

Myostatin a irisin v predikci outcome pacientů se systémovým zánětlivým stavem

Otakar Pšenička, Zuzana Kršáková, Jarmila Křížová

3. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Souhrn: Při systémovém zánětu (SIRS, systemic inflammatory response syndrome) dochází k rychlému rozvoji myopatie. Kosterními svaly jsou produkovány cytokiny (myokiny), které se mohou podílet na svalové slabosti. Cílem práce je posoudit vliv hladin vybraných myokinů v průběhu SIRS na celkovou dobu hospitalizace probandů.

Metodologie: Hladiny myostatinu a irisinu, vybrané antropometrické, laboratorní a svalové parametry byly stanoveny při přijetí a 10. den hospitalizace pacientů se SIRS. Kontrolní skupinu tvoří zdraví jedinci s BMI 18,5–29,9.

Výsledky: Hladiny myostatinu byly vyšší u probandů než u kontrol a jeho hladiny signifikantně korelovaly se zánětlivými markery. U irisinu byly zjištěny vyšší hladiny u žen a prokázána korelace s BMI. Hladiny obou myokinů korelovaly s UZ měřenou změnou tloušťky stehenního svalu.

Závěr: Byl pozorován trend k delší době hospitalizace u pacientů s vyššími hladinami myostatinu a irisinu v úvodu SIRS. Myostatin a irisin mohou být přínosnými markery v predikci outcome pacientů se SIRS.

Klíčová slova: myokiny, SIRS, myopatie kriticky nemocných, UZ stehenního svalu.

Myostatin and irisin in predicting the outcomes of patients with systemic inflammation

Background: Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is associated with rapid development of myopathy. Skeletal muscles produce myokines, which may contribute to muscle weakness. The aim of this study is to determine the potential effect of selected myokines in SIRS on the length of the hospitalization of probands.

Methodology: Levels of myostatin and irisin, selected, laboratory and muscle parameters were recorded upon admission and at the day 10 of hospital stay. Control group consists of healthy individuals with BMI 18,5-29,9.

Results: Myostatin levels were higher in probands than in controls and there was a significant correlation between myostatin and inflammatory markers. Irisin levels were higher in women and correlated with BMI. Both myostatin and irisin levels correlated with change of ultrasound measured femoral muscle thickness.

Conclusions: A trend towards longer length of hospital stay in patients with higher myokine levels was observed. Myostatin and irisin can be useful markers in predicting the outcome of patients with SIRS.

Key words: myokines, SIRS, critical illness myopathy, femoral muscle ultrasound.

Úvod

Svalová slabost se dle dostupných dat rozvíjí přibližně u poloviny pacientů v intenzivní péči (1). U těch se sepsí či systémovým zánětlivým stavem (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) jiné etiologie je její prevalence ještě vyšší, okolo 75% (2). Patogeneze rozvoje svalové slabosti je multifaktoriální. Na jedné straně se podílí obecné vlivy kritického onemocnění, jako převaha katabolických procesů, vliv imobilizace, umělé plicní ventilace (UPV) apod., na straně druhé

nastává komplexní ovlivnění svalové fyziologie a biochemie na molekulární úrovni. Podílí se mitochondriální dysfunkce, vliv reaktivních forem kyslíku, porucha autofagie či změny na úrovni membránových iontových kanálů (3). Tyto procesy ve svém důsledku vedou k akceleraci svalové atrofie a snížení svalové funkce, obtížné rekonvalescenci, prolongované UPV, prodloužení doby hospitalizace a zvýšení celkové morbidit i mortality (4). V neposlední řadě také přispívají k rozvoji dlouhodobých funkčních následků přetrvávajících po propuštění

z intenzivní péče, tzv. syndrom post-intenzivní péče (Post-intensive care syndrome, PICS, 5).

