scale, as well as arterial blood oxygenation measured by $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ upon admission and $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$ during hospitalization.

To assess the severity of inflammation in COVID-19 patients, several biochemical markers were utilized, such as MMP-9, ferritin, S100B protein, CRP, and D-dimers. Additionally, indicators derived from blood morphology, including neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and systemic inflammation index (SII), were taken into consideration. Concentrations of myokines, adipokines, and inflammatory markers (MMP-9, ferritin, S100B protein, NLR, PLR, and SII) were measured upon admission and prior to discharge or death. Inflammatory markers like CRP and D-dimers were also measured during hospitalization, with the highest value selected for analysis.

The distribution of quantitative features was examined using the Kolmogorov-Smirnov test, while the differences in the distribution of qualitative features were assessed using the Fisher's exact test and the Chi-square test. The differences between two features

were compared using the Student's t-test or the Mann-Whitney U test. For comparing more than two features, the analysis employed the ANOVA test or the Kruskal-Wallis test with Dunn's multiple comparisons test. Correlations were evaluated using Pearson's or Spearman's correlation test. The probability of disease progression and mortality was assessed through univariate and multivariate Cox regression analysis.

Based on indications for oxygen therapy of different levels of intensity or concentration, and/or the need of mechanical ventilation, the study results were analyzed in three distinct groups: patients not requiring oxygen therapy (mild course), patients requiring low-dose oxygen via nasal cannula or simple oxygen mask (severe course), and patients requiring high-dose oxygen via oxygen mask with reservoir or high-flow oxygen therapy, or necessitating non-invasive mechanical ventilation (critical course).

Results:

The mean concentration of irisin was 2.98 ± 2.23 $\mu\text{g/ml}$. Irisin exhibited positive correlations with inflammatory markers such as MMP-9, ferritin, NLR, PLR, SII, CRP, and the highest concentration of D-dimers. Higher irisin concentrations were found in patients with a more severe general condition upon hospital admission and more extensive changes in chest radiographic images. Furthermore, elevated initial irisin concentrations were negatively correlated with the lowest and final arterial blood oxidation. In the group of patients with a critical course of the disease, irisin concentration was significantly higher compared to those with a severe ($p < 0.0001$) or mild ($p < 0.0001$) course. Irisin concentration above the median was identified as an independent risk factor for progression to a critical course of COVID-19 ($p < 0.05$). It was further correlated with an elevated risk of mortality ($p < 0.05$); however, the factor demonstrated a dependency on other variables as well. Among 92% of patients whose irisin concentration was measured at the end of hospitalization, a decrease in its concentration was observed, while the remaining 8% showed an increase. There were no significant differences between these groups in the extent of inflammatory changes observed in radiographic images, arterial blood oxidation, clinical severity, or severity of inflammation.

The mean concentration of myostatin was 10.2 ± 9.35 ng/ml . It showed a positive correlation with ferritin concentrations and the maximum concentration of D-dimers. Patients with a critical course of the disease had higher myostatin levels compared to those with a severe course ($p < 0.01$). Myostatin concentration was negatively correlated with arterial blood oxidation at the end of a treatment. An above-median myostatin concentration was identified as a risk factor for a critical course ($p < 0.05$), but the factor demonstrated a dependency on other variables too. Among 49% of patients, an increase in myostatin concentration was observed, while in 51%, it decreased. Patients with a decrease in myostatin concentration during hospitalization had higher NLR, PLR, and SII values at admission.

The mean concentration of adiponectin was 27915 ± 10783 ng/ml . The initial concentration of adiponectin negatively correlated with ferritin concentration. Adiponectin concentration above the third quartile was an independent factor that reduced the risk of progression to a critical course in COVID-19 ($p < 0.05$). In 56% of patients, an increase in adiponectin concentration was observed, while in 44%, it decreased. Patients with a decrease in adiponectin concentration during hospitalization had higher inflammatory markers such as NLR, PLR, and SII compared to patients with an increase in its concentration. The final concentration of adiponectin was higher in patients with cardiovascular diseases than in those without such conditions.

The mean concentration of resistin was 808.04 ± 706 pg/ml and exhibited a positive correlation with MMP-9, ferritin, CRP, NLR, SII and the highest concentration of D-dimers. Resistin concentration was significantly higher in patients with a critical course of the disease compared to patients with a severe course ($p < 0.05$) or mild course ($p < 0.0001$). Moreover, it was also higher in patients with a severe course compared to those with a mild course ($p < 0.05$). A resistin concentration above the median was identified as a risk factor for progression to a critical course of the disease ($p < 0.05$), although the factor demonstrated a dependency on other variables. Among 69% of the patients, a decrease in resistin concentration was observed, while in 31% of the patients, it increased. However, no significant differences were found between these two groups in terms of the extent of radiographic changes, arterial blood oxidation, clinical severity, or severity of inflammation.

Conclusions:

1. Skeletal muscles and adipose tissue play a role in body's response to SARS-CoV-2 infection.
2. In patients with COVID-19 increased irisin concentration reflects greater intensity of inflammatory state, more extensive radiological manifestations of inflammation, and more severe hypoxemia. Increased irisin concentration allows to predict a critical course of the disease and indicates increased risk of death. In the majority of patients, irisin concentration decreases during treatment.
3. In patients with COVID-19 increased myostatin concentration reflects greater intensity of inflammatory state and predicts a critical course of the disease. Myostatin concentration decreases or increases during treatment.
4. In patients with COVID-19 increased adiponectin concentration reflects greater intensity of inflammatory state and protects against disease progression to a critical state. Adiponectin concentration decreases or increases during treatment.
5. In patients with COVID-19 increased resistin concentration reflects greater inflammatory state and promotes disease progression to a critical state. In the majority of patients, resistin concentration decreases during treatment.

8 Podziękowania

Serdeczne podziękowania składam dr n. med. Jędrzejowi Grzegorzóce za pomoc w opracowaniu statystycznym, oraz wielokrotne okazanie przyjacielskiego wsparcia w trakcie powstawania tej pracy.

Dziękuję Panu mgr Dawidowi Radziszewskiemu, Kierownikowi laboratorium, za nieocenioną pomoc w opracowaniu próbek krwi pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2. Bez jego bezinteresowności stworzenie niniejszej pracy byłoby niemożliwe.

Dziękuję kierownikowi oddziału dr Tomaszowi Dyle oraz wszystkim koleżankom i kolegom ze szpitala za niezliczone przejawy życzliwości okazane przez ostatnie lata.

Osobne podziękowania składam mojej Żonie, za ogrom wsparcia jaki od niej otrzymałem oraz za zastępowanie mnie w obowiązkach domowych i rodzicielskich.

Dziękuję także moim Rodzicom, na których pomoc od zawsze mogę liczyć.

9 Piśmiennictwo

- (1) Wu, Z.; Harrich, D.; Li, Z.; Hu, D.; Li, D. The Unique Features of SARS-CoV-2 Transmission: Comparison with SARS-CoV, MERS-CoV and 2009 H1N1 Pandemic Influenza Virus. *Rev. Med. Virol.* **2021**, *31* (2), e2171. <https://doi.org/10.1002/rmv.2171>.
- (2) Song, C.; Li, Z.; Li, C.; Huang, M.; Liu, J.; Fang, Q.; Cao, Z.; Zhang, L.; Gao, P.; Nie, W.; Luo, X.; Kang, J.; Xie, S.; Lyu, J.; Zhu, X. SARS-CoV-2: The Monster Causes COVID-19. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2022**, *12*, 835750. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.835750>.
- (3) Joung SY, Ebinger JE, Sun N, Liu Y, Wu M, Tang AB, Prostko JC, Frias EC, Stewart JL, Sobhani K, Cheng S. Awareness of SARS-CoV-2 Omicron Variant Infection Among Adults With Recent COVID-19 Seropositivity. *JAMA Netw Open.* 2022 Aug 1;5(8):e2227241. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.27241.
- (4) Mason, R. J. Pathogenesis of COVID-19 from a Cell Biologic Perspective. *Eur. Respir. J.* **2020**, 2000607. <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>.
- (5) Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- (6) Huang, Y.; Yang, C.; Xu, X.-F.; Xu, W.; Liu, S.-W. Structural and Functional Properties of SARS-CoV-2 Spike Protein: Potential Antivirus Drug Development for COVID-19. *Acta Pharmacol. Sin.* **2020**, *41* (9), 1141–1149. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>.
- (7) Magazine, N.; Zhang, T.; Wu, Y.; McGee, M. C.; Veggiani, G.; Huang, W. Mutations and Evolution of the SARS-CoV-2 Spike Protein. *Viruses* **2022**, *14* (3), 640. <https://doi.org/10.3390/v14030640>.
- (8) Korber, B.; Fischer, W. M.; Gnanakaran, S.; Yoon, H.; Theiler, J.; Abfalterer, W.; Hengartner, N.; Giorgi, E. E.; Bhattacharya, T.; Foley, B.; Hastie, K. M.; Parker, M. D.; Partridge, D. G.; Evans, C. M.; Freeman, T. M.; de Silva, T. I.; Sheffield COVID-19 Genomics Group; McDanal, C.; Perez, L. G.; Tang, H.; Moon-Walker, A.; Whelan, S. P.; LaBranche, C. C.; Saphire, E. O.; Montefiori, D. C. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence That D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell* **2020**, *182* (4), 812-827.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>.
- (9) Ji, J.; G, H.; Jw, M. COVID-19: Challenges of Viral Variants. *Annu. Rev. Med.* **2023**, *74*. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-020956>.
- (10) *Statement on the update of WHO's working definitions and tracking system for SARS-CoV-2 variants of concern and variants of interest.* <https://www.who.int/news/item/16-03-2023-statement-on-the-update-of-who-s-working-definitions-and-tracking-system-for-sars-cov-2-variants-of-concern-and-variants-of-interest> (accessed 2023-05-16).

- (11) Xu, X.; Chen, P.; Wang, J.; Feng, J.; Zhou, H.; Li, X.; Zhong, W.; Hao, P. Evolution of the Novel Coronavirus from the Ongoing Wuhan Outbreak and Modeling of Its Spike Protein for Risk of Human Transmission. *Sci. China Life Sci.* **2020**, *63* (3), 457–460. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>.
- (12) Zhang, H.; Penninger, J. M.; Li, Y.; Zhong, N.; Slutsky, A. S. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 Receptor: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Target. *Intensive Care Med.* **2020**, *46* (4), 586–590. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.
- (13) Ferrandi, P. J.; Alway, S. E.; Mohamed, J. S. The Interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 May Have Consequences for Skeletal Muscle Viral Susceptibility and Myopathies. *J. Appl. Physiol.* **2020**, *129* (4), 864–867. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00321.2020>.
- (14) Wu, X.; Chen, Q.; Li, J.; Liu, Z. Diagnostic Techniques for COVID-19: A Mini-Review. *J. Virol. Methods* **2022**, *301*, 114437. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114437>.
- (15) Ravindra, K.; Malik, V. S.; Padhi, B. K.; Goel, S.; Gupta, M. Asymptomatic Infection and Transmission of COVID-19 among Clusters: Systematic Review and Meta-Analysis. *Public Health* **2022**, *203*, 100–109. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2021.12.003>.
- (16) Sah, P.; Fitzpatrick, M. C.; Zimmer, C. F.; Abdollahi, E.; Juden-Kelly, L.; Moghadas, S. M.; Singer, B. H.; Galvani, A. P. Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2021**, *118* (34), e2109229118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2109229118>.
- (17) Zawilska, J. B.; Łagodzinski, A.; Berezińska, M. COVID-19: From the Structure and Replication Cycle of SARS-CoV-2 to Its Disease Symptoms and Treatment. *J. Physiol. Pharmacol. Off. J. Pol. Physiol. Soc.* **2021**, *72* (4). <https://doi.org/10.26402/jpp.2021.4.01>.
- (18) Ng, J. W.; Chong, E. T. J.; Tan, Y. A.; Lee, H. G.; Chan, L. L.; Lee, Q. Z.; Saw, Y. T.; Wong, Y.; Zakaria, A. A. B.; Amin, Z. B.; Lee, P.-C. Prevalence of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Different Clinical Stages before the National COVID-19 Vaccination Programme in Malaysia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19* (4), 2216. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042216>.
- (19) da Rosa Mesquita, R.; Francelino Silva Junior, L. C.; Santos Santana, F. M.; Farias de Oliveira, T.; Campos Alcântara, R.; Monteiro Arnozo, G.; Rodrigues da Silva Filho, E.; Galdino Dos Santos, A. G.; Oliveira da Cunha, E. J.; Salgueiro de Aquino, S. H.; Freire de Souza, C. D. Clinical Manifestations of COVID-19 in the General Population: Systematic Review. *Wien. Klin. Wochenschr.* **2021**, *133* (7–8), 377–382. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01760-4>.
- (20) Zhong, Z.; Li, H.; Zhu, J.; Ji, P.; Li, B.; Pang, J.; Zhang, J.; Liang, X. Clinical Characteristics of 2,459 Severe or Critically Ill COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* **2021**, *100* (5), e23781. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023781>.
- (21) Kazakou, P.; Lambadiari, V.; Ikonomidis, I.; Kountouri, A.; Panagopoulos, G.; Athanasopoulos, S.; Korompoki, E.; Kalomenidis, I.; Dimopoulos, M. A.; Mitrakou,

- A. Diabetes and COVID-19; A Bidirectional Interplay. *Front. Endocrinol.* **2022**, *13*, 780663. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.780663>.
- (22) Lommatzsch, M.; Rabe, K. F.; Taube, C.; Joest, M.; Kreuter, M.; Wirtz, H.; Blum, T. G.; Kolditz, M.; Geerdes-Fenge, H.; Otto-Knapp, R.; Häcker, B.; Schaberg, T.; Ringshausen, F. C.; Vogelmeier, C. F.; Reinmuth, N.; Reck, M.; Gottlieb, J.; Konstantinides, S.; Meyer, J.; Worth, H.; Windisch, W.; Welte, T.; Bauer, T. Risk Assessment for Patients with Chronic Respiratory Conditions in the Context of the SARS-CoV-2 Pandemic Statement of the German Respiratory Society with the Support of the German Association of Chest Physicians. *Respir. Int. Rev. Thorac. Dis.* **2022**, *101* (3), 307–320. <https://doi.org/10.1159/000518896>.
- (23) Williamson, E. J.; Walker, A. J.; Bhaskaran, K.; Bacon, S.; Bates, C.; Morton, C. E.; Curtis, H. J.; Mehrkar, A.; Evans, D.; Inglesby, P.; Cockburn, J.; McDonald, H. I.; MacKenna, B.; Tomlinson, L.; Douglas, I. J.; Rentsch, C. T.; Mathur, R.; Wong, A. Y. S.; Grieve, R.; Harrison, D.; Forbes, H.; Schultze, A.; Croker, R.; Parry, J.; Hester, F.; Harper, S.; Perera, R.; Evans, S. J. W.; Smeeth, L.; Goldacre, B. Factors Associated with COVID-19-Related Death Using OpenSAFELY. *Nature* **2020**, *584* (7821), 430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.
- (24) Zanza, C.; Romenskaya, T.; Manetti, A. C.; Franceschi, F.; La Russa, R.; Bertozzi, G.; Maiese, A.; Savioli, G.; Volonnino, G.; Longhitano, Y. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Med. Kaunas Lith.* **2022**, *58* (2), 144. <https://doi.org/10.3390/medicina58020144>.
- (25) Kgatle, M. M.; Lawal, I. O.; Mashabela, G.; Boshomane, T. M. G.; Koatale, P. C.; Mahasha, P. W.; Ndlovu, H.; Vorster, M.; Rodrigues, H. G.; Zeevaart, J. R.; Gordon, S.; Moura-Alves, P.; Sathekge, M. M. COVID-19 Is a Multi-Organ Aggressor: Epigenetic and Clinical Marks. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 752380. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.752380>.
- (26) *Therapeutics and COVID-19: Living guideline, 13 January 2023*. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/2019-nCoV/therapeutics/2023.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- (27) *Clinical management of COVID-19: Living guideline, 13 January 2023*. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/2019-nCoV/clinical/2023.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- (28) *Komunikat nr 31 Ministra Zdrowia w sprawie szczepień przeciw COVID-19 i dopuszczenia stosowania szczepionek wariantowych w schemacie podstawowym - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl*. Ministerstwo Zdrowia. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-nr-31-ministra-zdrowia-w-sprawie-szczepien-przeciw-covid-19-i-dopuszczenia-stosowania-szczepionek-wariantowych-w-schemacie-podstawowym> (accessed 2023-05-23).
- (29) *Zasady realizacji szczepień przeciwko COVID-19 w Polsce (stan na 19.04.2023 r.)*. <http://www.mp.pl/social/article/315859> (accessed 2023-05-23).
- (30) Watson, O. J.; Barnsley, G.; Toor, J.; Hogan, A. B.; Winskill, P.; Ghani, A. C. Global Impact of the First Year of COVID-19 Vaccination: A Mathematical Modelling Study. *Lancet Infect. Dis.* **2022**, *22* (9), 1293–1302. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00320-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6).

