



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Ђорђе Р. Стевановић

**УТИЦАЈ ТЕЛЕСНИХ И ВИСЦЕРАЛНИХ МАСТИ НА ТОК И
ИСХОД
БОЛЕСТИ COVID-19 ХОСПИТАЛИЗОВАНИХ
ПАЦИЈЕНАТА**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2024



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Đorđe R. Stevanović

**UTICAJ TELESNIH I VISCERALNIH MASTI NA TOK I ISHOD
BOLESTI *COVID-19* HOSPITALIZOVANIH PACIJENATA**

Doktorska disertacija

Kragujevac, 2024



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Đorđe R. Stevanović

**THE IMPACT OF BODY AND VISCERAL FAT ON THE
DISEASE COURSE
AND OUTCOME OF HOSPITALIZED COVID-19 PATIENTS**

Doctoral dissertation

Kragujevac, 2024

Идентификациона страница докторске дисертације

Аутор
Име и презиме: Ђорђе Стевановић
Датум и место рођења: 28.11.1992. године, у Крагујевцу
Садашње запослење: Клиника за кардиологију, Универзитетски Клинички Центар Крагујевац
Докторска дисертација
Наслов: Утицај телесних и висцералних масти на ток и исход болести <i>COVID-19</i> хоспитализованих пацијената
Број страница: 131
Број слика: 28 фигура, 27 табела, 1 слика
Број библиографских података: 243
Установа и место где је рад израђен: Универзитетски Клинички Центар Крагујевац (Крагујевац, Србија)
Научна област (УДК): Интерна медицина
Ментор: професор доктор Владимир Здравковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: одлука број IV-03-962/10, од 20.12.2022. године

Identifikaciona stranica doktorske disertacije

Autor
Ime i prezime: Đorđe Stevanović
Datum i mesto rođenja: 28.11.1992. godine, u Kragujevcu
Sadašnje zaposlenje: Klinika za kardiologiju, Univerzitetski Klinički Centar Kragujevac
Doktorska disertacija
Naslov: Uticaj telesnih i visceralnih masti na tok i ishod bolesti COVID-19 hospitalizovanih pacijenata
Broj stranica: 131
Broj slika: 28 figura, 27 tabela, 1 slika
Broj bibliografskih podataka: 243
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Univerzitetski Klinički Centar Kragujevac (Kragujevac, Srbija)
Naučna oblast (UDK): Interna medicina
Mentor: profesor doktor Vladimir Zdravković, vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, za užu naučnu oblast Interna medicina
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije: odluka broj IV-03-962/10, od 20.12.2022. godine

Identifikaciona stranica doktorske disertacije na engleskom jeziku

Author
Name and surname: Đorđe Stevanović
Date and place of birth: 28 th of November 1992. Kragujevac, Serbia
Current employment: Cardiology Clinic, University Clinical Center Kragujevac (Kragujevac, Serbia)
Doctoral Dissertation
Title: The impact of body and visceral fat on the disease course and outcome of hospitalized COVID-19 patients
No. of pages: 131
No. of images: 28 figures, 27 tables, 1 picture
No. of bibliographic data: 243
Institution and place of work: University Clinical Center Kragujevac (Kragujevac, Serbia)
Scientific area (UDK): Internal medicine
Mentor: Proffesor Vladimir Zdravković, Associate proffesor at Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac, Department of Internal medicine
Topic Application Date: 3 rd of March 2022.
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic: decision number IV-03-962/10, from 20th of December 2022.

САЖЕТАК

Увод: тачан утицај гојазности на ток и исход *COVID-19* остаје недовољно испитан, а као једно од главних објашњења наводи се самостална употреба ИТМ у дефинисању гојазности у већини истраживања, чиме се занемарује утицај заступљености и расподеле масног ткива.

Циљеви: примарни циљ студије био је испитивање утицаја телесних и висцералних масти на развој критичне форме болести и морталитет хоспитализованих *COVID-19* пацијената.

Методологија: клиничка опсервациона, проспективна студија спроведена је на 216 адултних, *SARS-CoV-2* позитивних пацијената, хоспитализованих у Универзитетском Клиничком Центру Крагујевац (Крагујевац, Србија) у периоду од октобра 2021. до јануара 2022. године. Унутар 24 часа од пријема у болницу, пацијенти су рутински узроковани за артеријске гасне анализе и лабораторијске анализе. Додатно, унутар 72 часа од пријема, пацијентима су спроведена соматометријска мерења, која су, осим ИТМ, укључивала и параметре добијене анализом биоелектричне импеданце - %ТМ и ниво ВМ. Пацијенти су праћени током трајања хоспиталног лечења.

Резултати: већина пацијената имала је нарушен статус ухрањености у смеру гојазности: 39,3% по ИТМ, односно 50,9% по %ТМ, док је веома висок ниво ВМ имало 38,4% испитаника. Веома висок ниво %ТМ и ВМ били су независни предиктори развоја критичне форме болести (*aOR* 6,55, односно 2,10) и морталитета (*aOR* 3,36, односно 2,54). Иако је постојање гојазности по ИТМ носило три пута већи ризик од развоја критичне форме (*aOR* 3,14), ИТМ се није издвојио као независни предиктор морталитета.

Закључак: процена статуса ухрањености методом биоелектричне импеданце може бити корисна у раној процени високо-ризичних *COVID-19* пацијената.

Кључне речи: анализа биоелектричне импеданце; висцералне масти; гојазност; индекс телесне масе; телесне масти; *COVID-19*.

ABSTRACT

Introduction: the data regarding the exact impact of obesity on COVID-19 are inconsistent. One of the possible explanations are sole use of BMI in defining obesity, thus neglecting the presence and distribution of adipose tissue.

Aim: the primary aim was to examine the impact of total body and visceral fat on mortality and critical form development among hospitalized COVID-19 patients.

Method: observational, prospective study was conducted on 216 adult, SARS-CoV-2 positive patients, hospitalized in the University Clinical Center Kragujevac, between October 2021. and January 2022. Within 24 hours upon admission patients were routinely sampled for laboratory and blood gas analysis. Additionally, within 72 hours upon admission, somatometric measurements were performed. They included BMI and parameters obtained from bioelectrical impedance analysis - BF% and VF levels. Patients were followed during the hospitalization period.

Results: majority of patients had disturbed body composition in terms of obesity: 39.3% according to BMI and 50.9% according to BF%, while 38.4% of patients had very high VF levels. Very high BF% and VF were independent predictors of critical form development (aOR 6.55 and 2.10, respectively) and mortality (aOR 3.36 and 2.54, respectively). Although the presence of obesity according to BMI carried a three time greater risk of critical form development (aOR 3.14), BMI was not singled out as an independent predictor of mortality.

Conclusion: accessing body composition using the bioelectrical impedance method could be useful in early recognition of high-risk hospitalized COVID-19 patients.

Keywords: bioelectrical impedance analysis; body fat; body mass index; COVID-19; obesity; visceral fat.

САДРЖАЈ

1. Увод	1
1.1. SARS-CoV-2	2
1.2. COVID-19 - епидемиологија и трансмисија	3
1.3. COVID-19- клиничка презентација	4
1.4. COVID-19- патофизиолошки механизми развоја тешких форми болести	5
1.5. COVID-19- предиктори АРДС-а и морталитета	7
1.5.1. Социо-демографске карактеристике	7
1.5.2. Коморбидитети	7
1.5.3. Клиничка презентација и ток болести	8
1.6. Гојазност - дефиниција и епидемиологија	9
1.7. Гојазност - механизми настанка	10
1.8. Методе за дефинисање гојазности	12
1.8.1. Антропометријска мерења	13
1.8.2. Анализе састава тела	14
1.9. Гојазност - утицај на поремећај здравља	15
1.10. Гојазност и COVID-19	17
2. Циљеви и хипотезе	20
2.1 Циљеви	21
2.1.1 Примарни циљеви:	21
2.1.2 Секундарни циљеви:	21
2.2 Хипотезе	21
3. Материјал и метод	22
3.1 Врста студије	23
3.2 Популација која се истражује	23
3.3 Узорковање	24
3.4 Варијабле које се мере у студији	24
3.5 Снага студије и величина узорка	27
3.6 Статистичка обрада података	28
4. Резултати	29
4.1 Карактеристике кохорте и соматометријска мерења	30
4.2 Повезаност соматометријских мерења са догађајима од интереса	40

4.3 Повезаност других (несоматометријских) испитиваних параметара са примарним догађајима од интереса.....	53
4.4 Поређење соматометријских мерења и других испитиваних варијалби.....	62
4.5 Предиктивни модели за примарне догађаје од интереса.....	75
5. <i>Дискусија</i>	88
5.1 Карактеристике кохорте и повезаност са примарним догађајима од интереса.....	89
5.2 Антропометријска мерења и њихова повезаност са догађајима од интереса.....	91
5.3 Лабораторијске и анализе гасне размене на пријему и њихова повезаност са примарним догађајима од интереса.....	95
5.4 Повезаност соматометријских мерења са испитиваним пријемним лабораторијским анализама.....	98
5.5 Предиктивни модели за примарне догађаје од интереса.....	100
6. <i>Закључци</i>	103
7. <i>Референце</i>	105
<i>Скраћенице</i>	126
<i>Прилози</i>	129

1. Увод

1.1. SARS-CoV-2

Коронавируси, из фамилије *Coronaviridae*, су вируси са позитивном једноланчаном РНК (рибонуклеинска киселина), који су назив добили по карактеристичном крунастом изгледу под светлосним микроскопом, а који је порекла површинских гликопротеинских шиљака - такозваних "spike" (S) протеина (1). У даљој класификацији, подфамилија *Orthocoronavirinae* подељена је на четири рода: алфакоронавируси (енг. *alphaCoV*), бетакоронавируси (енг. *betaCoV*), гамакоронавируси (енг. *gammaCoV*) и делтакоронавируси (енг. *deltaCoV*). Геномске карактеризације указују да су слепи мишеви и глодари вероватни генски извори за *alphaCoV* и *betaCoV*, док су извори *gammaCoV* и *deltaCoV* птице. Ова велика фамилија вируса може изазвати оштећења различитих органа и система органа и изазвати болест различитих врста глодара, птица, сисара, као и људи (2).

Сматра се да око 2% људске популације представља здраве носиоце *CoV*, а да су ови вируси одговорни за око 5-10% акутних респираторних инфекција на годишњем нивоу (3). До сада је идентификовано седам *CoV* који могу да инфицирају људе, и то из рода *alphaCoV* и *betaCoV*. Хумани коронавируси (енг. *Human Coronaviruses* - *HCoV*) најчешће изазивају симптоме прехладе и благу клинику слику инфекције ограничене на горњи респираторни тракт, мада код имунокомпромитованих пацијената могу афектирати и доњи респираторни тракт. У ову групу спадају коронавируси *HCoV-NL63*, *HCoV-229E*, *HCoV-OC43* и *HCoV-HKU1*. Ипак, у последње две деценије, три зоононска коронавируса, веће вируленције и способности за ванплућним, системским манифестацијама, била су одговорна за епидемије у хуманој популацији. У ову групу спадају коронавирус тешког акутног респираторног синдрома (енг. *severe acute respiratory syndrome coronavirus* - *SARS-CoV*), коронавирус респираторног синдрома средњег истока (енг. *Middle East respiratory syndrome coronavirus* - *MERS-CoV*) и коронавирус тешког акутног респираторног синдрома 2 (енг. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus* - *SARS-CoV-2*) (1,4). *SARS-CoV-2* спада у род *betaCoV*, као и *SARS-CoV* и *MERS-CoV*, вируси који су у претходне две деценије били одговорни за епидемије са морталитетом од 10%, односно 35% (5). Иако порекло *SARS-CoV-2* није у потпуности познато, претпоставља се да је у питању зоононска трансмисија, а да је пренос вируса са слепих мишева на хуману популацију посредован интермедијарним домаћинима, као што је био случај са *SARS-CoV* и *MERS-CoV* (1,6).

Услед учесталих мутација, до сада је дефинисано више варијанти (сојева) *SARS-CoV-2*, различитих вируленности и капацитета да изазову системске манифестације и тешку форму болести. Према Светској Здравственој Организацији (СЗО) и Центру за контролу и превенцију болести (енг. *Center for Disease Control and Prevention* - *CDC*), најзначајнији сојеви вируса, који су у неком периоду били окарактерисани као "забрињавајуће варијанте" (*VOC*), биле су алфа (енг. *alpha*), бета (енг. *beta*), гама (енг. *gamma*) и омикрон (енг. *omicron*) (7). *VOC* карактерише повећана способност трансмисије, повећана вируленност, резистентност на вакцине или стечени имунитет након претходно прележане инфекције, као и способност лажно негативних резултата на дијагностичким тестовима (8,9). Свака од варијанти, нарочито омикрон, укључује неколико лоза и има своје подваријанте (7).

Улазак *SARS-CoV-2* у ћелију домаћина посредован је "S" гликопротеином, који се састоји од две подјединице. Најпре, "S1" подјединица се везује за ACE2 рецептор на

респираторном ендотелу. Ипак, важно је напоменути да је *ACE2* рецептор експримиран и на поршини других органа, попут илеума, миокарда, бубрега и др. У даљем току, "S2" подјединица одговорна је за трансмембранску фузију и улазак вирусног генома у ћелију (4, 10, 11). Најчешће улазно место *SARS-CoV-2* су ћелије горњег респираторног тракта, назофаринкс и трахеја. Уколико вирус не буде елиминсан механизмима нативне и/или стечене имуности, може се проширити на доњи респираторни тракт инхалацијом из горњих партија респираторног тракта, или постепеном дисемицијом низ трахеобронхијално стабло. Доњи респираторни тракт, мада ређе, може бити и иницијално место инфекције (4, 12, 13). Додатно, након завршеног интрацелуларног циклуса вируса, могу се образовати вириони, способни да егзоцитозом напусте ћелију и након тога инфицирају ћелије различитих органа, попут плућа, миокарда, јетре, бубрега, чак и Т лимфоците (14, 15).

Оштећење ћелија и ткива вирусом је вишеструко. Најпре, у раној фази, долази до директног оштећења као последице вирусне репликације. У даљем току, долази до развоја инфламације, са хемотаксом и активацијом ћелија имунског одговора и продукцијом цитокина, попут интерлеукина 1, 6, 8, 12, *IFN- γ* и других. Управо хиперпродукција ових цитокина и развој тзв. цитокинске олује, један је од механизма клиничке детериорације пацијената и развоја критичних форми болести (16).

Иако *SARS-CoV-2* може афектирати више органа и презентовати се мултисистемском болешћу, ефекти на респираторни тракт клинички су најзначајнији. Предложени механизми оштећења плућног паренхима су вишеструки: а) ендотелитис, као резултат директног вирусног оштећења, б) имуотромбоза, настала као последица дисбаланса процеса коагулације и фибринолизе, в) изражена инфламација са последичном фиброзом, као последица везивања вируса за *TLR* и ослобађања *IL-1 β* , г) повећана васкуларна пермеабилност, као последица инфламације, директног оштећења, затим активације каликреин-брадикинин система, и др (17-19). Осим плућа, *SARS-CoV-2* може директно или индиректно афектирати различите органе и процесе у људском организму, па на тај начин изазвати системску презентацију болести са оштећењем миокарда, гастроинтестиналног тракта, бубрега, јетре, генерализованим прокоагулантним стањем, дифузним ендотелитисом, тромбоцитопенијом, цитокинском хиперпродукцијом и тешком системском инфламацијом (4, 15, 20).

1.2. *COVID-19* - епидемиологија и трансмисија

COVID-19 представља инфективно, мултисистемско обољење пандемијских размера, које је изазвано вирусом *SARS-CoV-2* (15). Први случајеви забележени су у децембру 2019. године у Кинеском граду Вухан, у провинцији Хубеј, када је пријављено неколико десетина „пнеумонија непознате етиологије“, након чега су спроведена даља етиолошка испитивања (21, 22), која су резултовала идентификацијом новог коронавируса (у том тренутку названом *2019 n-CoV*), чија је геномска секвенца постала јавно доступна 12. јануара 2020. године (15). У том тренутку, у Кини је пријављен 41 случај инфекције, међутим већ наредног дана, 13. јануара, регистрован је први случај *COVID-19* на Тајланду, што уједно представља и први забележен случај ван територије Кине. Већ у наредним данима и друге државе пријављују случајеве инфекције. Дана 11. марта 2020. године, инфекција вирусом је потврђена у 114 земаља, са преко 118 000 потврђених случајева и преко 4000 смртних исхода, те СЗО проглашава пандемију *COVID-19* (23).

Упркос проглашеној пандемији и уложеним великим напорима у борби против коронавирусне болести, у наредним месецима долази до драматичног пораста броја новооболелих и преминулих пацијената широм света. Иако се током 2023. године бележи значајан пад броја оболелих, а нарочито преминулих пацијената од *COVID-19*, до новембра 2023. године забележено је преко 698 милиона случајева инфекције, уз преко 6,9 милиона смртних случајева на глобалном нивоу. У Републици Србији, до сада је забележено преко 2,5 милиона случајева инфекције, док је од последица *COVID-19* преминуло око 18 хиљада људи (24).

COVID-19 је инфективно обољење, а доминантни путеви интерхумане трансмисије су ваздушни, путем инхалације капљица (енг. *droplets*) и аеросола, и директна инокулација слузнице очију и носа са контаминираних површина (фомитни пут трансмисије), док је, као ређи, описан и феко-орални пут трансмисије (25, 26). Капацитет вирулентности зависиће од пута трансмисије, али других фактора средине и домаћина (25-27). Додатно, постоје докази који указују на инфективност пацијената у пресимптоматској фази, али и код асимптоматских пацијената, што свакако значајно утиче на даље ширење болести (28, 29). Базични репродуктивни број (R_0), односно број људи које ће инфицирати једна заражена особа, процењен је на 2-2,5, што објашњава експоненцијално ширење вируса (27, 30). Ипак, и овај број може варирати у зависности од социолошких и климатских околности, као и карактеристика пацијената. С тим у вези, постоји концепт "супер ширења", у коме заражена индивидуа, симптоматска или не, може инфицирати диспропорционално велики број људи у случају постојања адекватних услова, као што су масовна окупљања (31).

1.3. *COVID-19*- клиничка презентација

Униформни период инкубације *SARS-CoV-2* тешко је одредити, с обзиром на број варијабли од којих директно зависи, али и методолошка ограничења студија које су се овим бавиле. Примећујемо да се период инкубације између *VOC* разликује, и то у смеру смањења инкубационог периода са настанком нових сојева вируса: просечна вредност износи 5,0 дана код алфа варијанте, 4,50 дана код бета, 4,41 дан код делта, а 3,42 дана код омикрон варијанте. Додатно, период инкубације зависи и од социо-демографских, коморбидних и клиничких карактеристика пацијената. Па тако, период инкубације омикрон соја у старијој популацији (преко 60 година) краћи је у односу на болеснике млађе од 18 година (8,82, односно 6,99 дана), а показано је и да пацијенти са лаком/умереном формом болести имају дужи инкубациони период у односу на оне који ће развити тешку форму болести (у просеку 6,99, односно 6,69 дана) (9).

COVID-19 дефинисана је као акутна, инфективна, мултисистемска болест, чије клиничке манифестације варирају од асимптоматске презентације, преко клиничке слике благе респираторне инфекције до тешких клиничких форми праћених развојем акутне респираторне инсуфицијенције, АРДС-а, шока и др (15). Литературни подаци указују да значајан број пацијената има асимптоматску форму инфекције. Тачан проценат ових пацијената тешко је одредити, с обзиром на потешкоће у дистинкцији асимптоматске форме од пресимптоматске фазе, нарочито уколико не постоји период праћења, затим повезаности са одређеним карактеристикама пацијената (већа учесталост у млађој популацији), али и разлика у методолошком приступу, попут дефинисања асимптоматске форме, коришћених тестова, "screening" стратегије, и друго. На основу доступних литературних података, преваленција асимптоматске форме

болести могла би износити 20-40% (32-36). У већини случајева, болест се манифестује благом клиничком формом, која се презентује "синдромом сличном грипу", повишеном телесном температуром, слабашћу, малаксалошћу, као и кашљем. Код неких пацијената могу се јавити и други симптоми и знаци болести, попут аносмије/хипосмије, дисгеузије, главобоље, осипа, мучнине, дијареје и др (26, 32, 33). Код одређеног броја пацијената (15-20% симптоматских), долази до прогресије болести, најчешће након прве недеље од почетка симптома, са афекцијом плућног паренхима и развојем акутне респираторне инсуфицијенције, потенцијално и развојем системских компликација, АРДС-а и/или шока (37).

Према терапијском водичу *NIH* (енг. *National Institute of Health*), постоји пет категорија, у зависности од тежине болести (38):

- **Асимптоматска или пресимптоматска инфекција:** Особе код којих је тест позитиван на *SARS-CoV-2* коришћењем вирусолошког теста (тј. теста амплификације нуклеинске киселине или теста антигена), али који немају симптоме који су у складу са *COVID-19*.
- **Блага болест:** Особе које имају било који од различитих знакова и симптома *COVID-19* (нпр. грозница, кашаљ, бол у грлу, малаксалост, главобоља, болови у мишићима, мучнина, повраћање, дијареја, губитак укуса и мириса), али који немају отежано дисање, диспнеју или абнормални радиографски налаз плућа.
- **Умерена болест:** Пацијенти који клиничком проценом и радиографским испитивањем имају знаке захваћености доњег дисајног тракта, а који имају засићење кисеоником (SaO_2) $\geq 94\%$ на собном ваздуху.
- **Тешка болест:** Појединци који имају $SaO_2 < 94\%$ на собном ваздуху, однос артеријског парцијалног притиска кисеоника и фракцију удахнутог кисеоника (PaO_2/FiO_2) < 300 mm Hg, фреквенцију дисања > 30 удисаја/мин или инфилтрисаност плућа $> 50\%$.
- **Критична болест:** Пацијенти који имају акутни респираторни дистрес синдром (АРДС), септички шок и/или мултиорганску дисфункцију.

Укупни морталитет *COVID-19* од почетка пандемије на глобалном нивоу износи око 0,994%, док је морталитет у Републици Србији 0,698% (24). Важно је истаћи да је стопа морталитета варијала током пандемије, зависећи од преобладајућег соја, квалитета здравствене заштите, али и оптерећености здравственог система епидемијом. Додатно, иако је упуни морталитет релативно низак (испод 1%), морталитет хоспитално лечених пацијената значајно је већи, а код пацијената са АРДС-ом и критичном формом болести, у појединим публикацијама, чак прелази 50% (32, 39-41).

1.4. *COVID-19*- патофизиолошки механизми развоја тешких форми болести

У раној фази инфекције, *SARS-CoV-2* таргетира епителне ћелије горњег респираторног тракта и започиње репликацију. Организам најпре реагује механизмима урођене имуности, продукцијом цитокина и антивиралних интерферона, што даље активира механизме стечене имуности. У овој фази, у симптоматологији доминирају повишена телесна температура, малаксалост и кашаљ. У случају изостанка правовремене елиминације вируса, вероватно услед одложеног *PAMP* инфламаторног одговора, имунски одговор се пребацује на неспецифичну инфламаторну реакцију у којој преовлађује *DAMP*. Додатно, *SARS-CoV-2* инфицира и активира различите ћелије

имунског одговора, попут ендотелних ћелија, макрофага, моноцита, дендритичних ћелија и Т лимфоцита. Абнормално активирани ћелије имунског одговора доводе до развоја хиперинфламаторног стања и цитокинске олује - овај феномен, иако редукује даље ширење вируса, изазива оштећење ткива, са развојем АРДС-а и *MOF*-а. У даљем току болести, долази до перзистентне некрозе, апоптозе и пироптозе ћелија, развоја протромботског стања, развоја хиперинфламаторног одговора и системске инфламације, са коначним ефектом развоја тешких форми болести (42, 43).

Најзначајнији афектирани орган представљају плућа. Сматра се да око петине инфицираних пацијената развије пнеумонију, а морталитет ових пацијената износи између 4 и 15% (42, 44). Међутим, морталитет у многоме зависи од форме и тока болести, као и преморбидног стања пацијента, те у популацији пацијената са АРДС-ом лечених у ЈИН износи 26% до 61% (37). Појава АРДС-а код пацијената са *COVID*-пнеумонијом има значајан утицај на морталитет, а медијана јављања је око осмог дана од појаве симптома (27, 30). Прогресија болести ка развоју АРДС-а има неколико фаза, а карактерише се вентилационо-перфузионим дефектима, хиперинфламаторним одговором, хиперкоагулабилним стањем и тробозом са дискрепантно малим радиографским захватањем плућног паренхима, иза чега следи фаза инфламаторног едема и прогресивних консолидација паренхима (17, 45). Оно што клинички карактерише *COVID-19* АРДС је дискрепанца између степена оштећења гасне размене и оскудности радиографског налаза, што је нарочито изражено у раним фазама (17). За разлику од тога, у АРДС-у у склопу бактеријске пнеумоније, степен хипоксемије је директно пропорционалан анатомском шанту, односно фракцији неаерисаног дела плућа у односу на укупну масу плућа - сматра се да неаерисани компартменти имају вентилационо-перфузиони однос једнак нули (потпун десно-леви шант), док је перфузија константна независно од степена вентилације (46). Описана дискрепанца у *COVID-19* АРДС-у може се делимично објаснити примарно перфузионим поремећајима, насталих услед вазоконстрикције, имунотромбозе, алвеоларног едема, као и других морфолошких и функционалних промена плућног паренхима у склопу *COVID-19* пнеумоније (17, 47, 48). Малобројне публикације обдукционих налаза *COVID-19* пацијената истичу дифузно алвеоларно оштећење као доминантни патолошки налаз, настало различитим механизмима. Готово сви пацијенти имали су изражену некрозу пнеумоцита и алвеоларну конгестију, затим интерстицијалну и алвеоларну инфламацију и ексудацију, хиперплазију пнеумоцита тип 2, сквамозну метаплазију и атипичну, интестичијалну фиброзу, те формиране хијалине и фибринске тромбе у микроциркулацији (49-53). Управо последње две појаве, интерстицијална фиброза и микротромбоза, могу бити једне од пресудних патофизиолошких момената у акутном току болести, али и предиктори опоравка и касних компликација код ових пацијената.

Сам концепт имунотромбозе, као и *COVID*-коагулопатије уопште, представља битан патофизиолошки моменат у прогресији болести и развоју компликација (54). *SARS-CoV-2* инфекција удружена је са повећаном инциденцом тромботских догађаја (55), а као најзначајније тромботске манифестације наводе се дубока венска тромбоза (ДВТ) и плућни тромбоемболизам (ПТЕ) (55,56). Ипак, публиковани подаци указују на нижу учесталост ДВТ код *COVID-19* пацијената са доказаном ПТЕ, у односу на нон-*COVID* пацијенте са ПТЕ (6,9-13,6%, насупрот 45-70%). Такви резултати индиректно упућују развој *in situ* микроваскуларне тромбозе као доминантног механизма (54, 56-59). Иако је хиперкоагулабилно стање карактеристично за инфекције и АРДС, код пацијената са *COVID-19* тромботски догађаји значајно су чешћи. Шаблон коагулопатије у *COVID-19* ретко одговара *ISTH* (енг. *International Society of Thrombosis and*

Haemostasis) критеријумима за ДИК, који се среће у бактеријским сепсама (58, 59). Предложени механизми развоја хиперкоагулабилног стања у *COVID-19* су инфламацијом изазвана тромбоза (имунотромбоза), хиперинфламаторни одговор и цитокинска олуја (са последичним развојем хемофагоцитне лимфохистиоцитозе) и ендотелно оштећење, уз факторе у вези са пацијентом и током болести (имобилизација, хипоксија, коморбидитети и др.) (54, 58-60).

Осим плућа, у коронавирусној болести афектирани су и други органи, директним или индиректним механизмима, попут хипоксије, цитокинске олује, микротромбозе и др (20, 55, 61, 62). Од великог клиничког значаја је оштећење кардиоваскуларног система, а чија се појава доводи у директну везу са потребом за хоспиталним лечењем, развојем тешке/критичне форме болести, потребе за механичком вентилацијом и морталитетом (62). Најчешће компликације на КВС су појава миокардитиса, акутног инфаркта миокарда, преткоморских и коморских аритмија, кардиомиопатије и срчане слабости (27, 64). Осим КВС-а, током *SARS-CoV-2* инфекције могу бити афектирани гастроинтестинални и хепатобилијарни тракт, мускулоскелетни, централни и периферни нервни систем, може доћи до оштећења бубрега, развоја различитих хематолошких и ендокриних поремећаја (15, 20, 27).

1.5. *COVID-19*- предиктори АРДС-а и морталитета

Бројни параметри се доводе у везу са развојем АРДС-а и морталитетом код хоспитализованих *COVID-19* пацијената, а они укључују социо-демографске карактеристике, придружене болести, клиничку презентацију, радиографске и лабораторијске параметре, као и развој компликација болести. Ипак, тачна селекција предиктора исхода се кроз литературу разликује. Додатно, и употребна вредност најкоришћенијих предиктора значајано варира, у смислу њихових "*cut-off*" и *OR*, односно *HR* (енгл. *Hazard Ratio*) вредности. Ове разлике се, бар једним делом, могу објаснити учесталим мутацијама *SARS-CoV-2* и смењивањем преминација различитих сојева, затим разликом у методолошком и статистичком приступу, селекцијом варијабли (односно потенцијалних предиктора), карактеристикама испитиване кохорте и др (65-76).

1.5.1. Социо-демографске карактеристике

Старија животна доб независни је фактор ризик за развој тешких форми болести, потребе за лечењем у ЈИН, као и морталитет хоспитализованих *COVID-19* пацијената. Додатно, истраживања указују да старосна структура пацијената директно утиче на утицај других ризико-фактора за АРДС и морталитет, односно на преминацију различитих фактора ризика у зависности од старосне категорије пацијената (67, 70, 72, 75-77). Као предиктор морталитета и развоја критичних форми болести, поједине студије истичу и мушки пол (72, 78-80).

1.5.2. Коморбидитети

Публиковане студије указују на директан утицај појединих коморбидитета на потребу за хоспиталним лечењем, али и развоја АРДС-а и морталитета хоспитално лечених *COVID-19* пацијената. Мада се тачна селекција коморбидитета, као и њиховог

директног утицаја на појаву нежељених исхода (посматрано кроз статистичке методе регресионих и анализа преживљавања) разликују, најчешће навођени коморбидитети су артеријска хипертензија, али и постојање других кардиоваскуларних болести (попут срчане слабости), хронична бубрежна слабост (са прогресивним повећањем ризика у односу на стадијум болести), постојање преегзистирајуће болести плућа, активна малигна болести, гојазност и др. (65, 68, 70, 72, 81-85).

1.5.3. Клиничка презентација и ток болести

У литератури се може наћи преко 30 различитих параметара који се доводе у везу са развојем критичних форми болести и морталитетом. Они подразумевају параметре хемодинамске и респираторне нестабилности, радиографске карактеристике, као и бројне параметре у лабораторијским анализама (укључујући абнормалности крвне слике са леукоцитарном формулом, нарушен коагулациони статус, повишене инфламаторне биомаркере, затим маркере миокардног, реналног и хепатичног оштећења и др.). Наведени параметри заправо су показатељи прогресије болести, опсежности плућних и ван-плућних оштећења, са појавом системских манифестација и компликација болести. У динамичном и неочекиваном току болесту код хоспитализованих *COVID-19* пацијената, редовно праћење ових параметара има значаја у што ранијем препознавању клиничке детериорације пацијената и правовременом терапијском реаговању. Управо из тих разлога, један од фокуса научно-истраживачког рада у вези са коронавирусном болешћу било је селектовање предиктора неповољног исхода и прављење предиктивних модела уопште, који би омогућили адекватну тријажу и рано препознавање пацијената са високим ризиком (65-76, 78, 86, 87).

1.6. Гојазност - дефиниција и епидемиологија

Према критеријумима СЗО, гојазност се дефинише као прекомерно накупљање масног ткива, а које има негативне последице по здравље. Као најчешће коришћен метод за процену антропометријског статуса и дијагностиковање гојазности користи се индекс телесне масе (ИТМ), који представља количник телесне масе (ТМ), изражене у килограмима [kg], и квадрата телесне висине, изражене у метрима квадратним [m^2]. На основу вредности ИТМ, постоји шест антропометријских категорија, од потхрањености до морбидне гојазности. Категорије ИТМ дате су на табели 1 (88):

Табела 1. Антропометријске категорије на основу ИТМ

Категорије ИТМ		Вредности ИТМ
Потхрањеност		$< 18,50 \text{ kg/m}^2$
Нормална ухрањеност		$18,50 - 24,99 \text{ kg/m}^2$
Предгојазност		$25,00 - 29,99 \text{ kg/m}^2$
Гојазност	Гојазност класе 1	$30,00 - 34,99 \text{ kg/m}^2$
	Гојазност класе 2	$35,00 - 39,99 \text{ kg/m}^2$
	Гојазност класе 3	$> 40,00 \text{ kg/m}^2$

Ипак, због несавршености ИТМ, пре свега у немогућности дискриминације масног и не-масног ткива, методе за процену централне тенденције масног ткива све су чешће коришћене у дијагностиковању предгојазности/гојазности (89). Центрипетална, абдоминална гојазност, сматра се да је последица примарно накупљања висцералног, метаболички активног масног ткива, а које је у вези са развојем метаболичких поремећаја и кардиоваскуларних болести (88, 89). На основу актуелне дефиниције метаболичког синдрома, абдоминална гојазност представља обавезан дијагностички критеријум, а дефинише се као обим струка ≥ 80 cm код жена, односно ≥ 94 cm код мушкараца. Важно је нагласити да се референтне вредности односе на Европску популацију и белу расу, док су различите "cut-off" вредности предложене за друге расе и етничке групе (на пример, ≥ 90 cm за мушкарце, односно ≥ 80 cm за жене у популацији југоисточне Азије) (89-91).