Do složité patogeneze svalové slabosti kriticky nemocných mohou být zapojeny látky uvolňované přímo kosterním svaem – tzv. myokiny. Tyto cytokiny peptidové či proteinové povahy mají nejen autokrinní a parakrinní působení na svalové vlákno a přilehlé struktury (satelitní buňky, fascie, kosti), ale po uvolnění do cirkulace vykazují také endokrinní účinky na vzdálené tkáně (6). Relativně nejvíce prozkoumané jsou jejich metabolické efekty na glukózový metabolismus a ovlivnění tukové, intenzivní výzkum se dále zaměřuje na jejich působení na mozek či gastrointestinální trakt (7).

Z dosud popsaných stovek myokinů jsou konkrétnější informace o struktuře a funkci zatím známy pouze u několika desítek. Prvním popsaným myokinem byl myostatin (8). Myostatin na experimentálních modelech inhibuje syntézu svalových proteinů a naopak urychluje jejich degradaci, inhibuje svalový růst a diferenciaci. Jeho plazmatické hladiny jsou po intenzivním aerobním i anaerobním cvičení sníženy (9).

Irisin je cvičením indukovaný myokin, který má dle dosud publikovaných studií vliv na svalovou hypertrofii, regulaci termogeneze či hnědnutí bílé tukové tkáně. Jeho hladiny korelují s různými sledovanými parametry u obézních pacientů a diabetiků 2. typu (10). U starších pacientů se sarkopenií byly přítomné nižší hladiny irisinu než u kontrolní skupiny (11), dle jiné studie irisin negativně koreloval s CT měřenou tloušťkou stehenního svalu a se svalovou silou při hand-grip měření (12).

Svalovou dysfunkci pacientů se systémovým zánětem můžeme objektivizovat pomocí EMG vyšetření (13). Pro svou invazivitu je však v této indikaci v klinické praxi využíváno minimálně. V diagnostice využíváme spíše neinvazivní metody, jako je např. hodnocení síly stisku ruky či zhodnocení funkční zdatnosti (např. šestiminutový test chůze; Timed 'Up & Go' test, Short Physical Performance Battery). V posledních letech se zvláště na jednotkách intenzivní péče v diagnostice uplatňuje i ultrazvukové měření tloušťky stehenního svalu. To je velmi výhodné pro svou dostupnost, neinvazivitu a relativní jednoduchost provedení a dobrou reprodukcibilitu s nízkou inter- i intraindividuální variabilitou provedených měření (14).

Cílem naší práce bylo posoudit možnou souvislost hladin vybraných myokinů (myostatin, irisin) s outcome pacientů se systémovým zánětlivým stavem. Naší hypotézou bylo, že pacienti s vysokou hladinou myostatinu a/nebo nízkou hladinou irisinu v úvodu onemocnění mají horší outcome (primární endpoint = doba hospitalizace). Sekundárně byly zkoumány korelace hladin myokinů s dalšími parametry (laboratorní a antropometrické ukazatele, svalová síla apod.) a využití bed-side ultrazvukového vyšetření stehenního svalu v diagnostice svalového katabolismu a predikci outcome. V klinických studiích byly dosud zkoumány jednotlivé myokiny převážně na animálních modelech či ve specifických skupinách pacientů. Prospektivní observační práce posuzující vliv vybraných myokinů na dobu hospitalizace a funkční výsledky pacientů se systémovým zánětem dosud v literatuře nejsou dostupné.

Metodologie

Jednalo se o prospektivní observační pilotní studii. K zařazení do studie byli zvažováni všichni pacienti přijatí pro akutní onemocnění na

3. interní kliniku VFN či KARIM VFN. Zařazení byli ti, kteří splňovali kritéria systémového zánětlivého stavu (SIRS, alespoň 2 z následujících kritérií: tělesná teplota $> 38^{\circ}\text{C}$ či $< 36^{\circ}\text{C}$, tepová frekvence $> 90/\text{min}$, dechová frekvence $> 20/\text{min}$ nebo $\text{PaCO}_2 < 4,3 \text{ kPa}$, leukocytóza $> 12 \text{ tis.}/\mu\text{l}$ nebo leukopenie $< 4 \text{ tis.}/\mu\text{l}$) s předpokládanou délkou hospitalizace 5 a více dní. (pozn. autora: SIRS kritéria byla použita z důvodu možného zařazení i jiných než septických pacientů, např. těch s akutní pankreatitidou apod.). Vyřazení byli pacienti, kteří byli přijati překladem z jiného zařízení (pokud byla doba hospitalizace delší než 48 hodin), pacienti s terminálním onemocněním (nádorovým i nenádorovým) nebo s dlouhodobou imobilizací před přijetím. Kontrolní skupinu tvořili zdraví jedinci s BMI 18,5–29,9.