- (31) Supriya, R.; Singh, K. P.; Gao, Y.; Li, F.; Dutheil, F.; Baker, J. S. A Multifactorial Approach for Sarcopenia Assessment: A Literature Review. *Biology* **2021**, *10* (12), 1354. <https://doi.org/10.3390/biology10121354>.
- (32) Cruz-Jentoft, A. J.; Sayer, A. A. Sarcopenia. *Lancet Lond. Engl.* **2019**, *393* (10191), 2636–2646. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31138-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31138-9).
- (33) Petermann-Rocha, F.; Balntzi, V.; Gray, S. R.; Lara, J.; Ho, F. K.; Pell, J. P.; Celis-Morales, C. Global Prevalence of Sarcopenia and Severe Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2022**, *13* (1), 86–99. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12783>.
- (34) Tuttle, C. S. L.; Thang, L. A. N.; Maier, A. B. Markers of Inflammation and Their Association with Muscle Strength and Mass: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ageing Res. Rev.* **2020**, *64*, 101185. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101185>.
- (35) Gao, Q.; Hu, K.; Yan, C.; Zhao, B.; Mei, F.; Chen, F.; Zhao, L.; Shang, Y.; Ma, Y.; Ma, B. Associated Factors of Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* **2021**, *13* (12), 4291. <https://doi.org/10.3390/nu13124291>.
- (36) Williams, G. R.; Dunne, R. F.; Giri, S.; Shachar, S. S.; Caan, B. J. Sarcopenia in the Older Adult With Cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2021**, *39* (19), 2068–2078. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00102>.
- (37) Chen, Y.-T.; Yu, C.-C.; Lin, Y.-C.; Chan, S.-H.; Lin, Y.-Y.; Chen, N.-C.; Lin, W.-C. Brain CT Can Predict Low Lean Mass in the Elderly with Cognitive Impairment: A Community-Dwelling Study. *BMC Geriatr.* **2022**, *22* (1), 3. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02626-8>.
- (38) Jo, D.; Yoon, G.; Kim, O. Y.; Song, J. A New Paradigm in Sarcopenia: Cognitive Impairment Caused by Imbalanced Myokine Secretion and Vascular Dysfunction. *Biomed. Pharmacother. Biomedecine Pharmacother.* **2022**, *147*, 112636. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112636>.
- (39) Schiaffino, S.; Albano, D.; Cozzi, A.; Messina, C.; Arioli, R.; Bnà, C.; Bruno, A.; Carbonaro, L. A.; Carriero, A.; Carriero, S.; Danna, P. S. C.; D'Ascoli, E.; De Berardinis, C.; Della Pepa, G.; Falaschi, Z.; Gitto, S.; Malavazos, A. E.; Mauri, G.; Monfardini, L.; Paschè, A.; Rizzati, R.; Secchi, F.; Vanzulli, A.; Tombini, V.; Vicentin, I.; Zagaria, D.; Sardanelli, F.; Sconfienza, L. M. CT-Derived Chest Muscle Metrics for Outcome Prediction in Patients with COVID-19. *Radiology* **2021**, *300* (2), E328–E336. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021204141>.
- (40) Ufuk, F.; Demirci, M.; Sagtas, E.; Akbudak, I. H.; Ugurlu, E.; Sari, T. The Prognostic Value of Pneumonia Severity Score and Pectoralis Muscle Area on Chest CT in Adult COVID-19 Patients. *Eur. J. Radiol.* **2020**, *131*, 109271. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109271>.
- (41) Kim, J.-W.; Yoon, J. S.; Kim, E. J.; Hong, H.-L.; Kwon, H. H.; Jung, C. Y.; Kim, K. C.; Sung, Y. S.; Park, S.-H.; Kim, S.-K.; Choe, J.-Y. Prognostic Implication of Baseline Sarcopenia for Length of Hospital Stay and Survival in Patients With Coronavirus Disease 2019. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **2021**, *76* (8), e110–e116. <https://doi.org/10.1093/gerona/glab085>.

- (42) Kremer, W. M.; Labenz, C.; Kuchen, R.; Sagoschen, I.; Bodenstern, M.; Schreiner, O.; Wörns, M. A.; Sivanathan, V.; Weinmann, A.; Galle, P. R.; Sprinzl, M. F. Sonographic Assessment of Low Muscle Quantity Identifies Mortality Risk during COVID-19: A Prospective Single-Centre Study. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2022**, *13* (1), 169–179. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12862>.
- (43) Meyer, H.-J.; Wienke, A.; Surov, A. Computed Tomography-Defined Body Composition as Prognostic Markers for Unfavourable Outcomes and in-Hospital Mortality in Coronavirus Disease 2019. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2022**, *13* (1), 159–168. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12868>.
- (44) Piotrowicz, K.; Gašowski, J.; Michel, J.-P.; Veronese, N. Post-COVID-19 Acute Sarcopenia: Physiopathology and Management. *Aging Clin. Exp. Res.* **2021**, *33* (10), 2887–2898. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01942-8>.
- (45) Pedersen, B. K.; Febbraio, M. A. Muscles, Exercise and Obesity: Skeletal Muscle as a Secretory Organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2012**, *8* (8), 457–465. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49>.
- (46) Laurens, C.; Bergouignan, A.; Moro, C. Exercise-Released Myokines in the Control of Energy Metabolism. *Front. Physiol.* **2020**, *11*, 91. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00091>.
- (47) Giudice, J.; Taylor, J. M. Muscle as a Paracrine and Endocrine Organ. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2017**, *34*, 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.05.005>.
- (48) de Oliveira Dos Santos, A. R.; de Oliveira Zanuso, B.; Miola, V. F. B.; Barbalho, S. M.; Santos Bueno, P. C.; Flato, U. A. P.; Detregiachi, C. R. P.; Buchaim, D. V.; Buchaim, R. L.; Tofano, R. J.; Mendes, C. G.; Tofano, V. A. C.; Dos Santos Haber, J. F. Adipokines, Myokines, and Hepatokines: Crosstalk and Metabolic Repercussions. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22* (5), 2639. <https://doi.org/10.3390/ijms22052639>.
- (49) Bilski, J.; Pierzchalski, P.; Szczepanik, M.; Bonior, J.; Zoladz, J. A. Multifactorial Mechanism of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. Role of Physical Exercise, Microbiota and Myokines. *Cells* **2022**, *11* (1), 160. <https://doi.org/10.3390/cells11010160>.
- (50) Szabó, M. R.; Pipicz, M.; Csont, T.; Csonka, C. Modulatory Effect of Myokines on Reactive Oxygen Species in Ischemia/Reperfusion. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21* (24), 9382. <https://doi.org/10.3390/ijms21249382>.
- (51) Whitham, M.; Febbraio, M. A. The Ever-Expanding Myokinome: Discovery Challenges and Therapeutic Implications. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2016**, *15* (10), 719–729. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.153>.
- (52) Mancinelli, R.; Checcaglini, F.; Coscia, F.; Gigliotti, P.; Fulle, S.; Fanò-Illic, G. Biological Aspects of Selected Myokines in Skeletal Muscle: Focus on Aging. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22* (16), 8520. <https://doi.org/10.3390/ijms22168520>.
- (53) Bičíková, M.; Máčová, L.; Jandová, D.; Trískala, Z.; Hill, M. Movement as a Positive Modulator of Aging. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22* (12), 6278. <https://doi.org/10.3390/ijms22126278>.
- (54) Chang, J. S.; Kim, T. H.; Nguyen, T. T.; Park, K.-S.; Kim, N.; Kong, I. D. Circulating Irisin Levels as a Predictive Biomarker for Sarcopenia: A Cross-Sectional

- Community-Based Study. *Geriatr. Gerontol. Int.* **2017**, *17* (11), 2266–2273. <https://doi.org/10.1111/ggi.13030>.
- (55) Oflazoglu, U.; Caglar, S.; Yılmaz, H. E.; Önal, H. T.; Varol, U.; Salman, T.; Yildiz, Y.; Unal, S.; Guc, Z. G.; Kucukzeybek, Y.; Alacacioglu, A.; Tarhan, M. O. The Relationship between Sarcopenia Detected in Newly Diagnosed Colorectal Cancer Patients and FGF21, Irisin and CRP Levels. *Eur. Geriatr. Med.* **2022**, *13* (4), 795–803. <https://doi.org/10.1007/s41999-022-00635-3>.
- (56) Oguz, A.; Sahin, M.; Tuzun, D.; Kurutas, E. B.; Ulgen, C.; Bozkus, O.; Gul, K. Irisin Is a Predictor of Sarcopenic Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)* **2021**, *100* (26), e26529. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026529>.
- (57) Kukła, M.; Menzyk, T.; Dembiński, M.; Winiarski, M.; Garlicki, A.; Bociąga-Jasik, M.; Skonieczna, M.; Hudy, D.; Maziarz, B.; Kuśnierz-Cabala, B.; Kapusta, M.; Składany, L.; Grgurevic, I.; Mikolasevic, I.; Filipiec-Kanizaj, T.; Wójcik-Bugajska, M.; Grodzicki, T.; Rogula, T.; Stygar, D. Fetuin-A Deficiency but Not Pentraxin 3, FGF-21, or Irisin, Predisposes to More Serious COVID-19 Course. *Biomolecules* **2021**, *11* (10), 1422. <https://doi.org/10.3390/biom11101422>.
- (58) Mazur-Biały, A. I. Irisin Acts as a Regulator of Macrophages Host Defense. *Life Sci.* **2017**, *176*, 21–25. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.03.011>.
- (59) Shao, L.; Li, H.; Chen, J.; Song, H.; Zhang, Y.; Wu, F.; Wang, W.; Zhang, W.; Wang, F.; Li, H.; Tang, D. Irisin Suppresses the Migration, Proliferation, and Invasion of Lung Cancer Cells via Inhibition of Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2017**, *485* (3), 598–605. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.12.084>.
- (60) Mazur-Biały, A. I.; Kozłowska, K.; Pochec, E.; Bilski, J.; Brzozowski, T. Myokine Irisin-Induced Protection against Oxidative Stress in Vitro. Involvement of Heme Oxygenase-1 and Antioxidizing Enzymes Superoxide Dismutase-2 and Glutathione Peroxidase. *J. Physiol. Pharmacol. Off. J. Pol. Physiol. Soc.* **2018**, *69* (1), 117–125. <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.1.13>.
- (61) Arcidiacono, T.; Magni, G.; Macrina, L.; Sirtori, M.; Belloni, C.; Premaschi, S.; Lanzani, C.; Simonini, M.; Citterio, L.; Locatelli, M.; Rubinacci, A.; Vezzoli, G. Serum Irisin May Predict Cardiovascular Events in Elderly Patients With Chronic Kidney Disease Stage 3-5. *J. Ren. Nutr. Off. J. Counc. Ren. Nutr. Natl. Kidney Found.* **2022**, *32* (3), 282–291. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2021.05.007>.
- (62) Hjorth, M.; Pourteymour, S.; Görgens, S. W.; Langleite, T. M.; Lee, S.; Holen, T.; Gulseth, H. L.; Birkeland, K. I.; Jensen, J.; Drevon, C. A.; Norheim, F. Myostatin in Relation to Physical Activity and Dysglycaemia and Its Effect on Energy Metabolism in Human Skeletal Muscle Cells. *Acta Physiol. Oxf. Engl.* **2016**, *217* (1), 45–60. <https://doi.org/10.1111/apha.12631>.
- (63) Widajanti, N.; Soelistijo, S.; Hadi, U.; Thaha, M.; Aditiawardana, null; Widodo, null; Firdausi, H.; Nurina, Y.; Asikin, M.; Srinowati, H.; Syakdiyah, N. Association between Sarcopenia and Insulin-Like Growth Factor-1, Myostatin, and Insulin Resistance in Elderly Patients Undergoing Hemodialysis. *J. Aging Res.* **2022**, *2022*, 1327332. <https://doi.org/10.1155/2022/1327332>.

- (64) Kern-Matschilles S, Gar C, Wanger L, Haschka SJ, Potzel AL, Hesse N, Then C, Seissler J, Lechner A. Association of Serum Myostatin with Body Weight, Visceral Fat Volume, and High Sensitivity C-Reactive Protein But Not With Muscle Mass and Physical Fitness in Premenopausal Women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2022 Jun;130(6):393-399. doi: 10.1055/a-1500-4605.
- (65) Walker, R. G.; Poggioli, T.; Katsimpardi, L.; Buchanan, S. M.; Oh, J.; Wattrus, S.; Heidecker, B.; Fong, Y. W.; Rubin, L. L.; Ganz, P.; Thompson, T. B.; Wagers, A. J.; Lee, R. T. Biochemistry and Biology of GDF11 and Myostatin: Similarities, Differences, and Questions for Future Investigation. *Circ. Res.* **2016**, *118* (7), 1125–1141; discussion 1142. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308391>.
- (66) Sriram, S.; Subramanian, S.; Sathiakumar, D.; Venkatesh, R.; Salerno, M. S.; McFarlane, C. D.; Kambadur, R.; Sharma, M. Modulation of Reactive Oxygen Species in Skeletal Muscle by Myostatin Is Mediated through NF-KB. *Aging Cell* **2011**, *10* (6), 931–948. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00734.x>.
- (67) Gazdanova, A. A.; Kukes, V. G.; Parfenova, O. K.; Sidorov, N. G.; Perkov, A. V.; Solovieva, S. A.; Ryazantceva, O. V.; Lenkova, N. I. [Myostatin - a modern understanding of the physiological role and significance in the development of age-associated diseases.]. *Adv. Gerontol. Uspekhi Gerontol.* **2021**, *34* (5), 701–706.
- (68) Wirtz, T. H.; Loosen, S. H.; Buendgens, L.; Kurt, B.; Abu Jhaisha, S.; Hohlstein, P.; Brozat, J. F.; Weiskirchen, R.; Luedde, T.; Tacke, F.; Trautwein, C.; Roderburg, C.; Koch, A. Low Myostatin Serum Levels Are Associated with Poor Outcome in Critically Ill Patients. *Diagnostics* **2020**, *10* (8), 574. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080574>.
- (69) Wen, X.; Liu, P.; Wu, H.; Zhou, X. Relation between serum myostatin with BMI and PaO₂/PaCO₂ in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* **2014**, *39* (8), 807–810. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-7347.2014.08.009>.
- (70) Kim, S. H.; Kim, J. W.; Hwang, I. G.; Jang, J. S.; Hong, S.; Kim, T.-Y.; Baek, J. Y.; Shin, S. H.; Sun, D. S.; Hong, D.-S.; Kim, H. J.; Hong, Y. S.; Woo, I. S.; Lee, J.-H.; Kim, J. H. Serum Biomarkers for Predicting Overall Survival and Early Mortality in Older Patients with Metastatic Solid Tumors. *J. Geriatr. Oncol.* **2019**, *10* (5), 749–756. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.03.015>.
- (71) Hittel, D. S.; Berggren, J. R.; Shearer, J.; Boyle, K.; Houmard, J. A. Increased Secretion and Expression of Myostatin in Skeletal Muscle from Extremely Obese Women. *Diabetes* **2009**, *58* (1), 30–38. <https://doi.org/10.2337/db08-0943>.
- (72) Chen, K.; Xu, Z.; Liu, Y.; Wang, Z.; Li, Y.; Xu, X.; Chen, C.; Xia, T.; Liao, Q.; Yao, Y.; Zeng, C.; He, D.; Yang, Y.; Tan, T.; Yi, J.; Zhou, J.; Zhu, H.; Ma, J.; Zeng, C. Irisin Protects Mitochondria Function during Pulmonary Ischemia/Reperfusion Injury. *Sci. Transl. Med.* **2017**, *9* (418), eaa06298. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aa06298>.
- (73) Trombeta, J. C. D. S.; Prestes, J.; Nascimento, D. da C.; Tibana, R. A.; Pereira, G. B.; Lima, T. da R.; Fraga, G. A.; Vieira-Junior, R. C.; Voltarelli, F. A. New Insights into the Effects of Irisin Levels in HIV-Infected Subjects: Correlation with Adiposity, Fat-Free Mass, and Strength Parameters. *Arch. Endocrinol. Metab.* **2017**, *61* (4), 382–390. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000270>.