Преваленција гојазности се драматично повећала у последњих педесет година. На основу пресека из 2016. године, процењено је да преко 1,9 милијарди људи (39% укупне адултне популације) имало је прекомерну ТМ, од чега је око 600 милиона људи (13% укупне адултне популације) гојазно (92-95). Иако је тренд пораста преваленција гојазности глобално присутан у последњим деценијама, реална преваленција варира у зависности од регије, односно државе. С тим у вези, удео предгојазних/гојазних у Сједињеним Америчким Државама (САД) износи преко 40%, док је тај удео у Јапану процењен на мање од 4% (89, 96, 97). Преваленција прекомерне ТМ зависи и од пола,

припадности одређеним етничким групама, социо-економског статуса и др (88, 95-97). Додатно, висока преваленција предгојазности/гојазности дуго је била "резервисана" за високо-развијене земље, међутим, последњих година примећује се пораст преваленције у неразвијеним и средње-развијеним земљама, уз постизање "платоа" преваленције у појединим високо-развијеним Европским државама (89, 93, 96, 98). Коначно, према извештају Светске Федерације за Гојазност (енгл. *World Obesity Federation*), процењено је да ће до 2035. године, преко 4 милијарди људи (51% укупне популације) бити предгојазно/гојазно, а да ће годишњи трошкови лечења придружених морбидитета износити преко 4 трилиона америчких долара годишње (93, 99). Према доступним литературним подацима, у Републици Србији скоро 60% адултне популације има прекомерну телесну масу, а преко 20% је гојазно (100, 101).

1.7. Гојазност - механизми настанка

Основни патогенетски механизам настанка гојазности представља дуготрајно већи енергетски/калоријски унос у односу на потрошњу. У оваквим условима, доћи ће до акумулације вишка енергије у адипоцитима, што ће даље довести до њихове алтерације и хипертрофије (96, 102, 103). *Homo sapiens* и његови преци су кроз историју били принуђени да се адаптирају на периоде калоријског дефицита, а јединке које су могле ефикасније да депонују и користе енергију биле су еволутивно фаворисане. Међутим, све већа доступност калоријски-богатих намирница, која је присутна последњих деценија, чини овај механизам контрапродуктивним. Данас, први пут у историји човечанства, више људи на глобалном нивоу умире од последица прекомерне ТМ него од последица неухрањености (94, 103).

Сумарно, до настанка позитивног енергетског биланса у организму доћи ће услед повећаног уноса хране, нарочито калоријски-богате, уз смањену физичку активност. Ипак, ово зависи од пуно фактора, попут индивидуалне склоности ка развоју гојазности, избора храниљивих материја, животних навика и постојања коморбидитета, а све је ово афектирано срединским, социо-економским, генетским и бихејвиоралним факторима. Патогенетска и патофизиолошка комплексност настанка гојазности, као и њених последица, лежи не само у великом броју фактора ризика, већ и у њиховој међусобној интеракцији (89, 96, 102-104). Управо ово је један од главних разлога недовољне ефикасности конвенционалних стратегија у превенцији и лечењу епидемиологије гојазности.

Индивидуална склоност ка развоју гојазности има велики значај. Студије на близанцима указале су да би 40-70% варијација у гојазности могло бити резултат генетских фактора (105). До сада је регистровано преко 400 гена у вези са развојем тип 2 *diabetes mellitus*-а (енгл. *Type 2 Diabetes mellitus - T2DM*) (106, 107). Ипак, истраживања указују на релативно мали индивидуални допринос настанку гојазности, са утицајем до 5% на настанак гојазности (96, 102, 108, 109). Потенцијално објашњење ниске предиктивне вредности могу бити различите ген-ген, ген-окружење, као и епигенетске интеракције. Уједно, ово указује на велики значај других фактора, попут микробиома црева, али и бихејвиоралних и срединских фактора на склоност ка развоју гојазности (96).

Осим самог енергетског суфицита, веома је значајан квалитет намирница. Тако, избор енергијом-богате, нутритивно-сиромашне хране у значајној мери утиче на развој гојазности, али и њених компликација, најпре метаболичких и кардиоваскуларних.

Проспективна студија на три хиљаде испитаника је показала да су, у тринаестогодишњем периоду праћења, испитаници који су чешће користили брзу храну (енгл. *fast food*), имали, у просеку, шест килограма више, али и више вредности триглицерида и већу учесталост метаболичког синдрома, у односу на групу испитаника која је такву храну избегавала, независно од укупног калоријског уноса (110). Додатно, учестала употреба шећером-богатих и протеинима-сиромашних намирница адиктивним механизмина поспешује наставак таквих дијатераних навика (102). Са друге стране, на формирање калоријског дисбаланса утиче и смањена енергетска потрошња, услед неадекватне физичке активности. Сматра се да је седентаран начин живота, као последица "вестернизације" друштва, све присутнији на глобалном нивоу. Међутим, осим неадекватне физичке активности, овај феномен обухвата и недостатак здравог сна, лаку доступност хране, измену дијатераних навика, у смислу неуоброчености и доминације енергијом и шећерима богате хране, као и преношење оваквих животних навика на јувенилну популацију (103). Додатно, на развој нездравих животних навика, које су у вези са развојем гојазности, велики значај имају фактори окружења и социоекономски фактори. У публикацији *Corica D.* и сарадника, објављеној 2018. године, резултати указују да деца која имају једног гојазног родитеља носе три пута већи ризик да и сами буду гојазни, а уколико су оба родитеља гојазна, тај ризик се повећава на десет пута (111). Повећана склоност деце гојазних родитеља да и сама буду гојазна се, осим наслеђеном генетском предиспозицијом, објашњава и утицајем окружења на формирање навика у вези са исхраном и физичком активношћу (96). Велики утицај средине види се у преваленцији гојазности у високо-развијеним земљама и земљама са израженим "западњачким" начином живота, као и у ефекту рекламног материјала калоријски-богате хране (96, 103, 112, 113).

Патогенеза гојазности не представља само једноставан енергетски дисбаланс, већ комплексну интеракцију генетских, бихејвиоралних, индивидуалних, срединских и социоекономских фактора. Сумација фактора ризика за настанак гојазности дата је на табели 2 (89):

Табела 2. Фактори ризика за развоја гојазности

Индивидуални фактори ризика

Већи енергетски/калоријски унос у односу на потрошњу

Употреба калоријама богатих, нутритијентима сиромашних намирница

Недостатак физичке активности

Седентаран начин живота

Генетски фактори

Пре- и перинатална изложеност

Одређене болести (нпр. Кронова болест, хипотиреоидизам и др.)

Одређени психички поремећаји (нпр. депресија, стрес и др.)

Употреба одређених лекова (нпр. кортикостероидни препарати)

Социо-економски фактори

Низак ниво образовања

Сиромаштво

Фактори средине и окружења

Ограничена доступност места за физичку активност (недостатак теретана, спортских терена, паркова и др.)

Средине и/или етничке групе у којима су традиционални дезерти богати простим шећерима

Средине у којима је ограничена доступност здравих намирница

Вируси

Микробиота

Обесогени

Нездраве навике у исхрани присутне у породици и ближен окружењу

1.8. Методе за дефинисање гојазности

Као методе за дефинисање гојазности користе се антропометријска мерења и методе за анализу састава тела. Антропометријска мерења су лако изводљиве, јефтине, али оријентационе методе, с обзиром на одређене недостатке. Као такве, погодне су за

широку примену и "screening" пацијената. Најчешће методе су мерење ИТМ, обима струка и дебљине кожног набора (89, 90, 114-116). Са друге стране, методе које испитују комплетан састав тела, дају увид у количину и расподелу масног ткива, врше дистинкцију висцералних од субкутаних масти, уз друге параметре, у зависности од коришћене методе. Ово подразумева методе попут *DXA* и одређене радиолошке "imaging" методе, попут компјутеризоване томографије и магнетне резонанце. Иако сензитивније и специфичније, ове методе су знатно скупље, захтевају посебну апаратуру и софтвере, посебно обучен кадар, а уз то подразумевају и излагање *X*-зрацима, у случају *DXA* и *CT* (116-118). Као својеврсни компромис, намеће се метода анализе биоелектричне импеданце (*BIA*) која даје увид у заступљеност масног ткива, уз одређене недостатке, али и даље представља неинвазивну, безбедну, једноставну и економичну методу (116, 119-121). У даљем делу текста објашњене су неке од најчешће коришћених метода за процену статуса ухрањености.

1.8.1. Антропометријска мерења

Индекс телесне масе (ИТМ). Као што је већ у тексту наведено, ИТМ представља количник телесне масе (ТМ), изражене у килограмима, и квадрата телесне висине, изражене у метрима квадратним. Вредности и категорије ИТМ у корелацији су са ризиком од морталитета и морбидитета у вези са гојазношћу (114). Иако је од стране СЗО, као и других релевантних организација, прихваћен као средство за дијагностиковање гојазности и, једним делом, процену статуса ухрањености, постоје одређени недостаци у његовој самосталној употреби. Најпре, ИТМ калкулише укупну телесну масу, не и шта на њу утиче. С тим у вези, постоји склоност ка прецењивању у одређеним популацијама, као што су индивидуе код којих је телесна маса повећана на рачун мишићне масе (професионални спортисти), хиперволемије (пацијенти са срчаном и бурожном слабошћу, са асцитесом и др.) или услед других стања (попут трудноће) (114). Додатно, ИТМ нема способност дискриминације масне од не-масне масе. Ово нарочито има ограничења у старијој групи пацијената, где временом релативна масна маса расте, укључујући и висцералне масти, док мишићна опада, што као резултат има привидно одржавање телесне масе (115).

Обим струка. Мерење циркумференције абдомена, колоквијално познато као обим струка, индиректни је показатељ интра-абдоминалног масног ткива и једна од мера централне тенденције масног ткива. Основни недостатак методе је тачна квантификација масног ткива, као и дискриминација висцералних од субкутаних масти (116). Ипак, повећан обим струка званично се користи као критеријум за метаболички синдром (91) и независни је предиктор морбидитета и морталитета у вези са гојазношћу и метаболичким синдромом (89, 90, 116). Као показатељ дистрибуције масног ткива може се користити однос циркумференција абдомена и циркумференције кукова већи од 0,85. Додатно, однос преко 1,0 код мушкараца, односно преко 0,85 код жена носи повећан ризик од кардиоваскуларних, метаболичких и малигних болести (116).

Дебљина кожног набора. Ова метода се користи као показатељ субкутаног масног ткива на различитим деловима тела, најчешће на трицепсу и субскапуларно. С обзиром на несавршености модела, пре свега значајног утицаја пола и старости на мерене вредности, као и редуковану сензитивност управо код предгојазних и гојазних пацијената, ова метода се ретко користи у адултној популацији (116).

1.8.2. Анализе састава тела

DXA (енг. *Dual energy X-ray Absorptiometry*) - представља популарну методу и својеврсни "златни стандард" у клиничкој пракси за квантификацију масног, мишићног и коштаног ткива. Метода се базира на различитој атенуацији коришћених X зрака кроз тело, што омогућава дискриминацију телесног масног ткива, уз минерани састав костију и коштану густину. Накнадном софтверском анализом, омогућена је сепаративна анализа телесних компартмента (116). Нека од ограничења представљају просторна ограничена уређаја да се код појединих гојазних пацијената уради *DXA* целог тела (117). Додатно, поједине студије указују на ограничења сензитивности у популацији веома гојазних пацијената (118).

Упркос великој сензитивности и специфичности, с обзиром на цену, потребну апаратуру и едукованост, као и излагање одређеној дози X-радијације, ова метода остаје резервисана за клиничка истраживања и примену код селектованих пацијената, пре него за широку, "screening" примену.

Радиолошке методе. Компјутеризована томографија и нуклеарна магнетна резонанца су релативно новије, све више популарне методе у процени телесног састава. Ове методе одликује висока сензитивност и специфичност, као и могућност детаљније дискриминације висцералних од субкутаних масти, као и дистинкција телесних компартмента. Ипак, просторна ограничења за морбидно гојазне пацијенте, затим цена опреме и потребан ниво едукованости, а уз високу дозу X-зрачења код употребе *СТ* методе, опредељују ове методе за студијска истраживања и примену код селектованих пацијената (116).

Анализа биоелектричне импеданце. У питању је једноставан, економичан и широко коришћен метод за процену састава тела. Базира се на анализи отпора ткива протоку нисковолтажне наизменичне струје. Биоимпеданца заправо представља композитну меру две врсте отпора које тело пружа протоку електричне струје - капацитативни отпор (реактантност) и резистивни отпор (резистентност у ужем смислу). Управо однос ових отпора, изражен кроз фазни угао или неку другу изведену једначину односа, користи се да да процену масе два основна компартмента које *BIA* пружа - немасна маса (*FFM*), практично све што није масно ткива, и укупну телесну воду (*TBW*). Сви други параметри, укључујући и процентуалну заступљеност масног ткива, изведени су накнадно из ових параметара. Дакле, *BIA* даје индиректни увид у телесни састав и има одређена ограничења. Као основно ограничење наводи се зависност од претпоставке нормалне хидрације тела (*FFM* се рачуна под претпоставком фракције хидрираности *FFM*, што типично износи 0,73 код здравих адулта). Из тог разлога, употреба *BIA* методе лимитирана је код пацијената са значајним поремећајем хидрације (што се у клиничкој пракси углавном односи на пацијенте са хиперволемијом и оптерећењем течношћу, у стањима као што су одмакла бубрежна слабост, декомпензована срчана слабост, постојање асцитеса и др.), али и пацијената са телесним абнормалностима и пацијената са екстремним вредностима ИТМ. Ова ограничења се могу делом умањити употребом мултифреквентне *BIA* или *BIA* вектор анализе, у односу на стандардну монофреквентну *BIA*. Ипак, поштујући позната ограничења, метод анализе биоелектричне импеданце се може користити као лако доступна, једноставна и јефтина метода за анализу телесног састава у свакодневном клиничком раду (116, 119-121).

1.9. Гојазност - утицај на поремећај здравља

Утицај гојазности на поремећај здравља је значајан. Најпре, познато је да гојазност носи повећан ризик од развоја бројних коморбидитета, попут кардиоваскуларних (артеријске хипертензије, срчане слабости, коронарне артеријске болести) и цереброваскуларних болести (исхемијски мождани удар), метаболичких болести (*T2DM*, дислипидемија и др.), али малигних болести (карцином дојке, ендометријума, оваријума, колоректума, езофагуса, бубрега, панкреаса и др.), бронхијалне астме и опструктивне "sleep" апнеје, плућног тромбоемболизма, остеоартритиса, болести жучне кесе и гастроинтестиналног тракта, лумбалног синдрома и др. (89, 122, 123). Додатно, гојазност се доводи у везу и са поремећајима менталног здравља. И даље није у потпуности разјашњено да ли постоје механизми којима гојазност директно утиче на поремећај менталног здравља, али се сматра да значајну улогу имају дискриминација, социјална изолација и стигматизација, које резултују ниским самопоуздањем, поремећајима расположења, поремећајима мотивације и исхране, што у значајној мери редукује квалитет живота (122, 124). Публиковани подаци указују значајан утицај гојазности и "са гојазношћу придружених болести" на нарушавање квалитета живота и на инвалидитет, као и на трошкове лечења ових пацијената (122, 125). Коначно, процењује се да је гојазност одговорна за преко три милиона смртних случајева годишње на глобалном нивоу (122, 123). Утицај гојазности на морталитет је директно зависан од вредности ИТМ: у великој епидемиолошкој студији Катарине Флегал и сарадника, медијана преживљавања била је смањена за 2-4 године код пацијената са ИТМ 30-35 kg/m^2 , а чак за 8-10 година код пацијената са ИТМ 40-45 kg/m^2 (126). Иако је постоји јака корелација вредности ИТМ са развојем будућих нежељених догађаја (у погледу морбидитета и морталитета), мере процене абдоминалне гојазности имају већу предиктивну моћ (123, 127-129). На горећу потребу за спровођењем агресивних епидемиолошких мера у циљу борбе против гојазности указују и подаци да је гојазност у децјем добу и адолесценцији у вези са повећаним ризиком од развоја кардиометаболичких болести у адултном добу, али и повећаним инвалидитетом и морталитетом (130).

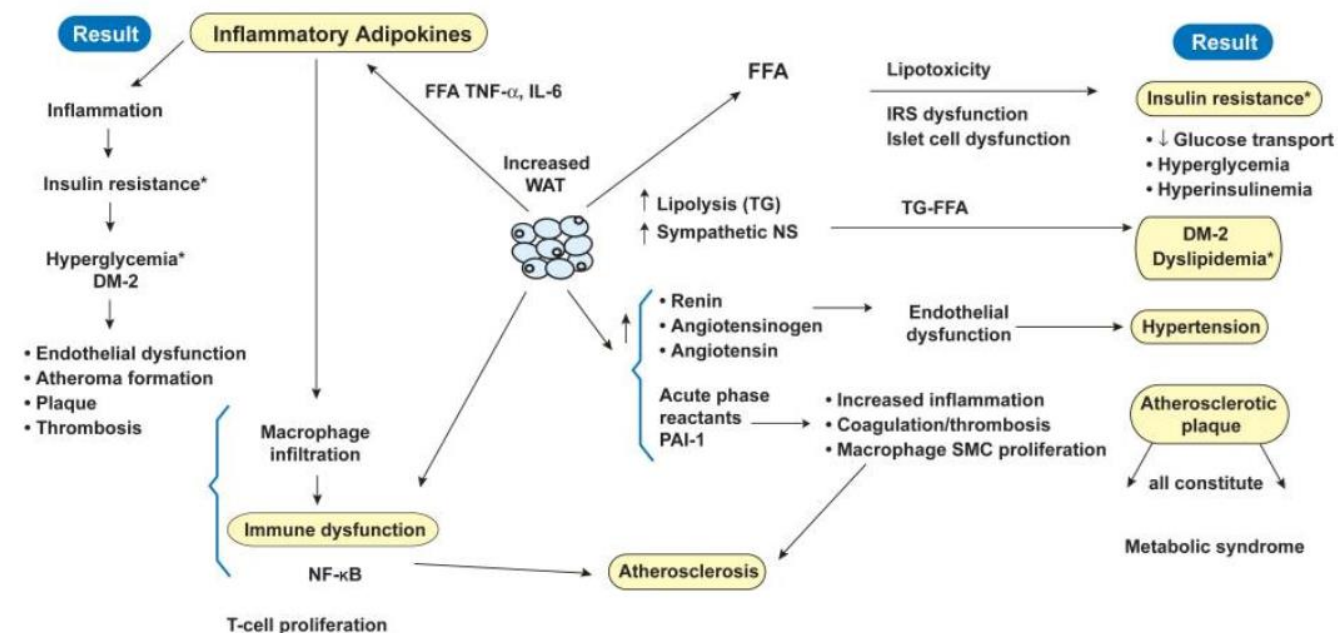
Механизми којима гојазност поспешује даљи поремећај здравља су вишеструки. Најпре, индиректно, фактори ризика који су у вези са настанком гојазности, попут недостатка физичке активности, седентарног начина живота, употребе намирница високе калоријске и ниске нутритивне вредности, сами по себи имају негативне ефекте по људско здравље (96, 110). Затим, поремећаји здравља и коморбидитети који су у вези са гојазношћу, попут метаболичког синдрома и дијабетеса, артеријске хипертензије и дислипидемије, сами по себи представљају независне предикторе других морбидитета, кардиоваскуларног и укупног морталитета. Додатно, сама гојазност негативно утиче на адекватну терапијску регулацију артеријске хипертензије, липидног профила и гликорегулацију (132).

Директни патофизиолошки механизми заснивају се на ефектима липотоксичности, оксидационог стреса и хроничне инфламације. У условима дуготрајног ексцесивног калоријског уноса, након почетне хиперплазије долази до хипертрофије адипоцита, што доводи до њихове функционалне измене, али и некрозе/апоптозе, што потпомаже даљи инфламаторни одговор (132-134). "Класично активирани" макрофаги, односно М1 макрофаги, у адипозном ткиву секретују про-инфламаторне цитокине (попут *IL 6* и *8*, *TNF α*). Адипоцити имају способност лучења и анти-инфламаторних цитокина, попут *IL 4*, *10*, *13* и *19*, међутим, изгледа да је у

гојазности њихова секреција смањена и да је проинфламаторно стање фаворизовано (135-137). Осим наведених, код гојазних пацијената појачано је лучење и других проинфламаторних адипоцитокина, попут лептина и резистина, док је лучење анти-инфламаторних адипоцитокина, попут адипонектина, смањено. Доминантну улогу у лучењу проинфламаторних адипоцитокина има висцерално масног ткиво (133, 135). Појачано лучење проинфламаторних адипоцитокина и настало стање хроничне инфламације изазива локалне и системске ефекте, погоршавајући инсулинску резистенцију и метаболички синдром, дисфункције бета ћелија панкреаса, формирања и дестабилизације атеросклеротских плакова, повећава ризик за настанак одређених карцинома, уз друге нежељене ефекте (131, 135, 138).

Са друге стране, ексцесивно складиштење масних киселина у адипоцитима доводи до њиховог ослобађања липолизом. У даљем току, ово доводи до развоја липотоксичности, посредоване слободним кисеоничним радикалима. Појачано ослобађање слободних масних киселина инхибира и липогенезу, чиме се ремети клиренс триацилглицерола и погоршава се хипертриглицеридемија. Уз то, поспешују се инсулинска резистенција и стање хипергликемије. Поменути механизми коначно имају ефекат погоршања метаболичког синдрома, дисфункције бета ћелија панкреаса, оштећења јетре, оштећења васкулатуре и др. (131, 138, 139). Схематски приказ улоге инфламације и липотоксичности у гојазности дат је на схеми 1.

Схема 1. Схематски приказ улоге инфламације и липотоксичности у гојазности



Преузето са: Redinger RN. The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2007;3(11):856-63

1.10. Гојазност и COVID-19

Најпре, гојазност се доводи у везу са повећаном учесталошћу респираторних вирусних инфекција доњег и горњег респираторног тракта (140), као и повећаним ризиком од потребе за хоспиталним лечењем (141, 142). Током пандемије изазване вирусом *Influenza-e H1N1* 2009. године, гојазност се показала као независни предиктор тешких форми болести, развоја плућних компликација и морталитета (142-144). Додатно, међу пацијентима леченим у ЈИИ, из било ког разлога, гојазност повећава ризик од развоја АРДС-а (144).

Када је у питању утицај гојазности на *COVID-19*, већина публикација прихвата гојазност као независни фактор ризика за инфекцију вирусом и симптоматску презентацију, затим за развој тешких форми болести, потребу за хоспиталним лечењем, лечењем у ЈИИ, развој АРДС-а, потребе за механичком вентилацијом и, коначно, морталитета (82, 83, 85, 146, 147). Ипак, поједине мета-анализе и регистри оспоравају независни утицај гојазности на морталитет *COVID-19* пацијената, уз објашњење да би ово могло бити последица методолошке грешке и да је гојазност предиктор морталитета претежно у популацији млађе животне доби и са мање коморбидитета, те да ове резултате са опрезом треба применити на старију популацију (70, 77, 84).

Предложено је неколико потенцијалних механизма којима би гојазност могла утицати на ток корона вирусне болести и развој компликација (142):

- **Хронична инфламација и дисрегулација имунског одговора** - претпоставља се да би хронична инфламација у гојазности могла појачати инфламаторни одговор у корона вирусној инфекцији и поспешити развој хиперпродукције цитокина, што представља један од главних механизма за развој критичних форми болести. Додатно, сматра се да на прогресију *COVID-19* могу утицати и дисрегулације имунског одговора које се срећу код гојазних пацијената, попут поремећаја у Т-ћелијском одговору, фаворизовању про-инфламаторног М1 фенотипа макрофага у односу на М2, анти-инфламаторни фенотип, као и други ефекти гојазности и дисбаланса адипоцитокина на имунски одговор;
- **Утицај на плућну функцију** - компримовањем респираторне функције, гојазност повећава ризик за развој тешких форми болести и компликација. Неки од механизма су хиповентилација, плућна рестрикција, редукција функционалног резидуалног капацитета, редукција комплијансе дисања и др. Уз то, гојазност, као протромбогено стање, поспешује тромботске догађаје плућне циркулације (који су детаљно објашњени раније у тексту) и ендотелну дисфункцију, што доводи до поремећаја плућне перфузије, као једног од главних механизма развоја *COVID-19* АРДС-а;
- **Ендокрина дисфункција** - претпоставља се да би ефекти гојазности на ендокрини систем, пре свега на тиреоидну функцију и глукокортикоидну осовину, могли да имају негативан утицај на прогресију корона вирусне болести;
- **Ограничења у вези са лечењем у ЈИН** - лечење критично болесних пацијената са гојазношћу, нарочито морбидном, има одређена ограничења, попут отежаног позиционирања у "prone" положај, отежану интубацију и потребу за већим вентилаторним притисцима;
- **Компликације услед коморбидитета** - коморбидитети удружени са гојазношћу, пре свега кардиометаболичке болести, сами по себи представљају независни фактор ризика за прогресију болести и морталитет.

С обзиром на то да су за већину наведених патофизиолошких механизма одговорне ћелије масног ткива, главно ограничење публикованих студија управо лежи у томе што је статус ухрањености процењиван искључиво на основу ИТМ, без увида у заступљеност и расподелу масног ткива. Иако је ИТМ у општој популацији прихваћен као средство за процену статуса ухрањености, његово самостално коришћење може имати субоптимални резултат код одређених група пацијената, нарочито уколико је од интереса дефинисање заступљености масног ткива, што је претходно дискутовано. Додатно, малобројне студије у којима су абдоминалне масноће *COVID-19* пацијената процењиване компјутеризованом томографијом истичу значај висцералног, пре него субкутаног масног ткива, на развој АРДС-а и потребу за лечењем у ЈИН (83, 148). Једно од патофизиолошких објашњења овог феномена лежи у томе што висцерално масно ткиво, у поређењу са субкутаном, лучи 2 до 3 пута веће концентracије интерлеукина 6 (149), за који је показано да је у вези са развојем тешких форми и смртним исходом *COVID-19* пацијената (70, 77, 150).

Из наведених разлога, од велике је важности испитати утицај масног ткива и висцералних масноћа на ток и исход нове корона вирусне инфекције, као и њихову

корелацију са другим значајним предикторима тешких форми болести, пре свега параметрима инфламаторног одговора.

2. Циљеви и хипотезе

2.1 Циљеви

2.1.1 Примарни циљеви:

1. Испитивање индивидуалног утицаја телесних и висцералних масти на морталитет хоспитализованих *COVID-19* пацијената.
2. Испитивање индивидуалног утицаја телесних и висцералних масти на развој критичне фоме болести хоспитализованих *COVID-19* пацијената.

2.1.2 Секундарни циљеви:

1. Испитивање предиктивне моћи статуса ухрањености у процени ризика од развоја тешких форми болести и смртог исхода, у склопу предиктивног модела сачињеног од параметара доступних на дан хоспитализације (социо-демографске и коморбидне карактеристике, статус ухрањености, затим параметри гасне размене и лабораторијске анализе при пријему).
2. Испитивање учесталости поремећаја статуса ухрањености међу хоспитализованим *COVID-19* пацијентима.
3. Међусобно поређење различитих соматометријских параметара (ИТМ, проценат телесних масти, ниво висцералних масти), као и поређење њихове предиктивне моћи у процени ризика од развоја тешких форми болести и смртог исхода.
4. Испитивање повезаности телесних и висцералних масти са параметрима инфламације на пријему у болницу.

2.2 Хипотезе

1. Телесне и висцералне масти имају значајан индивидуални утицај на смртност и развој АРДС-а хоспитализованих *COVID-19* пацијената.
2. У предиктивном моделу сачињеном од параметара доступних на дан хоспитализације (социо-демографске и коморбидне карактеристике, статус ухрањености, затим параметри гасне размене и лабораторијске анализе при пријему), нарушен статус ухрањености има значајну предиктивну моћ у процени ризика од развоја тешких форми болести и смртог исхода.
3. Наручен статус ухрањености у значајној мери је присутан међу хоспитализованим *COVID-19* пацијентима, претежно у смеру гојазности.
4. Телесне и висцералне масти имају већу предиктивну моћ у процени ризика од развоја тешких форми болести и смртог исхода у односу на ИТМ.
5. Постоји значајна повезаност телесних и висцералних масти са параметрима инфламације на пријему у болницу.

3. Материјал и метод

За спровођење истраживања добијена је дозвола Етичког одбора Универзитетског Клиничког Центра Крагујевац (број одлуке 01/21-423). Етички стандарди истраживања усаглашени су са Хелсиншком декларацијом (ревизија из 2013. године).

3.1 Врста студије

Истраживање је дизајнирано као клиничка опсервациона, проспективна кохортна студија. Основну кохорту испитаника чинили су пунолетни, *SARS-CoV-2* позитивни пацијенти хоспитализовани у Универзитетском Клиничком Центру Крагујевац (Крагујевац, Србија). Пацијенти су праћени током трајања хоспиталног лечења.

3.2 Популација која се истражује

У истраживање су укључени пунолетни пацијенти са потврђеном *SARS-CoV-2* инфекцијом, хоспитализовани у Универзитетском Клиничком Центру Крагујевац. Као доказ постојања инфекције користиће се се метода *PCR SARS-CoV-2 (eng. Polymerase Chain Reaction)*, тест за доказивање *SARS-CoV-2 Ag* (коронавирусна болест – антиген) у назофарингеалном узорку, односно тест на *SARS-CoV-2 Ag* потврђен *PCR* тестом (37).

Пацијенти су подељени у групе, сходно категорији статуса ухрањености (видети касније) и форми *COVID-19*, према важећим препорукама (37):

- **Асимптоматска или пресимптоматска инфекција:** Особе код којих је тест позитиван на *SARS-CoV-2* коришћењем вирусолошког теста (тј. теста амплификације нуклеинске киселине или теста антигена), али који немају симптоме који су у складу са *COVID-19*.
- **Блага болест:** особе које имају било који од различитих знакова и симптома *COVID-19* (нпр. грозница, кашаљ, бол у грлу, малаксалост, главобоља, болови у мишићима, мучнина, повраћање, дијареја, губитак укуса и мириса), али који немају отежано дисање, диспнеју или абнормални радиографски налаз плућа.
- **Умерена болест:** Пацијенти који клиничком проценом и радиографским испитивањем имају знаке захваћености доњег дисајног тракта, а који имају засићење кисеоником (*SpO2*) $\geq 94\%$ на собном ваздуху.
- **Тешка болест:** Појединци који имају *SpO2* $< 94\%$ на собном ваздуху, однос артеријског парцијалног притиска кисеоника и фракцију удахнутог кисеоника (*PaO2/FiO2*) $< 300 \text{ mm Hg}$, фреквенцију дисања > 30 удисаја / мин или инфилтрисаност плућа $> 50\%$.
- **Критична болест:** Пацијенти који имају акутни респираторни дистрес синдром (АРДС), септички шок и/или мултиорганску дисфункцију.
-

* Подела пацијената према тежини болести учињена је на основу целокупног тока болести и постојања компликација.

3.3 Узорковање

У истраживање је укључено 216 адултних, *SARS-CoV-2* позитивних пацијената, консекутивно хоспитализованих у Универзитетском Клиничком Центру Крагујевац у периоду између октобра 2021. и јануара 2022. године, према критеријумима за укључивање и искључивање из студије.

Критеријуми за укључивање у студију:

- Узраст > 18 година.
- Потврђена *SARS-CoV-2* инфекција (користећи следеће методе: *PCR SARS-CoV-2*, тест за доказивање *SARS-CoV-2 Ag* у назофарингеалном узорку, односно тест на *SARS-CoV-2 Ag* потврђен *PCR* тестом (37)).

Општи критеријуми за искључивање из студије:

- Узраст < 18 година.
- Одбијање вољног учествовања у студији.
- Пацијенти који су иницијално хоспитализовани у Универзитетском Клиничком Центру Крагујевац због не-коронавирусне патологије, а своје лечење наставили на *COVID-19* одељењу након пристизања потврде *SARS-CoV-2* инфекције.
- Пацијенти којима недостају иницијалне лабораторијске анализе.

Специфични искључујући критеријуми за процену статуса ухрањености:

- Трудноћа и рани постпартални период.
- Немогућност адекватног мерења телесне висине пацијента стадиометром (нпр. значајна деформација кичменог стуба, недостатак доњих екстремитета, немогућност пацијента да стоји усправо током мерења услед тешког општег стања и др.)
- Немогућност адекватног мерења телесног састава пацијента вагом *TANITA BC-543* (нпр. немогућност пацијента да стоји усправно током мерења услед тешког општег стања и др.).

Свим *COVID-19* хоспитализованим пацијентима који задовољавају укључујуће, а немају искључујуће критеријуме, понуђено је учешће у студији. Испитаници су укључени у студију након потписивања формулара Информисаног пристанка уз пуну обавештеност.

3.4 Варијабле које се мере у студији

I: Социо-демографски и подаци о придруженим болестима

Подаци су прикупљани анамнестички, затим увидом у медицинску документацију пацијената и увидом у историју лечења користећи Здравствени Информациони Систем Универзитетског Клиничког Центра Крагујевац.