Po zařazení byla probandům probandům ze sledované i kontrolní skupiny odebrána krev na stanovení myostatinu (MSTN ELISA Kit, Cat.No: MBS021687) a irisinu (Human Irisin ELISA Kit, Cat.No: MBS706887). Myokiny byly stanoveny vždy párově v séru a v plazmě, použita byla průměrná hodnota ze dvou stanovených hladin. Dále byly stanovovány laboratorní ukazatele zánětu (CRP, prokalcitonin, NLR), nutričního stavu (albumin, prealbumin), antropometrické a biometrické ukazatele (hmotnost, BMI, procento tuku, lean body mass). V neposlední řadě byla sledována síla stisku ruky přenosným dynamometrem a měřena tloušťka stehenního svalu ultrasonograficky. Ve sledované skupině bylo identické vyšetření provedeno 10. den od přijetí.

Na základě stanovených středních hladin myokinů byly následně pacienti rozděleni do skupin s nižšími a vyššími hladinami myostatinu a irisinu v úvodu SIRS. U těchto skupin pak byla porovnána délka hospitalizace jakožto primární endpoint a dále hodnoceny sekundární cíle. Vyhodnocení dle hladin myokinů bylo tedy prováděno retrospektivně s časovým odstupem po nasbírání dostatečného množství vzorků. Tento design studie zajišťuje dostatečné zaslepení a eliminaci bias, ke kterým by potenciálně mohlo dojít při znalosti rozdělení pacientů do skupin před ukončením hospitalizace.

Ultrazvukové vyšetření stehenního svalu bylo prováděno jedním vyšetřujícím (OP) dle stanoveného protokolu lineární sondou u probandů ležících v poloze na zádech s nataženými dolními končetinami. Měření byl kvadriceps femoris dominantní končetiny v definovaném bodě ve vzdálenosti jedné třetiny od horního okraje patelly k pánevní spina iliaca anterior inferior (15). Zaznamenána byla průměrná hodnota ze tří měření tloušťky svalu v jeho střední části (RF + VI, tedy souhrnná tloušťka rectus femoris a vastus intermedius od okraje femorální fascie po okraj femuru).

Statistické zhodnocení bylo provedeno v programu STATISTICA 12 (Statsoft Inc). Hodnoty jednotlivých parametrů byly uvedeny jako průměr $\pm$ SD. Pro posouzení významnosti rozdílů mezi definovanými skupinami byl použit T-test pro nezávislé vzorky. Korelace mezi sledovanými parametry byly posouzeny pomocí Pearsonových korelačních koeficientů. Všechny testy byly provedeny na 5% hladině významnosti.

Protokol studie byl schválen etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

Výsledky

Do studie bylo dosud zařazeno 30 probandů (z plánovaných 36 dle předběžné statistické analýzy) a 24 kontrol. Zde jsou prezentovány předběžné, aktuálně dostupné výsledky 16 probandů (věk $67,8 \pm 13,8$,

56% muži, BMI $25,5 \pm 4$) a 13 kontrol (věk $36,8 \pm 7,8$, 46 % muži, BMI $23,8 \pm 2,5$; viz tabulka 1). Ze zařazených pacientů 4 zemřeli, tyto byli z analýzy primárního cíle vyřazeni, budou u nich vyhodnoceny sekundární cíle.