- (74) de Oliveira, M.; De Sibio, M. T.; Mathias, L. S.; Rodrigues, B. M.; Sakalem, M. E.; Nogueira, C. R. Irisin Modulates Genes Associated with Severe Coronavirus Disease (COVID-19) Outcome in Human Subcutaneous Adipocytes Cell Culture. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2020**, *515*, 110917. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110917>.
- (75) Moreno-Navarrete, J. M.; Ortega, F.; Serrano, M.; Guerra, E.; Pardo, G.; Tinahones, F.; Ricart, W.; Fernández-Real, J. M. Irisin Is Expressed and Produced by Human Muscle and Adipose Tissue in Association with Obesity and Insulin Resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2013**, *98* (4), E769-778. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2749>.
- (76) Frühbeck, G.; Fernández-Quintana, B.; Paniagua, M.; Hernández-Pardos, A. W.; Valentí, V.; Moncada, R.; Catalán, V.; Becerril, S.; Gómez-Ambrosi, J.; Portincasa, P.; Silva, C.; Salvador, J.; Rodríguez, A. FNDC4, a Novel Adipokine That Reduces Lipogenesis and Promotes Fat Browning in Human Visceral Adipocytes. *Metabolism.* **2020**, *108*, 154261. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154261>.
- (77) He, X.; Liu, C.; Peng, J.; Li, Z.; Li, F.; Wang, J.; Hu, A.; Peng, M.; Huang, K.; Fan, D.; Li, N.; Zhang, F.; Cai, W.; Tan, X.; Hu, Z.; Deng, X.; Li, Y.; Mo, X.; Li, L.; Shi, Y.; Yang, L.; Zhu, Y.; Wu, Y.; Liang, H.; Liao, B.; Hong, W.; He, R.; Li, J.; Guo, P.; Zhuo, Y.; Zhao, L.; Hu, F.; Li, W.; Zhu, W.; Zhang, Z.; Guo, Z.; Zhang, W.; Hong, X.; Cai, W.; Gu, L.; Du, Z.; Zhang, Y.; Xu, J.; Zuo, T.; Deng, K.; Yan, L.; Chen, X.; Chen, S.; Lei, C. COVID-19 Induces New-Onset Insulin Resistance and Lipid Metabolic Dysregulation via Regulation of Secreted Metabolic Factors. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2021**, *6* (1), 427. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00822-x>.
- (78) Dhindsa, S.; Zhang, N.; McPhaul, M. J.; Wu, Z.; Ghoshal, A. K.; Erlich, E. C.; Mani, K.; Randolph, G. J.; Edwards, J. R.; Mudd, P. A.; Diwan, A. Association of Circulating Sex Hormones With Inflammation and Disease Severity in Patients With COVID-19. *JAMA Netw. Open* **2021**, *4* (5), e2111398. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11398>.
- (79) Fan, X.; Yin, C.; Wang, J.; Yang, M.; Ma, H.; Jin, G.; Song, M.; Hu, Z.; Shen, H.; Hang, D. Pre-Diagnostic Circulating Concentrations of Insulin-like Growth Factor-1 and Risk of COVID-19 Mortality: Results from UK Biobank. *Eur. J. Epidemiol.* **2021**, *36* (3), 311–318. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00709-1>.
- (80) Ilias, I.; Diamantopoulos, A.; Botoula, E.; Athanasiou, N.; Zacharis, A.; Tsipilis, S.; Jahaj, E.; Vassiliou, A. G.; Vassiliadi, D. A.; Kotanidou, A.; Tsagarakis, S.; Dimopoulou, I. Covid-19 and Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor 1: Study in Critically and Non-Critically Ill Patients. *Front. Endocrinol.* **2021**, *12*, 644055. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.644055>.
- (81) Hazrati, E.; Gholami, M.; Farahani, R. H.; Ghorban, K.; Ghayomzadeh, M.; Rouzbahani, N. H. The Effect of IGF-1 Plasma Concentration on COVID-19 Severity. *Microb. Pathog.* **2022**, *164*, 105416. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105416>.
- (82) Ajaz, S.; McPhail, M. J.; Singh, K. K.; Mujib, S.; Trovato, F. M.; Napoli, S.; Agarwal, K. Mitochondrial Metabolic Manipulation by SARS-CoV-2 in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with COVID-19. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **2021**, *320* (1), C57–C65. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00426.2020>.

- (83) Azoulay, D.; Shehadeh, M.; Chepa, S.; Shaoul, E.; Baroum, M.; Horowitz, N. A.; Kaykov, E. Recovery from SARS-CoV-2 Infection Is Associated with Serum BDNF Restoration. *J. Infect.* **2020**, *81* (3), e79–e81. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.038>.
- (84) Minuzzi, L. G.; Seelaender, M.; Silva, B. S. D. A.; Cunha, E. D. B. B.; Deus, M. D. C.; Vasconcellos, F. T. F.; Marqueze, L. F. B.; Gadotti, A. C.; Baena, C. P.; Pereira, T.; Krüger, K.; Amaral, A. N. M.; Pinho, R. A.; Lira, F. S. COVID-19 Outcome Relates With Circulating BDNF, According to Patient Adiposity and Age. *Front. Nutr.* **2021**, *8*, 784429. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.784429>.
- (85) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in Adult Body-Mass Index in 200 Countries from 1975 to 2014: A Pooled Analysis of 1698 Population-Based Measurement Studies with 19·2 Million Participants. *Lancet Lond. Engl.* **2016**, *387* (10026), 1377–1396. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X).
- (86) Ghilotti, F.; Bellocco, R.; Ye, W.; Adami, H.-O.; Trolle Lagerros, Y. Obesity and Risk of Infections: Results from Men and Women in the Swedish National March Cohort. *Int. J. Epidemiol.* **2019**, *48* (6), 1783–1794. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz129>.
- (87) Chen, N.; Zhou, M.; Dong, X.; Qu, J.; Gong, F.; Han, Y.; Qiu, Y.; Wang, J.; Liu, Y.; Wei, Y.; Xia, J.; Yu, T.; Zhang, X.; Zhang, L. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *Lancet Lond. Engl.* **2020**, *395* (10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- (88) Petrilli, C. M.; Jones, S. A.; Yang, J.; Rajagopalan, H.; O'Donnell, L.; Chernyak, Y.; Tobin, K. A.; Cerfolio, R. J.; Francois, F.; Horwitz, L. I. Factors Associated with Hospital Admission and Critical Illness among 5279 People with Coronavirus Disease 2019 in New York City: Prospective Cohort Study. *BMJ* **2020**, *369*, m1966. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>.
- (89) Kim, J.; Nam, J.-H. Insight into the Relationship between Obesity-Induced Low-Level Chronic Inflammation and COVID-19 Infection. *Int. J. Obes. 2005* **2020**, *44* (7), 1541–1542. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0602-y>.
- (90) Gheblawi, M.; Wang, K.; Viveiros, A.; Nguyen, Q.; Zhong, J.-C.; Turner, A. J.; Raizada, M. K.; Grant, M. B.; Oudit, G. Y. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>.
- (91) Moreno-Fernandez, J.; Ochoa, J.; Ojeda, M. L.; Nogales, F.; Carreras, O.; Díaz-Castro, J. Inflammation and Oxidative Stress, the Links between Obesity and COVID-19: A Narrative Review. *J. Physiol. Biochem.* **2022**, *78* (3), 581–591. <https://doi.org/10.1007/s13105-022-00887-4>.
- (92) Ouchi, N.; Parker, J. L.; Lugus, J. J.; Walsh, K. Adipokines in Inflammation and Metabolic Disease. *Nat. Rev. Immunol.* **2011**, *11* (2), 85–97. <https://doi.org/10.1038/nri2921>.
- (93) Ragino, Y. I.; Stakhneva, E. M.; Polonskaya, Y. V.; Kashtanova, E. V. The Role of Secretory Activity Molecules of Visceral Adipocytes in Abdominal Obesity in the

- Development of Cardiovascular Disease: A Review. *Biomolecules* **2020**, *10* (3), 374. <https://doi.org/10.3390/biom10030374>.
- (94) Hogas, S.; Bilha, S. C.; Branisteanu, D.; Hogas, M.; Gaipov, A.; Kanbay, M.; Covic, A. Potential Novel Biomarkers of Cardiovascular Dysfunction and Disease: Cardiostrophin-1, Adipokines and Galectin-3. *Arch. Med. Sci. AMS* **2017**, *13* (4), 897–913. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58664>.
- (95) Zurita-Cruz, J.; Villasis-Keever, M.; Manuel-Apolinar, L.; Damasio-Santana, L.; Wakida-Kusunoki, G. H.; Padilla-Rojas, M.; Maldonado-Rivera, C. Resistin/Uric Acid Index as a Prognostic Factor in Adolescents with Obesity after Lifestyle Intervention. *J. Pediatr.* **2020**, *219*, 38–42.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.12.006>.
- (96) Berndt, J.; Klötting, N.; Kralisch, S.; Kovacs, P.; Fasshauer, M.; Schön, M. R.; Stumvoll, M.; Blüher, M. Plasma Visfatin Concentrations and Fat Depot-Specific MRNA Expression in Humans. *Diabetes* **2005**, *54* (10), 2911–2916. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.10.2911>.
- (97) Xu, X.; Xu, J. Effects of Different Obesity-Related Adipokines on the Occurrence of Obstructive Sleep Apnea. *Endocr. J.* **2020**, *67* (5), 485–500. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0036>.
- (98) Montecucco, F.; Liberale, L.; Carbone, F. Novel Cardiovascular Risk Biomarkers in Metabolic Syndrome. *Biomark. Med.* **2019**, *13* (16), 1331–1334. <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0366>.
- (99) Ramanjaneya, M.; Chen, J.; Brown, J. E.; Tripathi, G.; Hallschmid, M.; Patel, S.; Kern, W.; Hillhouse, E. W.; Lehnert, H.; Tan, B. K.; Randevara, H. S. Identification of Nesfatin-1 in Human and Murine Adipose Tissue: A Novel Depot-Specific Adipokine with Increased Levels in Obesity. *Endocrinology* **2010**, *151* (7), 3169–3180. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1358>.
- (100) Wysocka, M. B.; Pietraszek-Gremplewicz, K.; Nowak, D. The Role of Apelin in Cardiovascular Diseases, Obesity and Cancer. *Front. Physiol.* **2018**, *9*, 557. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00557>.
- (101) Olsen, T.; Blomhoff, R. Retinol, Retinoic Acid, and Retinol-Binding Protein 4 Are Differentially Associated with Cardiovascular Disease, Type 2 Diabetes, and Obesity: An Overview of Human Studies. *Adv. Nutr. Bethesda Md* **2020**, *11* (3), 644–666. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz131>.
- (102) de Souza Batista, C. M.; Yang, R.-Z.; Lee, M.-J.; Glynn, N. M.; Yu, D.-Z.; Pray, J.; Ndubizu, K.; Patil, S.; Schwartz, A.; Kligman, M.; Fried, S. K.; Gong, D.-W.; Shuldiner, A. R.; Pollin, T. I.; McLenithan, J. C. Omentin Plasma Levels and Gene Expression Are Decreased in Obesity. *Diabetes* **2007**, *56* (6), 1655–1661. <https://doi.org/10.2337/db06-1506>.
- (103) Varda, N. M.; Medved, M.; Ojsteršek, L. The Associations between Some Biological Markers, Obesity, and Cardiovascular Risk in Slovenian Children and Adolescents. *BMC Pediatr.* **2020**, *20* (1), 81. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-1978-5>.
- (104) Escoté, X.; Gómez-Zorita, S.; López-Yoldi, M.; Milton-Laskibar, I.; Fernández-Quintela, A.; Martínez, J. A.; Moreno-Aliaga, M. J.; Portillo, M. P. Role of Omentin,

Vaspin, Cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in Obesity and Diabetes Development. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18* (8), 1770. <https://doi.org/10.3390/ijms18081770>.