II: Лабораторијске анализе

Сви биохемијски параметри одређивани су у Служби за лабораторијску дијагностику Универзитетског клиничког центра Крагујевац у Крагујевцу. Сва лабораторијска мерења укључивала су спровођење редовних интерних и екстерних контрола квалитета, у складу са препорукама добре лабораторијске праксе.

IIa: Параметри крвне слике са диференцијалном леукоцитарном формулом одређивани су *Coulter*-вим принципом, или методом електричне импеданце на хематолошком анализатору *DxH 800, Beckman Coulter Analyzers*.

IIб: Параметри коагулације (протромбинско време (*PT*) са *INR*-ом, активирано парцијално тромбопластинско време (*aPTT*), фибриноген и *D-dimer*) одређивани су на анализатору *STAGO RMax 3*, произвођача *S.A.S*. За одређивање *PT*-а и *aPTT*-а коришћена је метода електромагнетне коагулометрије. За одређивање фибриногена коришћена је метода по *Claus*-у, а *D* димера имунотурбидиметријска метода.

IIв: маркери инфламације и други биохемијски параметри у серуму: *CRP, PCT, IL-6, AST* и *ALT, LDH, CK* и *CKMB*, феритин, албумин, креатинин, уреа. За квантитативно одређивање биохемијских параметара коришћен је биохемијски анализатор *Oly AU680 (Beckman Coulter Analyzers)*, изузев за мерење концентрације *PCT*-а и *IL-6*, чије су концентрације одређиване на имунохемијском анализатору *Cobass e 411 (Roche Diagnostics)*. За одређивање активности: *AST*-а, *ALT*-а, *LDH, CK* и *CKMB*-а као и концентрација: урее, креатинина, албумина и феритина коришћена је спектрофотометријска метода, док је концентрација *CRP*-а одређивана турбидиметријском методом. Концентрације *PCT*-а и *IL-6* одређиване су методом електрохемилуминисценце.

IIг: кардиоспецифични ензими и маркери срчане слабости: *hsTnI* одређиван је на анализатору *Alinity (Abbot Diagnostics)*, методом електрохемилуминисценце, а *NT-proBNP* на имунохемијском анализатору *Cobass e 411 (Roche Diagnostics)* истом методом.

* Крв за наведене лабораторијске анализе из периферне венске крви узоркује се рутински, иницијално при хоспитализацији, унутар првих 24 часа од пријема у болницу.

III - Параметри гасне размене

Параметри гасне размене (парцијални притисак кисеоника - *PaO₂*; парцијални притисак угљен диоксида - *PaCO₂*; сатурација кисеоника - *SaO₂*) добијени су анализама из периферне артеријске крви на дан хоспиталног пријема, у склопу рутинског протокола.

IV – Соматометријски параметри

Свим хоспитализованим пацијентима укљученим у истраживање статус ухрањености је процењиван помоћу “*TANITA BC-543*” ваге (Танита корпорација, Токио, Јапан), користећи метод анализе биоелектричне импеданце (енг. *Bioelectrical Impedance Analysis - BIA*), унутар првих 72 сата од хоспитализације, према упутствима произвођача. Пацијенти укључени у истраживање биће мерени боси, у лаганој одећи, у јутарњим часовима, након јутарње тоалете, пре уноса хране. У циљу умањивања ризика инфекције и фебрилности на резултате, пацијенту су мерени у афебрилном стању.

Соматометријски параметри који су коришћени у даљој статистичкој обради су:

- * Телесна маса (ТМ) изражена у килограмима [*kg*], са прецизношћу од 0,1 кг;
- * Процент телесних масти (%ТМ) изражен као проценат укупне телесне масе, са прецизношћу од 0,1%;
- * Ниво висцералних масти (у опсегу 1-59).

На основу измерених вредности %ТМ пацијенти су сврстани у категорије статуса ухрањености, према полу и старости (151):

Табела 3. Категорије процентуалне заступљености масног ткива, према полу и старости

Пол	Узраст (године)	Категорије процентуалне заступљености масног ткива			
		Ниско	Нормално	Високо (предгојазност)	Веома високо (гојазност)
Женски	20-39	<21%	21-33%	33-39,5%	>39,5%
	40-59	<23%	23-34%	34-40%	>40%
	≥ 60	<24%	24-36%	36-41,5%	>41,5%
Мушки	20-39	<7%	7-20%	20-25%	>25%
	40-59	<10,5%	10,5-22%	22-27,5%	>27,5%
	≥ 60	<12%	12-25%	25-30%	>30%

На основу измерених вредности нивоа висцералних масти, пацијенти су сврстани у категорије, према препоруци произвођача, на следећи начин (152):

Табела 4. Категорије нивоа висцералних масти

Категорије нивоа висцералних масти		
Ниско	Високо	Веома високо
1-9	10-14	> 15

Додатно, као параметар статуса ухрањености коришћен је и индекс телесне масе (ИТМ), по стандардизованој формули: $ИТМ [kg/m^2] = ТМ [kg] / ТВ [m^2]$. За процену телесне висине (ТВ) коришћен је стадиометар (са прецизношћу од 1,0 цм).

Према вредностима ИТМ, пацијенти ће бити сврстани у категорије статуса ухрањености на следећи начин (87):

Табела 1. Антропометријске категорије на основу ИТМ

Категорије ИТМ	Вредности ИТМ
Потхрањеност	< 18,50 kg/m^2
Нормална ухрањеност	18,50 - 24,99 kg/m^2
Предгојазност	25,00 - 29,99 kg/m^2

Гојазност	Гојазност класе 1	30,00 - 34,99 kg/m^2
	Гојазност класе 2	35,00 - 39,99 kg/m^2
	Гојазност класе 3	> 40,00 kg/m^2

V – Исход и ток лечења

- Као примарни догађаји од интереса посматраће се смртни исход током периода хоспиталног лечења, као и развој критичне форме болести (87) и потребе за лечењем у ЈИН. У циљу дефинисања критичне форме болести, АРДС је дефинисан користећи Берлинске критеријуме, и то: 1) појава унутар недељу дана од клиничког инzulта или новонасталих/погоршаних респираторних симптома, 2) билатералне опациције на радиографији грудног коша, а који се не могу у потпуности објаснити ефузијама, колапсом или нодулима, 3) респираторна слабост, која се не објашњава у потпуности срчаном слабошћу/оптерећењем течношћу, 4) поремећај гасне размене, дефинисан као однос парцијалног притиска кисеоника (PaO_2) и фракције удахнутог кисеоника (FiO_2) испод 300 $mm Hg$ (153).
- Као секундарни догађаји од интереса посматраће се укупна дужина хоспиталног лечења као и дужина лечења у ЈИН.

3.5 Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима недавно публиковане мета-анализе у којој је испитиван утицај ИТМ на развој тешких форми хоспитализованих *COVID-19* пацијената (85). Студијски узорак је израчунат узимајући алфа грешку (α) од 0,05 и снагу студије од 0,8 (бета грешка 0,2) за метод бинарне логистичке регресије, према статистичком програму *G*Power* 3.1. На основу резултата студије и задатих критеријума, задовољавајућа величина узорка процењена је на 212 испитаника.

3.6 Статистичка обрада података

За статистичку обраду добијених података коришћен је статистички пакет *SPSS* (верзија 25.0, *IBM* корпорација, Армонк, Њујорк, САД). Нормалност расподеле података испитана је употребом *Kolmogorov-Smirnov* теста, с обзиром на број испитаника.

Дескриптивна статистика обухватила је приказивање категоријских обележја као апсолутне и релативне учесталости појединачних категорија. За непрекидне варијабле одређиване су мере централне тенденције и варијабилности, односно средња вредност и стандардна девијација (у случају нормалне расподеле), или медијана и интерквартилни ранг (ако расподела не прати нормалну дистрибуцију). Подаци су приказани у табеларном и графичком облику.

"*Chi-square*" (χ^2) тест је коришћен за упоређивање разлика у учесталости категоријских варијабли, односно "*Fisher's exact*" тест ако је учесталост појединих категорија мала. Значајност разлике између непрекидних обележја испитана је Т тестом за независне узорке, односно *Mann-Whitney U* тестом у случају да расподела не прати нормалну дистрибуцију. Повезаност већег броја независних и збуњујућих варијабли са дихотомним исходом испитана је бинарном логистичком регресионом анализом, а јачина везе исказана путем величине *Odds Ratio* (однос шанси) са припадајућим 95% интервалом поузданости (енг. *95% Confidence Interval - 95% CI*) за униваријантну, односно путем *aOR* (енг. *Adjusted Odds Ratio*) са припадајућим 95% *CI* за мултиваријантну регресију. Статистички значајним сматраће се сви резултати где је вероватноћа хипотезе мања од 5% ($p < 0,05$)

4. Резултати

4.1 Карактеристике кохорте и соматометријска мерења

У истраживање је укључено 216 адултних SARS-CoV-2 позитивних пацијената, просечне старости 67 година. Већина испитаника била је мушког пола (63,0%). Најзаступљенији коморбидитети пацијената били су артеријска хипертензија (67,6%), тип 2 *diabetes mellitus* (25,9%), срчана слабост (17,6%) и хронична бубрежна слабост (14,4%), док је медијана *Charlson Comorbidity Index*-а (CCI) износила 3,00 (Табела 5).

Табела 5. Социо-демографске и коморбидне карактеристике кохорте

Социо-демографске карактеристике и коморбидитети		Медијана (<i>IQR</i>) или процентуална заступљеност (број испитаника)
Старост		67,0 (118,75)
Пол	Мушки	63,0% (136)
	Женски	37,0% (80)
Артеријска хипертензија	Да	67,6% (146)
	Не	32,4% (70)
Атријална фибрилација	Да	6,9% (15)
	Не	93,1% (201)
Претходни инфаркт миокарда	Да	4,2% (9)
	Не	95,8% (207)
Срчана слабост	Да	17,6% (38)
	Не	82,4% (178)
Шећерна болест	Да	25,9% (56)
	Не	74,1% (160)
Хронична бубрежна слабост (стадијуми III-V)	Да	14,4% (31)
	Не	85,6% (185)
Хронична опструктивна болест плућа	Да	0,5% (1)
	Не	99,5% (215)

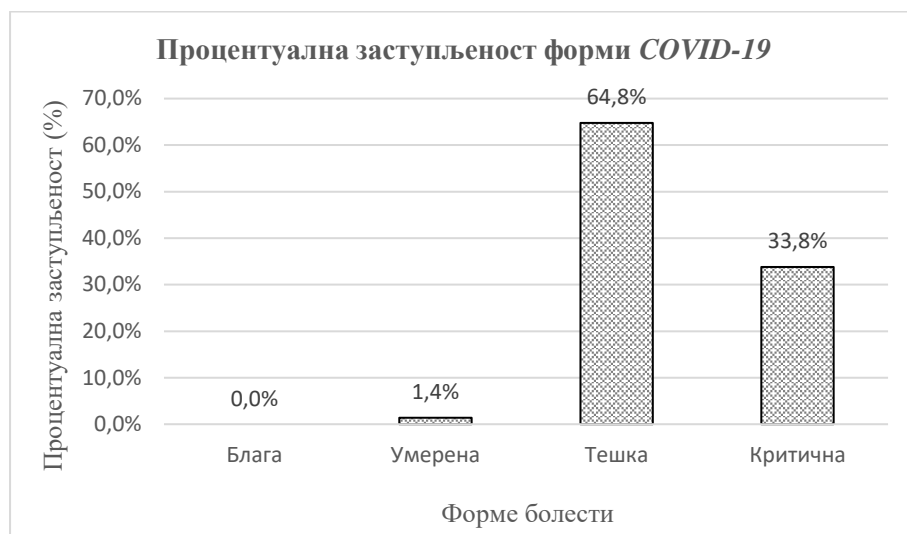
Бронхијална астма	Да	2,8% (6)
	Не	97,2% (210)
Претходни мождани удар	Да	1,4% (3)
	Не	98,6% (213)
Друго неуролошко стање	Да	1,8% (4)
	Не	98,2% (212)
Активна малигна болест	Да	6,0% (13)
	Не	94,0% (203)
<i>Charlson Comorbidity Index (CCI)</i>		3,0 (2,0)

Медијана времена од почетка симптома до пријема на болничко лечење износила је 8 дана, док је медијана времена од позитивног теста на *SARS-CoV-2* до хоспитализације била 6,0 дана. Већина пацијената је у тренутку пријема захтевала кисеоничну потпору (92,6%), док само 3 пацијента (1,4%) током читавог хоспиталног лечења нису захтевала оксигено-терапију. Међу пацијентима који јесу захтевали оксигено-терапију, 20,4% пацијената је захтевало примену *NIV*-а и/или *HFV*, док је код 12,5% примењена механичка вентилација. У испитиваној кохорти није било пацијената са асимптоматском и благом формом болести, 1,4% пацијената је имало умерену, 64,8% тешку, а 33,8% критичну форми болести (Фигура 1). Интрахоспитани морталитет на нивоу кохорте износио је 16,7% (Табела 6), међу пацијентима леченим у ЈИН 31,2%, а међу пацијентима са критичном формом болести 43,9%. Хи-квадрат тестом, и потреба за лечењем у ЈИН и развој критичне форме болести статистички су значајно утицали на морталитет ($p < 0,001$).

Табела 6. Подаци у вези са клиничким током коронавирусне болести

Карактеристика		Медијана (<i>IQR</i>) или процентуална заступљеност (број испитаника)
Време од почетка симптома до хоспитализације [дани]		8,0 (5,0)
Време од потврде болести до хоспитализације [дани]		6,0 (6,0)
Дужина болничког лечења [дани]		16,0 (12,0)
Потреба за оксигено-терапијом на пријему	Да	92,6% (200)
	Не	7,4% (16)
Потреба за оксигено-терапијом током хоспитализације	Да	98,6% (213)
	Не	1,4% (3)
Дужина трајања оксигено-терапије [дани]		16,0 (13,75)
Модалитет оксигено-терапије	Кисеонична маска/назална канила	66,2% (143)
	<i>NIV / HFV</i>	20,4% (44)
	МВ	12,5% (27)
Потреба за лечењем у ЈИН	Да	50,5% (109)
	Не	49,5% (107)
Форма болести	Асимптоматска	0% (0)
	Блага	0% (0)
	Умерена	1,4% (3)
	Тешка	64,8% (140)
	Критична	33,8% (73)
Смртни исход	Да	16,7% (36)
	Не	83,3% (180)

Фигура 1. Приказ процентуалне заступљености форме болести хоспитализованих COVID-19 пацијената



Испитивањем статуса ухрањености (Табела 7), примећујемо да је тек нешто више петине пацијената имало референтне вредности ИТМ, док је 38,4% пацијената било предгојазно и 39,3% гојазно (Фигура 2а). Међутим, по %ТМ преко половине пацијената (50,9%) било је гојазно, док је процењен број нормално ухрањених остао приближан као и при употреби ИТМ (Фигура 2б). Посматрањем нивоа висцералних масти, запажамо да је 85,6% пацијената имало висок, односно веома висок ниво ВМ (Фигура 2в).

Поређењем нивоа слагања ИТМ и %ТМ у сврставању пацијената у соматометријске категорије, користећи "*Intraclass correlation coefficient*", добијени су следећи резултати: умерен ниво слагања (*Kappa coefficient* 0,543; $p=0,045$) при употреби три соматометријске категорије (Табела 8а) и добар ниво слагања (*Kappa coefficient* 0,733; $p=0,045$) при употреби две соматометријске категорије (Табела 8б), где су под "не-гојазним" пацијентима подразумевани нормално ухрањени и предгојазни пацијенти. Упркос добром нивоу слагања при посматрању две категорије, примећујемо да је 27 пацијената који су по ИТМ категорисани као не-гојазни (24,5% од "не-гојазних" по ИТМ) заправо било гојазно, по мерењу %ТМ. Важно је истаћи да су потреба за лечењем у ЛИН и морталитет у овој групи пацијената били високи (55,6%, односно 24,8%).

Табела 7. Соматометријске категорије кохорте

Соматометријско мерење	Категорије	Процентуална заступљеност (број испитаника)
Индекс телесне масе	Потхрањеност	0,0% (0)
	Нормална ухрањеност	22,3% (48)
	Предгојазност	38,4% (83)
	Гојазност класе I	25,9% (56)
	Гојазност класе II	10,2% (22)
	Гојазност класе III	3,2% (7)
Процентуална заступљеност телесних масти	Ниско	0% (0)
	Нормално	21,8% (47)
	Високо (предгојазност)	27,3% (59)
	Веома високо (гојазност)	50,9% (110)
Ниво висцералних масти	Нормално	14,4% (31)
	Високо	47,2% (102)
	Веома високо	38,4% (83)

Табела 8а. Ниво слагања ИТМ и %ТМ у сврставању пацијената у три соматометријске категорије

		Категорије %ТМ		
		Нормална ухрањеност	Предгојазност	Гојазност
Категорије ИТМ	Нормална ухрањеност	31	16	1
	Предгојазност	16	41	26
	Гојазност	0	2	83

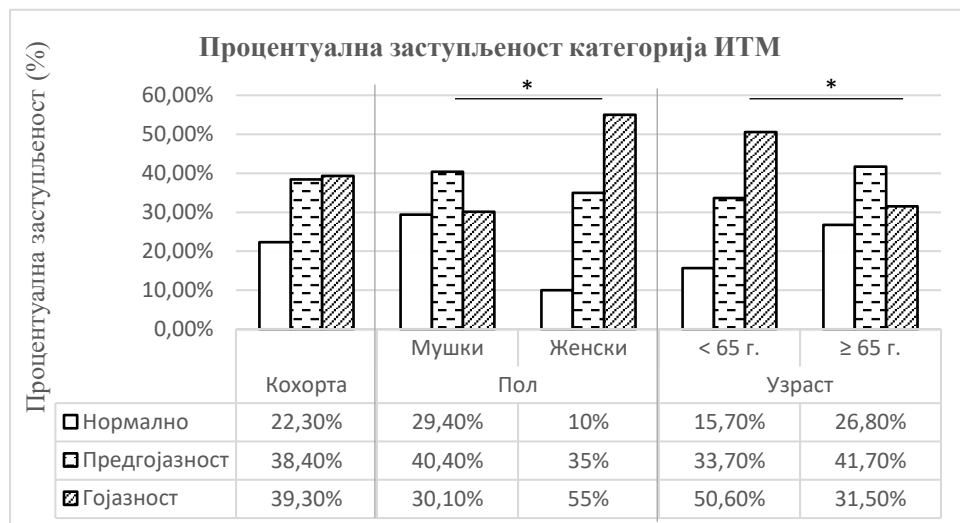
Табела 8б. Ниво слагања ИТМ и %ТМ у сврставању пацијената у три соматометријске категорије

		Категорије %ТМ	
		Не-гојазни	Гојазни
Категорије ИТМ	Не-гојазни	104	27
	Гојазни	2	83

При поређењу соматометријских категорија између полова, примећујемо да су мушкарци имали значајно више нарушен ниво ВМ ($p = 0,014$), иако су жене статистички значајно чешће биле категорисане као гојазне по ИТМ ($p=0,014$). По вредностима %ТМ, статистички значајна разлика између полова није постојала ($p=0,403$), мада је, дескриптивно гледано, проценат жена са веома високим %ТМ био већи у односу на мушку популацију (56%, односно 47,80%) (Фигура 3). При поређењу узрасних категорија, иако су старији пацијенти значајно ређе били категорисани као гојазни по ИТМ ($p=0,014$) и %ТМ ($p=0,012$) у односу на пацијенте млађе од 65 година, проценат пацијената са веома високим нивоом ВМ у овој групи био је већи, али без статистичке значајности ($p=0,108$) (Фигура 3).

Фигура 2. Приказ процентуалних заступљености соматометријских категорија за укупно кохорту, по полу и старости

Фигура 2а. Процентуална заступљеност категорија ИТМ за кохорту, као и по полу и старости



Фигура 2б. Процентуална заступљеност категорија %ТМ за кохорту, као и по полу и старости



Фигура 2в. Процентуална заступљеност категорија ВМ за кохорту, као и по полу и старости



Анализом лабораторијских параметара на пријему у болницу (Табела 9), примећујемо да је велика већина пацијената имала нарушену гасну размену (95,4% по вредностима парцијалног притиска кисеоника, односно 92,6% по вредностима сатурације кисеоником). Абнормалности крвне слике са леукоцитарном формулом огледале су се најпре у израженој лимфоцитопенији (присутној код 82,4% пацијената) и анемији (присутној код 34,7% пацијената, према вредностима хемоглобина). Повишене траснаминазе имало је око половине пацијената, док је око трећине пацијената имало повишене вредности серумског креатинина (34,7%). Оштећење миокарда, према вредностима тропонина, имало је 14,8% испитаника, док су повишене вредности *NT pro-BNP*-а регистроване код 86,6% пацијената. Када су у питању биохемијски маркери инфламације, повишене вредности *LDH* имало је 84,7%, феритина 85,6%, *IL-6* 95,8%, а *CRP*-а 98,1% испитаника.

Табела 9. Вредности испитиваних лабораторијских параметара на пријему у болницу на нивоу кохорте, независно од присуства придружених болести

Лабораторијски параметар	Медијана (IQR)	Категорије ^a	Процентуална заступљеност (број испитаника)
<i>PaO2</i> [kPa]	6,9 (0,7)	Нормално	4,6% (10)
		Снижено	95,4% (206)
<i>SaO2</i> [%]	88,0 (6)	Нормално	7,4% (20)
		Снижено	92,6% (196)
Леукоцити [$10^9/L$]	8,18 (4,88)	Ниско	2,3% (5)
		Нормално	66,2% (143)
		Високо	31,5% (68)
Гранулоцити [$10^9/L$]	6,87 (4,91)	Ниско	2,3% (5)
		Нормално	45,8% (99)
		Високо	51,9% (112)
Лимфоцити [$10^9/L$]	0,70 (0,50)	Ниско	82,4% (178)
		Нормално	15,7% (34)
		Високо	1,9% (4)
Еритроцити [$10^{12}/L$]	4,85 (0,73)	Ниско	25,9% (56)
		Нормално	74,1% (160)
		Високо	0% (0)
Хемоглобин [g/L]	134,0 (21,0)	Ниско	34,7% (75)
		Нормално	65,3% (141)
		Високо	0% (0)
Тромбоцити [$10^9/L$]	199,0 (113,75)	Ниско	13,0% (28)
		Нормално	81,5% (176)

		Високо	5,6% (12)
<i>INR</i> [однос]	1,08 (0,18)	Нормално	/ ^б
		Повишено	
		Ниско	
<i>aPTT</i> [секунде]	31,40 (6,90)	Нормално	65,3% (141)
		Повишено	25,5% (55)
		Ниско	0,5% (1)
Фибриноген [g/L]	6,43 (2,06)	Нормално	18,1% (39)
		Високо	81,5% (176)
		Нормално	14,8% (32)
Д-димер [<i>ug/mL</i>]	0,93 (0,97)	Повишено	85,2% (184)
		Ниско	33,3% (72)
Албумини [g/L]	36,0 (4,0)	Нормално	66,7% (144)
		Нормално	44,9% (97)
<i>AST</i> [IU/L]	42,0 (35,0)	Повишено	55,1% (119)
		Нормално	54,6% (118)
<i>ALT</i> [IU/L]	37,0 (38,0)	Повишено	45,4% (98)
		Нормално	56,9% (123)
<i>GGT</i> [IU/L]	41,0 (37,5)	Повишено	43,1% (93)
		Нормално	51,9% (112)
Уреа [<i>mmol/L</i>]	7,8 (5,2)	Повишено	48,1% (104)
		Нормално	65,3% (141)
Креатинин [<i>mmol/L</i>]	92,0 (41,0)	Повишено	34,7% (75)
		Нормално	15,3% (33)
<i>LDH</i> [U/L]	760,0 (384,25)	Нормално	

		Повишено	84,7% (183)
Феритин [<i>ug/L</i>]	818,5 (673,0)	Нормално	14,4% (31)
		Повишено	85,6% (185)
СК [<i>U/L</i>]	107,0 (77,5)	Нормално	65,3% (141)
		Повишено	34,7% (75)
СК-МВ [<i>U/L</i>]	18,0 (10,0)	Нормално	80,1% (173)
		Повишено	19,9% (43)
CRP [<i>mg/L</i>]	98,0 (68,0)	Нормално	1,9% (4)
		Повишено	98,1% (212)
PCT [<i>ng/mL</i>]	0,10 (0,12)	Нормално	91,2% (197)
		Повишено	8,8% (19)
<i>hs TnI</i> [<i>ng/mL</i>]	0,004 (0,041)	Нормално	85,2% (184)
		Повишено	14,8% (32)
NT proBNP [<i>pg/mL</i>]	576,0 (865,0)	Нормално	13,4% (29)
		Повишено	86,6% (187)
IL6 [<i>pg/mL</i>]	57,5 (87,5)	Нормално	4,2% (9)
		Повишено	95,8% (216)

^a Као референтне вредности узете су вредности Централне лабораторије УКЦ Крагујевац, дате у Прилогу 1

^b Вредности *INR*-а нису тумачене као категорије, с обзиром на утицај оралне антикоагулантне терапије на вредности и терапијски опсег, а што није обухваћено истраживањем

4.2 Повезаност соматометријских мерења са догађајима од интереса

Према сва три коришћена соматометријска параметра, пацијенти који су били гојазни, односно имали веома висок ниво ТМ/ВМ, значајно су чешће захтевали лечење у ЈИН (Табела 10). ИТМ и ВМ имали су статистички значајан, али слаб утицај на потребу за ЈИН ($c_2(1, n=216) = 0,290$; $p < 0,001$ за ИТМ; $c_2(1, n=216) = 0,254$; $p = 0,001$ за ниво ВМ), док је %ТМ имао средње јак утицај на потребу за лечењем у интензивној нези ($c_2(1, n=216) = 0,440$; $p < 0,001$) (Фигуре 3а-3в).

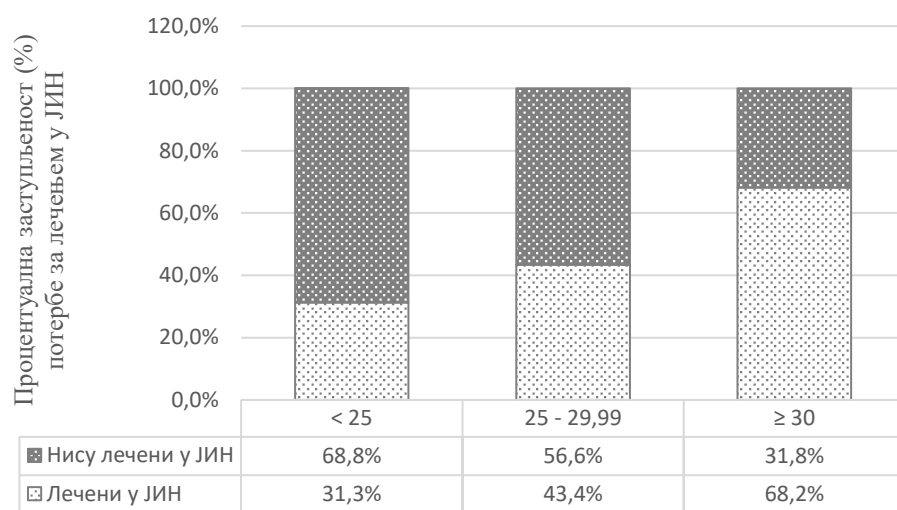
Табела 10. Повезаност категорија соматометријских мерења са потребом за лечењем у ЈИН

Категорије соматометријских мерења	Процентуална заступљеност (број испитаника)		<i>P</i>	
	Пацијенти лечени у ЈИН	Пацијенти који нису лечени у ЈИН		
ИТМ	Нормална ухрањеност	31,3 % (15)	68,8 % (33)	< 0,001*
	Предгојазност	43,4 % (36)	56,6 % (47)	
	Гојазност класе I	67,9 % (38)	32,1 % (18)	
	Гојазност класе II	72,7 % (16)	27,3 % (6)	
	Гојазност класе III	57,1 % (4)	42,9 % (3)	
%ТМ	Нормално	17,0 % (8)	83,0 % (39)	< 0,001*
	Високо	39,0 % (23)	61,0 % (36)	
	Веома високо	70,9 % (78)	29,1 % (32)	
ВМ	Нормално	29,0 % (9)	71,0 % (22)	0,001*
	Високо	45,1 % (46)	54,9 % (56)	
	Веома високо	65,1 % (54)	34,9 % (29)	

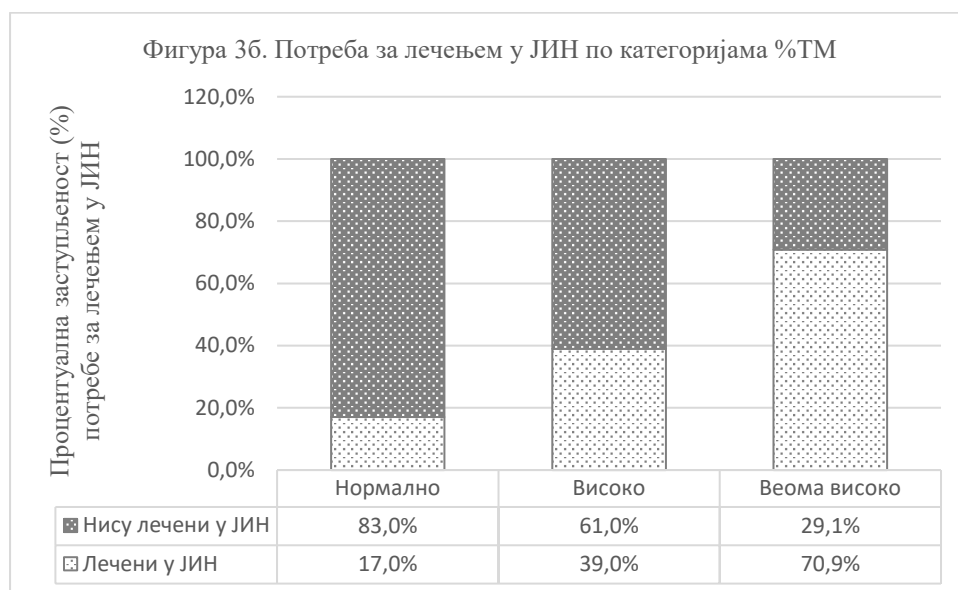
Фигура 3. Повезаност категорија соматометријских мерења са потребом за лечењем у ЈИН

Фигура 3а. Потреба за лечењем у ЈИН по категоријама ИТМ

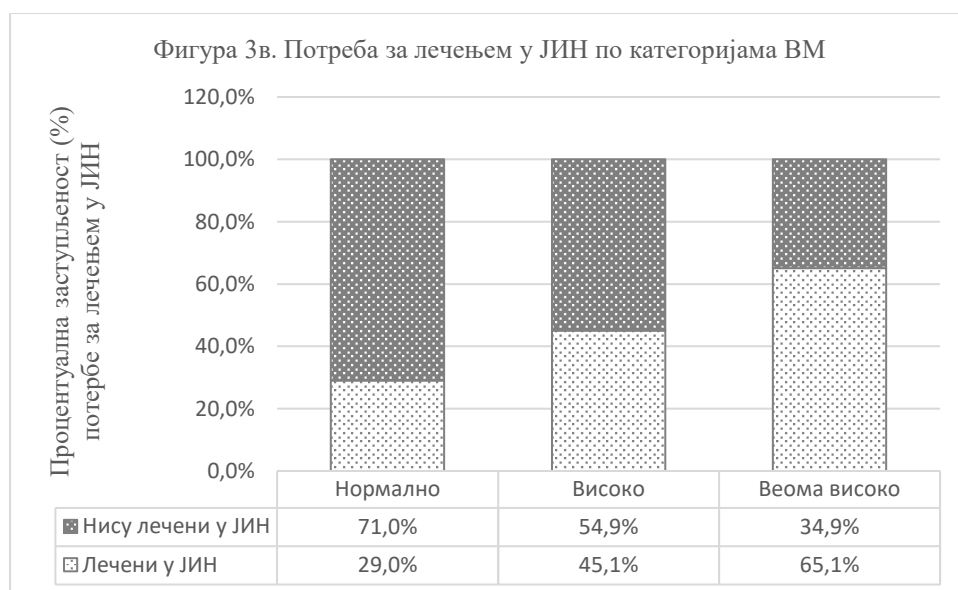
Фигура 3а. Потреба за лечењем у ЈИН по категоријама ИТМ



Фигура 3б. Потреба за лечењем у ЈИН по категоријама %ТМ



Фигура 3в. Потреба за лечењем у ЈИН по категоријама нивоа ВМ



Према сва три коришћена соматометријска параметра, пацијенти који су били гојазни, односно имали веома висок ниво ТМ/ВМ, значајно су чешће развијали критичну форму *COVID-19* (Табела 11). ИТМ и %ТМ имали су значајан, средње јак утицај на развој критичне форме болести ($\chi^2(1, n=216) = 0,309; p < 0,001$ за ИТМ; $\chi^2(1, n=216) =$

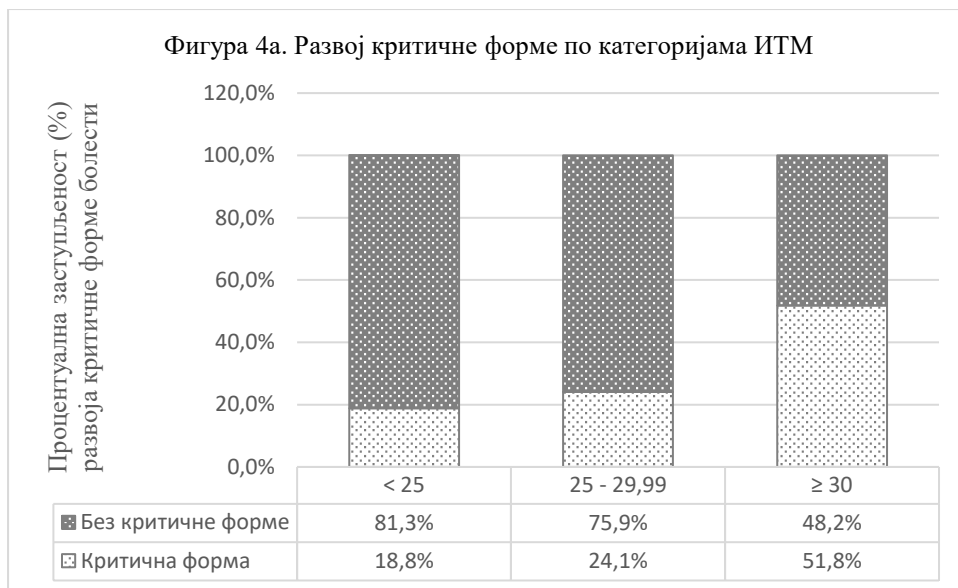
0,432; $p < 0,001$ за %ТМ), док је ниво ВМ имао слаб статистички значајан утицај на развој критичне форме болести ($\chi^2(1, n=216) = 0,210$; $p < 0,001$) (Фигуре 4а-4в).