Střední hodnota myostatinu u zkoumaného souboru byla 29,37 ug/ml a irisinu 51,13 ug/ml. Probandi s nižší než střední hodnotou myostatinu ($n = 7$) měli průměrnou délku hospitalizace 25,57 dne ($\pm 15,7$), probandi s vyššími hladinami myostatinu ($n = 5$) 32,8 dne ($\pm 32,2$). Obdobně pacienti s nižším irisinem ($n = 6$) měli průměrnou délku hospitalizace 22,83 dne ($\pm 25,4$) a pacienti s vyššími hladinami irisinu ($n = 4$) 30 dní ($\pm 25,3$) (graf 1). U kontrol byly průměrné hladiny myostatinu 16,08 ug/ml a irisinu 44,12 ug/ml, tedy odpovídající skupinám s lepším outcome. U irisinu byly pozorovány signifikantně vyšší hladiny u žen než u mužů, a to jak u probandů (70,87 vs. 28,44; $p = 0,05$), tak i u kontrol (59,23 vs. 9,53, $p = 0,02$) (graf 2). U myostatinu nebyly pozorovány rozdílné hladiny u mužů a žen.

V rámci sekundárních cílů byla přítomna pozitivní korelace irisinu s BMI ($p = 0,047$), pozitivní korelace myostatinu s CRP ($p = 0,006$) a NLR ($p = 0,037$) a dále korelace obou myokinů se změnou tloušťky stehenního svalu dle UZ měření – u myostatinu pozitivní korelace ($p=0,008$),

u irisinu záporná korelace ($p = 0,025$) (graf 3). U ultrazvukového vyšetření stehenního svalu byla zjištěna pozitivní korelace s BMI ($p = 0,003$), lean body mass ($p = 0,011$) a dynamometrem měřenou silou stisku ruky ($p = 0,001$).

Diskuze

Podle našeho nejlepšího vědomí dosud nebyly publikovány práce zkoumající souvislost hladin myostatinu a irisinu s rozvojem svalové dysfunkce a následného outcome kriticky nemocných pacientů v takovém rozsahu zkoumaných parametrů, jako je tomu v naší studii. Komplexní přístup k rozvoji svalové slabosti a jejímu vlivu na funkční výsledky pacientů v intenzivní péči představuje hlavní výhodu zde prezentované práce.