- (105) Padilha, H. G.; Crispim, C. A.; Zimberg, I. Z.; De-Souza, D. A.; Waterhouse, J.; Tufik, S.; de-Mello, M. T. A Link between Sleep Loss, Glucose Metabolism and Adipokines. *Braz. J. Med. Biol. Res. Rev. Bras. Pesqui. Medicas E Biol.* **2011**, *44* (10), 992–999. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2011007500113>.
- (106) Zhang, D.-M.; Pang, X.-L.; Huang, R.; Gong, F.-Y.; Zhong, X.; Xiao, Y. Adiponectin, Omentin, Ghrelin, and Visfatin Levels in Obese Patients with Severe Obstructive Sleep Apnea. *BioMed Res. Int.* **2018**, *2018*, 3410135. <https://doi.org/10.1155/2018/3410135>.
- (107) Hayes, A. L.; Xu, F.; Babineau, D.; Patel, S. R. Sleep Duration and Circulating Adipokine Levels. *Sleep* **2011**, *34* (2), 147–152. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.2.147>.
- (108) Blüher, M. Adipokines - Removing Road Blocks to Obesity and Diabetes Therapy. *Mol. Metab.* **2014**, *3* (3), 230–240. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.01.005>.
- (109) Gonzalez-Campoy, J. M.; Hurley, D. L.; Garvey, W. T. *Bariatric Endocrinology: Evaluation and Management of Adiposity, Adiposopathy and Related Diseases*; Springer, 2018.
- (110) Sudhakar, M.; Winfred, S. B.; Meiyazhagan, G.; Venkatachalam, D. P. Mechanisms Contributing to Adverse Outcomes of COVID-19 in Obesity. *Mol. Cell. Biochem.* **2022**, *477* (4), 1155–1193. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04356-w>.
- (111) Pu, X.; Chen, D. Targeting Adipokines in Obesity-Related Tumors. *Front. Oncol.* **2021**, *11*, 685923. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.685923>.
- (112) Umar MI, Hassan W, Murtaza G, Buabeid M, Arafa E, Irfan HM, Asmawi MZ, Huang X. The Adipokine Component in the Molecular Regulation of Cancer Cell Survival, Proliferation and Metastasis. *Pathol Oncol Res.* 2021 Sep 13;27:1609828. doi: 10.3389/pore.2021.1609828.
- (113) Wei, T.; Ye, P.; Peng, X.; Wu, L.-L.; Yu, G.-Y. Circulating Adiponectin Levels in Various Malignancies: An Updated Meta-Analysis of 107 Studies. *Oncotarget* **2016**, *7* (30), 48671–48691. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8932>.
- (114) Modzelewska, P.; Chludzińska, S.; Lewko, J.; Reszeć, J. The Influence of Leptin on the Process of Carcinogenesis. *Contemp. Oncol. Poznan Pol.* **2019**, *23* (2), 63–68. <https://doi.org/10.5114/wo.2019.85877>.
- (115) Wu, M.-H.; Chou, Y.-C.; Chou, W.-Y.; Hsu, G.-C.; Chu, C.-H.; Yu, C.-P.; Yu, J.-C.; Sun, C.-A. Circulating Levels of Leptin, Adiposity and Breast Cancer Risk. *Br. J. Cancer* **2009**, *100* (4), 578–582. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604913>.
- (116) Wang, P.-P.; He, X.-Y.; Wang, R.; Wang, Z.; Wang, Y.-G. High Leptin Level Is an Independent Risk Factor of Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *Cell. Physiol. Biochem. Int. J. Exp. Cell. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **2014**, *34* (5), 1477–1484. <https://doi.org/10.1159/000366352>.
- (117) S Vuletic, M.; S Milosevic, V.; A Jancic, S.; T Zujovic, J.; S Krstic, M.; C Vukmirovic, F. Clinical Significance of Leptin Receptor (LEPR) and Endoglin

- (CD105) Expressions in Colorectal Adenocarcinoma. *J. BUON Off. J. Balk. Union Oncol.* **2019**, *24* (6), 2448–2457.
- (118) Lacquaniti, A.; Altavilla, G.; Picone, A.; Donato, V.; Chirico, V.; Mondello, P.; Aloisi, C.; Marabello, G.; Loddo, S.; Buemi, A.; Lorenzano, G.; Buemi, M. Apelin beyond Kidney Failure and Hyponatremia: A Useful Biomarker for Cancer Disease Progression Evaluation. *Clin. Exp. Med.* **2015**, *15* (1), 97–105.
<https://doi.org/10.1007/s10238-014-0272-y>.
- (119) Mohammadi, M.; Moradi, A.; Farhadi, J.; Akbari, A.; Pourmandi, S.; Mehrad-Majd, H. Prognostic Value of Visfatin in Various Human Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cytokine* **2020**, *127*, 154964.
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154964>.
- (120) Papiernik, D.; Urbaniak, A.; Kłopotowska, D.; Nasulewicz-Goldeman, A.; Ekiert, M.; Nowak, M.; Jarosz, J.; Cuprych, M.; Strzykalska, A.; Ugorski, M.; Matkowski, R.; Wietrzyk, J. Retinol-Binding Protein 4 Accelerates Metastatic Spread and Increases Impairment of Blood Flow in Mouse Mammary Gland Tumors. *Cancers* **2020**, *12* (3), 623. <https://doi.org/10.3390/cancers12030623>.
- (121) Zhou, L.; He, W.; Wang, W.; Zhou, D. Altered Circulating Levels of Adipokine Omentin-1 in Patients with Prostate Cancer. *OncoTargets Ther.* **2019**, *12*, 3313–3319.
<https://doi.org/10.2147/OTT.S197507>.
- (122) Arjmand, M.-H.; Moradi, A.; Akbari, A.; Mehrad-Majd, H. Clinical Significance of Circulating Omentin Levels in Various Malignant Tumors: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cytokine* **2020**, *125*, 154869.
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154869>.
- (123) Shen, X.-D.; Zhang, L.; Che, H.; Zhang, Y.-Y.; Yang, C.; Zhou, J.; Liang, C.-Z. Circulating Levels of Adipocytokine Omentin-1 in Patients with Renal Cell Cancer. *Cytokine* **2016**, *77*, 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.09.004>.
- (124) Parida, S.; Siddharth, S.; Sharma, D. Role of Omentin in Obesity Paradox in Lung Cancer. *Cancers* **2021**, *13* (2), 275. <https://doi.org/10.3390/cancers13020275>.
- (125) Cetinkaya, H.; Karagöz, B.; Bilgi, O.; Özgün, A.; Tunçel, T.; Emirzeoğlu, L.; Top, C.; Kandemir, E. G. Nesfatin-1 in Advanced Lung Cancer Patients with Weight Loss. *Regul. Pept.* **2013**, *181*, 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2012.11.005>.
- (126) Erdogan, S.; Sezer, S.; Baser, E.; Gun-Eryilmaz, O.; Gungor, T.; Uysal, S.; Yilmaz, F. M. Evaluating Vaspin and Adiponectin in Postmenopausal Women with Endometrial Cancer. *Endocr. Relat. Cancer* **2013**, *20* (5), 669–675.
<https://doi.org/10.1530/ERC-13-0280>.
- (127) Spyrou, N.; Avgerinos, K. I.; Mantzoros, C. S.; Dalamaga, M. Classic and Novel Adipocytokines at the Intersection of Obesity and Cancer: Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Curr. Obes. Rep.* **2018**, *7* (4), 260–275.
<https://doi.org/10.1007/s13679-018-0318-7>.
- (128) Mihajlovic, M.; Ninic, A.; Sopic, M.; Miljkovic, M.; Stefanovic, A.; Vekic, J.; Spasojevic-Kalimanovska, V.; Zeljkovic, D.; Trifunovic, B.; Stjepanovic, Z.; Zeljkovic, A. Association among Resistin, Adenylate Cyclase-Associated Protein 1 and High-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients with Colorectal Cancer: A Multi-Marker Approach, as a Hallmark of Innovative Predictive, Preventive, and

- Personalized Medicine. *EPMA J.* **2019**, *10* (3), 307–316.
<https://doi.org/10.1007/s13167-019-00178-x>.
- (129) Treeck, O.; Buechler, C.; Ortmann, O. Chemerin and Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20* (15), 3750. <https://doi.org/10.3390/ijms20153750>.
- (130) Yoon, Y. S.; Kwon, A. R.; Lee, Y. K.; Oh, S. W. Circulating Adipokines and Risk of Obesity Related Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes. Res. Clin. Pract.* **2019**, *13* (4), 329–339. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2019.03.006>.
- (131) Pazgan-Simon, M.; Kukla, M.; Zuwała-Jagiełło, J.; Derra, A.; Bator, M.; Menżyk, T.; Lekstan, A.; Grzebyk, E.; Simon, K. Serum Visfatin and Vaspin Levels in Hepatocellular Carcinoma (HCC). *PloS One* **2020**, *15* (1), e0227459.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227459>.
- (132) Wang, W.; Tang, J.; Wei, F. Updated Understanding of the Outbreak of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* **2020**, *92* (4), 441–447.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25689>.
- (133) Rebello, C. J.; Kirwan, J. P.; Greenway, F. L. Obesity, the Most Common Comorbidity in SARS-CoV-2: Is Leptin the Link? *Int. J. Obes. 2005* **2020**, *44* (9), 1810–1817. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0640-5>.
- (134) Jamaluddin, M. S.; Weakley, S. M.; Yao, Q.; Chen, C. Resistin: Functional Roles and Therapeutic Considerations for Cardiovascular Disease. *Br. J. Pharmacol.* **2012**, *165* (3), 622–632. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01369.x>.
- (135) Hart, R.; Greaves, D. R. Chemerin Contributes to Inflammation by Promoting Macrophage Adhesion to VCAM-1 and Fibronectin through Clustering of VLA-4 and VLA-5. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **2010**, *185* (6), 3728–3739.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902154>.
- (136) Ghobadi H, Mokhtari S, Aslani MR. Serum levels of visfatin, sirtuin-1, and interleukin-6 in stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Res Med Sci.* 2021 Feb 27;26:17. doi: 10.4103/jrms.JRMS_626_19.
- (137) Lago, F.; Dieguez, C.; Gómez-Reino, J.; Gualillo, O. The Emerging Role of Adipokines as Mediators of Inflammation and Immune Responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2007**, *18* (3–4), 313–325. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2007.04.007>.
- (138) Shklyayev, S. S.; Melnichenko, G. A.; Volevodz, N. N.; Falaleeva, N. A.; Ivanov, S. A.; Kaprin, A. D.; Mokrysheva, N. G. Adiponectin: A Pleiotropic Hormone with Multifaceted Roles. *Probl. Endocrinol.* **2021**, *67* (6), 98–112.
<https://doi.org/10.14341/probl12827>.
- (139) Rao, S.-S.; Hu, Y.; Xie, P.-L.; Cao, J.; Wang, Z.-X.; Liu, J.-H.; Yin, H.; Huang, J.; Tan, Y.-J.; Luo, J.; Luo, M.-J.; Tang, S.-Y.; Chen, T.-H.; Yuan, L.-Q.; Liao, E.-Y.; Xu, R.; Liu, Z.-Z.; Chen, C.-Y.; Xie, H. Omentin-1 Prevents Inflammation-Induced Osteoporosis by Downregulating the pro-Inflammatory Cytokines. *Bone Res.* **2018**, *6*, 9. <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0012-0>.
- (140) Özsavcı, D.; Erşahin, M.; Şener, A.; Özakpınar, Ö. B.; Toklu, H. Z.; Akakın, D.; Şener, G.; Yeğen, B. Ç. The Novel Function of Nesfatin-1 as an Anti-Inflammatory and Antiapoptotic Peptide in Subarachnoid Hemorrhage-Induced Oxidative Brain Damage in Rats. *Neurosurgery* **2011**, *68* (6), 1699–1708; discussion 1708.
<https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318210f258>.

- (141) Nanayakkara, G.; Kariharan, T.; Wang, L.; Zhong, J.; Amin, R. The Cardio-Protective Signaling and Mechanisms of Adiponectin. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* **2012**, *2* (4), 253–266.
- (142) Ouchi, N.; Kihara, S.; Arita, Y.; Okamoto, Y.; Maeda, K.; Kuriyama, H.; Hotta, K.; Nishida, M.; Takahashi, M.; Muraguchi, M.; Ohmoto, Y.; Nakamura, T.; Yamashita, S.; Funahashi, T.; Matsuzawa, Y. Adiponectin, an Adipocyte-Derived Plasma Protein, Inhibits Endothelial NF-KappaB Signaling through a CAMP-Dependent Pathway. *Circulation* **2000**, *102* (11), 1296–1301. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.11.1296>.
- (143) Cruz-Mejía, S.; Durán López, H. H.; Navarro Meza, M.; Xochihua Rosas, I.; De la Peña, S.; Arroyo Helguera, O. E. Body Mass Index Is Associated with Interleukin-1, Adiponectin, Oxidative Stress and Ioduria Levels in Healthy Adults. *Nutr. Hosp.* **2018**, *35* (4), 841–846. <https://doi.org/10.20960/nh.1614>.
- (144) Blot, M.; David Masson, null; Nguyen, M.; Bourredjem, A.; LYMPHONIE Study Group; Binquet, C.; Piroth, L. Are Adipokines the Missing Link between Obesity, Immune Response, and Outcomes in Severe COVID-19? *Int. J. Obes. 2005* **2021**, *45* (9), 2126–2131. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00868-5>.
- (145) Whitehead, J. P.; Richards, A. A.; Hickman, I. J.; Macdonald, G. A.; Prins, J. B. Adiponectin--a Key Adipokine in the Metabolic Syndrome. *Diabetes Obes. Metab.* **2006**, *8* (3), 264–280. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00510.x>.
- (146) Wang, Y.; Meng, R.-W.; Kunutsor, S. K.; Chowdhury, R.; Yuan, J.-M.; Koh, W.-P.; Pan, A. Plasma Adiponectin Levels and Type 2 Diabetes Risk: A Nested Case-Control Study in a Chinese Population and an Updated Meta-Analysis. *Sci. Rep.* **2018**, *8* (1), 406. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18709-9>.
- (147) Matsuhisa, M.; Yamasaki, Y.; Emoto, M.; Shimabukuro, M.; Ueda, S.; Funahashi, T.; Matsuzawa, Y. A Novel Index of Insulin Resistance Determined from the Homeostasis Model Assessment Index and Adiponectin Levels in Japanese Subjects. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2007**, *77* (1), 151–154. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.10.005>.
- (148) Woodward, L.; Akoumianakis, I.; Antoniadou, C. Unravelling the Adiponectin Paradox: Novel Roles of Adiponectin in the Regulation of Cardiovascular Disease. *Br. J. Pharmacol.* **2017**, *174* (22), 4007–4020. <https://doi.org/10.1111/bph.13619>.
- (149) Muratsu, J.; Kamide, K.; Fujimoto, T.; Takeya, Y.; Sugimoto, K.; Taniyama, Y.; Morishima, A.; Sakaguchi, K.; Matsuzawa, Y.; Rakugi, H. The Combination of High Levels of Adiponectin and Insulin Resistance Are Affected by Aging in Non-Obese Old Peoples. *Front. Endocrinol.* **2021**, *12*, 805244. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.805244>.
- (150) Komura, N.; Kihara, S.; Sonoda, M.; Maeda, N.; Tochino, Y.; Funahashi, T.; Shimomura, I. Increment and Impairment of Adiponectin in Renal Failure. *Cardiovasc. Res.* **2010**, *86* (3), 471–477. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp415>.
- (151) Tripathi, D.; Kant, S.; Pandey, S.; Ehtesham, N. Z. Resistin in Metabolism, Inflammation, and Disease. *FEBS J.* **2020**, *287* (15), 3141–3149. <https://doi.org/10.1111/febs.15322>.