Табела 11. Повезаност категорија соматометријских мерења са развојем критичне форме болести

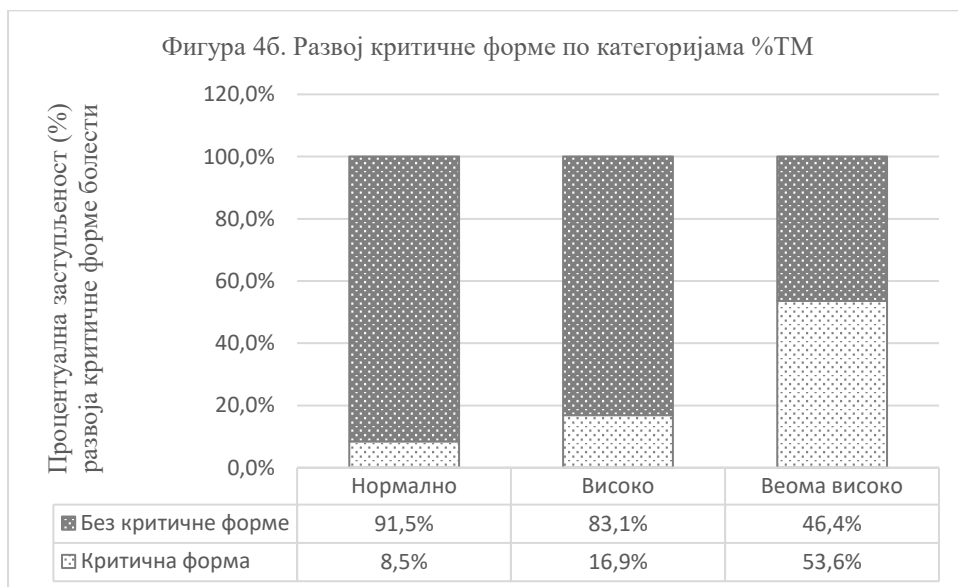
Категорије соматометријских мерења	Процентуална заступљеност (број испитаника)		<i>P</i>	
	Пацијенти са критичном формом	Пацијенти без критичне форме		
ИТМ	Нормална ухрањеност	18,8% (9)	81,3% (39)	< 0,001*
	Предгојазност	24,1% (20)	75,9% (63)	
	Гојазност класе I	57,1% (32)	42,9% (24)	
	Гојазност класе II	36,4% (8)	63,6% (14)	
	Гојазност класе III	57,1% (4)	42,9% (3)	
%ТМ	Нормално	8,5% (4)	91,5% (43)	< 0,001*
	Високо	16,9% (10)	83,1% (49)	
	Веома високо	53,6% (59)	46,4% (51)	
ВМ	Нормално	19,4% (6)	80,6% (25)	0,009*
	Високо	28,4% (29)	71,6% (73)	
	Веома високо	45,8% (38)	54,2% (45)	

Фигура 4. Повезаност категорија соматометријских мерења на развој критичне форме COVID-19

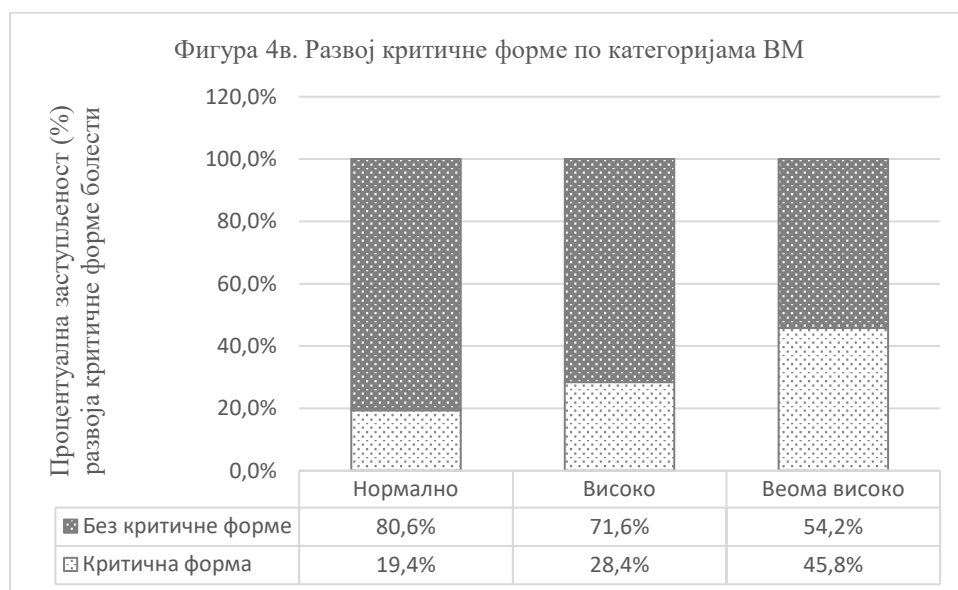
Фигура 4а. Развој критичне форме COVID-19 по категоријама ИТМ



Фигура 4б. Развој критичне форме *COVID-19* по категоријама %ТМ



Фигура 4в. Развој критичне форме COVID-19 по категоријама ВМ



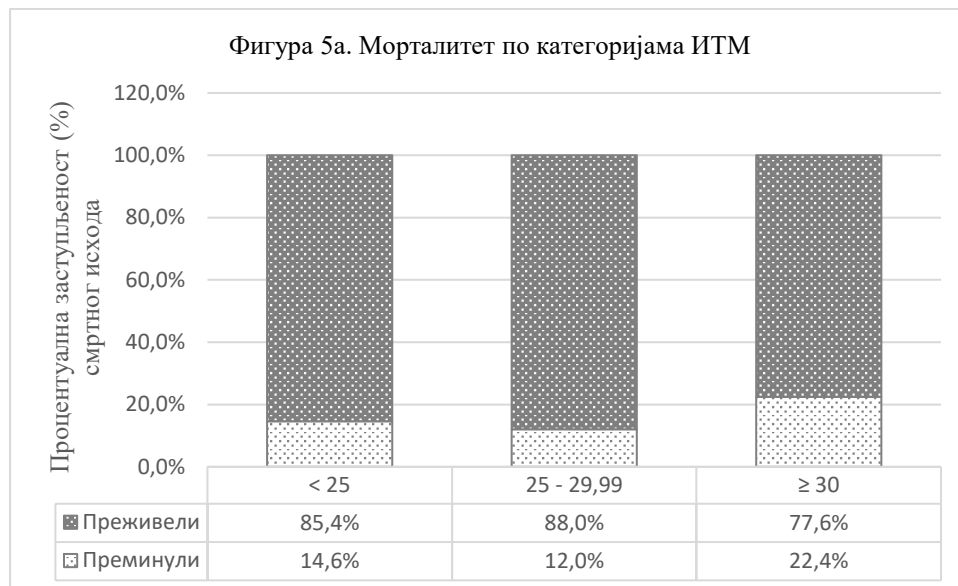
Мерења добијена анализом биоелектричне импеданце (%ТМ и ниво ВМ) показала су статистички значајан утицај на смртност хоспитализованих COVID-19 пацијената ($\chi^2(1, n=216) = 0,179; p < 0,001$ за %ТМ; $\chi^2(1, n=216) = 0,209; p < 0,001$ за ВМ) (Табела 12, Фигуре 5б-5в). Са друге стране, повезаност категорија ИТМ са морталитетом није имала статистичку значајност (Табела 12, Фигура 5а).

Табела 12. Повезаност категорија соматометријских мерења са морталитетом хоспитализованих COVID-19 пацијената

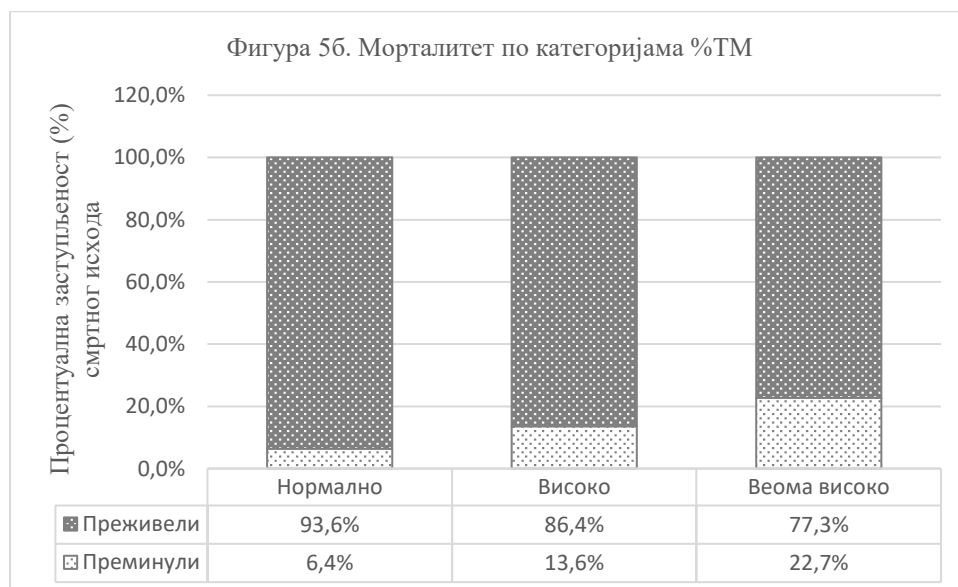
Категорије соматометријских мерења	Процентуална заступљеност (број испитаника)		P	
	Преживели	Преминули		
ИТМ	Нормална ухрањеност	85,4% (41)	14,6% (7)	0,232
	Предгојазност	88,0% (73)	12,0% (10)	
	Гојазност класе I	73,2% (41)	26,8% (15)	
	Гојазност класе II	86,4% (19)	13,6% (3)	
	Гојазност класе III	85,7% (6)	14,3% (1)	
%ГТМ	Нормално	93,6% (44)	6,4% (3)	0,023*
	Високо	86,4% (51)	13,6% (8)	
	Веома високо	77,3% (85)	22,7% (25)	
ВМ	Нормално	90,3% (28)	9,7% (3)	0,009*
	Високо	89,2% (91)	10,8% (11)	
	Веома високо	73,5% (61)	26,5% (22)	

Фигура 5. Повезаност категорија соматометријских мерења на морталитет хоспитализованих COVID-19 пацијената

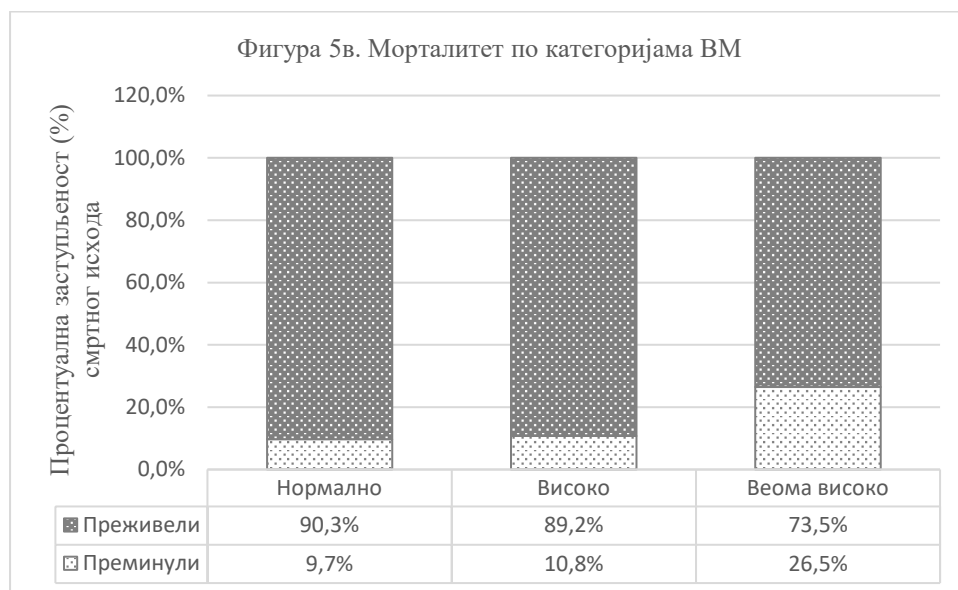
Фигура 5а. Интрахоспитални морталитет COVID-19 пацијената по категоријама ИТМ



Фигура 5б. Интрахоспитални морталитет COVID-19 пацијената по категоријама %ТМ



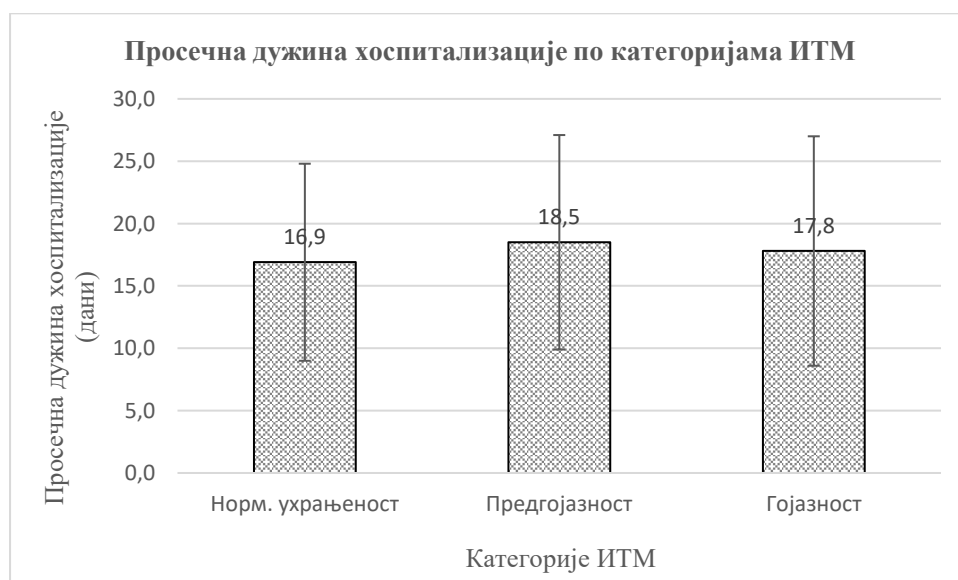
Фигура 5в. Интрахоспитални морталитет COVID-19 пацијената по категоријама ВМ



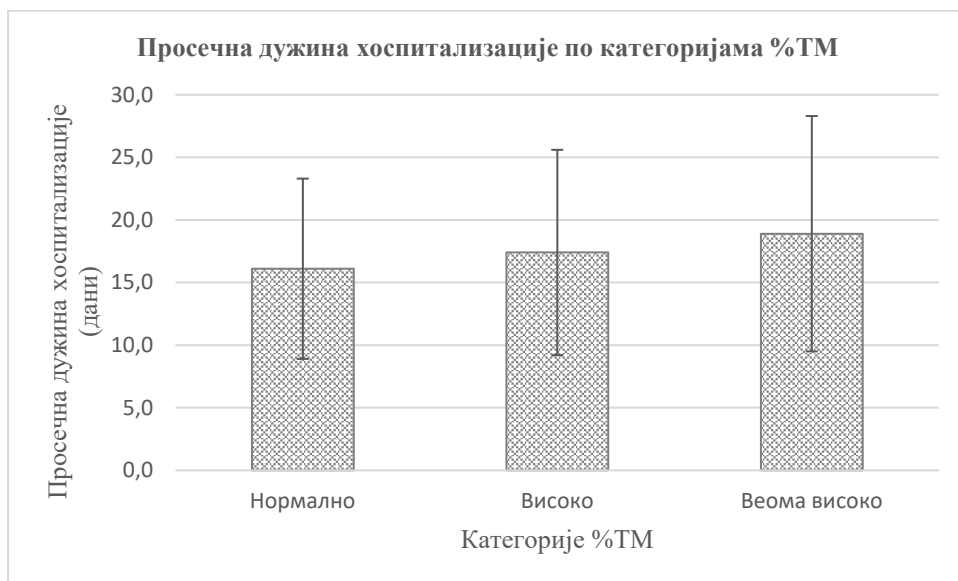
Просечна дужина хоспиталног лечења није се значајно разликовала по категоријама ИТМ ($p = 0,593$), %ТМ ($p = 0,300$), ни нивоу ВМ ($p = 0,688$) (Фигуре 6а-6в).

Фигура 6. Просечна дужина хоспиталног лечења по соматометријским категоријама

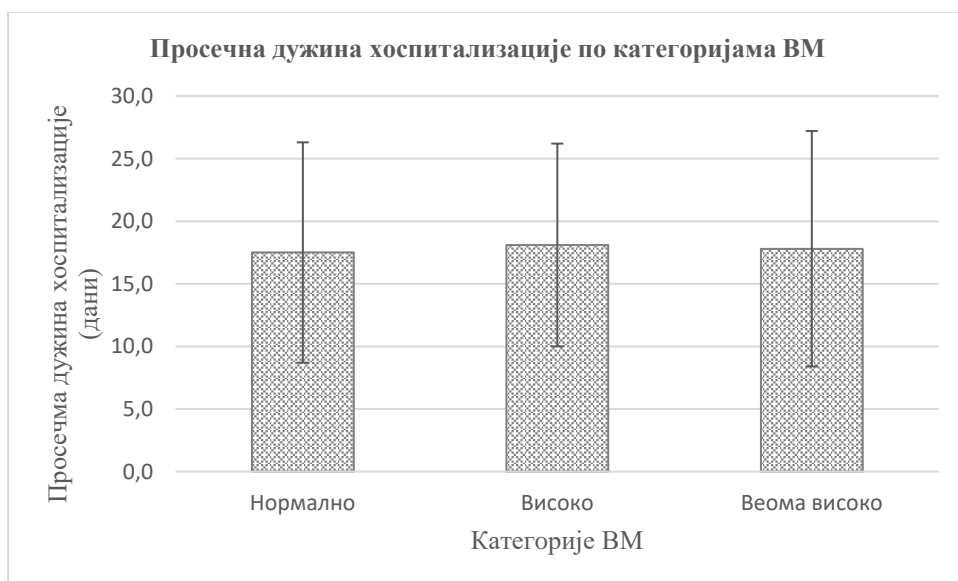
Фигура 6а. Просечна дужина хоспиталног лечења по категоријама ИТМ



Фигура бб. Просечна дужина хоспиталног лечења по категоријама %ТМ



Фигура бв. Просечна дужина хоспиталног лечења по категоријама ВМ



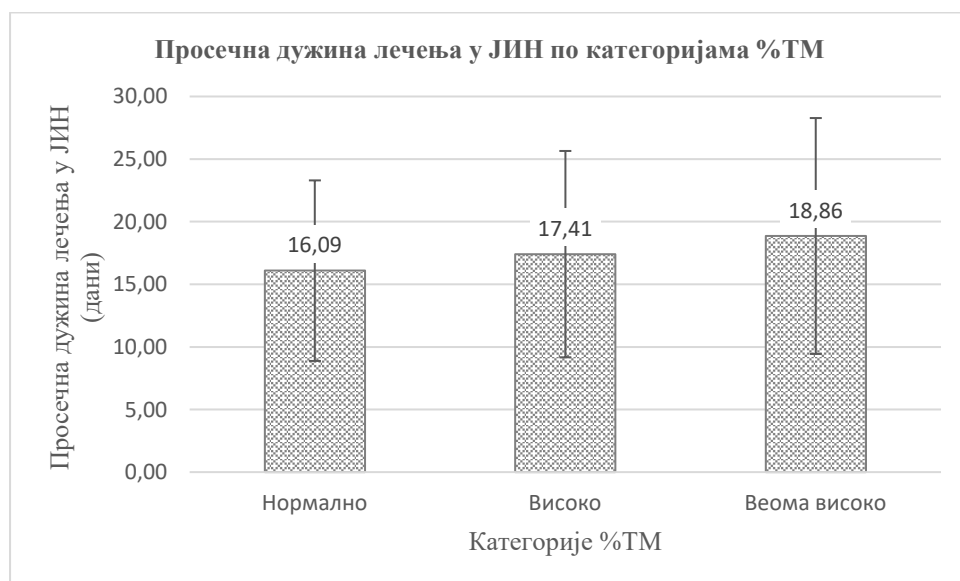
Просечна дужина хоспиталног лечења није се значајно разликовала по категоријама ИТМ ($p = 0,533$), %ТМ ($p = 0,280$), ни нивоу ВМ ($p = 0,236$) (Фигуре 7а-7в).

Фигура 7. Просечна дужина лечења у ЈИН по категоријама соматометријских мерења

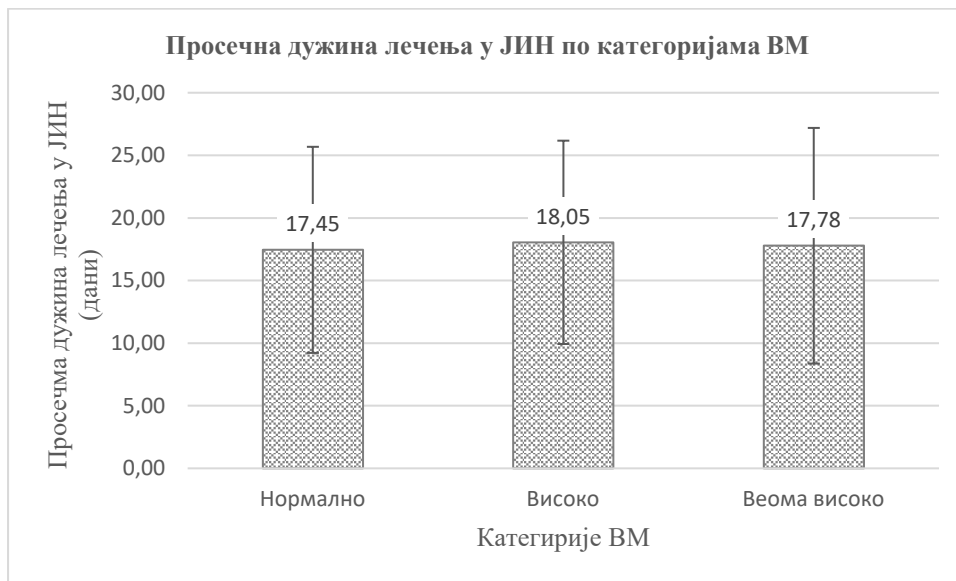
Фигура 7а. Просечна дужина лечења у ЈИН по категоријама ИТМ



Фигура 7б. Просечна дужина лечења у ЈИН по категоријама %ТМ



Фигура 7в. Просечна дужина лечења у ЈИН по категоријама ВМ



4.3 Повезаност других (несоматометријских) испитиваних параметара са примарним догађајима од интереса

Испитивањем потенцијалног утицаја доступних варијабла на потребу за лечењем у ЈИН, примећујемо да су *COVID-19* пацијенти лечени у интензивној нези имали значајно ниже вредности парцијалног притиска кисеоника и сатурације кисеоником у артеријским гасним анализама, као и чешћу потребу за респираторном подршком на пријему, затим ниже вредности лимфоцита и више вредности *LDH*, *СК*, *СК-МВ*, *CRP*-а и *IL-6* (Табела 13).

Табела 13. Повезаност испитиваних социо-демографских, коморбидних, клиничких и пријемних лабораторијских параметара на потребу за лечењем у ЈИН

Варијабла	Медијана (<i>IQR</i>) или процентуална заступљеност (број испитаника)		<i>P</i>
	Пацијенти лечени у ЈИН	Пацијенти који нису лечени у ЈИН	
Старост	68 (18,5)	67 (17)	0,852
Пол	Мушки	48,5% (66)	0,459
	Женски	53,8% (43)	
Коморбидитети			
Артеријска хипертензија	62,4% (68)	72,9% (78)	0,132
Атријална фибрилација	4,6% (5)	9,3% (10)	0,268
Претходни инфаркт миокарда	4,6% (5)	3,7% (4)	1,000
Срчана слабост	16,5% (18)	18,7% (20)	0,809
Шећерна болест	29,4% (32)	22,4% (24)	0,245
Хронична бубрежна слабост (стадијуми III-V)	13,8% (15)	15,0% (16)	0,956
Хронична обструктивна болест плућа	0% (0)	0,9% (1)	0,993
Бронхијална астма	3,7% (4)	1,9% (2)	0,696
Неуролошки коморбидитет	2,8% (3)	3,7% (4)	0,980
Активна малигна болест	4,6% (5)	7,5% (8)	0,544

<i>CCI</i>	3 (3)	3 (2)	0,868
Презентација и ток болести			
Време од почетка симптома до хоспитализације [дани]	7 (5)	8 (5,25)	0,134
Време од потврде болести до хоспитализације [дани]	6 (5)	7 (7)	0,068
Потреба за оксигено-терапијом на пријему у болницу	97,2% (106)	87,9% (94)	0,017*
Лабораторијски и параметри гасне размене на пријему у болницу			
<i>PaO2</i> [kPa]	6,5 (1,20)	7,4 (1,22)	<0,001*
<i>SaO2</i> [%]	86 (6)	90 (4)	<0,001*
Леукоцити [$10^9/L$]	8,1 (6,2)	8,19 (4,7)	0,981
Гранулоцити [$10^9/L$]	7 (4,95)	6,47 (4,01)	0,481
Лимфоцити [$10^9/L$]	0,7 (0,2)	0,77 (0,63)	0,028*
Еритроцити [$10^{12}/L$]	4,52 (0,59)	4,45 (0,84)	0,203
Хемоглобин [g/L]	134 (21,5)	134 (24)	0,955
Тромбоцити [$10^9/L$]	196 (114)	203 (125)	0,427
<i>INR</i> [однос]	1,07 (0,19)	1,08 (0,17)	0,596
<i>aPTT</i> [секунде]	31,4 (6,4)	31,45 (8,12)	0,454
Фибриноген [g/L]	6,75 (2,1)	6,25 (2,2)	0,060
Д-димер [ug/mL]	0,93 (0,84)	0,94 (1,1)	0,764
Албумин [g/L]	36 (5)	36 (4)	0,232
<i>AST</i> [U/L]	43,5 (41)	40 (29)	0,096
<i>ALT</i> [U/L]	38 (26,5)	40 (29)	0,883
<i>GGT</i> [U/L]	44 (56)	41 (62)	0,306
Уреа [mmol/L]	7,5 (5,25)	8,3 (5,3)	0,664
Креатинин [mmol/L]	94 (40)	89 (43)	0,427

<i>LDH</i> [U/L]	890 (326)	670 (344)	<0,001*
Феритин [ug/L]	910 (954)	734 (779)	0,079
<i>CK</i> [U/L]	150 (168)	84 (132)	0,001*
<i>CK-MB</i> [U/L]	19 (11)	18 (10)	0,042*
<i>CRP</i> [mg/L]	109,1 (74,1)	77 (107,2)	<0,001*
<i>PCT</i> [ng/mL]	0,117 (0,160)	0,085 (0,185)	0,175
<i>hs TnI</i> [ng/mL]	0,0074 (0,0150)	0,0013 (0,0152)	0,414
<i>NT proBNP</i> [pg/mL]	486 (951)	603 (964)	0,353
<i>IL-6</i> [pg/mL]	88,4 (108,0)	38,8 (79,5)	<0,001*

Испитивањем потенцијалног утицаја доступних варијали на развој критичне форме, примећујемо да су критично болесни *COVID-19* пацијенти чешће били женског пола, имали краће време од потврде инфекције до потребе за хоспиталним лечењем, затим имали су значајно ниже вредности парцијалног притиска кисеоника и сатурације кисеоником у артеријским гасним анализама, ниже вредности лимфоцита и више вредности *LDH*, *CK* и *IL-6*, уз граничну статистичку значајност за *CRP* (Табела 14).

Табела 14. Утицај испитиваних социо-демографских, коморбидних, клиничких и пријемних лабораторијских параметара на развој критичне форме COVID-19

Варијабла	Медијана (IQR) или процентуална заступљеност (број испитаника)		P
	Пацијенти са критичном формом	Пацијенти без критичне форме	
Старост	65 (20)	68 (16)	0,057
Пол	Мушки	27,9 % (38)	0,026*
	Женски	43,8 % (35)	
Коморбидитети			
Артеријска хипертензија	63,0% (46)	69,9% (100)	0,382
Атријална фибрилација	1,4% (1)	9,8% (14)	0,073
Претходни инфаркт миокарда	4,1% (3)	4,2% (6)	1,000
Срчана слабост	15,1% (11)	18,9% (27)	0,612
Шећерна болест	28,8% (21)	24,5% (25)	0,605
Хронична бубрежна слабост (стадијуми III-V)	15,1% (11)	14,0% (20)	0,992
Хронична обструктивна болест плућа	0% (0)	0,7% (1)	1,000
Бронхијална астма	2,7% (2)	2,8% (4)	1,000
Неуролошки коморбидитет	2,7% (2)	3,5% (5)	1,000
Активна малигна болест	4,1% (3)	7,0% (10)	0,589
CCI	3 (3)	3 (2)	0,220
Презентација и ток болести			
Време од почетка симптома до хоспитализације [дани]	7 (5)	8 (5)	0,123
Време од потврде болести до хоспитализације [дани]	6 (5)	7 (7)	0,031*
Потреба за оксигено-терапијом на пријему у болницу	97,3% (71)	90,2% (129)	0,110

Лабораторијски и параметри гасне размене на пријему у болницу

<i>PaO2</i> [kPa]	6,45 (1,2)	7,1 (1,25)	<0,001*
<i>SaO2</i> [%]	86 (6)	90 (5)	<0,001*
Леукоцити [$10^9/L$]	8,31 (6,5)	8,13 (4,6)	0,934
Гранулоцити [$10^9/L$]	7,4 (5,14)	6,5 (4,8)	0,672
Лимфоцити [$10^9/L$]	0,69 (0,43)	0,73 (0,58)	0,043*
Еритроцити [$10^{12}/L$]	4,48 (0,6)	4,49 (0,81)	0,933
Хемоглобин [g/L]	133 (20)	135 (21)	0,238
Тромбоцити [$10^9/L$]	198 (118,5)	199 (119)	0,805
<i>INR</i> [однос]	1,07 (0,18)	1,08 (0,16)	0,153
<i>aPTT</i> [секунде]	31,3 (6,4)	31,5 (7,5)	0,985
Фибриноген [g/L]	6,61 (2,1)	6,35 (2,18)	0,385
Д-димер [ug/mL]	0,85 (0,75)	0,96 (1,29)	0,422
Албумин [g/L]	36 (5)	36 (4)	0,433
<i>AST</i> [U/L]	43 (41)	41 (32)	0,333
<i>ALT</i> [U/L]	41,5 (27,25)	36 (29)	0,842
<i>GGT</i> [U/L]	41 (69)	42 (59)	0,701
Уреа [mmol/L]	7,1 (4,7)	8,4 (5,5)	0,240
Креатинин [mmol/L]	94 (42)	91 (41)	0,324
<i>LDH</i> [U/L]	890 (263)	695 (380)	<0,001*
Феритин [ug/L]	893,5 (770)	792 (796)	0,295
<i>CK</i> [U/L]	156 (179)	91,5 (169)	0,025*
<i>CK-MB</i> [U/L]	18 (11)	18 (9)	0,417
<i>CRP</i> [mg/L]	103,7 (97,5)	96,6 (94,5)	0,053

<i>PCT</i> [ng/mL]	0,114 (0,178)	0,100 (0,165)	0,526
<i>hs TnI</i> [ng/mL]	0,006 (0,0133)	0,0017 (0,0148)	0,859
<i>NT proBNP</i> [pg/mL]	389 (892)	616 (996)	0,220
<i>IL-6</i> [pg/mL]	89,8 (118,4)	46,5 (89,8)	0,001*

Испитивањем потенцијалног утицаја доступних варијали на морталитет хоспитализованих *COVID-19* пацијената, примећујемо да су преминули пацијенти били старији, имали виши *CCI*, имали више серумске вредности урее и креатинина, односно већу учесталост хроничне бубрежне слабости, ниже вредности сатурације кисеоником и ниже вредности еритроцита и хемоглобина, као и више вредности прокалцитонина, тропонина и *IL-6* (Табела 15).