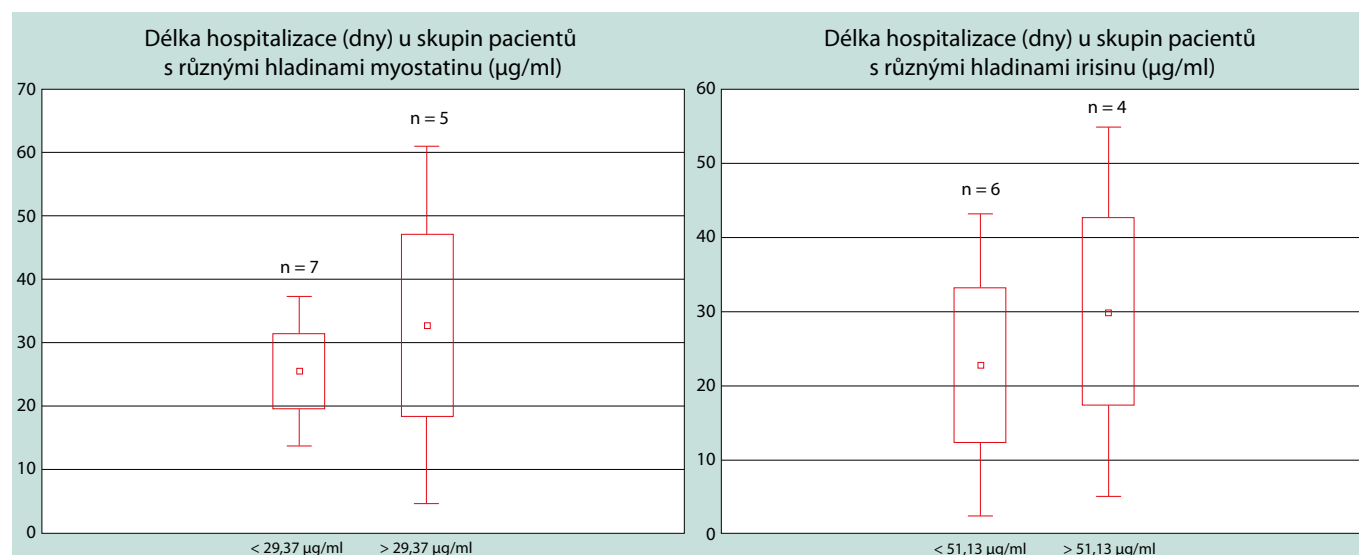
Ačkoliv v rámci analýzy předběžných výsledků nebyla vzhledem k velikosti souboru prokázána signifikantní korelace rozdílných hladin myokinů při přijetí s následnou délkou hospitalizace (primární endpo-int), je patrný trend k horšímu outcome u pacientů s vyššími hladinami myostatinu i irisinu v úvodu systémového zánětlivého stavu. Navíc u kontrolní skupiny byly průměrné hladiny obou zkoumaných myokinů nižší, tedy odpovídající lepšímu funkčnímu výsledku. U myostatinu jsou naše zjištění v souladu s dostupnými daty, zejména u pacientů s chronickými onemocněními. Vyšší hladiny byly spojeny s horším outcome u pacientů s CKD (16), jaterní cirhózou (17), nebo CHOPN. U kriticky nemocných pacientů jsou data zatím sporadická a nekonzistentní. Například v práci německých autorů (18) byly pozorovány protichůdné výsledky – vyšší mortalita i morbidita byla u pacientů s nižšími hladinami myostatinu. Vzhledem k dynamice hladin myostatinu v průběhu po inzultu a jejich korelaci s parametry zánětu (19) je nutné klást důraz na přesný čas odběru vzorku vzhledem k vzniku a trvání primárního inzultu. V neposlední řadě je třeba věnovat pozornost i samotné metodě stanovení myostatinu. Při stanovení ELISA metodami sice odpadá dřívější problém současného stanovení GDF-11, nicméně i některé moderní eseje detekují aktivní i latentní formu myostatinu (20). Validace laboratorního stanovení a odstranění diskrepancí mezi jednotlivými studiemi jsou tedy nutností pro další výzkum souvislosti hladin myostatinu s vybranými klinickými parametry.