- (152) Deb, A.; Deshmukh, B.; Ramteke, P.; Bhati, F. K.; Bhat, M. K. Resistin: A Journey from Metabolism to Cancer. *Transl. Oncol.* **2021**, *14* (10), 101178. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101178>.
- (153) Henning, R. J. Obesity and Obesity-Induced Inflammatory Disease Contribute to Atherosclerosis: A Review of the Pathophysiology and Treatment of Obesity. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* **2021**, *11* (4), 504–529.
- (154) Ohmori, R.; Momiyama, Y.; Kato, R.; Taniguchi, H.; Ogura, M.; Ayaori, M.; Nakamura, H.; Ohsuzu, F. Associations between Serum Resistin Levels and Insulin Resistance, Inflammation, and Coronary Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2005**, *46* (2), 379–380. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.022>.
- (155) VAN Hollebeke, R. B.; Cushman, M.; Schlueter, E. F.; Allison, M. A. Abdominal Muscle Density Is Inversely Related to Adiposity Inflammatory Mediators. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2018**, *50* (7), 1495–1501. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001570>.
- (156) Nergiz Avcıoğlu, S.; Yüksel, H. Adipocyte Related Peptides - Galanin and Resistin in Endometrioid Type Endometrium Cancer. *Ginekol. Pol.* **2022**, *93* (12), 941–947. <https://doi.org/10.5603/GP.a2021.0229>.
- (157) Karapanagiotou, E. M.; Tsochatzis, E. A.; Dilana, K. D.; Tourkantonis, I.; Gratsias, I.; Syrigos, K. N. The Significance of Leptin, Adiponectin, and Resistin Serum Levels in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Lung Cancer Amst. Neth.* **2008**, *61* (3), 391–397. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.01.018>.
- (158) Hung, A. C.; Wang, Y.-Y.; Lee, K.-T.; Chiang, H.-H.; Chen, Y.-K.; Du, J.-K.; Chen, C.-M.; Chen, M. Y.; Chen, K.-J.; Hu, S. C.-S.; Yuan, S.-S. F. Reduced Tissue and Serum Resistin Expression as a Clinical Marker for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Oncol. Lett.* **2021**, *22* (5), 774. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.13035>.
- (159) Sundén-Cullberg, J.; Nyström, T.; Lee, M. L.; Mullins, G. E.; Tokics, L.; Andersson, J.; Norrby-Teglund, A.; Treutiger, C. J. Pronounced Elevation of Resistin Correlates with Severity of Disease in Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit. Care Med.* **2007**, *35* (6), 1536–1542. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000266536.14736.03>.
- (160) Morace, C.; Spadaro, A.; Cucunato, M.; Tortorella, V.; Consolo, P.; Luigiano, C.; Stabile, G.; Bonfiglio, C.; Bellerone, R.; Fortiguerra, A.; Alibrandi, A.; Crinò, S.; Carducci, A.; Resta, M. L.; Ferrau, O.; Freni, M. A. High Serum Resistin in Chronic Viral Hepatitis Is Not a Marker of Metabolic Disorder. *Hepatology* **2010**, *57* (102–103), 1215–1219.
- (161) Mantula, P. S.; Outinen, T. K.; Jaatinen, P.; Hämäläinen, M.; Huhtala, H.; Pörsti, I. H.; Vaheri, A.; Mustonen, J. T.; Mäkelä, S. M. High Plasma Resistin Associates with Severe Acute Kidney Injury in Puumala Hantavirus Infection. *PloS One* **2018**, *13* (12), e0208017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208017>.
- (162) Kearns, S. M.; Ahern, K. W.; Patrie, J. T.; Horton, W. B.; Harris, T. E.; Kadl, A. Reduced Adiponectin Levels in Patients with COVID-19 Acute Respiratory Failure: A Case-Control Study. *Physiol. Rep.* **2021**, *9* (7), e14843. <https://doi.org/10.14814/phy2.14843>.

- (163) Perpiñan, C.; Bertran, L.; Terra, X.; Aguilar, C.; Binetti, J.; Lopez-Dupla, M.; Rull, A.; Reverté, L.; Yeregui, E.; Gómez-Bertomeu, F.; Peraire, J.; Auguet, T.; On Behalf Of Covid-Study Group, null. Resistin and IL-15 as Predictors of Invasive Mechanical Ventilation in COVID-19 Pneumonia Irrespective of the Presence of Obesity and Metabolic Syndrome. *J. Pers. Med.* **2022**, *12* (3), 391. <https://doi.org/10.3390/jpm12030391>.
- (164) van der Voort, P. H. J.; Moser, J.; Zandstra, D. F.; Muller Kobold, A. C.; Knoester, M.; Calkhoven, C. F.; Hamming, I.; van Meurs, M. Leptin Levels in SARS-CoV-2 Infection Related Respiratory Failure: A Cross-Sectional Study and a Pathophysiological Framework on the Role of Fat Tissue. *Heliyon* **2020**, *6* (8), e04696. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04696>.
- (165) Mariappan, V.; Manoharan, P. S.; R, P.; Shanmugam, L.; Rao, S. R.; Pillai, A. B. Potential Biomarkers for the Early Prediction of SARS-COV-2 Disease Outcome. *Microb. Pathog.* **2021**, *158*, 105057. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105057>.
- (166) Del Valle, D. M.; Kim-Schulze, S.; Huang, H.-H.; Beckmann, N. D.; Nirenberg, S.; Wang, B.; Lavin, Y.; Swartz, T. H.; Madduri, D.; Stock, A.; Marron, T. U.; Xie, H.; Patel, M.; Tuballes, K.; Van Oekelen, O.; Rahman, A.; Kovatch, P.; Aberg, J. A.; Schadt, E.; Jagannath, S.; Mazumdar, M.; Charney, A. W.; Firpo-Betancourt, A.; Mendu, D. R.; Jhang, J.; Reich, D.; Sigel, K.; Cordon-Cardo, C.; Feldmann, M.; Parekh, S.; Merad, M.; Gnjatic, S. An Inflammatory Cytokine Signature Predicts COVID-19 Severity and Survival. *Nat. Med.* **2020**, *26* (10), 1636–1643. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>.
- (167) Ghahramani, S.; Tabrizi, R.; Lankarani, K. B.; Kashani, S. M. A.; Rezaei, S.; Zeidi, N.; Akbari, M.; Heydari, S. T.; Akbari, H.; Nowrouzi-Sohrabi, P.; Ahmadizar, F. Laboratory Features of Severe vs. Non-Severe COVID-19 Patients in Asian Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. J. Med. Res.* **2020**, *25* (1), 30. <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00432-3>.
- (168) Twe, C. W.; Khoo, D. K. Y.; Law, K. B.; Ahmad Nordin, N. S. B.; Sathasivan, S.; Lim, K. C.; Atikah, S. K.; Syed Badaruddin, S. N. A. B.; Chidambaram, S. K. The Role of Procalcitonin in Predicting Risk of Mechanical Ventilation and Mortality among Moderate to Severe COVID-19 Patients. *BMC Infect. Dis.* **2022**, *22* (1), 378. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07362-x>.
- (169) Gudowska-Sawczuk, M.; Mroczko, B. What Is Currently Known about the Role of CXCL10 in SARS-CoV-2 Infection? *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23* (7), 3673. <https://doi.org/10.3390/ijms23073673>.
- (170) Maares, M.; Hackler, J.; Haupt, A.; Heller, R. A.; Bachmann, M.; Diegmann, J.; Moghaddam, A.; Schomburg, L.; Haase, H. Free Zinc as a Predictive Marker for COVID-19 Mortality Risk. *Nutrients* **2022**, *14* (7), 1407. <https://doi.org/10.3390/nu14071407>.
- (171) Martínez-Rodríguez, E. J.; Gutiérrez-Mejía, J.; Ríos-Castañeda, C.; Rojas-Maya, S.; Soto-Mota, A. Evaluation of the Usefulness of Vitamin D as a Predictor of Mortality in Patients with COVID-19. *Gac. Med. Mex.* **2022**, *158* (1), 31–35. <https://doi.org/10.24875/GMM.M22000637>.
- (172) Farr, R. J.; Rootes, C. L.; Stenos, J.; Foo, C. H.; Cowled, C.; Stewart, C. R. Detection of SARS-CoV-2 Infection by MicroRNA Profiling of the Upper

- Respiratory Tract. *PLoS One* **2022**, *17* (4), e0265670.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265670>.
- (173) Hammad, R.; Elshafei, A.; Khidr, E. G.; El-Husseiny, A. A.; Gomaa, M. H.; Kotb, H. G.; Eltrawy, H. H.; Farhoud, H. Copeptin: A Neuroendocrine Biomarker of COVID-19 Severity. *Biomark. Med.* **2022**, *16* (8), 589–597.
<https://doi.org/10.2217/bmm-2021-1100>.
- (174) Savarraj, J.; Park, E. S.; Colpo, G. D.; Hinds, S. N.; Morales, D.; Ahnstedt, H.; Paz, A. S.; Assing, A.; Liu, F.; Juneja, S.; Kim, E.; Cho, S.-M.; Gusdon, A. M.; Dash, P.; McCullough, L. D.; Choi, H. A. Brain Injury, Endothelial Injury and Inflammatory Markers Are Elevated and Express Sex-Specific Alterations after COVID-19. *J. Neuroinflammation* **2021**, *18* (1), 277. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02323-8>.
- (175) Karimi, A.; Shobeiri, P.; Kulasinghe, A.; Rezaei, N. Novel Systemic Inflammation Markers to Predict COVID-19 Prognosis. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 741061.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.741061>.
- (176) Velazquez, S.; Madurga, R.; Castellano, J. M.; Rodriguez-Pascual, J.; de Aguiar Diaz Obregon, S. R.; Jimeno, S.; Montero, J. I.; Wichner, P. S. V.; López-Escobar, A. Hemogram-Derived Ratios as Prognostic Markers of ICU Admission in COVID-19. *BMC Emerg. Med.* **2021**, *21* (1), 89. <https://doi.org/10.1186/s12873-021-00480-w>.
- (177) Simadibrata, D. M.; Pandhita, B. A. W.; Ananta, M. E.; Tango, T. Platelet-to-Lymphocyte Ratio, a Novel Biomarker to Predict the Severity of COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Intensive Care Soc.* **2022**, *23* (1), 20–26.
<https://doi.org/10.1177/1751143720969587>.
- (178) Arachchillage, D. R. J.; Laffan, M. Abnormal Coagulation Parameters Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia. *J. Thromb. Haemost. JTH* **2020**, *18* (5), 1233–1234. <https://doi.org/10.1111/jth.14820>.
- (179) Sahu, B. R.; Kampa, R. K.; Padhi, A.; Panda, A. K. C-Reactive Protein: A Promising Biomarker for Poor Prognosis in COVID-19 Infection. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* **2020**, *509*, 91–94. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.013>.
- (180) Cragg, S. J.; Wagstaff, M.; Worwood, M. Detection of a Glycosylated Subunit in Human Serum Ferritin. *Biochem. J.* **1981**, *199* (3), 565–571.
<https://doi.org/10.1042/bj1990565>.
- (181) Fahmy, M.; Young, S. P. Modulation of Iron Metabolism in Monocyte Cell Line U937 by Inflammatory Cytokines: Changes in Transferrin Uptake, Iron Handling and Ferritin mRNA. *Biochem. J.* **1993**, *296* (Pt 1) (Pt 1), 175–181.
<https://doi.org/10.1042/bj2960175>.
- (182) Qu, J.; Sumali, B.; Lee, H.; Terai, H.; Ishii, M.; Fukunaga, K.; Mitsukura, Y.; Nishimura, T. Finding of the Factors Affecting the Severity of COVID-19 Based on Mathematical Models. *Sci. Rep.* **2021**, *11* (1), 24224. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03632-x>.
- (183) Zodpey, S. P.; Negandhi, H.; Kamal, V. K.; Bhatnagar, T.; Ganeshkumar, P.; Athavale, A.; Kadri, A.; Patel, A.; Bhagyalaxmi, A.; Khismatrao, D.; Theranirajan, E.; Banumathi, G.; Singh, K.; Parameshwari, P.; Kshirsagar, P.; Saxena, R.; Deshpande, S. G.; Satyanand, K.; Hadke, S.; Dube, S.; Subramaniam, S.; Madan, S.; Kadam, S.; Anand, T.; Jeyashree, K.; Ponnaiah, M.; Rana, M.; Murhekar, M. V.;

- Reddy, D. Determinants of Severity among Hospitalised COVID-19 Patients: Hospital-Based Case-Control Study, India, 2020. *PloS One* **2021**, *16* (12), e0261529. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261529>.
- (184) Kaushal, K.; Kaur, H.; Sarma, P.; Bhattacharyya, A.; Sharma, D. J.; Prajapat, M.; Pathak, M.; Kothari, A.; Kumar, S.; Rana, S.; Kaur, M.; Prakash, A.; Mirza, A. A.; Panda, P. K.; Vivekanandan, S.; Omar, B. J.; Medhi, B.; Naithani, M. Serum Ferritin as a Predictive Biomarker in COVID-19. A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis. *J. Crit. Care* **2022**, *67*, 172–181. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.09.023>.
- (185) Martinez Mesa, A.; Cabrera César, E.; Martín-Montañez, E.; Sanchez Alvarez, E.; Lopez, P. M.; Romero-Zerbo, Y.; Garcia-Fernandez, M.; Velasco Garrido, J. L. Acute Lung Injury Biomarkers in the Prediction of COVID-19 Severity: Total Thiol, Ferritin and Lactate Dehydrogenase. *Antioxid. Basel Switz.* **2021**, *10* (8), 1221. <https://doi.org/10.3390/antiox10081221>.
- (186) Abers, M. S.; Delmonte, O. M.; Ricotta, E. E.; Fintzi, J.; Fink, D. L.; de Jesus, A. A. A.; Zarembek, K. A.; Alehashemi, S.; Oikonomou, V.; Desai, J. V.; Canna, S. W.; Shakoory, B.; Dobbs, K.; Imberti, L.; Sottini, A.; Quiros-Roldan, E.; Castelli, F.; Rossi, C.; Brugnoli, D.; Biondi, A.; Bettini, L. R.; D'Angio, M.; Bonfanti, P.; Castagnoli, R.; Montagna, D.; Licari, A.; Marseglia, G. L.; Gliniewicz, E. F.; Shaw, E.; Kahle, D. E.; Rastegar, A. T.; Stack, M.; Myint-Hpu, K.; Levinson, S. L.; DiNubile, M. J.; Chertow, D. W.; Burbelo, P. D.; Cohen, J. I.; Calvo, K. R.; Tsang, J. S.; NIAID COVID-19 Consortium; Su, H. C.; Gallin, J. I.; Kuhns, D. B.; Goldbach-Mansky, R.; Lionakis, M. S.; Notarangelo, L. D. An Immune-Based Biomarker Signature Is Associated with Mortality in COVID-19 Patients. *JCI Insight* **2021**, *6* (1), e144455, 144455. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.144455>.
- (187) Yousaf, M. N.; Sarwar, S.; Tarique, S.; Ahmed, M.; Tahir, H. Mortality in Patients of COVID-19 Infection: Biochemical Markers and Its Cut-off Values for Predicting Outcome. *J. Coll. Physicians Surg.--Pak. JCPSP* **2022**, *32* (1), 37–41. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2022.01.37>.
- (188) Wilhelm, S. M.; Collier, I. E.; Marmer, B. L.; Eisen, A. Z.; Grant, G. A.; Goldberg, G. I. SV40-Transformed Human Lung Fibroblasts Secrete a 92-KDa Type IV Collagenase Which Is Identical to That Secreted by Normal Human Macrophages. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264* (29), 17213–17221.
- (189) Davey, A.; McAuley, D. F.; O'Kane, C. M. Matrix Metalloproteinases in Acute Lung Injury: Mediators of Injury and Drivers of Repair. *Eur. Respir. J.* **2011**, *38* (4), 959–970. <https://doi.org/10.1183/09031936.00032111>.
- (190) Rybakowski, J. K. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP9)-A Mediating Enzyme in Cardiovascular Disease, Cancer, and Neuropsychiatric Disorders. *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* **2009**, *2009*, 904836. <https://doi.org/10.1155/2009/904836>.
- (191) Nissinen, L.; Kähäri, V.-M. Matrix Metalloproteinases in Inflammation. *Biochim. Biophys. Acta* **2014**, *1840* (8), 2571–2580. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.03.007>.
- (192) Zhou, Y.; Liu, L.; Gu, W. Serum MMP-9 and SAA in the Diagnosis of Severe Pneumonia Caused by Radiotherapy of Esophageal Cancer. *Evid.-Based*

Complement. Altern. Med. ECAM **2021**, 2021, 6032546.
<https://doi.org/10.1155/2021/6032546>.