Табела 15. Утицај испитиваних социо-демографских, коморбидних, клиничких и пријемних лабораторијских параметара на морталитет COVID-19

Варијабла	Медијана (<i>IQR</i>) или процентуална заступљеност (број испитаника)		<i>P</i>
	Преживели	Преминули	
Старост	67,0 (8,0)	72,0 (14,25)	0,023*
Пол	Мушки	84,6% (115)	0,659
	Женски	81,3% (65)	
Коморбидитети			
Артеријска хипертензија	66,7% (120)	72,2% (26)	0,649
Атријална фибрилација	7,8% (14)	2,8% (1)	0,473
Претходни инфаркт миокарда	4,4% (8)	2,8% (1)	1,000
Срчана слабост	15,6% (28)	27,8% (10)	0,179
Шећерна болест	24,4% (44)	33,3% (12)	0,367
Хронична бубрежна слабост (стадијуми III-V)	10,6% (19)	33,3% (12)	0,001*
Хронична обструктивна болест плућа	0,6% (1)	0,0% (0)	1,000
Бронхијална астма	1,7% (3)	8,3% (3)	0,578
Неуролошки коморбидитет	3,3% (6)	2,8% (1)	1,000
Активна малигна болест	6,1% (11)	5,6% (2)	1,000
<i>CCI</i>	2,0 (1,0)	3,0 (2,0)	0,003*
Презентација и ток болести			
Време од почетка симптома до хоспитализације [дани]	8,0 (5,0)	6,0 (5,5)	0,010*
Време од потврде болести до хоспитализације [дани]	7,0 (7,0)	4,50 (6,0)	0,003*
Потреба за оксигено-терапијом на пријему у болницу	91,7% (165)	97,2% (35)	0,416

Лабораторијски и параметри гасне размене на пријему у болницу

<i>PaO2</i> [kPa]	7,10 (1,3)	6,50 (1,4)	0,179
<i>SaO2</i> [%]	89 (5,0)	85,5 (5,5)	< 0,001*
Леукоцити [$10^9/L$]	8,18 (4,65)	8,14 (6,50)	0,671
Гранулоцити [$10^9/L$]	6,51 (4,85)	7,30 (5,75)	0,835
Лимфоцити [$10^9/L$]	0,71 (5,61)	0,69 (0,44)	0,171
Еритроцити [$10^{12}/L$]	4,52 (0,71)	4,28 (2,02)	0,022*
Хемоглобин [g/L]	135,5 (21,0)	129,5 (23,2)	0,003*
Тромбоцити [$10^9/L$]	206,0 (114,5)	179,0 (89,7)	0,055
<i>INR</i> [однос]	1,07 (0,18)	1,09 (0,14)	0,202
<i>aPTT</i> [секунде]	31,1 (7,4)	33,1 (8,7)	0,057
Фибриноген [g/L]	6,39 (1,95)	6,72 (2,95)	0,645
Д-димер [ug/mL]	0,94 (1,08)	0,84 (0,59)	0,188
Албумин [g/L]	36,0 (4,7)	35,5 (4,7)	0,068
<i>AST</i> [U/L]	43,0 (35,0)	41,0 (25,0)	0,328
<i>ALT</i> [U/L]	38,5 (31,0)	33,0 (22,0)	0,197
<i>GGT</i> [U/L]	44,0 (59,0)	36,0 (54,0)	0,452
Уреа [mmol/L]	7,50 (5,4)	9,2 (8,5)	0,010*
Креатинин [mmol/L]	89,5 (37,0)	114,5 (88,5)	< 0,001*
<i>LDH</i> [U/L]	738,0 (379,0)	840,0 (426,0)	0,372
Феритин [ug/L]	829,0 (727,0)	770,0 (631,0)	0,889
<i>CK</i> [U/L]	105,0 (148,5)	140,0 (163,0)	0,664
<i>CK-MB</i> [U/L]	18,0 (10,0)	19,0 (11,0)	0,923
<i>CRP</i> [mg/L]	96,6 (94,8)	106,4 (128,4)	0,228

<i>PCT</i> [ng/mL]	0,091 (0,150)	0,158 (0,122)	0,040*
<i>hs TnI</i> [ng/mL]	0,0014 (0,0111)	0,0114 (0,0264)	0,020*
<i>NT proBNP</i> [pg/mL]	563,0 (841,0)	719,5 (1111,0)	0,339
<i>IL-6</i> [pg/mL]	51,7 (74,5)	103,2 (127,7)	0,012*

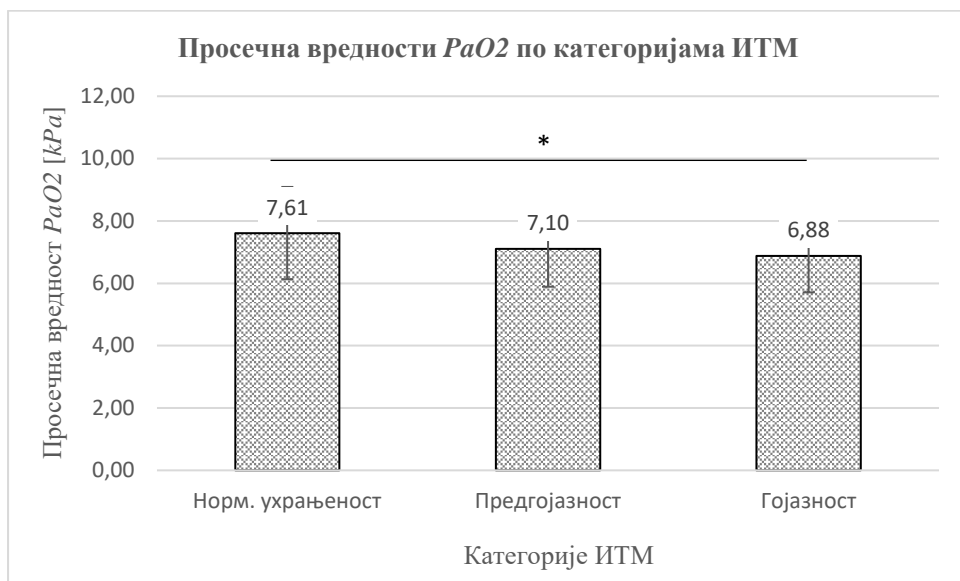
4.4 Поређење соматометријских мерења и других испитиваних варијалби

Анализом испитиваних параметара по категоријама ИТМ, примећено је да су гојазни пацијенти, у односу на нормално ухрањене имали значајно више нарушену гасну размену. и то: учесталост пацијената који захтевају оксигено-терапију на пријему прогресивно се повећавао са порастом категорије ИТМ ($p = 0,010$) (Фигура 8); гојазни пацијенти имали су значајно ниже вредности парцијалног притиска кисеоника у односу на нормално ухрањене ($p = 0,018$), док се вредности PaO_2 нису значајно разликоване између еутрофичних и предгојазних ($p = 0,117$), као ни између предгојазних и гојазних пацијената ($p = 0,290$) (Фигура 9); гојазни пацијенти имали су значајно ниже вредности сатурације кисеоника у односу на нормално ухрањене ($p = 0,002$), док се вредности SaO_2 нису значајно разликоване између еутрофичних и предгојазних ($p = 0,089$), као ни између предгојазних и гојазних пацијената ($p = 0,136$) (Фигура 10). У погледу испитиваних коморбидитета, вредности ИТМ се нису значајно разликовале. Када су у питању биохемијски маркери запаљења, примећене су значајне разлике у вредностима CRP -а и LDH унутар категорија ИТМ, и то: нормално ухрањени пацијенти имали су значајно ниже вредности LDH у односу на предгојазне ($p = 0,011$) и гојазне пацијенте ($p = 0,010$) (Фигура 11); предгојазни пацијенти имали су значајно више вредности CRP -а у односу на нормално ухрањене ($p = 0,015$), док је разлика између гојазних и еутрофичних била нешто изнад границе статистичке значајности ($p = 0,083$) (Фигура 12а). Ипак, поређењем вредности CRP -а између не-гојазних (нормално ухрањени + предгојазни) и гојазних, није нађена статистички значајна разлика ($p = 0,909$) (Фигура 12б). Додатно, вредности $IL-6$ нису се значајно разликовале ни између три ($p = 0,803$) (Фигура 13а), ни између две категорије ИТМ ($p = 0,601$) (Фигура 13б).

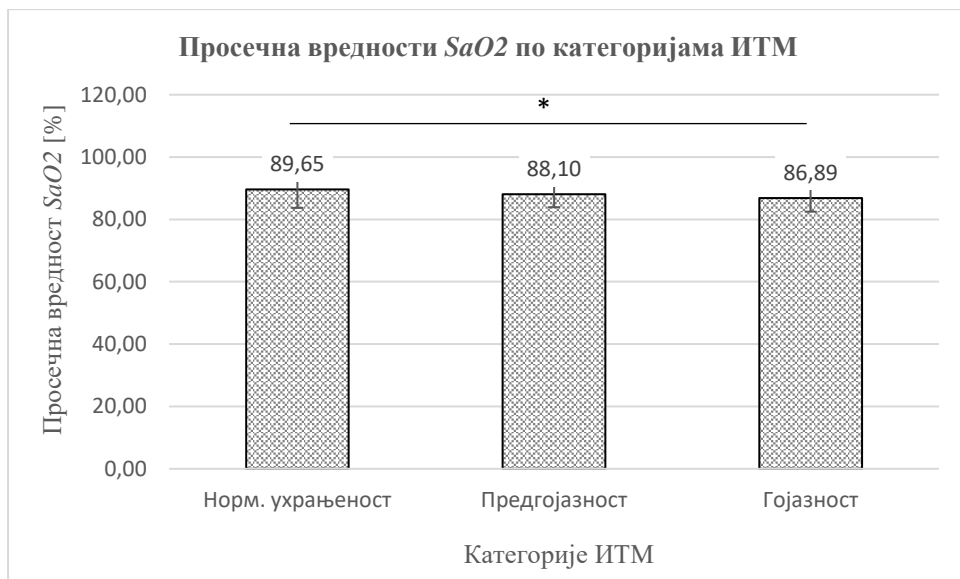
Фигура 8. Процентуална заступљеност потребе за оксигено-терапијом у тренутку пријема, по категоријама ИТМ



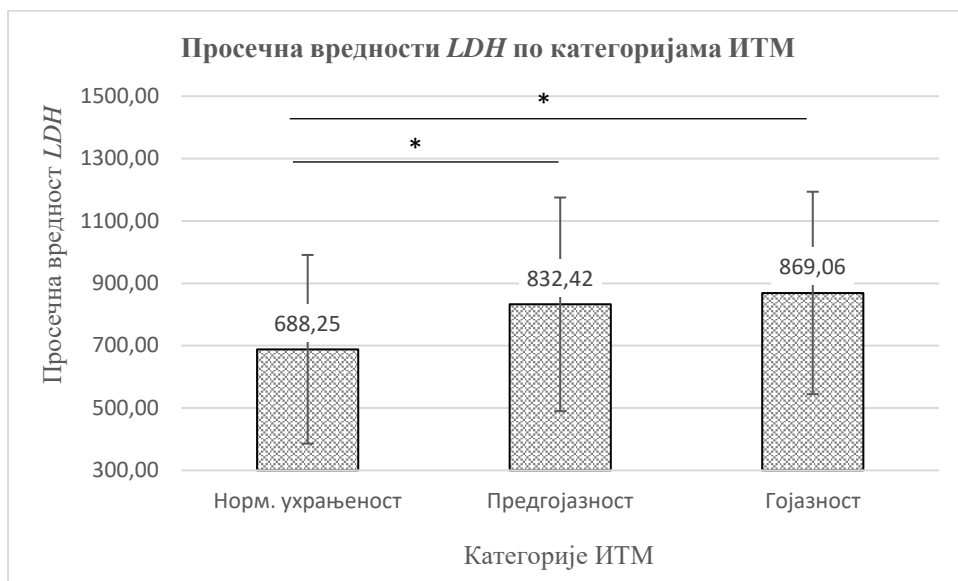
Фигура 9. Просечна вредност PaO_2 по категоријама ИТМ



Фигура 10. Просечна вредност SaO_2 по категоријама ИТМ

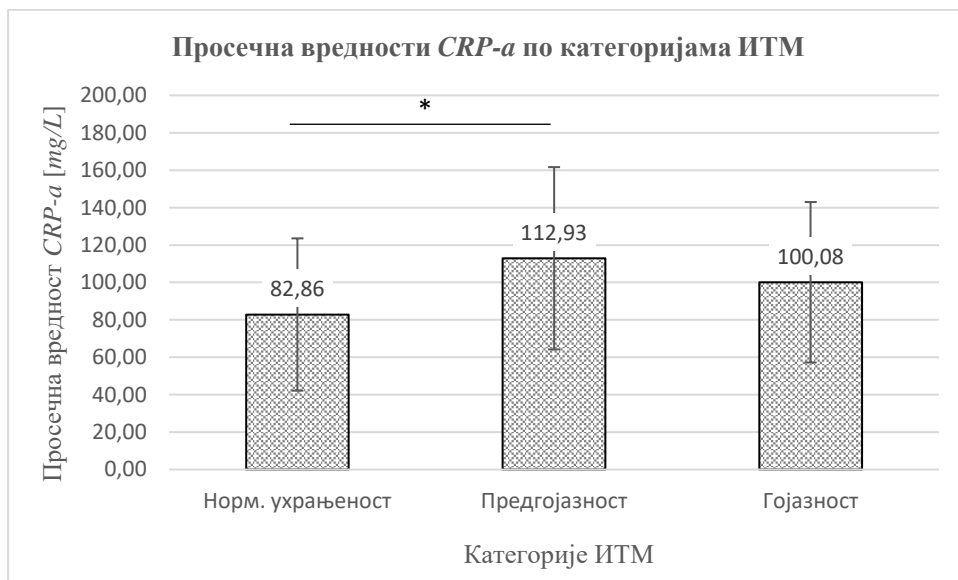


Фигура 11. Просечна вредност *LDH* по категоријама ИТМ

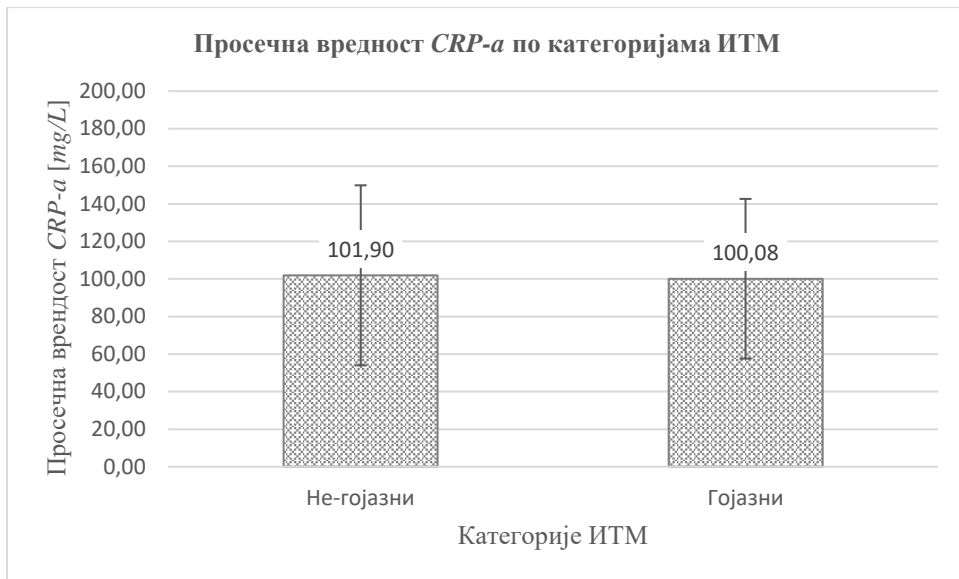


Фигура 12. Просечна вредност *CRP-a* по категоријама ИТМ

Фигура 12а. Просечна вредност *CRP-a* по три категорије ИТМ

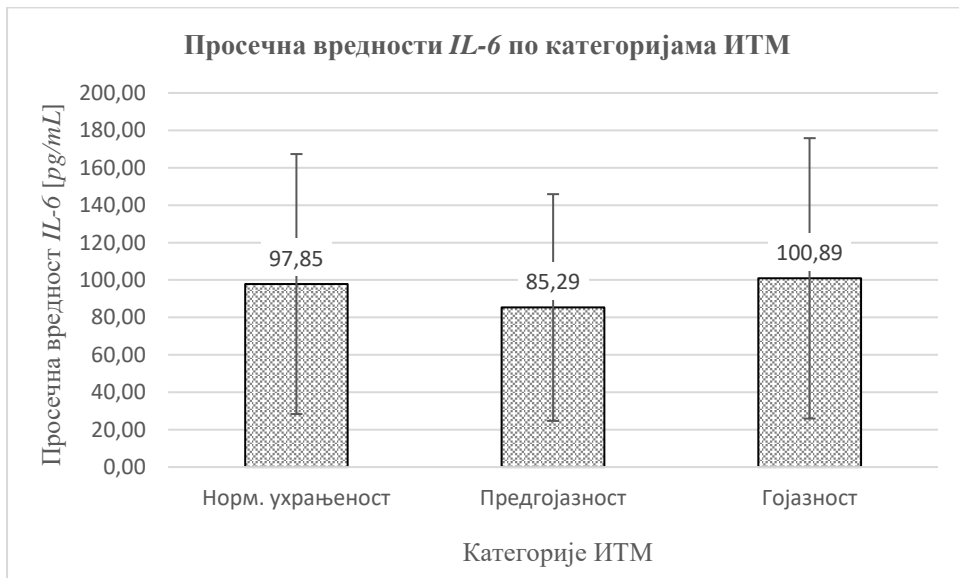


Фигура 12б. Просечна вредност *CRP-a* по две категорије ИТМ

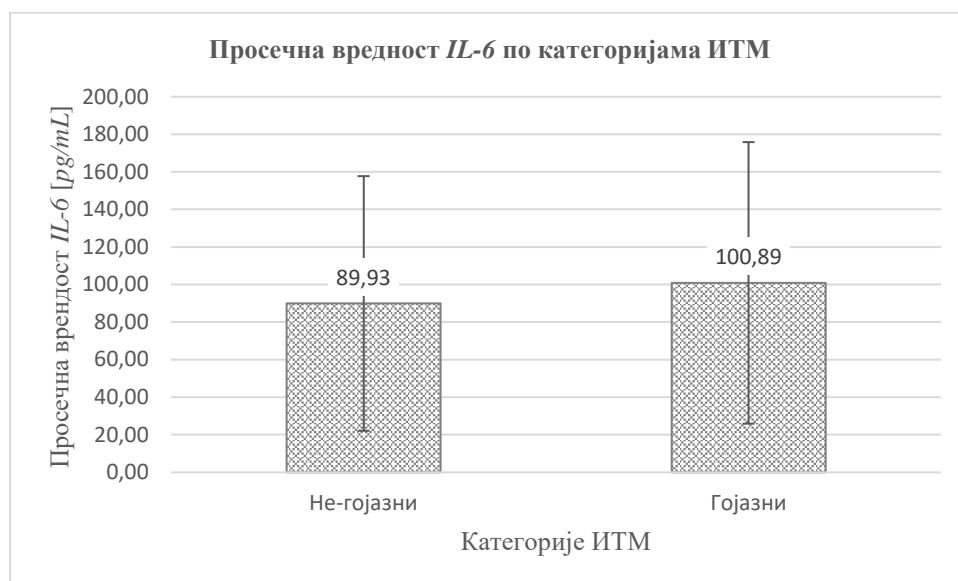


Фигура 13. Просечна вредност *IL-6* по категоријама ИТМ

Фигура 13а. Просечна вредност *IL-6* по три категорије ИТМ



Фигура 136. Просечна вредност *IL-6* по две категорије ИТМ

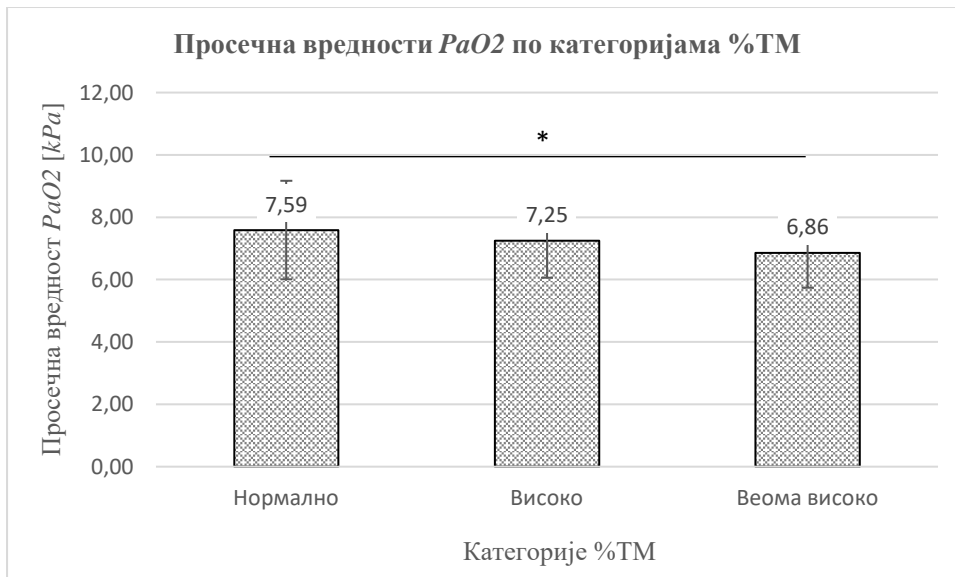


Анализом испитиваних параметара по категоријама %ТМ, примећено је да су гојазни пацијенти, у односу на нормално ухрањене имали значајно више нарушену гасну размену. и то: учесталост пацијената који захтевају оксигено-терапију на пријему прогресивно се повећавао са порастом категорије %ТМ ($p = 0,001$) (Фигура 14); гојазни пацијенти имали су значајно ниже вредности парцијалног притиска кисеоника у односу на нормално ухрањене ($p = 0,008$), док се вредности PaO_2 нису значајно разликоване између еутрофичних и предгојазних ($p = 0,351$), као ни између предгојазних и гојазних пацијената ($p = 0,084$) (Фигура 15); гојазни пацијенти имали су значајно ниже вредности сатурације кисеоника у односу на нормално ухрањене ($p = 0,001$), док се вредности SaO_2 нису значајно разликоване између еутрофичних и предгојазних ($p = 0,128$), као ни између предгојазних и гојазних пацијената ($p = 0,090$) (Фигура 16). У погледу испитиваних коморбидитета, вредности %ТМ се нису значајно разликовале. Пацијенти са нормалним вредностима %ТМ имали су значајно ниже вредности фибриногена у поређењу са пацијентима са високим ($p = 0,009$) и веома високим %ТМ ($p = 0,037$) (Фигура 17). Када су у питању биохемијски маркери запаљења, примећене су значајне разлике у вредностима *CRP*-а и *LDH* унутар категорија %ТМ, и то: постојање значајно виших вредности *LDH* у групи гојазних у односу на пацијенте са нормалним вредностима %ТМ ($p = 0,007$) (Фигура 18); пацијенти са нормалним вредностима %ТМ имали су значајно ниже вредности *CRP*-а у односу на оне са високим ($p = 0,042$) и веома високим %ТМ ($p = 0,047$) (Фигура 19). Додатно, вредности *IL-6* нису се значајно разликовале ни између три ($p = 0,661$) (Фигура 20а), ни између две категорије %ТМ ($p = 0,494$) (Фигура 20б).

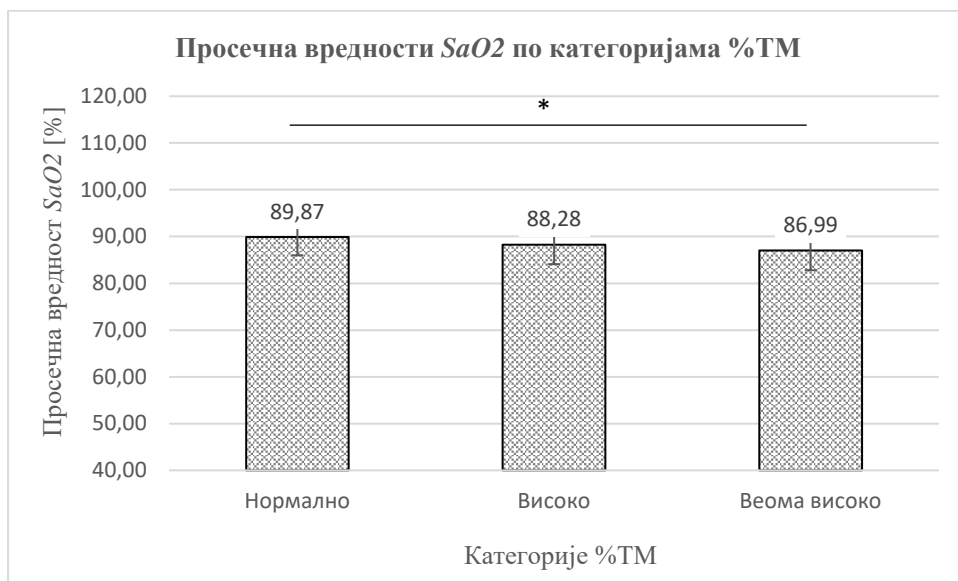
Фигура 14. Процентуална заступљеност потребе за оксигено-терапијом, по категоријама %ТМ



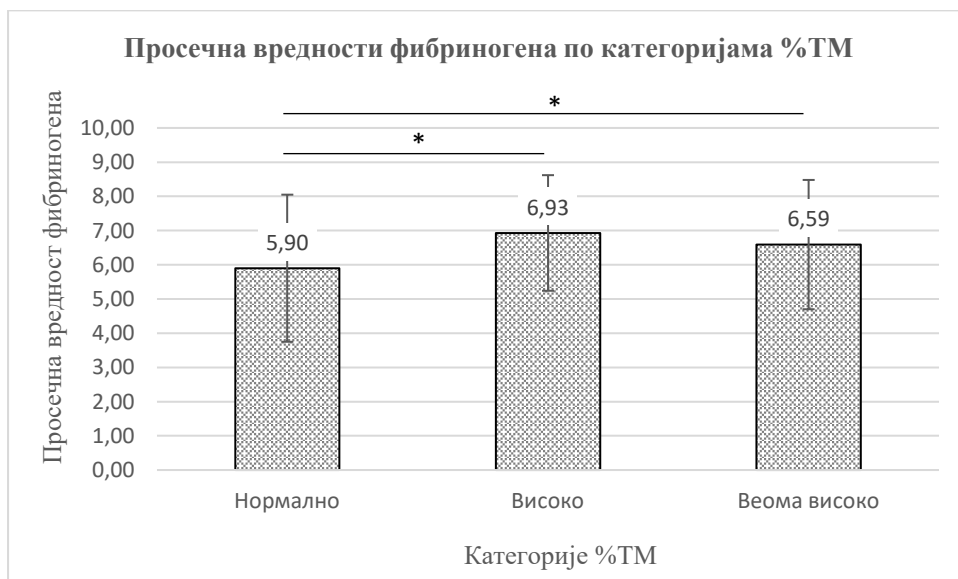
Фигура 15. Просечне вредности P_{aO_2} по категоријама %ТМ



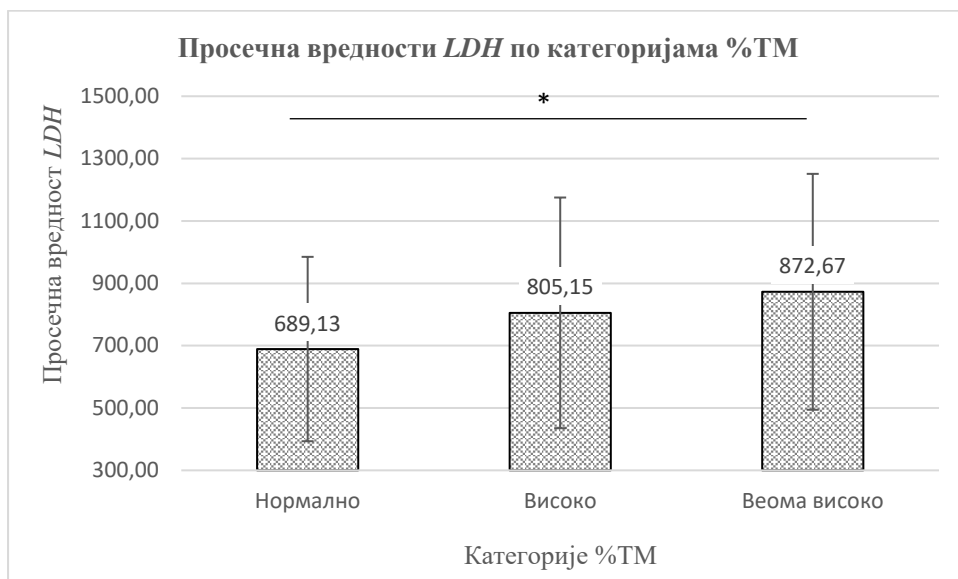
Фигура 16. Просечне вредности SaO2 по категоријама %ТМ



Фигура 17. Просечне вредности фибриногена по категоријама %ТМ

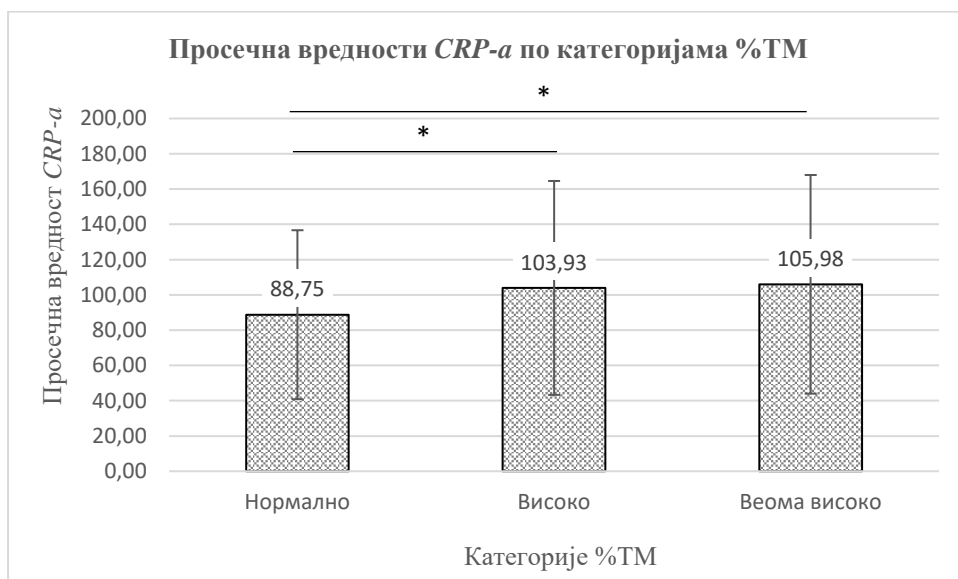


Фигура 18. Просечне вредности *LDH* по категоријама %ТМ

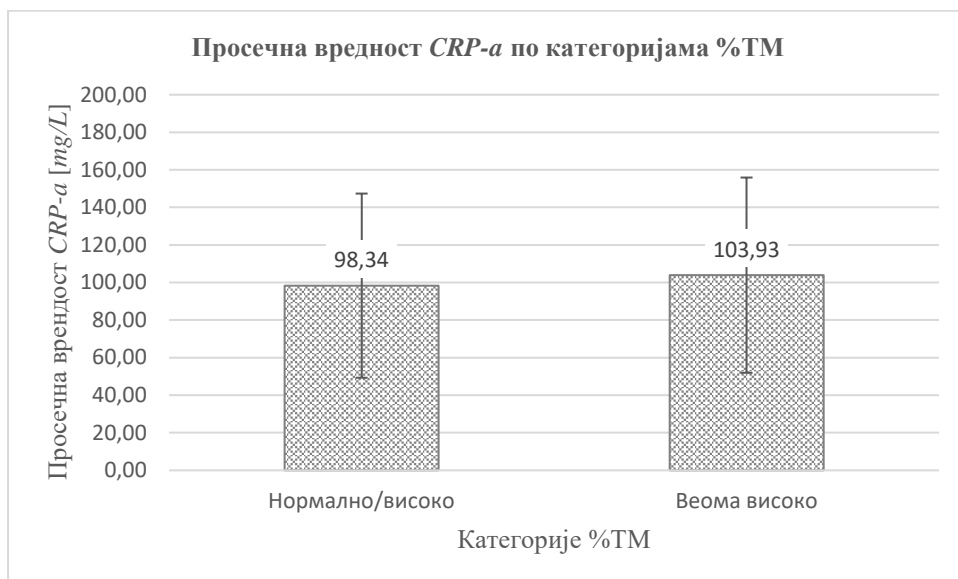


Фигура 19. Просечна вредност *CRP-a* по категоријама %ТМ

Фигура 19а. Просечна вредност *CRP-a* по три категорије %ТМ



Фигура 19б. Просечна вредност *CRP-a* по две категорије %ТМ



Фигура 20. Просечна вредност *IL-6* по категоријама %ТМ

Фигура 20а. Просечна вредност *IL-6* по три категорије %ТМ

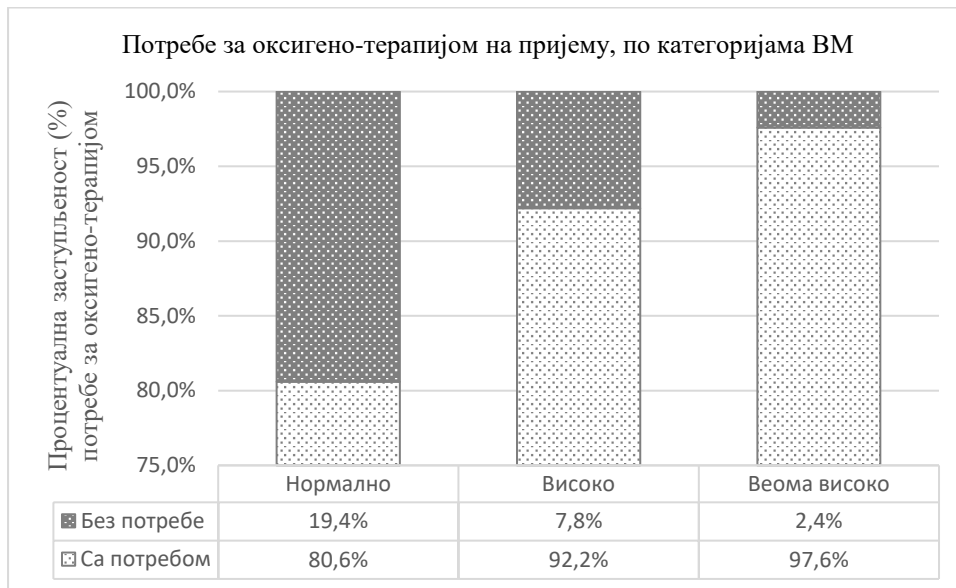


Фигура 206. Просечна вредност *IL-6* по две категорије %ТМ

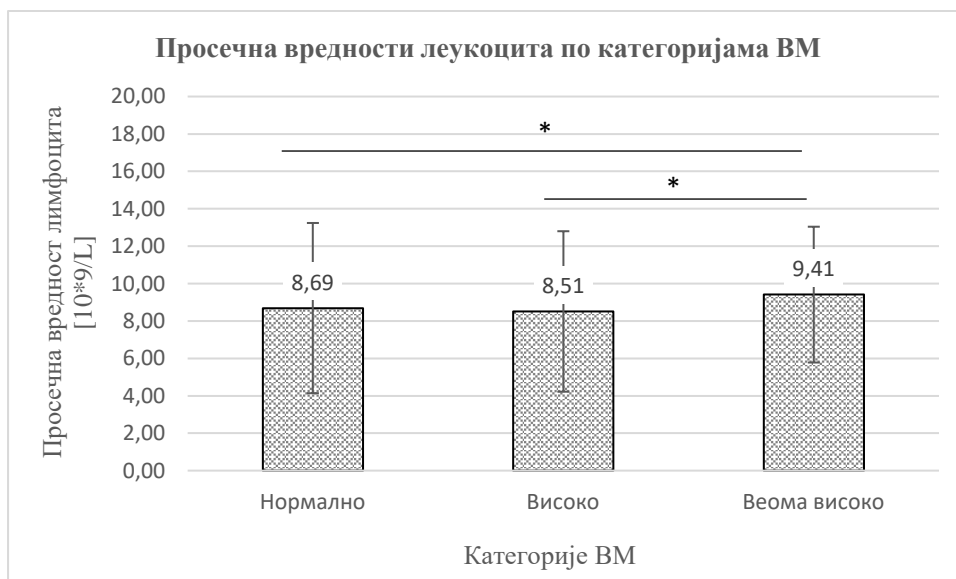


Анализом испитиваних параметара по категоријама нивоа ВМ, примећујемо да се учесталост пацијената који захтевају оксигено-терапију на пријему прогресивно се повећавао са порастом категорије ВМ ($p = 0,009$) (Фигура 21). Ипак, вредности сатурације кисеоником и парцијалног притиска кисеоника нису се значајно разликовале међу категоријама нивоа ВМ ($p = 0,129$, односно $p = 0,068$). При анализи параметара крвне слике, добијено је да су пацијенти са веома високим нивоом ВМ имали значајно више вредности леукоцита у односу на оне са високим ($p = 0,046$), односно нормалним ВМ ($p = 0,031$) (Фигура 22). Пацијенти са нормалним ВМ имали су значајно ниже вредности фибриногена у односу на оне са високим ($p = 0,006$), односно веома високим ВМ ($p = 0,002$) (Фигура 23). Када су у питању биохемијски маркери запаљења, примећене су значајне разлике у вредностима *CRP*-а и *IL-6* унутар категорија ВМ, и то: постојање значајно виших вредности *CRP*-а у групи са веома високим ВМ у односу на пацијенте са нормалним вредностима ВМ ($p = 0,006$) (Фигура 24а), као и у односу на скуп пацијената са нормалним и високим ВМ ($p = 0,014$) (Фигура 24б); вредности *IL-6* у групи са веома високим нивоом ВМ биле су значајно више у односу на пацијенте са високим ($p = 0,025$) и нормалним нивоом ВМ ($p = 0,031$) (Фигура 25а), као и у односу на скуп пацијената са нормалним и високим ВМ ($p = 0,028$) (Фигура 25б).