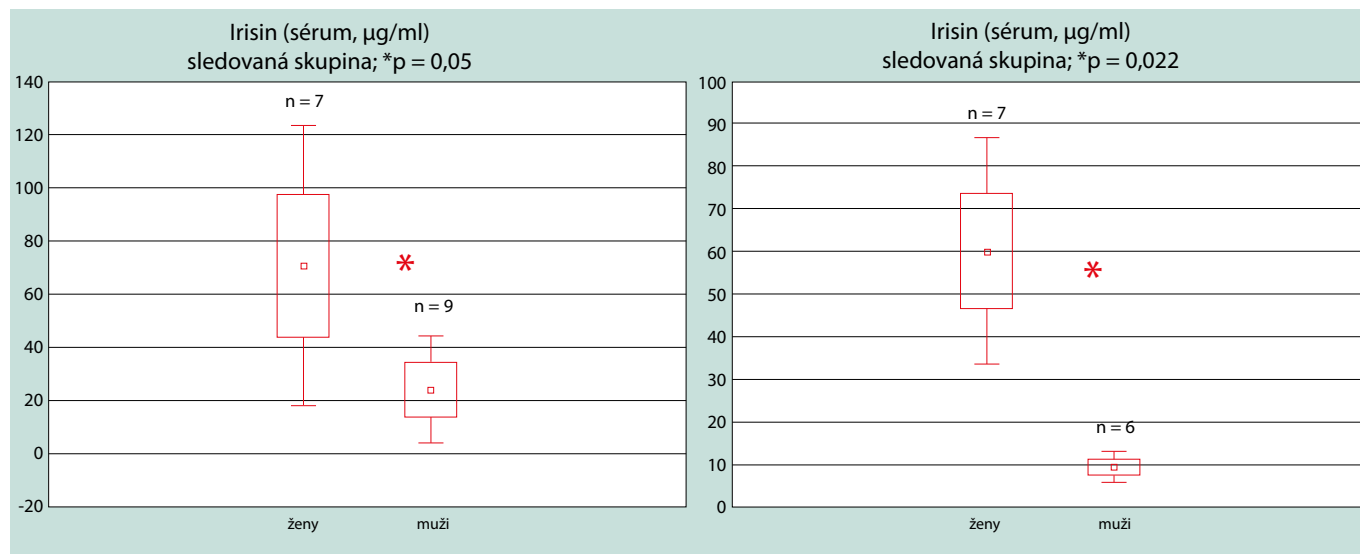
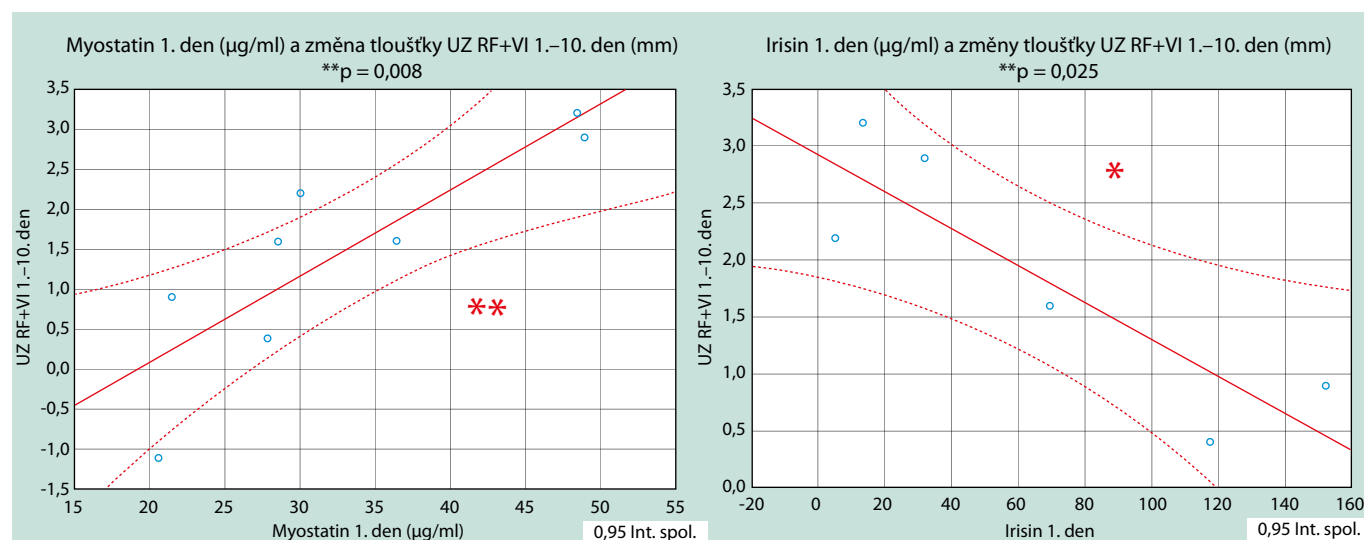
Tab. 1. Bazální hodnoty a vývoj měřených parametrů v čase

	Průměr 1. den	Průměr 10. den
Hmotnost (kg)	85,93 ($\pm 22,2$)	84,6 ($\pm 22,1$) *
BMI (kg.m-2)	28,05 ($\pm 6,48$)	27,48 ($\pm 6,4$) *
Dynamometr (kg)	24,04 ($\pm 10,4$)	25,99 ($\pm 10,03$)
UZ RF+VI (mm)	24,84 ($\pm 7,53$)	23,66 ($\pm 7,01$) *
Tuk (%)	34,37 ($\pm 9,08$)	34,15 ($\pm 8,47$)
LTM (kg)	42,23 ($\pm 10,5$)	41,23 ($\pm 10,12$) *
Kreatinin (umol/l)	179 ($\pm 162,25$)	131,8 ($\pm 153,1$) *
CRP (mg/l)	283,7 ($\pm 142,8$)	74,4 ($\pm 71,4$) *
PCT (ug/l)	32,8 ($\pm 45,3$)	0,43 ($\pm 0,2$) *
Albumin (g/l)	29,3 ($\pm 4,9$)	27,6 ($\pm 4,9$)
NLR	19,3 ($\pm 14,3$)	7,4 ($\pm 4,9$) *
Myostatin (ng/ml)	28,54 ($\pm 6,1$)	26,98 ($\pm 11,53$) *
Irisin (ng/ml)	112,8 ($\pm 16,84$)	135,95 ($\pm 16,84$) *