- (193) Dufour, A. Degradomics of Matrix Metalloproteinases in Inflammatory Diseases. *Front. Biosci. Sch. Ed.* **2015**, 7 (1), 150–167. <https://doi.org/10.2741/S430>.
- (194) Gomez-Salinerro, J. M.; Rafii, S. Plasmin Regulation of Acute Cytokine Storm. *Blood* **2017**, 130 (1), 5–6. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-776385>.
- (195) Hsu, A. T.; Barrett, C. D.; DeBusk, G. M.; Ellson, C. D.; Gautam, S.; Talmor, D. S.; Gallagher, D. C.; Yaffe, M. B. Kinetics and Role of Plasma Matrix Metalloproteinase-9 Expression in Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Shock Augusta Ga* **2015**, 44 (2), 128–136. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000386>.
- (196) Li, Y.-T.; Wang, Y.-C.; Lee, H.-L.; Lu, M.-C.; Yang, S.-F. Elevated Plasma Matrix Metalloproteinase-9 and Its Correlations with Severity of Disease in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. *Int. J. Med. Sci.* **2016**, 13 (8), 638–645. <https://doi.org/10.7150/ijms.16187>.
- (197) Ueland, T.; Holter, J. C.; Holten, A. R.; Müller, K. E.; Lind, A.; Bekken, G. K.; Dudman, S.; Aukrust, P.; Dyrhol-Riise, A. M.; Heggelund, L. Distinct and Early Increase in Circulating MMP-9 in COVID-19 Patients with Respiratory Failure. *J. Infect.* **2020**, 81 (3), e41–e43. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.061>.
- (198) Hosokawa, K.; Hamada, Y.; Fujiya, A.; Murase, M.; Maekawa, R.; Niwa, Y.; Izumoto, T.; Seino, Y.; Tsunekawa, S.; Arima, H. S100B Impairs Glycolysis via Enhanced Poly(ADP-Ribosyl)ation of Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase in Rodent Muscle Cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2017**, 312 (6), E471–E481. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00328.2016>.
- (199) Pham, N.; Fazio, V.; Cucullo, L.; Teng, Q.; Biberthaler, P.; Bazarian, J. J.; Janigro, D. Extracranial Sources of S100B Do Not Affect Serum Levels. *PloS One* **2010**, 5 (9), e12691. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012691>.
- (200) Riuzzi, F.; Sorci, G.; Arcuri, C.; Giambanco, I.; Bellezza, I.; Minelli, A.; Donato, R. Cellular and Molecular Mechanisms of Sarcopenia: The S100B Perspective. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2018**, 9 (7), 1255–1268. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12363>.
- (201) Hofmann, M. A.; Drury, S.; Fu, C.; Qu, W.; Taguchi, A.; Lu, Y.; Avila, C.; Kambham, N.; Bierhaus, A.; Nawroth, P.; Neurath, M. F.; Slattery, T.; Beach, D.; McClary, J.; Nagashima, M.; Morser, J.; Stern, D.; Schmidt, A. M. RAGE Mediates a Novel Proinflammatory Axis: A Central Cell Surface Receptor for S100/Calgranulin Polypeptides. *Cell* **1999**, 97 (7), 889–901. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80801-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80801-6).
- (202) Riuzzi, F.; Beccafico, S.; Sgheddu, R.; Chiappalupi, S.; Giambanco, I.; Bereshchenko, O.; Riccardi, C.; Sorci, G.; Donato, R. Levels of S100B Protein Drive the Reparative Process in Acute Muscle Injury and Muscular Dystrophy. *Sci. Rep.* **2017**, 7 (1), 12537. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12880-9>.
- (203) Chiappalupi, S.; Sorci, G.; Vukasinovic, A.; Salvadori, L.; Sgheddu, R.; Coletti, D.; Renga, G.; Romani, L.; Donato, R.; Riuzzi, F. Targeting RAGE Prevents Muscle

- Wasting and Prolongs Survival in Cancer Cachexia. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2020**, *11* (4), 929–946. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12561>.
- (204) Bresnick, A. R.; Weber, D. J.; Zimmer, D. B. S100 Proteins in Cancer. *Nat. Rev. Cancer* **2015**, *15* (2), 96–109. <https://doi.org/10.1038/nrc3893>.
- (205) Kondrup, M.; Nygaard, A. D.; Madsen, J. S.; Bechmann, T. S100B as a Biomarker for Brain Metastases in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Biomed. Rep.* **2020**, *12* (4), 204–208. <https://doi.org/10.3892/br.2020.1277>.
- (206) Hoffman, J. R.; Ostfeld, I.; Zamir, A.; Amedi, R.; Fonville, T. R.; Horstemeyer, M. F.; Gepner, Y. Examination of Cognitive Function, Neurotrophin Concentrations, and Both Brain and Systemic Inflammatory Markers Following a Simulated Game of American Football. *J. Strength Cond. Res.* **2022**, *36* (3), 686–694. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000004218>.
- (207) Leis, A. A.; Stokic, D. S.; Petzold, A. Glial S100B Is Elevated in Serum across the Spectrum of West Nile Virus Infection. *Muscle Nerve* **2012**, *45* (6), 826–830. <https://doi.org/10.1002/mus.23241>.
- (208) Undén, J.; Christensson, B.; Bellner, J.; Alling, C.; Romner, B. Serum S100B Levels in Patients with Cerebral and Extracerebral Infectious Disease. *Scand. J. Infect. Dis.* **2004**, *36* (1), 10–13. <https://doi.org/10.1080/00365540310017294>.
- (209) Limpruttidham, N.; Mitchell, B. I.; Kallianpur, K. J.; Nakamoto, B. K.; Souza, S. A.; Shiramizu, B.; Ndhlovu, L. C.; Chow, D. C.; Shikuma, C. M. S100B and Its Association with HIV-Associated Neurocognitive Disorders. *J. Neurovirol.* **2019**, *25* (6), 899–900. <https://doi.org/10.1007/s13365-019-00773-8>.
- (210) Mete, E.; Sabirli, R.; Goren, T.; Turkcuer, I.; Kurt, Ö.; Koseler, A. Association Between S100b Levels and COVID-19 Pneumonia: A Case Control Study. *Vivo Athens Greece* **2021**, *35* (5), 2923–2928. <https://doi.org/10.21873/invivo.12583>.
- (211) Perrin, P.; Collongues, N.; Baloglu, S.; Bedo, D.; Bassand, X.; Lavaux, T.; Gautier-Vargas, G.; Keller, N.; Kremer, S.; Fafi-Kremer, S.; Moulin, B.; Benotmane, I.; Caillard, S. Cytokine Release Syndrome-Associated Encephalopathy in Patients with COVID-19. *Eur. J. Neurol.* **2021**, *28* (1), 248–258. <https://doi.org/10.1111/ene.14491>.
- (212) Buonacera, A.; Stancanelli, B.; Colaci, M.; Malatino, L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23* (7), 3636. <https://doi.org/10.3390/ijms23073636>.
- (213) Chan, A. S.; Rout, A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *J. Clin. Med. Res.* **2020**, *12* (7), 448–453. <https://doi.org/10.14740/jocmr4240>.
- (214) Li, X.; Liu, C.; Mao, Z.; Xiao, M.; Wang, L.; Qi, S.; Zhou, F. Predictive Values of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on Disease Severity and Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit. Care Lond. Engl.* **2020**, *24* (1), 647. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03374-8>.
- (215) Yang, A.-P.; Liu, J.-P.; Tao, W.-Q.; Li, H.-M. The Diagnostic and Predictive Role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 Patients. *Int. Immunopharmacol.* **2020**, *84*, 106504. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>.

- (216) Hamad, D. A.; Aly, M. M.; Abdelhameid, M. A.; Ahmed, S. A.; Shaltout, A. S.; Abdel-Moniem, A. E.; Ragheb, A. M. R.; Attia, M. N.; Meshref, T. S. Combined Blood Indexes of Systemic Inflammation as a Mirror to Admission to Intensive Care Unit in COVID-19 Patients: A Multicentric Study. *J. Epidemiol. Glob. Health* **2022**, *12* (1), 64–73. <https://doi.org/10.1007/s44197-021-00021-5>.
- (217) Muhammad, S.; Fischer, I.; Naderi, S.; Faghieh Jouibari, M.; Abdolreza, S.; Karimialavijeh, E.; Aslzadeh, S.; Mashayekhi, M.; Zojaji, M.; Kahlert, U. D.; Hänggi, D. Systemic Inflammatory Index Is a Novel Predictor of Intubation Requirement and Mortality after SARS-CoV-2 Infection. *Pathog. Basel Switz.* **2021**, *10* (1), 58. <https://doi.org/10.3390/pathogens10010058>.
- (218) Olivieri, F.; Sabbatinelli, J.; Bonfigli, A. R.; Sarzani, R.; Giordano, P.; Cherubini, A.; Antonicelli, R.; Rosati, Y.; Del Prete, S.; Di Rosa, M.; Corsonello, A.; Galeazzi, R.; Procopio, A. D.; Lattanzio, F. Routine Laboratory Parameters, Including Complete Blood Count, Predict COVID-19 in-Hospital Mortality in Geriatric Patients. *Mech. Ageing Dev.* **2022**, *204*, 111674. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111674>.
- (219) Dankbar, B.; Fennen, M.; Brunert, D.; Hayer, S.; Frank, S.; Wehmeyer, C.; Beckmann, D.; Paruzel, P.; Bertrand, J.; Redlich, K.; Koers-Wunrau, C.; Stratis, A.; Korb-Pap, A.; Pap, T. Myostatin Is a Direct Regulator of Osteoclast Differentiation and Its Inhibition Reduces Inflammatory Joint Destruction in Mice. *Nat. Med.* **2015**, *21* (9), 1085–1090. <https://doi.org/10.1038/nm.3917>.
- (220) Fennen, M.; Weinlage, T.; Kracke, V.; Intemann, J.; Varga, G.; Wehmeyer, C.; Foell, D.; Korb-Pap, A.; Pap, T.; Dankbar, B. A Myostatin-CCL20-CCR6 Axis Regulates Th17 Cell Recruitment to Inflamed Joints in Experimental Arthritis. *Sci. Rep.* **2021**, *11* (1), 14145. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93599-6>.
- (221) Warren, M. A.; Zhao, Z.; Koyama, T.; Bastarache, J. A.; Shaver, C. M.; Semler, M. W.; Rice, T. W.; Matthay, M. A.; Calfee, C. S.; Ware, L. B. Severity Scoring of Lung Oedema on the Chest Radiograph Is Associated with Clinical Outcomes in ARDS. *Thorax* **2018**, *73* (9), 840–846. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211280>.
- (222) Wong, H. Y. F.; Lam, H. Y. S.; Fong, A. H.-T.; Leung, S. T.; Chin, T. W.-Y.; Lo, C. S. Y.; Lui, M. M.-S.; Lee, J. C. Y.; Chiu, K. W.-H.; Chung, T. W.-H.; Lee, E. Y. P.; Wan, E. Y. F.; Hung, I. F. N.; Lam, T. P. W.; Kuo, M. D.; Ng, M.-Y. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* **2020**, *296* (2), E72–E78. <https://doi.org/10.1148/radiol.20202011160>.
- (223) Niżankowska-Mogilnicka, E.; Krenke, R.; Mejza, F. Choroby Układu Oddechowego. In *Interna Szczeklika; Medycyna Praktyczna: Kraków, 2022*; pp 905–906.
- (224) Eissa, M.; Shaarawy, S.; Abdellateif, M. S. The Role of Different Inflammatory Indices in the Diagnosis of COVID-19. *Int. J. Gen. Med.* **2021**, *14*, 7843–7853. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S337488>.
- (225) Al-Yousif, N.; Komanduri, S.; Qurashi, H.; Korzhuk, A.; Lawal, H. O.; Abourizk, N.; Schaefer, C.; Mitchell, K. J.; Dietz, C. M.; Hughes, E. K.; Brandt, C. S.; Fitzgerald, G. M.; Joyce, R.; Chaudhry, A. S.; Kotok, D.; Rivera, J. D.; Kim, A. I.; Shettigar, S.; Lavina, A.; Girard, C. E.; Gillenwater, S. R.; Hadeh, A.; Bain, W.; Shah, F. A.; Bittner, M.; Lu, M.; Prendergast, N.; Evankovich, J.; Golubykh, K.;

- Ramesh, N.; Jacobs, J. J.; Kessinger, C.; Methe, B.; Lee, J. S.; Morris, A.; McVerry, B. J.; Kitsios, G. D. Inter-Rater Reliability and Prognostic Value of Baseline Radiographic Assessment of Lung Edema (RALE) Scores in Observational Cohort Studies of Inpatients with COVID-19. *BMJ Open* **2023**, *13* (1), e066626. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-066626>.
- (226) Savic, G.; Stevanovic, I.; Mihajlovic, D.; Jurisevic, M.; Gajovic, N.; Jovanovic, I.; Ninkovic, M. MMP-9/BDNF Ratio Predicts More Severe COVID-19 Outcomes. *Int. J. Med. Sci.* **2022**, *19* (13), 1903–1911. <https://doi.org/10.7150/ijms.75337>.
- (227) Gelzo, M.; Cacciapuoti, S.; Pinchera, B.; De Rosa, A.; Cerner, G.; Scialò, F.; Comegna, M.; Mormile, M.; Fabbrocini, G.; Parrella, R.; Corso, G.; Gentile, I.; Castaldo, G. Matrix Metalloproteinases (MMP) 3 and 9 as Biomarkers of Severity in COVID-19 Patients. *Sci. Rep.* **2022**, *12* (1), 1212. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04677-8>.
- (228) D Avila-Mesquita C, Couto AES, Campos LCB, Vasconcelos TF, Michelon-Barbosa J, Corsi CAC, Mestriner F, Petroski-Moraes BC, Garbellini-Diab MJ, Couto DMS, Jordani MC, Ferro D, Sbragia L, Joviliano EE, Evora PR, Carvalho Santana R, Martins-Filho OA, Polonis K, Meneguetti MG, Ribeiro MS, Auxiliadora-Martins M, Becari C. MMP-2 and MMP-9 levels in plasma are altered and associated with mortality in COVID-19 patients. *Biomed Pharmacother.* 2021 Oct;142:112067. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112067.
- (229) Karaca Karagoz, Z.; Aydin, S. Effects of Oxygen Saturation on the Hypoxia-Inducible Factor-1 α , Subfatin, Asprosin, Irisin, c-Reactive Protein, Maresin-1, and Diamine Oxidase in Diabetic Patients with COVID-19. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2022**, *26* (24), 9489–9501. https://doi.org/10.26355/eurrev_202212_30701.
- (230) Filbin, M. R.; Mehta, A.; Schneider, A. M.; Kays, K. R.; Guess, J. R.; Gentili, M.; Fenyves, B. G.; Charland, N. C.; Gonye, A. L. K.; Gushterova, I.; Khanna, H. K.; LaSalle, T. J.; Lavin-Parsons, K. M.; Lilley, B. M.; Lodenstein, C. L.; Manakongtreecheep, K.; Margolin, J. D.; McKaig, B. N.; Rojas-Lopez, M.; Russo, B. C.; Sharma, N.; Tantivit, J.; Thomas, M. F.; Gerszten, R. E.; Heimberg, G. S.; Hoover, P. J.; Lieb, D. J.; Lin, B.; Ngo, D.; Pelka, K.; Reyes, M.; Smillie, C. S.; Waghray, A.; Wood, T. E.; Zajac, A. S.; Jennings, L. L.; Grundberg, I.; Bhattacharyya, R. P.; Parry, B. A.; Villani, A.-C.; Sade-Feldman, M.; Hacohen, N.; Goldberg, M. B. Longitudinal Proteomic Analysis of Severe COVID-19 Reveals Survival-Associated Signatures, Tissue-Specific Cell Death, and Cell-Cell Interactions. *Cell Rep. Med.* **2021**, *2* (5), 100287. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100287>.
- (231) Sulicka-Grodzicka, J.; Surdacki, A.; Surmiak, M.; Sanak, M.; Wizner, B.; Sydor, W.; Bociąga-Jasik, M.; Strach, M.; Korkosz, M.; Skladany, L.; Grgurevic, I.; Podrug, K.; Kukla, M. Chemerin as a Potential Marker of Resolution of Inflammation in COVID-19 Infection. *Biomedicines* **2022**, *10* (10), 2462. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102462>.
- (232) de Nooijer, A. H.; Kooistra, E. J.; Grondman, I.; Janssen, N. A. F.; Joosten, L. A. B.; van de Veerdonk, F. L.; Kox, M.; Pickkers, P.; Netea, M. G.; RCI-COVID-19 study group. Adipocytokine Plasma Concentrations Reflect Influence of Inflammation but Not Body Mass Index (BMI) on Clinical Outcomes of COVID-19