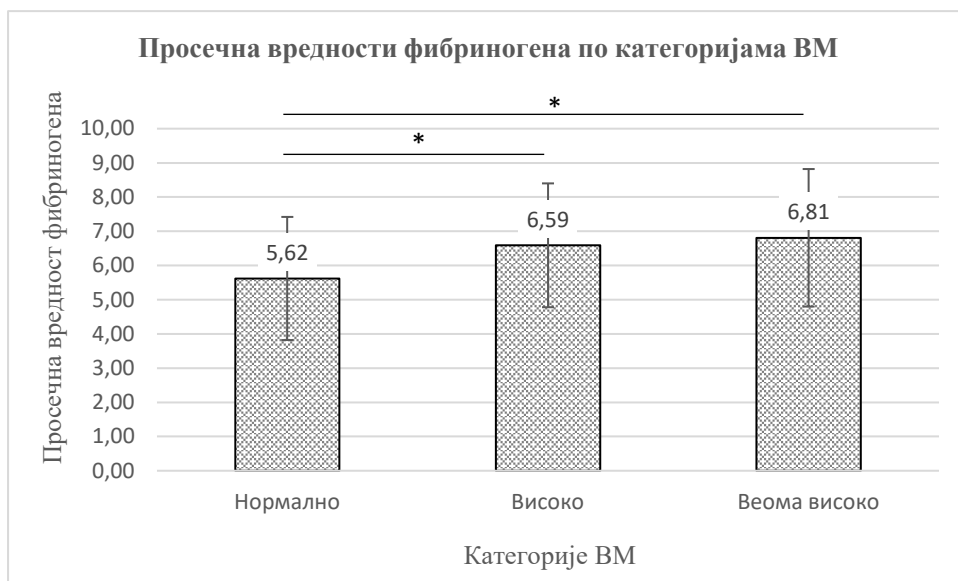
Фигура 21. Процентуална заступљеност потребе за оксигено-терапијом, по категоријама ВМ



Фигура 22. Просечне вредности леукоцита по категоријама ВМ

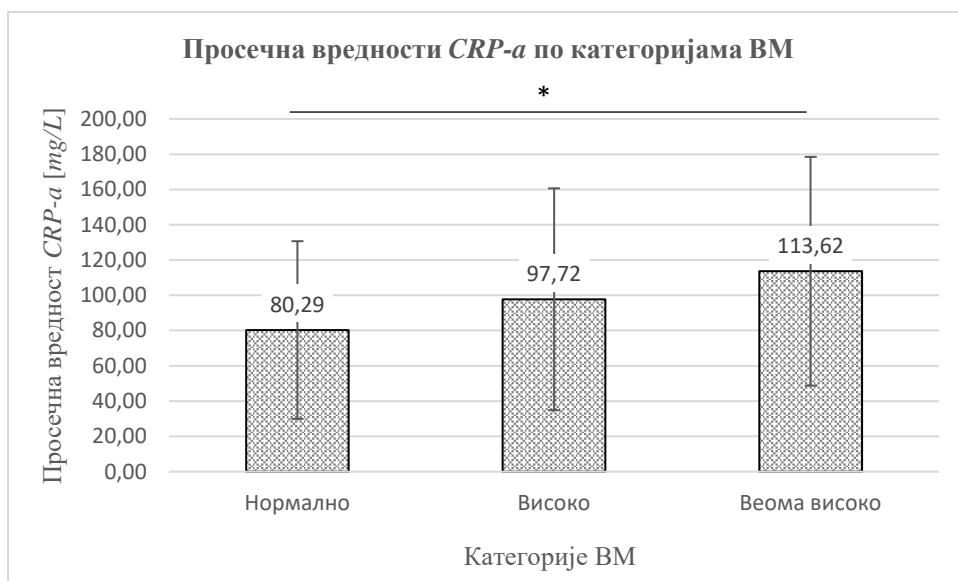


Фигура 23. Просечне вредности фибриногена по категоријама ВМ

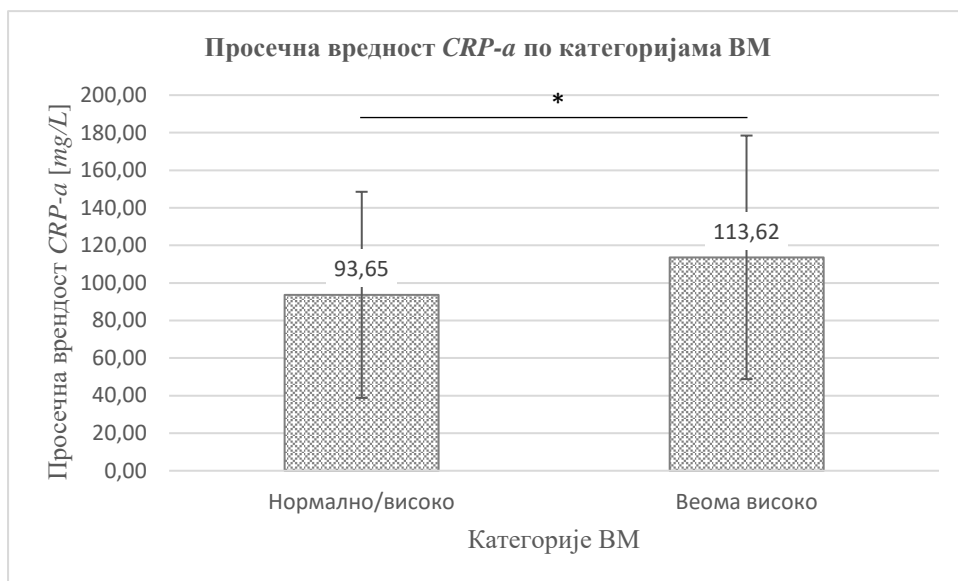


Фигура 24. Просечна вредност *CRP-a* по категоријама %ТМ

Фигура 24а. Просечна вредност *CRP-a* по три категорије %ТМ

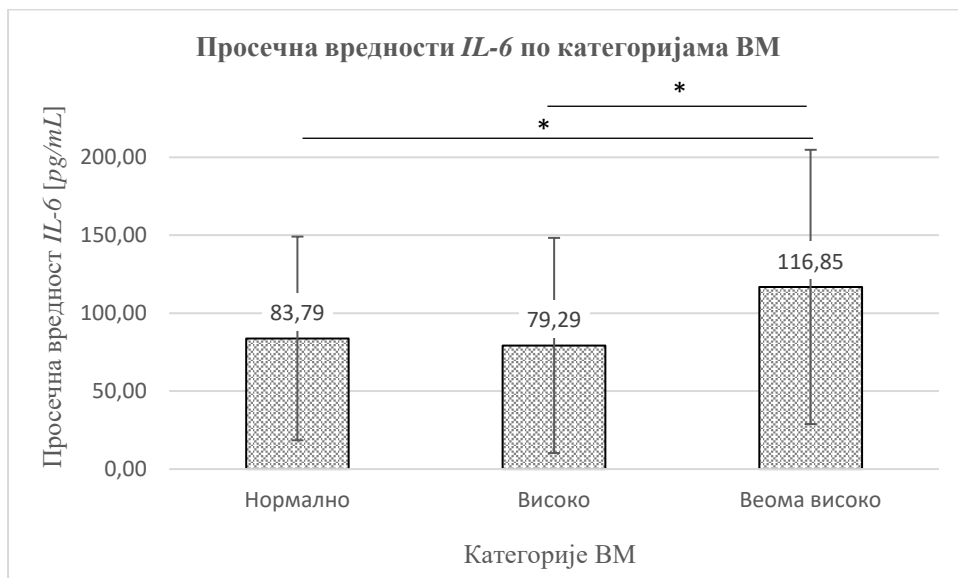


Фигура 246. Просечна вредност CRP-a по две категорије ВМ

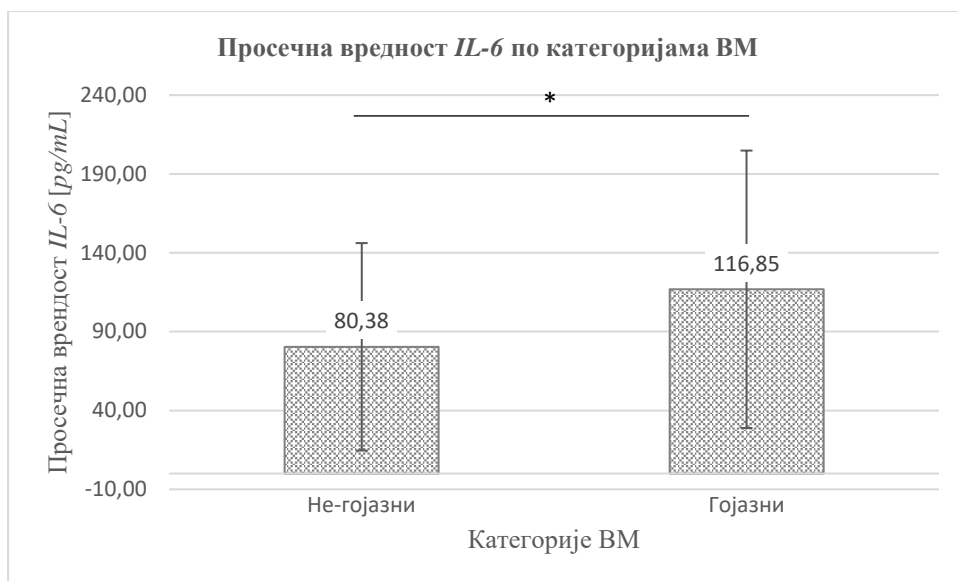


Фигура 25. Просечна вредност IL-6 по категоријама %ТМ

Фигура 25а. Просечна вредност IL-6 по три категорије ВМ



Фигура 25б. Просечна вредност IL-6 по две категорије ВМ



4.5 Предиктивни модели за примарне догађаје од интереса

Варијабле које су показале статистичку значајност у прелиминарним и униваријантним анализама, укључене су у моделе вишеструке бинарне логистичке регресије, што је приказано на Табелама 16-24. Додатно, одређене варијабле су накнадно искључене, поштујући принцип мултиколинеарности, са "cut-off" вредношћу за коефицијент корелације од 0,7: *SaO2* и *PaO2*, као и "потреба за оксигено-терапијом на пријему" која директно зависи од вредности сатурације; број еритроцита и хемоглобин; време протекло од почетка симптома, односно од потврде болести до хоспитализације; ИТМ и %ТМ. Вредности серумског креатинина нису анализирани у предикцији морталитета, с обзиром на значајну зависност од пола, старости и телесне масе, а узевши у обзир да је овај параметар посматран као процењен клиренс креатинина (енг. *estimated Glomerular Filtration Rate - eGFR*) мањи од 60 ml/min. Коначно, с обзиром на ограничење *BIA* у дискриминацији субкутаних од висцералних масти, сматрали смо да би укључивање %ТМ и ВМ у исти модел нарушило претпоставку вишеструке регресионе анализе. У циљу што валиднијих резултата, сва три соматометријска мерења (ИТМ, %ТМ и ВМ) посматрана су у одвојеним моделима за сваки од примарних догађаја од интереса, а њихови модели накнадно су поређени.

За сваки од регресионих модела урађена је анализа сензитивности - укључивањем додатних варијабли у моделе (параметри који нису у униваријантним анализама показали статистички значајност, али би теоријски могли утицати на резултате - попут пола, старости, коморбидитета и др.) није дошло до значајних промена квалитета модела, нити до промене индивидуалних предиктора и њиховог доприноса.

Униваријантном регресионом анализом, на вероватноћу да ће пацијент захтевати лечење у ЈИИ утицала су сва три соматометријска мерења (у смеру да гојазност повећава ризик), поремећај гасне размене, а из лабораторијских параметара вредност лимфоцита, *LDH*, *СКМВ*, *CRP*-а и *IL-6* (Табеле 16-18). Сва три модела била су статистички значајна, а њихове карактеристике дате су у наставку текста.

- 1) Модел са ИТМ (Табела 16)

Модел је био статистички значајан ($c2 = 81,12$; $p < 0,001$) и у целини објашњава 34,5-45,9% варијансе потребе за лечењем у ЈИИ. Модел је имао сензитивност од 75,8%, специфичност од 77,3%, позитивну предиктивну вредност (ППВ) од 76,6% и негативну предиктивну вредност (НПВ) од 76,5%. Само три независне променљиве дале су статистички значајан допринос моделу, а ИТМ имао је највећи индивидуални допринос моделу, где су гојазни пацијенти имали преко три пута већи ризик од потребе за лечењем у ЈИИ. Осим тога, са сваким порастом сатурације од 1%, ризик од потребе за ЈИИ се смањивао за 22,3%, док је са сваким повећањем *LDH* за 1 *U/L* ризик растао за 0,2%.

Табела 16. OR и aOR вредности испитиваних варијабли у односу на потребу за лечењем у ЈИИ, за модел који укључује ИТМ

Варијабла		Crude Odds Ratio		Adjusted OR	
		OR (95% CI)	P	aOR (95% CI)	P
ИТМ	Не-гојазни	1	/	1	/
	Гојазни	3,370 (1,894-5,995)	< 0,001	3,099 (1,452-6,617)	0,003
Потреба за оксигено-терапијом на пријему	Не	1	/	/	/
	Да	4,887 (1,351-17,676)	0,016	/	/
<i>PaO2</i> [1 <i>kPa</i>]		0,414 (0,286-0,599)	< 0,001	/	/
<i>SaO2</i> [1 %]		0,751 (0,684-0,824)	< 0,001	0,777 (0,695-0,869)	<0,001
Лимфоцити [1 $10^9/L$]		0,615 (0,378-1,000)	0,050	0,591 (0,326-1,072)	0,083
<i>LDH</i> [1 <i>U/L</i>]		1,003 (1,002-1,004)	< 0,001	1,002 (1,001-1,004)	0,007
<i>CK-MB</i> [1 <i>U/L</i>]		1,032 (1,001-1,064)	0,042	0,990 (0,950-1,030)	0,609
<i>CRP</i> [1 <i>mg/L</i>]		1,006 (1,002-1,011)	0,005	1,006 (0,999-1,012)	0,079
<i>IL-6</i> [1 <i>pg/mL</i>]		1,004 (1,001-1,008)	0,007	1,000 (0,996-1,004)	0,880

2) Модел са %ТМ (Табела 17)

Модел је био статистички значајан ($c2 = 81,417$; $p < 0,001$) и у целини објашњава 39,8-53,1% варијансе потребе за лечењем у ЈИИ. Модел је имао сензитивност од 81,1%, специфичност од 79,4%, ППВ од 79,4% и НПВ од 81,1%. Само три независне променљиве дале су статистички значајан допринос моделу, а %ТМ имао је највећи индивидуални допринос моделу, где су гојазни пацијенти имали преко 6,5 пута већи ризик од потребе за лечењем у ЈИИ. Осим тога, са сваким порастом сатурације од 1%,

ризик од потребе за ЈИИ смањивао се за 23,3%, док је са сваким повећањем *LDH* за 1 *U/L* ризик растао за 0,2%.

Табела 17. OR и aOR вредности испитиваних варијабли у односу на потребу за лечењем у ЈИИ, за модел који укључује %ТМ

Варијабла	Crude Odds Ratio		Adjusted OR		
	OR (95% CI)	P	aOR (95% CI)	P	
%ТМ	Нормално/високо	1	/	1	/
	Веома високо	5,987 (3,279-10,605)	<0,001	6,631 (3,016-14,576)	<0,001
Потреба за оксигено-терапијом на пријему	Не	1	/	/	/
	Да	4,887 (1,351-17,676)	0,016	/	/
<i>PaO2</i> [1 <i>kPa</i>]	0,414 (0,286-0,599)	<0,001	/	/	/
<i>SaO2</i> [1 %]	0,751 (0,684-0,824)	<0,001	0,767 (0,679-0,867)	<0,001	<0,001
Лимфоцити [1 $10^9/L$]	0,615 (0,378-1,000)	0,050	0,573 (0,304-1,082)	0,082	0,082
<i>LDH</i> [1 <i>U/L</i>]	1,003 (1,002-1,004)	<0,001	1,002 (1,000-1,004)	0,010	0,010
<i>CK-MB</i> [1 <i>U/L</i>]	1,032 (1,001-1,064)	0,042	0,991 (0,950-1,034)	0,679	0,679
<i>CRP</i> [1 <i>mg/L</i>]	1,006 (1,002-1,011)	0,005	1,005 (0,998-1,001)	0,153	0,153
<i>IL-6</i> [1 <i>pg/mL</i>]	1,004 (1,001-1,008)	0,007	1,001 (0,997-1,005)	0,615	0,615

3) Модел са ВМ (Табела 18)

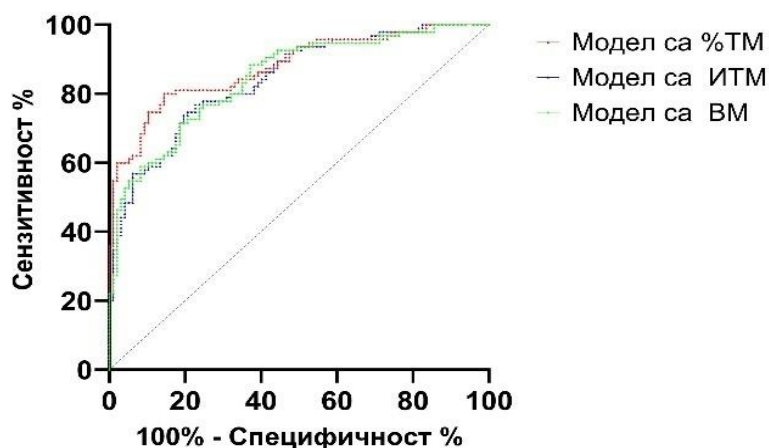
Модел је био статистички значајан ($c^2 = 81,417$; $p < 0,001$) и у целини објашњава 34,6-46,1% варијансе потребе за лечењем у ЈИИ. Модел је имао сензитивност од 76,8%, специфичност од 75,3%, ППВ од 75,3% и НПВ од 76,8%. Само три независне променљиве дале су статистички значајан допринос моделу, а ниво ВМ имао је највећи индивидуални допринос моделу, где су пацијенти са веома високим нивоом ВМ имали преко 3 пута већи ризик од потребе за лечењем у ЈИИ. Осим тога, са сваким порастом сатурације од 1%, ризик од потребе за ЈИИ смањивао се за 22,7%, док је са сваким повећањем *LDH* за 1 *U/L* ризик растао за 0,2%.

Табела 18. OR и aOR вредности испитиваних варијабла у односу на потребу за лечењем у ЈИИ, за модел који укључује ниво ВМ

Варијабла		Crude Odds Ratio		Adjusted OR	
		OR (95% CI)	P	aOR (95% CI)	P
ВМ	Нормално/високо	1	/	1	/
	Веома високо	2,641 (1,496-4,661)	0,001	3,170 (1,479-6,793)	0,003
Потреба за оксигено-терапијом на пријему	Не	1	/	/	/
	Да	4,887 (1,351-17,676)	0,016	/	/
<i>PaO2</i> [kPa]		0,414 (0,286-0,599)	<0,001	/	/
<i>SaO2</i> [%]		0,751 (0,684-0,824)	<0,001	0,773 (0,692-0,863)	<0,001
Лимфоцити [$10^9/L$]		0,615 (0,378-1,000)	0,050	0,592 (0,329-1,066)	0,081
<i>LDH</i> [U/L]		1,003 (1,002-1,004)	<0,001	1,002 (1,001-1,004)	0,003
<i>CK-MB</i> [U/L]		1,032 (1,001-1,064)	0,042	0,986 (0,947-1,026)	0,489
<i>CRP</i> [mg/L]		1,006 (1,002-1,011)	0,005	1,004 (0,998-1,010)	0,242
<i>IL-6</i> [pg/mL]		1,004 (1,001-1,008)	0,007	1,000 (0,996-1,004)	0,927

"С-индекс" предвиђених вероватноћа био је значајан за сва три модела ($p < 0,001$), али примећујемо да је површина испод криве (*AUC*) за %ТМ (0,878) била већа у односу на моделе са ИТМ (0,842) и нивоом ВМ (0,846) (Фигура 26)

Фигура 26. Поређење ROC анализа коришћених модела у предикцији лечења у ЈИН



Табела 19. Поређење модела у предикцији потребе за лечењем у ЈИН

Модел	Сензитивност (%)	Специфичност (%)	ППВ (%)	НПВ (%)	<i>AUC</i>
ИТМ модел	75,8	77,3	76,6	76,5	0,842
%ТМ модел	81,1	79,4	79,4	81,1	0,878
ВМ модел	76,8	75,3	75,3	76,8	0,846

Униваријантном регресионом анализом, на вероватноћу да ће пацијент развити критичну форму болести утицала су сва три соматометријска мерења (у смеру да гојазност повећава ризик), женски пол, поремећај гасне размене, а из лабораторијских параметара вредност лимфоцита, *LDH* и *IL-6* (Табеле 20-22). Сва три модела била су статистички значајна, а њихове карактеристике дате су у наставку текста.

1) Модел са ИТМ (Табела 20)

Модел је био статистички значајан ($c2 = 57,44$; $p < 0,001$) и у целини објашњава 26,0-35,8% варијансе развоја критичне форме. Модел је имао сензитивност од 51,5%, специфичност од 88,0%, ППВ од 69,4% и НПВ од 77,5%. Само две независне променљиве дале су статистички значајан допринос моделу, а ИТМ имао је највећи индивидуални допринос моделу, где су гојазни пацијенти имали преко три пута већи ризик од развоја критичне форме болести. Осим тога, са сваким порастом сатурације од 1%, ризик развоја критичне форме се смањивао за 20,9%.

Табела 20. OR и aOR вредности испитиваних варијабли у односу на развој критичне форме болести, за модел који укључује ИТМ

Варијабла	Crude Odds Ratio		Adjusted OR		
	OR (95% CI)	P	aOR (95% CI)	P	
ИТМ	Не-гојазни	1	/	1	/
	Гојазни	3,775 (2,087-6,827)	<0,001	3,145 (1,500-6,595)	0,002
Пол	Мушки	1	/	1	/
	Женски	2,006 (1,124-3,579)	0,018	1,180 (0,535-2,602)	0,682
Време од потврде болести [дани]	0,923 (0,860-0,990)	0,026	0,930 (0,848-1,020)	0,124	
<i>PaO2</i> [kPa]	0,473 (0,322-0,695)	<0,001	/		
<i>SaO2</i> [%]	0,775 (0,709-0,846)	<0,001	0,791 (0,713-0,876)	<0,001	
<i>LDH</i> [U/L]	1,002 (1,001-1,003)	0,001	1,001 (1,000-1,002)	0,169	
<i>IL-6</i> [pg/mL]	1,003 (1,000-1,006)	0,030	1,001 (0,997-1,004)	0,781	

2) Модел са %ТМ (Табела 21)

Модел је био статистички значајан ($c2 = 72,79$; $p < 0,001$) и у целини објашњава 31,7-43,7% варијансе развоја критичне форме. Модел је имао сензитивност од 63,6%, специфичност од 86,4%, ППВ од 71,2% и НПВ од 81,8%. Само две независне променљиве дале су статистички значајан допринос моделу, а %ТМ имао је највећи индивидуални допринос моделу, где су гојазни пацијенти имали преко 6,5 пута већи ризик од развоја критичне форме болести. Осим тога, са сваким порастом сатурације од 1%, ризик развоја критичне форме се смањивао за 20,6%.

Табела 21. OR и aOR вредности испитиваних варијабли у односу на развој критичне форме болести, за модел који укључује %ТМ

Варијабла	Crude Odds Ratio		Adjusted OR		
	OR (95% CI)	P	aOR (95% CI)	P	
%ТМ	Нормално/високо	1	/	1	/
	Веома високо	7,602 (3,868-14,962)	<0,001	6,550 (2,959-14,498)	<0,001
Пол	Мушки	1	/	1	/
	Женски	2,006 (1,124-3,579)	0,018	0,895 (0,402-1,993)	0,786
Време од потврде болести [дани]	0,923 (0,860-0,990)	0,026	0,935 (0,847-1,033)	0,186	
PaO2 [kPa]	0,473 (0,322-0,695)	<0,001	/		
SaO2 [%]	0,775 (0,709-0,846)	<0,001	0,794 (0,711-0,886)	<0,001	
LDH [U/L]	1,002 (1,001-1,003)	0,001	1,001 (1,000-1,002)	0,182	
IL-6 [pg/mL]	1,003 (1,000-1,006)	0,030	1,001 (0,998-1,005)	0,490	

3) Модел са ВМ (Табела 22)

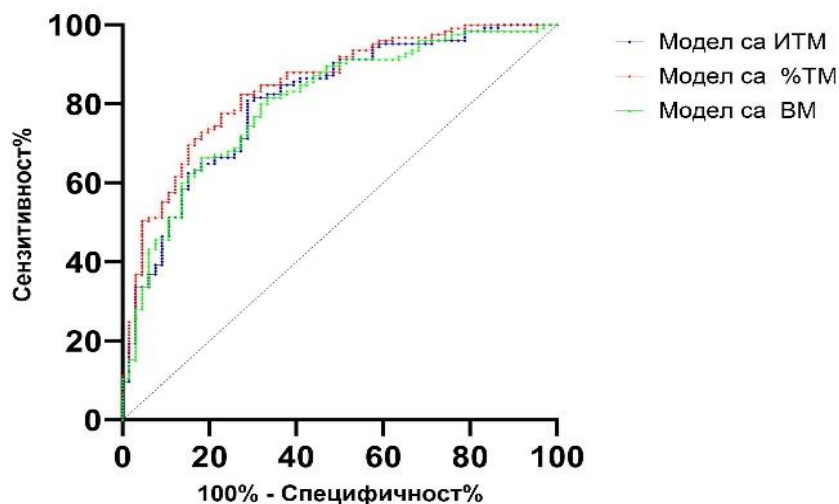
Модел је био статистички значајан ($c2 = 52,05$; $p < 0,001$) и у целини објашњава 23,9-32,9% варијансе развоја критичне форме. Модел је имао сензитивност од 53,0%, специфичност од 89,6%, ППВ од 72,9% и НПВ од 78,3%. Само две независне променљиве дале су статистички значајан допринос моделу, а ВМ имао је највећи индивидуални допринос моделу, где су гојазни пацијенти имали преко 2 пута већи ризик од развоја критичне форме болести. Осим тога, са сваким порастом сатурације од 1%, ризик развоја критичне формесе смањивао за 27,4%, док је утицај вредности LDH остао на граници статистичке значајности ($aOR = 1,001$; $p = 0,056$).

Табела 22. OR и aOR вредности испитиваних варијалби у односу на развој критичне форме болести, за модел који укључује ниво ВМ

Варијабла	Crude Odds Ratio		Adjusted OR		
	OR (95% CI)	P	aOR (95% CI)	P	
ВМ	Нормално/високо	1	/	1	/
	Веома високо	2,364 (1,325-4,219)	0,004	2,103 (1,017-4,346)	0,045
Пол	Мушки	1			
	Женски	2,006 (1,124-3,579)	0,018	0,726 (0,339-1,553)	0,406
Време од потврде болести [дани]	0,923 (0,860-0,990)	0,026	0,924 (0,844-1,011)	0,086	
PaO2 [kPa]	0,473 (0,322-0,695)	<0,001	/		
SaO2 [%]	0,775 (0,709-0,846)	<0,001	0,801 (0,724-0,885)	<0,001	
LDH [U/L]	1,002 (1,001-1,003)	0,001	1,001 (1,000-1,002)	0,056	
IL-6 [pg/mL]	1,003 (1,000-1,006)	0,030	1,000 (0,996-1,003)	0,958	

"С-индекс" предвиђених вероватноћа био је значајан за сва три модела ($p < 0,001$), али примећујемо да је *AUC* за %ТМ (0,845) била већа у односу на моделе са ИТМ (0,810) и нивоом ВМ (0,804) (Фигура 27).

Фигура 27. Поређење ROC анализа коришћених модела у предикцији модела у развијању критичне форме болести



Табела 23. Поређење модела у предикцији развоја критичне форме COVID-19

Модел	Сензитивност (%)	Специфичност (%)	ППВ (%)	НПВ (%)	<i>AUC</i>
ИТМ модел	51,5	88,0	69,4	77,5	0,810
%ТМ модел	63,6	86,4	71,2	81,8	0,845
ВМ модел	53,0	89,6	72,9	78,3	0,804

Униваријантном регресионом анализом, на вероватноћу да ће пацијент имати смртни исход утицала су соматометријска мерења добијена *VIA* методом, док ИТМ није показао статистички значајан утицај. Значајан утицај имали су и старост, вредност *CCI*, време потребно од почетка, односно потврде болести, затим вредности сатурације кисеоником, хемоглобина и *IL-6* (Табеле 24-26). Сва три модела била су статистички значајна, а њихове карактеристике дате су у наставку текста.