* jsou označeny hodnoty, které se změnily signifikantně. UZ RF+VI = souhrnná tloušťka rectus femoris + vastus intermedius měřená ultrazvukem; LTM = lean tissue mass, beztuková tělesná hmota; PCT = prokalcitonin; NLR = Neutrophil-Lymphocyte ratio, poměr neutrofilů k lymfocytům

Graf 1. Primární cíl – délka hospitalizace u pacientů s různými hladinami myokinů v úvodu systémového zánětu



Graf 2. Porovnání hladin irisinu u mužů a žen ve sledované a v kontrolní skupině**Graf 3.** Korelace hladin myokinu v úvodu systémového zánětu se změnou UZ měřené tloušťky stehenního svalu mezi 1. a 10. dnem

U irisinu jsou naše předběžná data spíše v rozporu s dosud dostupnými daty pacientů v intenzivní péči. Například ve studiích čínských autorů (21) byly nižší hladiny irisinu u septických pacientů než u kontrolní skupiny, navíc korelující s tíží APACHE II skóre u pacientů se sepsí či akutní pankreatitidou. Rozdíl je pravděpodobně způsoben zatím malou velikostí souboru našich pacientů se stanoveným irisinem. I přes malý soubor byl ale zjištěn signifikantní rozdíl mezi oběma pohlavími s vyššími hladinami u žen než u mužů, a to ve zkoumaném souboru i v kontrolní skupině. Vyšší hladiny irisinu u žen byly prokázány v předchozích studiích (22), přesný mechanismus není plně objasněn, vliv má zřejmě zejména cirkulující estradiol či různé zastoupení hnědé a bílé tukové tkáně u mužů a žen (23).

Rychlá ztráta svaloviny již během několika dní systémového zánětu je známým jevem (4). V našem zkoumaném souboru došlo během deseti dní k poklesu LBM o 1 kg, s průměrným poklesem UZ měřené tloušťky stehenního svalu o 1,2 mm (5 %). Zajímavým zjištěním z předběžných výsledků naší práce je průkaz korelace obou myokinu s uvedenou změnou tloušťky stehenního svalu. U myostatinu je tato korelace pozitivní, tedy čím vyšší hladiny myostatinu byly přítomny v úvodu onemocnění,

tím k většímu úbytku stehenního svalu došlo. Naopak u myostatinu se jednalo o negativní korelaci, tedy u vyšších hladin irisinu v úvodu došlo k menšímu úbytku svalu. Z našich výsledků vyplývá protektivní vliv nižších hladin myostatinu a vyšších hladin irisinu.

Při použití pouze jedné metody k monitoraci ztráty svaloviny mohou být výsledky nespolehlivé. Ultrazvukové vyšetření svalů či bioimpedance mohou být ovlivněny systémovými otoky (24). Měření síly stisku ruky vykazuje nižší spolehlivost při nízké svalové síle a často omezené spolupráci kriticky nemocných (25). V našem souboru jsme prokázali korelaci jednotlivých vyšetření mezi sebou navzájem. Zvláště ultrazvukové vyšetření stehenního svalu se tedy zdá být přínosným vyšetřením zejména k monitoraci vývoje v čase, vzhledem k jednoduchosti provedení a většinou již rutinní dostupnosti ultrazvukového přístroje na jednotkách intenzivní péče.