- Patients: A Prospective Observational Study from the Netherlands. *Clin. Obes.* **2023**, *13* (2), e12568. <https://doi.org/10.1111/cob.12568>.
- (233) Cheng, L.; Li, H.; Li, L.; Liu, C.; Yan, S.; Chen, H.; Li, Y. Ferritin in the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Lab. Anal.* **2020**, *34* (10), e23618. <https://doi.org/10.1002/jcla.23618>.
- (234) Aceti, A.; Margarucci, L. M.; Scaramucci, E.; Orsini, M.; Salerno, G.; Di Sante, G.; Gianfranceschi, G.; Di Liddo, R.; Valeriani, F.; Ria, F.; Simmaco, M.; Parnigotto, P. P.; Vitali, M.; Romano Spica, V.; Michetti, F. Serum S100B Protein as a Marker of Severity in Covid-19 Patients. *Sci. Rep.* **2020**, *10* (1), 18665. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75618-0>.
- (235) Kokkoris, S.; Stamataki, E.; Emmanouil, G.; Psachoulia, C.; Ntaidou, T.; Maragouti, A.; Kanavou, A.; Malachias, S.; Christodouli, F.; Papachatzakis, I.; Markaki, V.; Katsaros, D.; Vasileiadis, I.; Glynos, C.; Routsis, C. Serum Inflammatory and Brain Injury Biomarkers in COVID-19 Patients Admitted to Intensive Care Unit: A Pilot Study. *eNeurologicalSci* **2022**, *29*, 100434. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2022.100434>.
- (236) Zhou, Y.-Z.; Teng, X.-B.; Han, M.-F.; Shi, J.-F.; Li, C.-X.; Zhang, X.-H.; Hou, D.-Y.; Yang, L.-L. The Value of PCT, IL-6, and CRP in the Early Diagnosis and Evaluation of COVID-19. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2021**, *25* (2), 1097–1100. https://doi.org/10.26355/eurrev_202101_24680.
- (237) Bikdeli, B.; Madhavan, M. V.; Jimenez, D.; Chuich, T.; Dreyfus, I.; Driggin, E.; Nigoghossian, C. D.; Ageno, W.; Madjid, M.; Guo, Y.; Tang, L. V.; Hu, Y.; Giri, J.; Cushman, M.; Quéré, I.; Dimakakos, E. P.; Gibson, C. M.; Lippi, G.; Favaloro, E. J.; Fareed, J.; Caprini, J. A.; Tafur, A. J.; Burton, J. R.; Francese, D. P.; Wang, E. Y.; Falanga, A.; McLintock, C.; Hunt, B. J.; Spyropoulos, A. C.; Barnes, G. D.; Eikelboom, J. W.; Weinberg, I.; Schulman, S.; Carrier, M.; Piazza, G.; Beckman, J. A.; Steg, P. G.; Stone, G. W.; Rosenkranz, S.; Goldhaber, S. Z.; Parikh, S. A.; Monreal, M.; Krumholz, H. M.; Konstantinides, S. V.; Weitz, J. I.; Lip, G. Y. H.; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2020**, *75* (23), 2950–2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
- (238) Zhan, H.; Chen, H.; Liu, C.; Cheng, L.; Yan, S.; Li, H.; Li, Y. Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clin. Appl. Thromb. Off. J. Int. Acad. Clin. Appl. Thromb.* **2021**, *27*, 10760296211010976. <https://doi.org/10.1177/10760296211010976>.
- (239) Kosidło, J. W.; Wolszczak-Biedrzycka, B.; Matowicka-Karna, J.; Dymicka-Piekarska, V.; Dorf, J. Clinical Significance and Diagnostic Utility of NLR, LMR, PLR and SII in the Course of COVID-19: A Literature Review. *J. Inflamm. Res.* **2023**, *16*, 539–562. <https://doi.org/10.2147/JIR.S395331>.
- (240) Acar, E.; Demir, A.; Yıldırım, B.; Kaya, M. G.; Gökçek, K. The Role of Hemogram Parameters and C-Reactive Protein in Predicting Mortality in COVID-19 Infection. *Int. J. Clin. Pract.* **2021**, *75* (7), e14256. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14256>.

- (241) Roca-Rivada, A.; Castelao, C.; Senin, L. L.; Landrove, M. O.; Baltar, J.; Belén Crujeiras, A.; Seoane, L. M.; Casanueva, F. F.; Pardo, M. FNDC5/Irisin Is Not Only a Myokine but Also an Adipokine. *PloS One* **2013**, *8* (4), e60563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060563>.
- (242) Jia, J.; Yu, F.; Wei, W.-P.; Yang, P.; Zhang, R.; Sheng, Y.; Shi, Y.-Q. Relationship between Circulating Irisin Levels and Overweight/Obesity: A Meta-Analysis. *World J. Clin. Cases* **2019**, *7* (12), 1444–1455. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i12.1444>.
- (243) Tsourdi, E.; Anastasilakis, A. D.; Hofbauer, L. C.; Rauner, M.; Lademann, F. Irisin and Bone in Sickness and in Health: A Narrative Review of the Literature. *J. Clin. Med.* **2022**, *11* (22), 6863. <https://doi.org/10.3390/jcm11226863>.
- (244) Liang, H.; Qi, W.; Jiajue, R.; Chi, Y.; Liu, W.; Wang, O.; Li, M.; Xing, X.; Yu, W.; Jiang, Y.; Xia, W. Serum Irisin Level Is Associated with Fall Risk, Muscle Strength, and Cortical Porosity in Postmenopausal Women. *Front. Endocrinol.* **2023**, *14*, 1096950. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1096950>.
- (245) Rocco, J. M.; Laghetti, P.; Di Stefano, M.; Sereti, I.; Ortega-Villa, A.; Wang, J.; Rupert, A.; Chironna, M.; Ye, P.; Liu, X.; Anderson, M. V.; Burbelo, P. B.; Fiore, J. R.; Saracino, A.; Lisco, A. Impact of Innate Immunity, Endothelial Damage, and Metabolic Biomarkers on COVID-19 Severity and Mortality. *Open Forum Infect. Dis.* **2022**, *9* (9), ofac427. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac427>.
- (246) Wang, Y.; Dong, Z.; Zhang, Z.; Wang, Y.; Yang, K.; Li, X. Postconditioning with Irisin Attenuates Lung Ischemia/Reperfusion Injury by Suppressing Ferroptosis via Induction of the Nrf2/HO-1 Signal Axis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2022**, *2022*, 9911167. <https://doi.org/10.1155/2022/9911167>.
- (247) Buscemi S, Corleo D, Vasto S, Buscemi C, Barile AM, Rosafio G, Randazzo C, Currenti W, Galvano F. Serum Irisin Concentrations in Severely Inflamed Patients. *Horm Metab Res.* 2020 Apr;52(4):246-250. doi: 10.1055/a-1111-9249
- (248) Eslampour, E.; Ebrahimzadeh, F.; Abbasnezhad, A.; Khosroshahi, M. Z.; Choghakhori, R.; Asbaghi, O. Association between Circulating Irisin and C-Reactive Protein Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrinol. Metab. Seoul Korea* **2019**, *34* (2), 140–149. <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.2.140>.
- (249) Pinto, B. G. G.; Oliveira, A. E. R.; Singh, Y.; Jimenez, L.; Gonçalves, A. N. A.; Ogava, R. L. T.; Creighton, R.; Schatzmann Peron, J. P.; Nakaya, H. I. ACE2 Expression Is Increased in the Lungs of Patients With Comorbidities Associated With Severe COVID-19. *J. Infect. Dis.* **2020**, *222* (4), 556–563. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa332>.
- (250) de Moraes, D.; Paiva, B. V. B.; Cury, S. S.; Ludwig, R. G.; Junior, J. P. A.; Mori, M. A. da S.; Carvalho, R. F. Prediction of SARS-CoV Interaction with Host Proteins during Lung Aging Reveals a Potential Role for TRIB3 in COVID-19. *Aging Dis.* **2021**, *12* (1), 42–49. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.1112>.
- (251) Ostrowski, K.; Rohde, T.; Asp, S.; Schjerling, P.; Pedersen, B. K. Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Balance in Strenuous Exercise in Humans. *J. Physiol.* **1999**, *515* (Pt 1), 287–291. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.287ad.x>.

- (252) Ostrowski, K.; Schjerling, P.; Pedersen, B. K. Physical Activity and Plasma Interleukin-6 in Humans--Effect of Intensity of Exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2000**, *83* (6), 512–515. <https://doi.org/10.1007/s004210000312>.
- (253) Ostrowski, K.; Rohde, T.; Asp, S.; Schjerling, P.; Pedersen, B. K. Chemokines Are Elevated in Plasma after Strenuous Exercise in Humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2001**, *84* (3), 244–245. <https://doi.org/10.1007/s004210170012>.
- (254) Steensberg, A.; Fischer, C. P.; Keller, C.; Møller, K.; Pedersen, B. K. IL-6 Enhances Plasma IL-1ra, IL-10, and Cortisol in Humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2003**, *285* (2), E433–437. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00074.2003>.
- (255) Ouyang, H.; Li, Q.; Zhong, J.; Xia, F.; Zheng, S.; Lu, J.; Deng, Y.; Hu, Y. Combination of Melatonin and Irisin Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Cardiac Dysfunction through Suppressing the Mst1-JNK Pathways. *J. Cell. Physiol.* **2020**, *235* (10), 6647–6659. <https://doi.org/10.1002/jcp.29561>.
- (256) Dong, J.; Dong, Y.; Dong, Y.; Chen, F.; Mitch, W. E.; Zhang, L. Inhibition of Myostatin in Mice Improves Insulin Sensitivity via Irisin-Mediated Cross Talk between Muscle and Adipose Tissues. *Int. J. Obes. 2005* **2016**, *40* (3), 434–442. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.200>.
- (257) Xiong, X.-Q.; Geng, Z.; Zhou, B.; Zhang, F.; Han, Y.; Zhou, Y.-B.; Wang, J.-J.; Gao, X.-Y.; Chen, Q.; Li, Y.-H.; Kang, Y.-M.; Zhu, G.-Q. FNDC5 Attenuates Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance via AMPK-Mediated Macrophage Polarization in Obesity. *Metabolism.* **2018**, *83*, 31–41. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.01.013>.
- (258) Tu, Y.; Liu, J.; Kong, D.; Guo, X.; Li, J.; Long, Z.; Peng, J.; Wang, Z.; Wu, H.; Liu, P.; Liu, R.; Yu, W.; Li, W. Irisin Drives Macrophage Anti-Inflammatory Differentiation via JAK2-STAT6-Dependent Activation of PPAR γ and Nrf2 Signaling. *Free Radic. Biol. Med.* **2023**, *201*, 98–110. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.03.014>.
- (259) Shoelson, S. E.; Lee, J.; Goldfine, A. B. Inflammation and Insulin Resistance. *J. Clin. Invest.* **2006**, *116* (7), 1793–1801. <https://doi.org/10.1172/JCI29069>.
- (260) Van den Bossche, J.; Baardman, J.; Otto, N. A.; van der Velden, S.; Neele, A. E.; van den Berg, S. M.; Luque-Martin, R.; Chen, H.-J.; Boshuizen, M. C. S.; Ahmed, M.; Hoeksema, M. A.; de Vos, A. F.; de Winther, M. P. J. Mitochondrial Dysfunction Prevents Repolarization of Inflammatory Macrophages. *Cell Rep.* **2016**, *17* (3), 684–696. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.09.008>.
- (261) Jurkowska, K.; Szymańska, B.; Knysz, B.; Piwowar, A. Effect of Combined Antiretroviral Therapy on the Levels of Selected Parameters Reflecting Metabolic and Inflammatory Disturbances in HIV-Infected Patients. *J. Clin. Med.* **2022**, *11* (6), 1713. <https://doi.org/10.3390/jcm11061713>.
- (262) Amor M, Itariu BK, Moreno-Viedma V, Keindl M, Jürets A, Prager G, Langer F, Grablowitz V, Zeyda M, Stulnig TM. Serum Myostatin is Upregulated in Obesity and Correlates with Insulin Resistance in Humans. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019 Sep;127(8):550-556. doi: 10.1055/a-0641-5546.
- (263) Martín-González, C.; Pérez-Hernández, O.; García-Rodríguez, A.; Abreu-González, P.; Ortega-Toledo, P.; Fernández-Rodríguez, C. M.; Alvisa-Negrín, J. C.;

- Martínez-Riera, A.; González-Reimers, E. Serum Myostatin among Excessive Drinkers. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24* (3), 2981. <https://doi.org/10.3390/ijms24032981>.
- (264) Lin, J.-Z.; Ma, J.-D.; Yang, L.-J.; Zou, Y.-W.; Zhang, X.-P.; Pan, J.; Li, Q.-H.; Li, H.-G.; Yang, Z.-H.; Wu, T.; Zhang, Q.; Mo, Y.-Q.; Dai, L. Myokine Myostatin Is a Novel Predictor of One-Year Radiographic Progression in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Prospective Cohort Study. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 1005161. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1005161>.
- (265) Grunow, J. J.; Reiher, K.; Carbon, N. M.; Engelhardt, L. J.; Mai, K.; Koch, S.; Schefold, J. C.; Z'Graggen, W.; Schaller, S. J.; Fielitz, J.; Spranger, J.; Weber-Carstens, S.; Wollersheim, T. Muscular Myostatin Gene Expression and Plasma Concentrations Are Decreased in Critically Ill Patients. *Crit. Care Lond. Engl.* **2022**, *26* (1), 237. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04101-1>.
- (266) Escobar, J.; Van Alstine, W. G.; Baker, D. H.; Johnson, R. W. Decreased Protein Accretion in Pigs with Viral and Bacterial Pneumonia Is Associated with Increased Myostatin Expression in Muscle. *J. Nutr.* **2004**, *134* (11), 3047–3053. <https://doi.org/10.1093/jn/134.11.3047>.
- (267) Kobayashi, M.; Kasamatsu, S.; Shinozaki, S.; Yasuhara, S.; Kaneki, M. Myostatin Deficiency Not Only Prevents Muscle Wasting but Also Improves Survival in Septic Mice. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* **2021**, *320* (1), E150–E159. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00161.2020>.
- (268) Meier, U.; Gressner, A. M. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clin. Chem.* **2004**, *50* (9), 1511–1525. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.032482>.
- (269) Biercewicz, M.; Kwiatkowska, K.; Kędziora-Kornatowska, K.; Krintus, M.; Ślusarz, R.; Ruszkowska-Ciastek, B. Significant Interactions between Adipokines and Vitamin D Combined with the Estimated Glomerular Filtration Rate: A Geriatric Case Study. *J. Clin. Med.* **2023**, *12* (6), 2370. <https://doi.org/10.3390/jcm12062370>.
- (270) Satoh, K.; Nagasawa, K.; Takebe, N.; Kinno, H.; Shozushima, M.; Onodera, K.; Oda, T.; Hasegawa, Y.; Satoh, J.; Ishigaki, Y. Adiponectin Paradox More Evident in Non-Obese Than in Obese Patients with Diabetic Microvascular Complications. *Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* **2023**, *16*, 201–212. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S387744>.
- (271) Kamel, S. M.; Abdel Azeem Abd Elazeem, M. E. M. I.; Mohamed, R. A.; Kamel, M. M.; Abdel Aleem Abdelaleem, E. A. High Serum Leptin and Adiponectin Levels as Biomarkers of Disease Progression in Egyptian Patients with Active Systemic Lupus Erythematosus. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* **2023**, *37*, 3946320231154988. <https://doi.org/10.1177/03946320231154988>.
- (272) Flikweert, A. W.; Kobold, A. C. M.; van der Sar-van der Brugge, S.; Heeringa, P.; Rodenhuis-Zybert, I. A.; Bijzet, J.; Tami, A.; van der Gun, B. T. F.; Wold, K. I.; Huckriede, A.; Franke, H.; Emmen, J. M. A.; Emous, M.; Grootenboers, M. J. J. H.; van Meurs, M.; van der Voort, P. H. J.; Moser, J. Circulating Adipokine Levels and COVID-19 Severity in Hospitalized Patients. *Int. J. Obes. 2005* **2023**, *47* (2), 126–137. <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01246-5>.