1) Модел са ИТМ (Табела 24)

Модел је био статистички значајан ($c^2 = 38,69$; $p < 0,001$) и у целини објашњава 17,1-28,9% варијансе развоја критичне форме. Модел је имао сензитивност од 26,5%, специфичност од 97,1%, ППВ од 64,3% и НПВ од 87,1%. Само вредност сатурације кисеоником дала је статистички значајан допринос моделу (aOR 0,857), уз граничну статистичку значајност времена од почетка симптома ($p = 0,056$) и хемоглобина ($p = 0,070$)

Табела 24. OR и aOR вредности испитиваних варијабли у односу на морталитет за модел који укључује ИТМ

Варијабла	Crude Odds Ratio		Adjusted OR		
	OR (95% CI)	P	aOR (95% CI)	P	
ИТМ	Не-гојазни	1	/	1	/
	Гојазни	1,930 (0,939-3,971)	0,074	1,868 (0,741-4,711)	0,186
$eGFR < 60$ ml/min	Не	1	/	1	
	Да	2,856 (1,006-8,035)	0,047	2,080 (0,475-9,118)	0,331
CCI		1,372 (1,147-1,641)	0,001	1,222 (0,855-1,749)	0,271
Старост [године]		1,035 (1,001-1,071)	0,047	1,007 (0,954-1,062)	0,271
Време од почетка симптома [дани]		0,876 (0,789-0,972)	0,013	0,885 (0,780-1,003)	0,056
Време од потврде болести [дани]		0,860 (0,776-0,953)	0,004	/	
SaO2 [%]		0,858 (0,785-0,937)	0,001	0,857 (0,778-0,943)	0,002
Еритроцити [$10^9/L$]		0,534 (0,305-0,934)	0,028	/	
Хемоглобин [g/L]		0,968 (0,950-0,988)	0,001	0,979 (0,957-1,002)	0,070
IL-6 [pg/mL]		1,003 (1,000-1,006)	0,046	0,999 (0,994-1,003)	0,605

2) Модел са %ТМ (Табела 25)

Модел је био статистички значајан ($c2 = 42,90$; $p < 0,001$) и у целини објашњава 18,7-31,7% варијансе морталитета. Модел је имао сензитивност од 32,4%, специфичност од 97,1%, ППВ од 68,7 и НПВ од 87,9%. Само три независне променљиве дале су статистички значајан допринос моделу, а %ТМ имао је највећи индивидуални допринос моделу, где су гојазни пацијенти имали преко 3 пута већи ризик од смртности. Осим тога, са сваком порастом сатурације од 1%, ризик од смртности се смањивао за 13,1%, док је свако повећање хемоглобина од 1 g/L смањивало ризик за 2,7%.

Табела 25. OR и aOR вредности испитиваних варијабли у односу на морталитет за модел који укључује %ТМ

Варијабла	Crude Odds Ratio		Adjusted OR		
	OR (95% CI)	P	aOR (95% CI)	P	
%ТМ	Нормално/Високо	1	/	1	/
	Веома високо	2,540 (1,179-5,470)	0,017	3,360 (1,225-9,218)	0,019
<i>eGFR</i> < 60 ml/min	Не	1	/	1	
	Да	2,856 (1,006-8,035)	0,047	2,132 (0,474-9,577)	0,324
CCI	1,372 (1,147-1,641)	0,001	1,216 (0,961-1,072)	0,292	
Старост [године]	1,035 (1,001-1,071)	0,047	1,015 (0,961-1,072)	0,595	
Време од почетка симптома [дани]	0,876 (0,789-0,972)	0,013	0,897 (0,788-1,021)	0,099	
Време од потврде болести [дани]	0,860 (0,776-0,953)	0,004	/		
SaO2 [%]	0,858 (0,785-0,937)	0,001	0,869 (0,788-0,959)	0,005	
Еритроцити [$10^9/L$]	0,534 (0,305-0,934)	0,028	/		
Хемоглобин [g/L]	0,968 (0,950-0,988)	0,001	0,973 (0,950-0,996)	0,024	
IL-6 [pg/mL]	1,003 (1,000-1,006)	0,046	0,999 (0,994-1,003)	0,598	

3) Модел са ВМ (Табела 26)

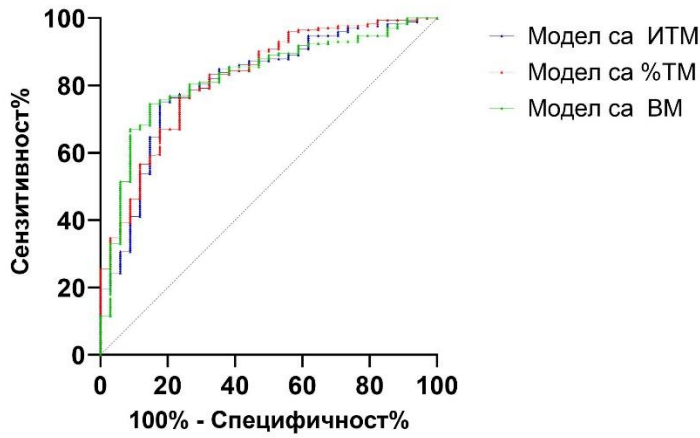
Модел је био статистички значајан ($c2 = 41,13$; $p < 0,001$) и у целини објашњава 18,0%-30,5% варијансе развоја критичне форме. Модел је имао сензитивност од 23,5%, специфичност од 94,8%, ППВ од 88,9% и НПВ од 86,3%. Само три независне променљиве дале су статистички значајан допринос моделу, а ниво ВМ имао је највећи индивидуални допринос моделу, где су пацијенти са веома високим нивоом ВМ имали око 2,5 пута већи ризик од смртности. Осим тога, са сваким порастом сатурације од 1%, ризик од смртности се смањивао за 14,4%, док је свако повећање хемоглобина од 1 g/L смањивало ризик за 2,5%. Утицај времена протеклог од почетка болести био је на граници статистичке значајности ($p = 0,061$).

Табела 26. OR и aOR вредности испитиваних варијабли у односу на морталитет за модел који укључује ВМ

Варијабла	Crude Odds Ratio		Adjusted OR		
	OR (95% CI)	P	aOR (95% CI)	P	
ВМ	Нормално/Високо	1	/	1	/
	Веома високо	3,060 (1,466-6,411)	0,003	2,526 (1,033-6,178)	0,042
<i>eGFR</i> < 60 ml/min	Не	1	/	1	/
	Да	2,856 (1,006-8,035)	0,047	1,677 (0,393-7,161)	0,485
<i>CCI</i>		1,372 (1,147-1,641)	0,001	1,227 (0,861-1,747)	0,257
Старост [године]		1,035 (1,001-1,071)	0,047	0,996 (0,946-1,048)	0,870
Време од почетка симптома [дани]		0,876 (0,789-0,972)	0,013	0,885 (0,779-1,006)	0,061
Време од потврде болести [дани]		0,860 (0,776-0,953)	0,004	/	/
SaO ₂ [%]		0,858 (0,785-0,937)	0,001	0,856 (0,778-0,941)	0,001
Еритроцити [$10^9/L$]		0,534 (0,305-0,934)	0,028	/	/
Хемоглобин [g/L]		0,968 (0,950-0,988)	0,001	0,975 (0,952-0,998)	0,032
IL-6 [pg/mL]		1,003 (1,000-1,006)	0,046	0,998 (0,994-1,003)	0,451

"C-индекс" предвиђених вероватноћа био је значајан за сва три модела ($p < 0,001$), али примећујемо да је AUC за %ТМ (0,823) и ниво ВМ (0,826) била већа у односу на модел са ИТМ (0,811) (Фигура 28).

Фигура 28. Поређење ROC анализа коришћених модела у предикцији модела у развијању критичне форме болести



Табела 27. Поређење модела у предикцији mortalитета хоспитализованих COVID-19 пацијената

Модел	Сензитивност (%)	Специфичност (%)	ППВ (%)	НПВ (%)	AUC
ИТМ модел	26,5	97,1	64,3	87,1	0,811
%ТМ модел	32,4	97,1	68,7	87,9	0,823
ВМ модел	23,5	94,8	88,9	86,3	0,826

5. Дискусија

Примарни циљ студије био је испитивање телесног композиције хоспитализованих *COVID-19* пацијената, као и испитивање утицаја телесних и висцералних масти на ток и исход болести код ових пацијената. Додатно, истраживање је имало за циљ да да увид у социо-демографске, коморбидне и лабораторијске карактеристике ових пацијената, као и повезаност ових чиниоца са статусом ухрањености и њихов утицај на даљи ток и исход болести. У ту сврху, истраживање је спроведено на 216 адултних *COVID-19* пацијената, који су хоспитално лечени у Универзитетском Клиничком Центру Крагујевац (Крагујевац, Србија) од септембра 2021. до јануара 2022. године, у периоду претпостављене преминације *deltaCoV* соја у Републици Србији. У периоду узорковања, у Корона центру у коме је спроведено истраживање, хоспитализовано је укупно 517 пацијената, од чега је 216 пацијената коначно укључено у студију. Најчешћи разлог неукључивања пацијената у студију били су непотпуност документације и пријемних лабораторијских параметара, као и иницијално започињање лечења у другој здравственој установи/клиници. Значајан узрок неукључивања пацијената у студију били су и немогућност/неадекватност мерења састава тела *BIA* методом.

5.1 Карактеристике кохорте и повезаност са примарним догађајима од интереса

Медијана времена од почетка симптома до медицинског контакта и потврде болести износила је 2 дана, док је медијана времена од потврде болести до хоспиталног лечења била 6 дана. Претрагом литературе, налазимо да је време од почетка симптома до потврде болести и до хоспитализације било краће у поређењу са публикацијама из периода сличне оптерећености здравственог система пандемијом (75, 78, 154). На ову разлику је вероватно утицала организација тријаже *COVID-19* пацијената у директној сарадњи примарног и терцијерног нивоа здравствене заштите. Скраћење ових периода могло је потенцијално да има ефекта и на смањење морталитета *COVID-19* пацијената. Према доступним литературним подацима, морталитет хоспитализованих *COVID-19* пацијената варира од < 5% до > 60% (32, 39-41, 155). Значајне разлике у пријављеној смртности ових пацијената потичу најпре од различитих структура кохорти, у смислу заступљености тешких/критичних форми, пацијената лечених у ЈИН, пацијената на МВ и др. Из тог разлога, од важности је напоменути да су *COVID* центри у којима је спроведено истраживање функционисали по принципу полу-интензивне и интензивне неге и да тек 1,4% испитаника (укупно 3 пацијента) није развило респираторну слабост. Са друге стране, од 98,6% пацијената са потребом за респираторном подршком, њих 109 (55,5% од укупног броја испитаника) захтевало је у неком тренутку лечење у ЈИН, док је АРДС и критичну форму болести развило 33,8% испитаника (Табела 2). Морталитет на нивоу кохорте износио је 16,7%. Међутим, у групи пацијената лечених у ЈИН и оних који су развили критичну форму болести био је значајно већи (31,2%, односно 43,9%; $p < 0,001$ за обе групе), што је очекивано (32, 39-41, 155).

Резултати указују да је време протекло од почетка, односно потврде болести било у значајној вези са појавом примарних догађаја од интереса, и то: пацијенти који су развили критичну форму болести имали су значајно краће време протекло од потврде болести до потребе за хоспиталним лечењем (у просеку 5,46, односно 6,82 дана); преминули пацијенти, у односу на преживеле, имали су значајно краће времено протекло од почетка болести (у просеку 6,42, односно 8,28 дана), као и од потврде болести (у просеку 4,42, односно 6,77 дана) до потребе за хоспиталним лечењем. Као што је већ напоменуто, већина пацијената захтевала је оксигено-терапију на пријему у болницу (98,6%) (Табела 6), што не чуди с обзиром на то да су развој тешке форме

болести са респираторном инсуфицијенцијом били једни од главних критеријума за пријем у наш *COVID* центар. Потреба за оксигено-терапијом у тренутку пријема била је у значајној вези са развојем сва три примарна догађаја од интереса (Табеле 13-15). Како су пацијенти који ће у каснијем току развинути критичну форму и/или преминути имали краће време од почетка/потврде болести до потребе за хоспитализацијом, а уз то су чешће имали потребу за оксигено-терапијом и имали значајније нарушену гасну размену, можемо претпоставити да су ови пацијенти имали бржу прогресију болести и за краће време развили хипоксемију. Овакви подаци указују на значај адекватног "screening"-а и раног препознавања хипоксемије код високо-ризичних пацијената. Ипак, правовремена дијагноза хипоксемије *COVID-19* пацијената током пандемије била је отежана, не само значајном оптерећеношћу здравственог система, већ и одсуством изражене диспеје и дискрепанцом радиографског налаза са степеном општећења гасне размене (156).

Најзаступљенији коморбидитети пацијената били су артеријска хипертензија (67,6%), *T2DM* (25,9%), срчана слабост (17,6%) и хронична бубрежна слабост (14,4%). Ови резултати су у складу са литературним подацима и великим делом очекивани, с обзиром на то да постојање ових коморбидитета носи повећан ризик од потребе за хоспиталних лечењем *COVID-19* пацијената (65, 81, 82, 85, 154). Додатно, присуство појединих коморбидитета доводи се и у везу са повећаним ризиком од погоршања болести, развоја АРДС-а, као и смртог исхода (65, 81, 82, 85, 154). У нашој студији, коморбидитети нису имали значајан утицај на развој примарних догађаја од интереса, изузев значајно већег морталитета у групи пацијената са хроничном бубрежном болешћу (ХББ), дефинисаном као вредности *eGFR* < 60 ml/min (33,3% насупрот 10,6%) (Табеле 13-15). Ова одступања у односу на литературне податке могу се делимично објаснити карактеристикама коморбидитета у посматраним кохортама, у виду њихове заступљености, тежине, дужине трајања и присуства компликација, медикаментног оптерећења и др. Из наведених разлога, укључивање пацијената са махом добро контролисаним коморбидитетима, без пацијената са акутним декомпензацијама основне болести пре почетка лечења (такви пацијенти су иницијално хоспитализовани из других индикација и на другим одељењима/установама, те нису укључени на основу искључујућих критеријума) и пацијентима са терминалним фазама малигних болести, може делимично објаснити одсуство повезаности коморбидитета са примарним догађајима од интереса. Када је у питању бубрежна функција, претходне студије доводе ХББ у везу са повећаним ризиком од пријема у ЈИН и неповољног исхода (65, 70, 83), највероватније услед перзистентне микроинфламације и дисрегуације имунског одговора, што карактерише природан ток ХББ (157), а уједно представља један од основних патофизиолошких механизма детериорације *COVID-19* пацијената (42, 43). Додатно, ХББ (било ког стадијума) повећава ризик од развоја акутног оштећења бубрега током *SARS-CoV-2* инфекције, као и потребе за коришћењем неке од метода за замену бубрежне функције (83, 158). У везу са неповољним исходом доводе се и повишене вредности креатинемije, независно од базалне јачине гломерулске филтрације (ЈГФ), указујући на акутно бубрежно оштећење и/или већ постојећу одмаклу ХББ (71, 72, 74, 76, 87). С обзиром на то да, методолошки, нисмо имали валидан увид у бурезну функцију непосредно пре *SARS-CoV-2* инфекције, као и да тренд креатинемije током хоспитализације није праћен, аутори ове студије се не могу изјаснити о тачном механизму утицаја бубрежне функције на морталитет, односно у којој мери се ради о већ постојећој ХББ, а у којој о акутном бубрежном оштећењу, насталом потенцијално вишеструким механизмима (158). Свакако, резултати публикованих студија, као и наши,

указују на значај посматрања креатинемije и бубрежне функције у циљу стратификације ризика *COVID-19* пацијената.

Просечна вредности *CCI*, као валидираног скорa за процену утицаја коморбидитета на прогнозу и преживљавање (159), код пацијената који су преминули била је статистички значајно виша у односу на преживеле (Табела 15). Висока просечна вредности *CCI* претежно је последица старије животне доби (68,1% пацијената имало је ≥ 60 година, док је 40,3% имало ≥ 70 година). Оваква старосна структура кохорте значајна је с обзиром на то да старија животна доб представља независни фактор ризика за потребу за хоспиталним лечењем, али и развој АРДС-а, потребе за МВ и за морталитет (67, 70, 72, 75-77). Нека од објашњења негативног утицаја старости на ток и исход корона вирусне болести укључују већу учесталост коморбидитета и њихових компликација, нарушен имунски одговор, као и постојање хроничне инфламације повезане са старењем (72, 160). У нашој кохорти, преминули пацијенти били су старији у односу на преживеле (у просеку 68,2 године, насупрот 63,9 година). У зависности од потребе за лечењем у ЈИН и развоја критичне форме, пацијенти се нису значајно разликовали по старости. Када су у питању полне разлике, поједине студије указују на повећан ризик од непоповољног исхода у мушком полу (72, 78, 79). Егзактни механизми којима би мушки пол могао утицати на ток и исход корона вирусне болести нису у потпуности познати, али се као потенцијална објашњења наводе већа учесталост коморбидитета, присутније "високо-ризично" понашање у вези са трансмисијом вируса, разлике у урођеном имунском одговору, као и разлике у експресији *ACE 2* (161). Ипак, у нашој студији, већа учесталост АРДС-а била је у вези са женским полом (Табела 14), док значајна повезаност пола са потребом за ЈИН, као ни морталитетом није нађена. Потенцијална објашњења могу бити различите репрезентације полова у кохорти (са скоро две трећине мушкараца), различите структуре пацијената у односу на друге публикације (у виду старости, учесталости коморбидитета и др.), али и ограничен број испитаника укљученог у истраживање.

5.2 Антропометријска мерења и њихова повезаност са догађајима од интереса

Анализом соматометријских мерења, примећујемо да је скоро 80% пацијената имало нарушен састав тела у погледу прекомерне телесне масе, од чега је заступљеност гојазних пацијената по ИТМ била 39,3%, а по %ТМ чак 50,9%. Додатно, преко 85% пацијената имало је ниво ВМ изнад референтних вредности, међу којима је 38,2% имало веома висок ниво ВМ (табела 7, фигуре 2а-2в). Нарушен статус ухрањености код хоспитализованих *COVID-19* пацијената је у некој мери очекиван. Најпре, проблем гојазности тренутно има пандемијске размере, са прогресивним порастом преваленције и гојазности и "са гојазношћу повезаним коморбидитетима" током последњих деценија (92-95, 99). Последице пандемије осећају се и у Републици Србији, где се претпоставља да око 60% адултне популације има прекомерну телесну масу, од чега је трећина пацијената гојазна (100, 101). С тим у вези, велика учесталост прекомерне телесне масе у нашем узорку може се једним делом објаснити и као последица високе преваленције поремећаја статуса ухрањености на нивоу опште популације. Са друге стране, гојазност носи повећан ризик од инфекције *SARS-CoV-2* уопште, али и потребе за хоспиталним лечењем, те је значајна учесталост гојазности међу овим пацијентима и у том смислу очекивана (67, 82-85, 162, 163).

Када је у питању поређење соматометријских мерења по старосним категоријама, примећујемо да су пацијенти старији од 65 година ређе били гојазни по ИТМ и %ТМ

(Фигуре 2а и 2б) у односу на млађе пацијенте. Насупрот томе, проценат пацијената са веома високим нивоом ВМ у овој групи био је већи, мада без статистичке значајности. Узевши у обзир негативан утицај висцералних масти на ток и исход *COVID-19* (148, 164-167), али и других поремећаја здравља, ово може бити једно од објашњења за повећан ризик од морталитета и развоја критичних форми код старијих пацијената (67, 70, 72, 75-77). Додатно, поједине студије истичу да је гојазност фактор ризика за тежину и морталитет *COVID-19* само у популацији млађих пацијената, а да је утицај гојазности на неповољан болести код старијих пацијената значајно мањи (84, 168, 169). Ово може бити потенцијална грешка, с обзиром на то да је у наведеним студијама ИТМ самостално коришћен да процени гојазност, уз последичну неглекцију висцералних масти, што је лако потценити у овој групи пацијената (115).

Поређењем нивоа слагања ИТМ и %ТМ у сврставању пацијената у соматометријске категорије, добијен је умерен ниво слагања при употреби три категорије (Табела 8а), односно добар ниво слагања при употреби две категорије (Табела 8б). На табели 8а се види да је главни разлог неподударања две методе категорија предгојазних: од 83 пацијента који су класификовани као предгојазни по ИТМ, %ТМ је тек 49,4% класификовао на исти начин, 31,3% као гојазне, а 19,3% као нормално ухрањене. Са друге стране, највеће подударење ИТМ са %ТМ је имао код гојазних пацијената, где је од укупно 85 пацијената гојазних по ИТМ, %ТМ на исти начин класификовао 97,7% пацијената. Када је у питању класификација у две категорије (гојазне и не-гојазне), упркос добром нивоу слагања, примећујемо да је 27 пацијената који су по ИТМ категорисани као не-гојазни (24,5% од "не-гојазних" по ИТМ) заправо било гојазно, по мерењу %ТМ. Важно је истаћи да су потреба за лечењем у ЈИН и морталитет у овој групи пацијената били високи (55,6%, односно 24,8%). Ово може бити једно од објашњења за већу предиктивну моћ %ТМ за појаву примарних догађаја од интереса, у поређењу са ИТМ.

Анализом повезаности статуса ухрањености са примарним догађајима од интереса, нађено је да су пацијенти гојазни по ИТМ значајно чешће захтевали лечење у ЈИН и развијали критичну форму болести (Табеле 10 и 11, Фигуре 3а и 4а). Процент гојазних пацијената који су захтевали лечење у ЈИН износио је 68,2%, насупрот 31,3% нормално ухрањених по ИТМ. Такође, 51,8% гојазних пацијената је развило критичну форму болести, насупрот 18,8% нормално ухрањених. Овакви подаци у складу су са литературом (67, 82-85, 146, 147, 163, 170). Гојазност се као фактор ризика за равој тешких форми и компликација болести помиње од самог почетка пандемије. У једном од првих опсежнијих радова, из првог квартала 2020. године у САД на преко пет хиљада *SARS-CoV-2* позитивних пацијената, гојазност је издвојена као независни предиктор потребе за хоспиталним лечењем, као и развојем критичне форме болести (67). Током трајања пандемије, велики број истраживања обухватио је испитивање утицаја категорија ИТМ на ток и исход коронавирусне болести. Доступне публикације и мета-анализе доводе гојазност у везу са повећаним ризиком од инфекције (*OR* 1,46) (82), потребе за хоспиталним лечењем (*OR* 1,18 - 7,27), развојем тешке форме болести (*OR* 1,47 - 6,90), прогресије болести са развојем АРДС-а и потребом за лечењем у ЈИН (*OR* 1,29 - 5,49), те потребе за МВ (*OR* 1,20-6,01) (67, 82-85, 146, 147, 163, 170). Са друге стране, резултати у вези са утицајем гојазности на морталитет хоспитализованих *COVID-19* пацијената нису униформни. Иако поједине студију упућују на гојазност као независни предиктор морталитета, мада уз велике разлике у величини индивидуалног доприноса (*OR* 1,04 - 6,29) (82, 83, 150, 168, 171 - 174), значајан утицај на морталитет хоспитализованих *COVID-19* у појединим студијама и мета-анализама није потврђена

(67, 84, 163, 175, 176). Резултати истраживања сагласни су са другом групом аутора, с обзиром на то да се учесталост морталитета није статистички значајно разликовала по категоријама ИТМ (Табела 12, Фигура 5а). Ипак, овакви резултати су неочекивани и по мало парадоксални из више разлога. Најпре, гојазност је доведена у везу са повећаним ризиком од смртног исхода током претходних вирусних респираторних епидемија, попут оне изазване вирусом *Influenza-e H1N1* (142 - 144), али и са повећаним ризиком од смртности пацијената лечених у ЈИИИ и са развијеним АРДС-ом независно од етиологије (144). У склопу *COVID-19*, гојазни пацијенти значајно чешће развијају тешку форму болести, АРДС, чешће имају потребу за лечењем у ЈИИИ и потребу за МВ (67, 82-85, 146, 147, 163, 170), а смртност код оваквих пацијената значајно је чешћа (32, 39-41, 155). Потенцијална објашњења за овакве разлике и непостојање статистички значајног утицаја гојазности на морталитет хоспитализованих *COVID-19* пацијената у појединим студијама су махом методолошке природе, у виду карактеристика кохорте (броја испитаника, старосне структуре, присуства коморбидитета, тежине клиничке слике и степена развоја компликација), дефинисања "cut-off" вредности за ИТМ као предиктора, броја и квалитета тзв. "confounding" варијабли, али и периода спровођења истраживања, у виду преминације различитих сојева *SARS-CoV-2* и различитог степена оптерећености здравственог система, што је потенцијално могло имати ефекат на квалитет лечења пацијената. Такође, једно од објашњења може бити и самостална употреба ИТМ у циљу дефинисања гојазности.

Потенцијални разлози којима би гојазност могла да утиче на ток и исход корона вирусне болести су вишеструки. Најпре, у гојазности је повећана експресија *ACE2*, као улазног места за *SARS-CoV-2*. Везивањем *SARS-CoV-2* за адипоците преко *ACE2* и дипептидил пептидазе 4 (енг. *dipeptidyl peptidase 4 - DPP4*), масно ткиво се понаша као резервоар вируса и негативно утиче на елиминацију вируса из организма, пролонгирајући дужину инфекције (177, 178). Додатно, гојазност утиче на читав ренин-ангиотензин-алдостерон систем (РААС), финално повећавајући концентрацију ангиотензина 2 који изазива плућну констрикцију и води ка развоју вентилационо-перфузионог дефекта и хипоксемије. Овим механизмом, уз хиперинфламаторни одговор, ендотелну дисфункцију и имунотромбозу, гојазност испољава утицај на развој оштећења плућа и АРДС-а (177, 179, 180). Гојазност има и директан негативан ефекат на респираторну функцију, путем неколико механизма деловања на анатомију горњег респираторног тракта, механику дисања и дисајни погон. Централна гојазност и вишак висцералних масти имају негативан ефекат на покретљивост зида грудног коша и комплијантност плућа услед акумулације масних депозита унутар грудног коша и абдомена. Покрети грудног коша и дијафрагме лимитирани су депоима масног ткива, што резултује редуцијом "resting" волумена плућа, односно функционалног резидуалног капацитета (181). Функционалне последице огледају се преваходно у плућној рестрикцији, вентилационо-перфузионим дефектима и замору респираторне мускулатуре (177). Сумарним ефектима, гојазност се доводи у везу са поремећајем гасне размене, редуцијом дисајних волумена, смањеном активношћу респираторне мускулатуре и повећаним отпорима протоку ваздуха (177). Додатно, збрињавање гојазних пацијената у ЈИИИ је у практичном смислу отежано. Па тако, код пацијената који захтевају МВ потпору, интубирање је често отежано због анатомских промена у склопу гојазности (182). Такође, постављање пацијената у тзв. "prone" положај, који има бенефита у виду аерисања постериорних делова плућа и побољшања дренаже, те је препоручен код *COVID-19* пацијената са АРДС-ом, често је физички захтевно за здравствено особље (142, 183). Код *COVID-19* пацијената, наведени механизми, уз додатна оштећења плућа и респираторне функције механизмима инфламације и

микроангиопатије, указују на неповољан ефекат гојазности како на развој оштећења плућа и гасне размене, тако и на њихово лечење (142, 177). Још један значајан механизам којим гојазност неповољно утиче на ток корона вирусне болести јесу инфламација и дисрегулација имунског одговора. Гојазност се карактерише ремоделовањем масног ткива, које за последицу има проинфламаторну алтерацију адипокинског профила, са појачаним стварањем проинфламаторних цитокина (попут *IL-6*) и адипокина (попут лептина), уз смањено лучење анти-инфламаторних адипокина (попут адипонектина) (142, 184). Додатно, гојазност за последицу има стварање слободних кисеоничних радикала, превасходно ефектима липолизе и хиперлептинемije, као и директне имуномодулаторне ефекте, превасходно ефектима на ћелије урођене имуности (попут НК ћелија) и Т лимфоците. Коначни резултат комплексних морфо-функционалних измена адипоцита у гојазности је хиперинфламаторно стање са хроничном инфламацијом, стање оксидационог стреса, ендотелна дисфункција, као и образовање протромбогеног стања (142, 162, 184).

Разумевање имунског одговора и његове дисрегулације у *SARS-CoV-2* инфекцији били су једни од приоритета научно-истраживачког рада у пољу медицине претходне 3 године. Сматра се да кључну улогу у раној елиминацији вируса имају механизми урођене имуности и тип 1 интерферони (42, 43, 185). Како *SARS-CoV-2* поседује механизме избегавања иницијалног имунског одговора, пре свега инхибицијом интерферона тип 1 (186), код одређеног броја пацијената доћи ће до даље репликације вируса и инфицирања других ћелија. Услед неадекватног и/или одложеног *PAMP*-посредованог одговора, долази до пребацивања имунског одговора на неспецифичну инфламаторну реакцију у којој преовлађује *DAMP* (42, 43). Упркос чињеници да оваква реакција има за циљ уништавање вирусних партикула и редуковање даљег ширења, негативне последице су директно оштећење ткива инфицираног вирусом и појачана продукција проинфламаторних цитокина (попут *IL 1, 6, 8, 12, 17, TNF α , MIP* (енг. *macrophage inflammatory protein*) и других), секретованих од стране абнормално активираних антиген-презентујућих ћелија (42, 187, 188). Иако наведени механизми имају бенефита у ограничавању инфекције, у случају немогућности елиминације вируса, што је потпомогнуто алтерацијом Б и Т стеченог имунског одговора, и перзистирања оваквог имунског одговора, у најтежим случајевима болести долази до "ур"-регулације и формирања зачараног круга који води значајном оштећењу плућног паренхима, хиперпродукцији цитокина и хемокина, односно цитокинској олуји, и активирању коагулационе каскаде, са последичним тромбозама (42, 43, 189-191). С обзиром на то да су алтерисан имунски одговор, хиперинфламација, као и специфична *COVID*-коагулопатија, доминантни механизми развоја тешких форми *COVID-19* и развоја плућних и ван-плућних компликација болести, сматра се да би постојање гојазности могло појачати ове механизме и на тај начин неповољно утицати на ток и исход болести (16, 42, 43, 54).

Узевши у обзир да су за већину наведених патофизиолошких механизма одговорне ћелије масног ткива, главно ограничење публикованих студија управо лежи у томе што је статус ухрањености процењиван искључиво на основу ИТМ, без увида у заступљеност и расподелу масног ткива. Анализом повезаности *BIA* мерења са примарним догађајима од интереса, нађено је да су гојазни пацијенти по %ТМ и нивоу ВМ значајно чешће имали сва три исхода, укључујући и морталитет (Табеле 10-12). Према %ТМ, проценат гојазних пацијената који су захтевали лечење у ЈИН био је 70,9% (на супрот 17,0% код нормално ухрањених; Фигура 3б), проценат оних који су развили критичну форму болести 53,6% (на супрот 8,5% код нормално ухрањених; Фигура 4б),

док је морталитет гојазних пацијената износио 22,7% (наспрот 6,4% код нормално ухрањених; Фигура 5б). Када је у питању ниво ВМ, 65,1% пацијената са веома високим ВМ лечено је у ЈИН (наспрот 29,0% оних са нормалним ВМ; Фигура 3в), 45,8% пацијената са веома високим ВМ развило је критичну форму болести (наспрот 19,4% код оних са нормалним ВМ; Фигура 4в), а морталитет у групи пацијената са веома високим нивоом ВМ износио је 26,5% (наспрот 9,7% код оних са нормалним ВМ).

5.3 Лабораторијске и анализе гасне размене на пријему и њихова повезаност са примарним догађајима од интереса

Посматрањем испитаваних лабораторијских и параметара гасне размене, примећуено је да се значајан број пацијената у тренутку потребе за хоспиталним лечењем презентовао са абнормалностима у доступним анализама (Табела 9). Најпре, преко 90% пацијената имало је нарушену гасну размену, посматрајући PaO_2 (95,4%) и SaO_2 (92,6%). У даљој анализи, поремећај гасне размене био је у значајној вези са сва три примарна догађаја од интереса (Табеле 13-15). Као што је претходно у тексту наведено, поремећај гасне размене клинички је показатељ постојања тешке форме болести и један од кључних показатеља клиничког погоршања *COVID-19* пацијената (37, 47, 48). Поремећај гасне размене и степен хипоксемије прихваћени су као предиктори неповољног исхода и морталитета ових пацијената (65, 67, 78, 154). Осим што представља последицу оштећења плућа и респирације, развијена хипоксемија у даљем току доприноси капираљном оштећењу, појачава инфламацију и оксидациони стрес, те доводи до додатног оштећења ткива циљних органа, са АРДС-ом као плућном манифестацијом (154, 192, 193).