Závěr

Prezentována jsou zde předběžná data z pilotní observační studie. Ačkoliv vzhledem k nízkému počtu probandů a větší směrodatné

odchylce nebyl zjištěn signifikantní rozdíl délky hospitalizace u skupin s rozdílnými hladinami myokininů, je patrný trend k horšímu outcome u pacientů s vyššími hladinami myostatinu a irisinu. Pro potvrzení tohoto trendu a k podrobnější analýze sekundárních cílů našeho projektu je zapotřebí více dat. V současné době pokračujeme v zařazování probandů dle protokolu studie.

Myostatin a irisin nicméně dle našich dosud dostupných předběžných dat představují slibné markery outcome pacientů se systémovým zánětem. Mimo jiné byl prokázán vliv hladin obou myokininů v úvodu systémového zánětu na míru ztráty svaloviny během hospitalizace. Ultrazvukové vyšetření stehenního svalu je přínosné a jednoduše proveditelné vyšetření k odhadu množství svalové hmoty.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno projektem RVO – VFN64165. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Schefold JC, WeberCarstens S, et al. Muscular weakness and muscle wasting in the critically ill. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(6):1399-1412.
- Callahan LA, Supinski GS. Sepsis-induced myopathy. *Crit Care Med*. 2009;37(10 Suppl):S354-367.
- Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):637-653.
- Puthucherry ZA, Sidhu PS, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013;310:1591-1600.
- Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012;40(2):502-509.
- Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(8):457-465.
- Blume GR, Royes LFF. Peripheral to brain and hippocampus crosstalk induced by exercise mediates cognitive and structural hippocampal adaptations. *Life Sci*. 2024;352:122799.
- McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature*. 1997;387(6628):83-90.
- Hittel DS, Kraus WE, et al. Myostatin decreases with aerobic exercise and associates with insulin resistance. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(11):2023-2029.
- Shoukry A, Khalifa A, et al. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. *IUBMB Life*. 2016;68(7):544-556.
- Chang JS, Kong ID, et al. Circulating irisin levels as a predictive biomarker for sarcopenia: a cross-sectional community-based study. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(11):2266-2273.
- Park HS, Kim HC, Zhang D, et al. The novel myokine irisin: clinical implications and potential role as a biomarker for sarcopenia in postmenopausal women. *Endocrine*. 2019;64:341-348.
- Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care*. 2015;19(1):274.
- Looijaard WG, Molinger J, Weijs PJ. Measuring and monitoring lean body mass in critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24:241-247.
- Martín CAG, Zepeda EM, Méndez OAL. Bedside ultrasound measurement of rectus femoris: a tutorial for the nutrition support clinician. *J Nutr Metab*. 2017;2017:2767232.
- Verzola D, Garibotto G, et al. Apoptosis and myostatin mRNA are upregulated in the skeletal muscle of patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011;79(7):773-782.
- Nishikawa H, Nishiguchi S, et al. Elevated serum myostatin level is associated with worse survival in patients with liver cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(6):915-925.
- Wirtz TH, Koch A, et al. Low myostatin serum levels are associated with poor outcome in critically ill patients. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(8):574.
- Åkerfeldt T, Larsson A, et al. Postsurgical acute phase reaction is associated with decreased levels of circulating myostatin. *Inflammation*. 2015;38(4):1727-1730.
- Wintgens KF, Armbruster FP, et al. Plasma myostatin measured by a competitive ELISA using a highly specific antiserum. *Clin Chim Acta*. 2012;413:1288-1294.
- Wei S, Wu R, et al. Serum irisin levels are decreased in patients with sepsis, and exogenous irisin suppresses ferroptosis in the liver of septic mice. *Clin Transl Med*. 2020;10(5):e173.
- Zügel M, Schumann U, et al. The role of sex, adiposity, and gonadectomy in the regulation of irisin secretion. *Endocrine*. 2016;54(1):101-110.
- Barbagallo F, Calogero AE, et al. The role of irisin throughout women's life span. *Bio-medicines*. 2023;11(12):3260.
- Moonen HPFX, Van Zanten ARH. Bioelectric impedance analysis for body composition measurement and other potential clinical applications in critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27:344-353.
- Cottreau G, Sztrymf B, et al. Handgrip strength to predict extubation outcome: a prospective multicenter trial. *Ann Intensive Care*. 2021;11:144.