- (273) Tonon, F.; Di Bella, S.; Giudici, F.; Zerbato, V.; Segat, L.; Koncan, R.; Misin, A.; Toffoli, B.; D'Agaro, P.; Luzzati, R.; Fabris, B.; Bernardi, S. Discriminatory Value of Adiponectin to Leptin Ratio for COVID-19 Pneumonia. *Int. J. Endocrinol.* **2022**, *2022*, 9908450. <https://doi.org/10.1155/2022/9908450>.
- (274) Obata, Y.; Yamada, Y.; Takahi, Y.; Baden, M. Y.; Saisho, K.; Tamba, S.; Yamamoto, K.; Umeda, M.; Furubayashi, A.; Matsuzawa, Y. Relationship between Serum Adiponectin Levels and Age in Healthy Subjects and Patients with Type 2 Diabetes. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **2013**, *79* (2), 204–210. <https://doi.org/10.1111/cen.12041>.
- (275) Hindsberger, B.; Lindegaard, B.; Rabøl Andersen, L.; Bastrup Israelsen, S.; Pedersen, L.; Bela Szecsi, P.; Benfield, T. Circulating Adiponectin Levels Are Inversely Associated with Mortality and Respiratory Failure in Patients Hospitalized with COVID-19. *Int. J. Endocrinol.* **2023**, *2023*, 4427873. <https://doi.org/10.1155/2023/4427873>.
- (276) Cohen KE, Katunaric B, SenthilKumar G, McIntosh JJ, Freed JK. Vascular endothelial adiponectin signaling across the life span. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2022 Jan 1;322(1):H57-H65. doi: 10.1152/ajpheart.00533.2021.
- (277) Potenza, M. A.; Sgarra, L.; Nacci, C.; Leo, V.; De Salvia, M. A.; Montagnani, M. Activation of AMPK/SIRT1 Axis Is Required for Adiponectin-Mediated Preconditioning on Myocardial Ischemia-Reperfusion (I/R) Injury in Rats. *PloS One* **2019**, *14* (1), e0210654. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210654>.
- (278) Maeda, N.; Funahashi, T.; Matsuzawa, Y.; Shimomura, I. Adiponectin, a Unique Adipocyte-Derived Factor beyond Hormones. *Atherosclerosis* **2020**, *292*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.021>.
- (279) Broni EK, Ogunmoroti O, Osibogun O, Echouffo-Tcheugui JB, Chevli PA, Shapiro MD, Ndumele CE, Michos ED. Ideal Cardiovascular Health and Adipokine Levels: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Endocr Pract.* 2023 Apr 5:S1530-891X(23)00366-X. doi: 10.1016/j.eprac.2023.03.276.
- (280) Mukama T, Johnson T, Kaaks R, Katzke V. A case-cohort study of the association between adiponectin and mortality in EPIC-Heidelberg: NT-proBNP may explain the adiponectin paradox. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2023 Apr;33(4):853-863. doi: 10.1016/j.numecd.2023.01.014.
- (281) Jang, A. Y.; Scherer, P. E.; Kim, J. Y.; Lim, S.; Koh, K. K. Adiponectin and Cardiometabolic Trait and Mortality: Where Do We Go? *Cardiovasc. Res.* **2022**, *118* (9), 2074–2084. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab199>.
- (282) Ku, B.-J.; Kim, S.-Y.; Lee, T.-Y.; Park, K.-S. Serum Ferritin Is Inversely Correlated with Serum Adiponectin Level: Population-Based Cross-Sectional Study. *Dis. Markers* **2009**, *27* (6), 303–310. <https://doi.org/10.3233/DMA-2009-0676>.
- (283) Fernández-Real, J. M.; Ricart-Engel, W.; Arroyo, E.; Balançá, R.; Casamitjana-Abella, R.; Cabrero, D.; Fernández-Castañer, M.; Soler, J. Serum Ferritin as a Component of the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* **1998**, *21* (1), 62–68. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.1.62>.
- (284) Di Filippo, L.; De Lorenzo, R.; Sciorati, C.; Capobianco, A.; Lorè, N. I.; Giustina, A.; Manfredi, A. A.; Rovere-Querini, P.; Conte, C. Adiponectin to Leptin Ratio

- Reflects Inflammatory Burden and Survival in COVID-19. *Diabetes Metab.* **2021**, *47* (6), 101268. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101268>.
- (285) Caterino, M.; Gelzo, M.; Sol, S.; Fedele, R.; Annunziata, A.; Calabrese, C.; Fiorentino, G.; D'Abbraccio, M.; Dell'Isola, C.; Fusco, F. M.; Parrella, R.; Fabbrocini, G.; Gentile, I.; Andolfo, I.; Capasso, M.; Costanzo, M.; Daniele, A.; Marchese, E.; Polito, R.; Russo, R.; Missero, C.; Ruoppolo, M.; Castaldo, G. Dysregulation of Lipid Metabolism and Pathological Inflammation in Patients with COVID-19. *Sci. Rep.* **2021**, *11* (1), 2941. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82426-7>.
- (286) van Zelst, C. M.; Janssen, M. L.; Pouw, N.; Birnie, E.; Castro Cabezas, M.; Braunstahl, G.-J. Analyses of Abdominal Adiposity and Metabolic Syndrome as Risk Factors for Respiratory Distress in COVID-19. *BMJ Open Respir. Res.* **2020**, *7* (1), e000792. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000792>.
- (287) Reiterer, M.; Rajan, M.; Gómez-Banoy, N.; Lau, J. D.; Gomez-Escobar, L. G.; Ma, L.; Gilani, A.; Alvarez-Mulett, S.; Sholle, E. T.; Chandar, V.; Bram, Y.; Hoffman, K.; Bhardwaj, P.; Pilocco, P.; Rubio-Navarro, A.; Uhl, S.; Carrau, L.; Houhgton, S.; Redmond, D.; Shukla, A. P.; Goyal, P.; Brown, K. A.; tenOever, B. R.; Alonso, L. C.; Schwartz, R. E.; Schenck, E. J.; Safford, M. M.; Lo, J. C. Hyperglycemia in Acute COVID-19 Is Characterized by Insulin Resistance and Adipose Tissue Infectivity by SARS-CoV-2. *Cell Metab.* **2021**, *33* (11), 2174–2188.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.09.009>.
- (288) Fang, H.; Judd, R. L. Adiponectin Regulation and Function. *Compr. Physiol.* **2018**, *8* (3), 1031–1063. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170046>.
- (289) Yokota, T.; Oritani, K.; Takahashi, I.; Ishikawa, J.; Matsuyama, A.; Ouchi, N.; Kihara, S.; Funahashi, T.; Tenner, A. J.; Tomiyama, Y.; Matsuzawa, Y. Adiponectin, a New Member of the Family of Soluble Defense Collagens, Negatively Regulates the Growth of Myelomonocytic Progenitors and the Functions of Macrophages. *Blood* **2000**, *96* (5), 1723–1732.
- (290) Tsatsanis, C.; Zacharioudaki, V.; Androulidaki, A.; Dermitzaki, E.; Charalampopoulos, I.; Minas, V.; Gravanis, A.; Margioris, A. N. Adiponectin Induces TNF-Alpha and IL-6 in Macrophages and Promotes Tolerance to Itself and Other pro-Inflammatory Stimuli. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *335* (4), 1254–1263. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.07.197>.
- (291) Fantuzzi, G. Adiponectin and Inflammation: Consensus and Controversy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2008**, *121* (2), 326–330. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.10.018>.
- (292) Choi, H. M.; Doss, H. M.; Kim, K. S. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21* (4), 1219. <https://doi.org/10.3390/ijms21041219>.
- (293) Yamauchi, T.; Kamon, J.; Ito, Y.; Tsuchida, A.; Yokomizo, T.; Kita, S.; Sugiyama, T.; Miyagishi, M.; Hara, K.; Tsunoda, M.; Murakami, K.; Ohteki, T.; Uchida, S.; Takekawa, S.; Waki, H.; Tsuno, N. H.; Shibata, Y.; Terauchi, Y.; Froguel, P.; Tobe, K.; Koyasu, S.; Taira, K.; Kitamura, T.; Shimizu, T.; Nagai, R.; Kadowaki, T. Cloning of Adiponectin Receptors That Mediate Antidiabetic Metabolic Effects. *Nature* **2003**, *423* (6941), 762–769. <https://doi.org/10.1038/nature01705>.

- (294) Yamauchi, T.; Nio, Y.; Maki, T.; Kobayashi, M.; Takazawa, T.; Iwabu, M.; Okada-Iwabu, M.; Kawamoto, S.; Kubota, N.; Kubota, T.; Ito, Y.; Kamon, J.; Tsuchida, A.; Kumagai, K.; Kozono, H.; Hada, Y.; Ogata, H.; Tokuyama, K.; Tsunoda, M.; Ide, T.; Murakami, K.; Awazawa, M.; Takamoto, I.; Froguel, P.; Hara, K.; Tobe, K.; Nagai, R.; Ueki, K.; Kadowaki, T. Targeted Disruption of AdipoR1 and AdipoR2 Causes Abrogation of Adiponectin Binding and Metabolic Actions. *Nat. Med.* **2007**, *13* (3), 332–339. <https://doi.org/10.1038/nm1557>.
- (295) Ji, P.-D.; Kim, N.; Min, S.; Rhee, K.; Ueda, T.; Song, Y.; Min, D.; Bae, R.; Kim, W. T-Cadherin Is Essential for Adiponectin-Mediated Revascularization. *J. Biol. Chem.* **2013**, *288* (34). <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.454835>.
- (296) Ziccardi, P.; Nappo, F.; Giugliano, G.; Esposito, K.; Marfella, R.; Cioffi, M.; D'Andrea, F.; Molinari, A. M.; Giugliano, D. Reduction of Inflammatory Cytokine Concentrations and Improvement of Endothelial Functions in Obese Women after Weight Loss over One Year. *Circulation* **2002**, *105* (7), 804–809. <https://doi.org/10.1161/hc0702.104279>.
- (297) Ohashi, K.; Ouchi, N.; Sato, K.; Higuchi, A.; Ishikawa, T.; Herschman, H. R.; Kihara, S.; Walsh, K. Adiponectin Promotes Revascularization of Ischemic Muscle through a Cyclooxygenase 2-Dependent Mechanism. *Mol. Cell. Biol.* **2009**, *29* (13), 3487–3499. <https://doi.org/10.1128/MCB.00126-09>.
- (298) Rojas, E.; Rodríguez-Molina, D.; Bolli, P.; Israili, Z. H.; Faría, J.; Fidilio, E.; Bermúdez, V.; Velasco, M. The Role of Adiponectin in Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* **2014**, *16* (8), 463. <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0463-7>.
- (299) Boström, P.; Wu, J.; Jedrychowski, M. P.; Korde, A.; Ye, L.; Lo, J. C.; Rasbach, K. A.; Boström, E. A.; Choi, J. H.; Long, J. Z.; Kajimura, S.; Zingaretti, M. C.; Vind, B. F.; Tu, H.; Cinti, S.; Höjlund, K.; Gygi, S. P.; Spiegelman, B. M. A PGC1- α -Dependent Myokine That Drives Brown-Fat-like Development of White Fat and Thermogenesis. *Nature* **2012**, *481* (7382), 463–468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>.
- (300) Li, Y.; Yang, Q.; Cai, D.; Guo, H.; Fang, J.; Cui, H.; Gou, L.; Deng, J.; Wang, Z.; Zuo, Z. Resistin, a Novel Host Defense Peptide of Innate Immunity. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 699807. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.699807>.
- (301) Meizlish, M. L.; Pine, A. B.; Bishai, J. D.; Goshua, G.; Nadelmann, E. R.; Simonov, M.; Chang, C.-H.; Zhang, H.; Shallow, M.; Bahel, P.; Owusu, K.; Yamamoto, Y.; Arora, T.; Atri, D. S.; Patel, A.; Gbyli, R.; Kwan, J.; Won, C. H.; Dela Cruz, C.; Price, C.; Koff, J.; King, B. A.; Rinder, H. M.; Wilson, F. P.; Hwa, J.; Halene, S.; Damsky, W.; van Dijk, D.; Lee, A. I.; Chun, H. J. A Neutrophil Activation Signature Predicts Critical Illness and Mortality in COVID-19. *Blood Adv.* **2021**, *5* (5), 1164–1177. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003568>.
- (302) Papińska-Goryca, M.; Rubinsztajn, R.; Nejman-Gryz, P.; Przybyłowski, T.; Krenke, R.; Chazan, R. The Association between Serological Features of Chronic Chlamydia Pneumoniae Infection and Markers of Systemic Inflammation and Nutrition in COPD Patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **2017**, *77* (8), 644–650. <https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1393694>.

- (303) Gao, J.; Deng, M.; Li, Y.; Yin, Y.; Zhou, X.; Zhang, Q.; Hou, G. Resistin as a Systemic Inflammation-Related Biomarker for Sarcopenia in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front. Nutr.* **2022**, *9*, 921399. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.921399>.
- (304) Vassiliou, A. G.; Vitsas, V.; Kardara, M.; Keskinidou, C.; Michalopoulou, P.; Rovina, N.; Dimopoulou, I.; Orfanos, S. E.; Tsoukalas, G.; Koutsoukou, A.; Kotanidou, A. Study of Inflammatory Biomarkers in COPD and Asthma Exacerbations. *Adv. Respir. Med.* **2020**, *88* (6), 558–566. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2020.0188>.
- (305) Feng, C.-M.; Cheng, J.-Y.; Xu, Z.; Liu, H.-Y.; Xu, D.-X.; Fu, L.; Zhao, H. Associations of Serum Resistin With the Severity and Prognosis in Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 703515. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.703515>.
- (306) Bonenfant, J.; Li, J.; Nasouf, L.; Miller, J.; Lowe, T.; Jaroszewski, L.; Qiu, X.; Thapamagar, S.; Mittal, A.; Godzik, A.; Klein, W.; Nair, M. G. Resistin Concentration in Early Sepsis and All-Cause Mortality at a Safety-Net Hospital in Riverside County. *J. Inflamm. Res.* **2022**, *15*, 3925–3940. <https://doi.org/10.2147/JIR.S370788>.
- (307) Perrotta, F.; Scialò, F.; Mallardo, M.; Signoriello, G.; D’Agnano, V.; Bianco, A.; Daniele, A.; Nigro, E. Adiponectin, Leptin, and Resistin Are Dysregulated in Patients Infected by SARS-CoV-2. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24* (2), 1131. <https://doi.org/10.3390/ijms24021131>.
- (308) Ebihara, T.; Matsumoto, H.; Matsubara, T.; Togami, Y.; Nakao, S.; Matsuura, H.; Onishi, S.; Kojima, T.; Sugihara, F.; Okuzaki, D.; Hirata, H.; Yamamura, H.; Ogura, H. Resistin Associated With Cytokines and Endothelial Cell Adhesion Molecules Is Related to Worse Outcome in COVID-19. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 830061. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.830061>.