Посматрањем параметара крвне слике са леукоцитарном формулом, примећујемо да је најчешћи поремећај у тренутку пријема била лимфоцитопенија, присутна у 82,4% испитаника. Додатно, пацијенти који ће захтевати лечење у ЈИН и/или развити критичну форму болести, на пријему у болницу имали су значајно ниже вредности лимфоцита (Табеле 13 и 14). И у литератури, лимфопенија представља једно од основних лабораторијских обележја *COVID-19* и сматра се показатељем развоја тешке форме болести и предиктором неповољног исхода (16, 53, 194). Студије које су се бавиле испитивањем ћелијског одговора у *SARS-CoV-2* инфекцији упућују на значај развоја лимфопеније у тешким формама болести, пре свега на рачун смањења броја $CD8+$ и регулаторних Т лимфоцита (16, 53, 195). Уједно, код ових пацијената примећена је појачана цитотоксичност постојећих $CD8+$, уз повећан број помоћничких Т лимфоцита, чиме се делимично објашњава развој хиперинфламаторног стања упркос смањеном апсолутном броју Т ћелија (195). Овај феномен регистрован је и код других коронавирусних пандемија (*SARS-CoV* и *MERS*) (196), а као главна патофизиолошка објашњења наводе се директно оштећење инфицираних Т лимфоцита, уз супресију костне сржи током цитокинске олује и секвестрација Т лимфоцита у оштећеном плућном паренхиму (16, 196). Друга значајна абнормалност у крвној слици била је анемија, коју је, према вредностима хемоглобина на пријему, имало 34,7% испитаника (Табела 9). Додатно, пацијенти који су преминули имали су значајно ниже вредности еритроцита и хемоглобина у односу на пацијенте који су отпуштени из болнице (Табела 15). Као што је случај и са инфекцијама доњег респираторног тракта друге етиологије (198), снижене вредности хемоглобина представљају предиктор морталитета хоспитално лечених *COVID-19* пацијената (198 - 202). Како артеријски кисеонични садржај доминантно чине кисеоник и хемоглобин, ткивна оксигенација у многоме ће зависити од концентрације

хемоглобина у крви и при нормалним концентрацијама PaO_2 и SaO_2 , док ће у стањима нарушене гасне размене најлакши начин повећања укупног артеријског кисеоничног садржаја бити управо повећање концентрације хемоглобина (198). С тим у вези, пацијенти са сниженим вредностима хемоглобина неће бити у стању да адекватно одговоре на повећане захтеве за кисеоником на терену респираторног компромиса и хиперметаболичког стања, као што је случај у тешким формама *COVID-19* (198, 199, 202). Индиректни начин којим би анемија могла бити ризикофактор за морталитет представља удруженост анемије са другим хроничним незаразним болестима (попут срчане слабости, ХББ, *T2DM* и др.), које се самостално доводе у везу са повећаним ризиком од неповољног исхода (65, 68, 70, 72, 81 - 85, 200, 202). Додатно, као значајан показатељ развоја тешких форми болести наводи се и новонастала анемија услед саме корона вирусне инфекције. Неки од предложених механизма су директно цитопатског дејства вируса на еритроците, потрошња хемоглобина услед имунотромбозе и микроангиопатије, као и негативни ефекти хиперинфламаторног одговора на метаболизам гвожђа, животни век еритроцита и еритропоезу (200 - 202).

Још један значајан лабораторијски показатељ јесу вредности Д-димера, које су биле повишене код 85,2% наших пацијената (Табела 9). Повишене вредности Д-димера представљају једну од најчешћих лабораторијских абнормалности *COVID-19* и сматрају се предиктором неповољног исхода (65, 70, 72, 77, 203 - 205). Д-димер, као дегредациони продукт фибрина, индиректни је показатељ тромботске активности. С тим у вези, повишене вредности Д-димера, уз друге поремећаје коагулације, у корона вирусној болести су очекиване, узевши у обзир протромбогено стање као једну од суштинских одлика тешких форми болести. Главне клиничке тромботске манифестације представљају повећана инциденција ДВТ и ПТЕ, али и микротромбоза и микроангиопатија, као последице имунотромбозе и ендотелитиса (47, 48, 54 - 59). У прилог овоме говоре и резултати малобројних студија на одбудкованим пацијентима које управо истичу учестале налазе генерализоване микротромбозе, са формираним хијалиним и фибринским тромбима, доминантно у плућима, али и у другим великим органима, попут срца, бубрега и мозга (49 - 53, 206). С обзиром на то да су развој и манифестације тромботских догађаја директни показатељи тежине болести, очекивано је су иницијалне вредности Д-димера, као и њихов тренд током трајања болести, често наведени као предиктори тежине болести и неповољног исхода (65, 70, 72, 77, 203 - 205). Ипак, у нашој кохорти вредности Д-димера нису биле у значајној вези са појавом иједног примарног догађаја од интереса. Потенцијална објашњења могу бити број укључених испитаника, карактеристике кохорте, неузимање у обзир утицај претходно примењене антикоагулантне терапије и изостанак праћења вредности Д-димера током хоспитализације.

Реактантни акутне фазе и биомаркери инфламације представљају још једну битну лабораторијску карактеристику корона вирусне болести и често се наводе као предиктори развоја тешких форми болести, АРДС-а, потребе за лечењем у ЈИН и МВ потпором, као и морталитета (16, 65 - 69, 71 - 76, 78, 80, 86, 87). У нашој кохорти, анализом маркера запаљења и друге биохемије, најчешће су биле присутне повишене вредности фибриногена (81,5%), *LDH* (84,7%), феритина (85,6%), *IL-6* (95,8%) и *CRP-a* (98,1%). У даљој анализи, следећи параметри били у вези са појавом примарних догађаја од интереса: пацијенти који ће захтевати лечење у ЈИН имали су значајно више вредности *LDH*, *CK*, *IL-6* и *CRP-a* у односу на пацијенте којима је стандардно лечење било довољно (Табела 13); пацијенти који ће развити критичну форму болести имали су значајно више вредности *LDH*, *CK*, и *IL-6*, уз граничну статистичку значајност *CRP-a*, у односу на

пацијенте који су имали умерену/тешку форму болести (Табела 14); пацијенти који ће преминути од последица корона вирусне болести током хоспитализације, имали су на пријему значајно више вредности прокалцитонина и *IL-6* у односу на преживеле (Табела 15). Како су дисрегулација имунског одговора и хиперинфламација кључни патофизиолошки механизми развоја тешких форми и компликација *COVID-19*, о чему је у више наврата било речи, очекивано је да ће директни и индиректни показатељи појачаног инфламаторног одговора и његових последица бити од значаја у процени тежине болести (16, 42, 43, 70 - 74, 78, 87). Током претходне три године, нарочита пажња била је усмерена на улогу *IL-6* у патофизиологији *COVID-19*. Због својих инфламаторних и имуномодулаторних ефеката, *IL-6* има пресудну улогу у елиминацији патогена и исцељењу ткива. Већ у раним фазама запаљења и/или оштећења ткива, разне ћелије антиген-презентујуће функције секретују *IL-6*, који у даљем току промовише синтезу реактаната акутне фазе (попут *CRP*-а и фибриногена) у хепатоцитима. *IL-6* има значајан утицај и на имунски одговор, са сумарним ефектима повећане продукције имуноглобулина, појачања цитотоксичности *CD8+* Т лимфоцита, као и нарушеним односом *Th17* и регулаторних Т лимфоцита. Сматра се да управо повећана диференцијација *CD4+* Т лимфоцита ка *Th17* уз инхибицију диференцијације регулаторних Т лимфоцита има пресудну улогу у развоју хроничне инфламације и аутоимуности (207 - 209). Упркос беневитима *IL-6* у акутним фазама инфекције, негативни ефекти његове дисрегулисане, континуиране синтезе карактеристика су различитих болести са имунском основом (попут реуматоидног артритиса) (208). Имајући у виду цитокинску олују и хиперинфламаторни одговор као кључни механизам клиничке детериорације и оштећења ткива у корона вирусној болести, као и неизоставну улогу *IL-6* у овом процесу, очекивано да ће праћење серумске концентрације *IL-6* *COVID-19* пацијената бити директни показатељ тежине болести, али и снажан предиктор развоја компликација и неповољног исхода (16, 42, 43, 73, 73 - 75, 87, 207, 210). Додатно, супримирање функције *IL-6* (попут употребе хуманизованог анти-*IL-6* рецепторског антитела - Тоцилизумаб), показало је беневите у лечењу ових пацијената, чиме се додатно истиче значај овог цитокина у прогресији болести (207). Осим посматрања цитокинског профила, употреба и мање специфичних маркера инфламације може бити корисна у селекцији високоризичних *COVID* пацијената. Као вероватно најчешће коришћен параметар у клиничкој пракси наводи се *CRP*, протеин акутне фазе запаљења, чија је синтеза у јетри стимулисана цитокинима, претежно ефектима *IL-6* (211). Повишене серумске концентрације *CRP*-а могу се посматрати као индиректни показатељ степена инфламације и оштећења ткива, те као такав има значај у раном препознавању пацијената високог ризика. С тим у вези, велики број аутора истиче значај овог параметра у предикцији развоја тешких форми болести и АРДС-а, потребе за ЈИИ и МВ, као и морталитета (65, 70, 71, 73, 74, 78, 87, 212). Слично објашњење, у смислу осликавања степена инфламаторног одговора, али и присуства суперпониране бактеријске инфекције, може се применити и на предиктивни капацитет прокалцитонина у корона вирусној болесит (72 - 74, 87, 213). Као користан и широко коришћен биохемијски маркер тежине *SARS-CoV-2* инфекције користи се и лакатна дехидрогеназа. *LDH* је интрацелуларни ензим укључен у процес интерконверзије пирувата у лактат и добијања аденозин-три-фосфата (енг. *Adenosine-3-Phosphate - ATP*), присутан у готово свим ћелијама људског организма, нарочито јетре и срца. Повишене серумске вредности *LDH* указују на ћелијско оштећење, хипоксију и/или смрт. С обзиром на то да представља неспецифични индикатор ткивног оштећења, може бити повишен у разним патолошким стањима попут оштећења јетре и миокарда, инфаркције ткива, срчане слабости, хематолошким поремећајима, малигним болестима, *MOF*-у и др (214, 215). У корона вирусној болести, високе вредности *LDH* могу бити последица

директног оштећења плућног паренхима, одраз системске инфламације и генерализованог мултиорганског оштећења. Из наведених разлога, велики број аутора истиче значај праћења серумских вредности *LDH* код хоспитализованих *COVID-19* пацијената, као предиктора компликација болести и морталитета (65, 73 - 75, 78, 87, 213 - 217). Као последица ћелијског оштећења и дисрегулисаног имунског одговора, код *COVID-19* пацијената неретко се срећу повишене вредности *СК*. Додатно, поједини аутори упућују на прогностички значај *СК* у корона вирусној болести, мада су мишљења о употреби овог параметра као независног предиктора неповољног исхода опречна (71, 73, 87, 218 - 222).

Пацијенти који су током хоспитализације преминули од последица корона вирусне болести имали су и значајно више вредности урее, креатинина и тропонина на пријему, у односу на пацијенти који су отпуштени на даље кућно лечење (Табела 15). Као што је претходно дискутовано (поглавље 5.1), са неповољним исходом *COVID-19* доводе се у везу и препостојећа ХББ и акутно оштећење бубрежне функције у акутној инфекцији, што објашњава зашто је серумска азотемија била значајно виша код пацијената са фаталним исходом (65, 70, 71, 72, 74, 76, 83, 87). Са друге стране, и оштећења кардиоваскуларног система у корона вирусној болести доводе се у везу са лошијом кратко- и дугорочном прогнозом. Неке од манифестација подразумевају тзв. озледу миокарда различите етиологије, затим акутни коронарни синдром, миокардитис, срчану слабост, аритмије, као и плућни тромбоемболизам (223 - 225). Озледа миокарда, дефинисана серумским вредностима тропонина изнад 99. перцентила горње референтне вредности, може се срести и код трећине хоспитализованих *COVID-19* пацијената, уз примећен пораст инциденције са развојем тешких форми и компликација болести (223, 225 - 229). Неки од предложених механизма миокардног оштећења представљају: а) директно оштећење кардиомиоцита и развој миокардитиса, б) ендотелитис и ендотелна дисфункција, в) исхемијско оштећење миокарда (по типу инфаркта миокарда тип 1, услед тромботског догађаја, али и типа 2, услед неадекватне оксигенације на терену повећане потребе миокарда), г) индиректна оштећења услед хиперкоагулабилног стања (попут ПТЕ) и д) индиректно оштећење миокарда у цитокинској олуји (223, 230). Независно од етиологије миокардног оштећења, повишене серумске вредности тропонина у литератури се наводе као предиктор развоја АРДС-а, потребе за лечењем у ЈИИ и МВ, као и морталитета (67, 70, 71, 73 - 75, 87, 223 - 230). Додатно, оштећење миокарда током *SARS-CoV-2* инфекције може изазвати морфолошке и функционалне последице на срцу, нарочито код пацијената са већ постојећом кардиолошком патологијом, и на тај начин потенцирати будуће, дугорочне кардиоваскуларне компликације, попут аритмија и срчане слабости (223, 230 - 232). Коначно, миокардно оштећење доводи се у значајну везу са развојем тзв. "post"-*COVID* синдрома, односно "продуженог *COVID-19*", са свим удруженим последицама које ове стање носи (233 - 235). Из наведених разлога, праћење серумских вредности тропонина код хоспитализованих *COVID-19* пацијената, нарочито лечених у ЈИИ, може бити од користи.

5.4 Повезаност соматометријских мерења са испитиваним пријемним лабораторијским анализама

Посматрајући параметре гасне размене на пријему, примећујемо да су гојазни пацијенти, по сва три соматометријска мерења, значајно чешће захтевали оксигенотерапију у тренутку пријема у болницу (Фигуре 8, 14 и 21). Додатно, примећујемо тренд опадања просечне вредности *PaO2* и *SaO2* кроз категорије ИТМ и %М, од

нормално ухрањених ка гојазним (Фигуре 9, 10, 15 и 16). Узевши у обзир негативне ефекте гојазности на респираторну функцију (177, 181), као и повезаност гојазности са развојем тешких форми корона вирусне болести (67, 82-85, 142, 146, 147, 163, 170), овакви резултати су у великој мери очекивани.

Када је реч о биомаркерима инфламације, примећујемо постојање разлика у вредностима *CRP*-а и *IL-6* унутар појединих категорија статуса ухрањености, међутим уз варијације између коришћених соматометријских мерења. Најпре, посматрајући ИТМ, вредности *CRP*-а биле су у просеку највише у категорији предгојазних, а група гојазних и не-гојазних (нормално ухрањени + предгојазни) пацијената није се значајно разликовала (Фигура 12). Са друге стране, посматрајући %ТМ и ниво ВМ, региструје се тренд пораста серумских вредности *CRP*-а од категорије нормалних до веома високих вредности, уз статистички значајно више вредности у категорији пацијената са високим и веома високим %ТМ и ВМ у односу на оне са вредностима у референтном опсегу (Фигуре 19 и 24). Додатно, користећи ниво ВМ као мерило, региструје се статистички значајна разлика и између категорије веома високих и високих ВМ, а последично и значајно више вредности *CRP*-а у групи гојазних (веома висок ниво ВМ) у односу на "не-гојазне" (нормалан + висок ниво ВМ) (Фигура 24). Појачан инфламаторни одговор код гојазних пацијената је очекиван, узевши у обзир да се ради о стању хроничне инфламације, као и хипотезу да управо проинфламаторно стање у гојазности може бити један од стимулуса за развој хиперинфламаторног одговора код најтежих *COVID-19* пацијената (16, 42, 43, 54, 132 - 137). Како су за про-инфламаторне ефекте гојазности одговорни морфо-функционално измењени адипоцити, нарочито висцералног масног ткива, разумно је очекивати снажнију повезаност биомаркера инфламације са соматометријским мерењима које процењују заступљеност масног ткива, у односу на ИТМ (133, 135 - 137). С тим у вези, једно од објашњења дискрепанце ИТМ у односу на *BIA* мерења када су у питању вредности *CRP*-а, лежи у чињеници да је скоро трећина испитиваних пацијената предгојазних по ИТМ класификована као гојазна по %ТМ (Фигура 8а). Вредности *IL-6* се нису значајно разликовале по категоријама ИТМ и %ТМ, док су пацијенти са веома високим нивоом ВМ имали значајно више вредности у односу на оне са нормалним и високим ВМ, уз то да се ове две групе нису међусобно значајно разликовале (Фигура 25). Овакав податак додатно истиче значај висцералног, пре него субкутаног масног ткива у производњи проинфламаторних адипоцитокина (133, 135 - 137, 149). Стање хроничне инфламације такође може бити и једно од објашњења за значајан тренд пораста леукоцита са повећањем нивоа ВМ (Фигура 22) (236 - 238).

Посматрајући вредности фибриногена на пријему, примећујемо статистички значајан тренд пораста вредности кроз категорије %ТМ и нивоа ВМ, у смеру од нормалних ка веома високим вредностима (Фигуре 17 и 23). Фибриноген је прихваћен као маркер повећане вискозности крви и хиперкоагулабилног стања гојазних пацијената са метаболичким синдромом, те се као такав може користити као један предиктора тромботских компликација гојазности (239, 240). Узевши у обзир значај имуно тромбозе и про-коагулантног стања уопште у развоју тешких форми и компликација *COVID-19*,

ово може бити још једно од објашњења значајног утицаја гојазности на неповољан исход корона вирусне болести (47 - 59).

5.5 Предиктивни модели за примарне догађаје од интереса

Униваријантном регресионом анализом, на вероватноћу да ће пацијент захтевати лечење у ЈИН утицала су сва три соматометријска мерења (у смеру да гојазност повећава ризик), поремећај гасне размене, а из лабораторијских параметара вредност лимфоцита, *LDH*, *СКМВ*, *CRP*-а и *IL-6* (Табеле 16-18). Као независни предиктори догађаја, осим гојазности, издвојили су се поремећај гасне размене (са сваким смањењем вредности *SaO2* за 1%, вероватноћа за ЈИН се повећавала за 22,3 - 23,3 %, у зависности од модела) и вредности *LDH* (са сваким повећањем од 100 *U/L* вероватноћа за ЈИН је расла за 20%). Када су у питању соматометријска мерења, гојазност је, у појединачним моделима, носила преко 3 пута већи ризик од потребе за ЈИН при посматрању ИТМ и ВМ, односно преко 6 пута већи ризик при посматрању %ТМ. Осим што је веома висок ниво %ТМ је имао највећу вредност *aOR* (6,631), у поређењу са другим соматометријским мерењима, уједно је и предиктивни модел са %ТМ имао најбоље карактеристике уз највећу површину испод *ROC* криве (Табела 18, Фигура 26).

Униваријантном регресионом анализом, на вероватноћу да ће пацијент развити критичну форму болести утицала су сва три соматометријска мерења (у смеру да гојазност повећава ризик), женски пол, поремећај гасне размене, а из лабораторијских параметара вредност лимфоцита, *LDH* и *IL-6* (Табеле 20-22). Као независни предиктори догађаја, осим гојазности, издвојио се само поремећај гасне размене (са сваким смањењем вредности *SaO2* за 1%, вероватноћа развој критичне форме се повећавала за 20,6 - 27,4 %, у зависности од модела). Када су у питању соматометријска мерења, гојазност је, у појединачним моделима, носила преко 2 пута већи ризик од развоја критичне форме болести при посматрању ВМ, преко 3 пута већи ризик при посматрању ИТМ, односно преко 6,5 пута већи ризик при посматрању %ТМ. Модел са %ТМ је и за овај примарни догађај од интереса имао најбоље карактеристике уз највећу површину испод *ROC* криве (Табела 23, Фигура 27).

Униваријантном регресионом анализом, на вероватноћу да ће пацијент имати смртни исход утицала су соматометријска мерења добијена *VIA* методом, док ИТМ није показао статистички значајан утицај. Значајан утицај имали су и старост, вредност *CCI*, време потребно од почетка, односно потврде болести, затим вредности сатурације кисеоником, хемоглобина и *IL-6* (Табеле 24-26). Као независни предиктори догађаја, осим гојазности, издвојили су се поремећај гасне размене (са сваким смањењем вредности *SaO2* за 1%, вероватноћа за смртни исход се повећавала за 13,1 - 14,4 %, у зависности од модела) и вредности хемоглобина (за свако повећање хемоглобина од 1 *g/L* ризик од морталитета се смањивао за 2,7%, у моделу са %ТМ, односно за 2,5%, у моделу са ВМ). Краће време од почетка болести до потребе за хоспиталним лечењем повећавало је вероватноћу за смртним исходом, али на граници статистичке значајности. Када су у питању соматометријска мерења, у појединачним моделима, веома висок ниво %ТМ носио је преко 3 пута већи ризик од морталитета, док је веома висок ниво ВМ повећавао ризик за преко 2,5 пута. ИТМ није био значајан предиктор морталитета. Из тог разлога, очекивано је да су модели са *VIA* мерењима имала боље карактеристике, а највећу површину испод *ROC* криве имао је модел са ВМ (Табела 27, Фигура 28).

Примећујемо да се модели вишеструке логистичке регресије одликују релативно високом специфичношћу и негативном предиктивном вредношћу, наспрот нижој сензитивности, што је нарочито изражено у предикцији морталитета, али и развоја критичне форме болести. У практичном, клиничком смислу, ово детерминише "rule-out" својства модела, односно његову примену у селекцији пацијената који имају низак ризик од развоја критичне форме болести, односно морталитета. Модели са *BIA* мерењима (%ТМ и/или ВМ) показали су боље карактеристике у односу на ИТМ, уз напомену да се ИТМ заправо није показао као независни предиктор морталитета. Управо ови резултати подржавају основне претпоставке истраживања - како су за већину патофизиолошких механизма којима би гојазност могла утицати на ток корона вирусне болести одговорне ћелије масног ткива, нарочито висцералног, самостална употреба ИТМ у дефинисању гојазности, без увида у заступљеност и расподелу масног ткива, може довести до субоптималног резултата (142, 177). Ово је нарочито изражено код утицаја гојазности на морталитет, где су резултати публикованих студија на ИТМ сукобљени (67, 82 - 84, 150, 163, 171 - 176). Са друге стране, малобројна истраживања која су "imaging" методама процењивала масно ткиво, недвосмислено указују на утицај висцералног масног ткива на развој тешких форми болести, АРДС-а, али и морталитет (148, 164 - 166). У поређењу са "златним стандардима" за процену масног ткива, нарочито висцералног (попут *DXA*, *CT*, *MRI*), анализа биоелектричне импеданце има одређена ограничења, пре свега у детерминисању дистрибуције масног ткива, као и дистинкције висцералних од субкутаних масноћа (116). Управо ово може бити објашњење за непостојање предиктивне супериорности нивоа ВМ у односу на %ТМ, с обзиром на то да %ТМ не подразумева само субкутане, већ укупне масноће у телу, укључујући и висцералне.

У доступним публикацијама, више десетина различитих параметара доводи се у везу са повећаним ризиком од неповољног исхода хоспитално лечених *COVID-19* пацијената, уз велики број предложених скорова за процену ризика. Међутим, тачна селекција предиктора, њихове "cut-off" и *aOR* вредности се разликују, у моделима различитих сензитивности, специфичности и практичне примењивости (65, 67 - 81, 87). Наведене варијације могу се објаснити разликама у методолошком и статистичком приступу, селекцији и доступности испитиваних варијабли, времену узорковања лабораторијских анализа, карактеристикама пацијената (социо-демографске карактеристике, оптерећење коморбидитетима, тежина клиничке слике испитиваних пацијената и др.), преминацији различитих *SARS-CoV-2* сојева и др. Из тих разлога, ниједан од публикованих модела не може бити апсолутно примењив независно од географског подручја, опремљености здравствене установе, структуре пацијената и других значајних детерминанти. Стога, примарна сврха оваквих истраживања лежи у бољем разумевању механизма одговорних за клиничку детериорацију *COVID-19* пацијената, указивање на значај увида у преморбидно стање пацијената и редовно праћење лабораторијских параметара од интереса и циљу ране селекције пацијената високог ризика. С обзиром на мандаторност индивидуалног приступа, оваква истраживања имају за циљ и да мотивишу лекаре широм света да наставе истраживања и образују сопствене алгоритме и калкулаторе ризика, примењиве у својим условима и на својој структури пацијената. Коначно, колико је ауторима познато, ово је прва публикована студија са употребом *BIA* мерења као предиктора неповољног исхода хоспитализованих *COVID-19* пацијената. Резултати студије указују не само на повезаност масног ткива са клиничким током и исходом *COVID-19*, већ и на могућност практичне употребе *BIA* мерења, као јефтине, доступне и једноставне методе, у селекцији високо-ризичних хоспитално лечених *COVID-19* пацијената.

Студија има неколико ограничења. Најпре, као што је раније дискутовано, *VIA* метод има ограничења у дистинкцији висцералног од субкуталног масног ткива, што је могао бити разлог за потенцијално "потцењивање" утицаја висцералних масти на развој примарних догађаја од интереса (116). Додатно, активна инфекција и фебрилност потенцијално су могли да утичу на резултате *VIA* мерења, и то у смеру прецењивања %ТМ (241). У циљу умањивања овог утицаја, пацијенти су мерени унутар 72 часа од хоспиталног пријема и у афебрилном стању. Ипак, упркос ограничењима *VIA* методе, циљ истраживања био је испитивање предиктивне могућности методе у датим околностима, упркос свим постојећим ограничењима. Значајно ограничење студије представља и релативно мали број укључених испитаника за генерализацију резултата, што се нарочито односи на ограничен број пацијената са смртним исходом. Додатно, иако је студија имала за циљ укључивање консекутивно хоспитализованих пацијената, значајан број пацијената није укључен из методолошких и техничких ограничења, између осталих и пацијенти у критичном стању на пријему којима састав тела није могао бити процењиван, што је могло да има утицаја на резултате. Иако је један од циљева студије био прављење предиктивног модела на основу *VIA* мерења, карактеристика пацијената и већини установа доступних лабораторијских параметара, зарад потенцијалне практичне примене модела, сматрамо да би изостанак *СТ* карактеристика плућног паренхима могао бити ограничење студије. Публикације указују на значај *СТ*-а грудног коша у процени ризика хоспитализованих *COVID-19* пацијената од клиничког погоршања и морталитета (242, 243), међутим, веома лимитираном броју пацијената у нашој установи је ова дијагностика спроведена (уз то да је време дијагностике диктирано клиничким погоршањем, а не унапред регулисаним протоколом), те овај параметар није могао да се користи у даљој анализи.

6. Закључци

1. Значајан удео хоспитализованих *COVID-19* пацијената имао је нарушен састав тела у смеру гојазности - 50,9% испитаника било је гојазно по %ТМ, док је 85,6% испитаника имало ниво ВМ изнад референтних вредности.
2. Постоји дискрепанца између ИТМ и %ТМ у сврставању пацијената у соматометријске категорије: нађен је умерен ниво слагања у сврставању пацијената у три соматометријске категорије (нормално ухрањени, предгојазни и гојазни), уз напомену да је четвртина пацијената категорисаних као предгојазни била гојазна по %ТМ.
3. Најчешће лабораторијске абнормалности *COVID-19* пацијената у тренутку пријема у болницу биле су лимфопенија и повишене вредности биомаркера инфламације.
4. Гојазност по ИТМ била је независни предиктор потребе за ЈИН и развојем критичне форме болести, али не и морталитета, мада су преминули пацијенти чешће били категорисани као гојазни.
5. Веома висок ниво %ТМ био је независни предиктор потребе за ЈИН, развоја критичне форме болести и морталитета.
6. Веома висок ниво ВМ био је независни предиктор потребе за ЈИН, развоја критичне форме болести и морталитета.
7. Поред вредности телесних и висцералних масти, степен оштећења гасне размене био је други најзначајнији предиктор сва три примарна догађаја од интереса.
8. Постоји позитивна корелација телесних и висцералних масти са степеном инфламације - нађена је позитивна корелација између категорија %ТМ и вредности *LDH* и *CRP*-а, као и нивоа ВМ са вредностима *CRP*-а и *IL-6*.

7. Референце

1. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021; 13(2).
2. Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol*. 2013; 21(10):544-55.
3. Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral Res*. 2018; 149:58-74.
4. Lamers, M.M., Haagmans, B.L. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2022; 20: 270–284.
5. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1):221-236.
6. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol*. 2020; 30(7):1346-1351.e2.
7. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 Variants Classifications and Definitions. 2023. Посећено: 01.12.2023. Дступно на: <
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>>
8. European Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 variants of concern as of 15 December 2023. Посећено: 20.12.2023. Дступно на: <
<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>>
9. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(8):e222800.
10. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020; 12(1):8.
11. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2):271-280.e8.
12. Khan M, Yoo SJ, Clijsters M, Backaert W, Vanstapel A, Speleman K, et al. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell*. 2022; 184(24):5932-5949.e15.

13. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Asakura T, Dinnon KH 3rd, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell*. 2020; 182(2):429-446.e14.
14. Chhikara BS, Rathi B, Singh J, Poonam F. Corona virus SARS-CoV-2 disease COVID-19: Infection, prevention and clinical advances of the prospective chemical drug therapeutics. *Chemical Biology Letters*. 2020; 7(1), 63–72.
15. Sheervalilou R, Shirvaliloo M, Dadashzadeh N, Shirvalilou S, Shahraki O, Pilehvar-Soltanahmadi Y, et al. COVID-19 under spotlight: A close look at the origin, transmission, diagnosis, and treatment of the 2019-nCoV disease. *J Cell Physiol*. 2020; 235(12):8873-8924.
16. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügger MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020; 75(7):1564-158.
17. Camporota L, Cronin JN, Busana M, Gattinoni L, Formenti F. Pathophysiology of coronavirus-19 disease acute lung injury. *Curr Opin Crit Care*. 2022; 28(1):9-16.
18. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(2):120-128.
19. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassell BW, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021; 21(5):319-329.
20. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med*. 2021; 49(4):598-622.
21. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(10224):565-574.
22. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382(8):727-733.
23. Knight TE. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Coronavirus Disease 2019: A Clinical Overview and Primer. *Biopreserv Biobank*. 2020; 18(6):492-502.

24. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Посећено: 01.12.2023. Дступно на: < <<https://covid19.who.int/>>.
25. Kirubananthan L, Illuri R, Rajendran R, Chandrasekaran PR. Mechanism and transmission routes of COVID-19. *Environmental and Health Management of Novel Coronavirus Disease (COVID-19)* . 2021:65–88.
26. Rana R, Tripathi A, Kumar N, Ganguly NK. A Comprehensive Overview on COVID-19: Future Perspectives. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11:744903.
27. Mehta OP, Bhandari P, Raut A, Kacimi SEO, Huy NT. Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation. *Front Public Health*. 2021; 8:582932.
28. Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect*. 2020; 80:401–6.
29. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798):270-273.
30. Kakodkar P, Kaka N, Baig M. A comprehensive literature review on the clinical presentation, and management of the pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Cureus*. 2020; 12:e7560.
31. Cave E. COVID-19 super-spreaders: definitional quandaries and implications. *Asian Bioeth Rev*. 2020; 12:235–42.
32. Alisha Ishrath, Mohammed Mazher Ahmed, Namarata Pal, Siri Muppidi, Covid-19 (Pandemic): A Review Article. *J Res Med Dent Sci*. 2021; 9(10):281-288.
33. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021; 97(1147):312-320.
34. Kenny G, Mallon PW. COVID19- clinical presentation and therapeutic considerations. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021; 538:125-131.
35. Shang W, Kang L, Cao G, Wang Y, Gao P, Liu J, et al. Percentage of Asymptomatic Infections among SARS-CoV-2 Omicron Variant-Positive Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022; 10(7):1049.
36. Cicaric N, Canovic V, Stojkovic M, Matic S, Stefanovic S, Popovic S, et al. Silent SARS-CoV-2 infection: seroprevalence study of SARS-CoV-2 anti- nucleocapsid IgG antibodies in Kragujevac, Serbia. *Acta Virologica*. 2023; 67.

37. Zheng J, Miao J, Guo R, Guo J, Fan Z, Kong X, et al. Mechanism of COVID-19 Causing ARDS: Exploring the Possibility of Preventing and Treating SARS-CoV-2. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12:931061.
38. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Посећено: 01.12.2023. Дступно на: <<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>>
39. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol.* 2020; 35(12):1123-1138.
40. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020; 323(20):2052-2059.
41. Dennis JM, McGovern AP, Vollmer SJ, Mateen BA. Improving Survival of Critical Care Patients With Coronavirus Disease 2019 in England: A National Cohort Study, March to June 2020. *Crit Care Med.* 2021; 49(2):209-214.
42. Zhu Y, Sharma L, Chang D. Pathophysiology and clinical management of coronavirus disease (COVID-19): a mini-review. *Front Immunol.* 2023; 14:1116131.
43. Tan LY, Komarasamy TV, Rmt Balasubramaniam V. Hyperinflammatory Immune Response and COVID-19: A Double Edged Sword. *Front Immunol.* 2021; 12:742941.
44. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment Compiled According to Clinical Experience The First Affiliated Hospital (Zhejiang University School of Medicine). 2020.
45. Sherren PB, Ostermann M, Agarwal S, Meadows CIS, Ioannou N, Camporota L. COVID-19-related organ dysfunction and management strategies on the intensive care unit: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2020; 125(6):912-925.
46. Reske AW, Costa EL, Reske AP, Rau A, Borges JB, Beraldo MA, et al. Bedside estimation of nonaerated lung tissue using blood gas analysis. *Crit Care Med.* 2013; 41(3):732-43.
47. Santamarina MG, Boisier D, Contreras R, Baque M, Volpacchio M, Beddings I. COVID-19: a hypothesis regarding the ventilation-perfusion mismatch. *Crit Care.* 2020; 24(1):395.

48. Busana M, Giosa L, Cressoni M, Gasperetti A, Di Girolamo L, Martinelli A, et al. The impact of ventilation-perfusion inequality in COVID-19: a computational model. *J Appl Physiol* (1985). 2021; 130(3):865-876.
49. Upadhy S, Rehman J, Malik AB, Chen S. Mechanisms of Lung Injury Induced by SARS-CoV-2 Infection. *Physiology (Bethesda)*. 2022; 37(2):88-100.
50. Martines RB, Ritter JM, Matkovic E, Gary J, Bollweg BC, Bullock H, et al. Pathology and pathogenesis of SARS-CoV-2 associated with fatal coronavirus disease, United States. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26: 2005–2015.
51. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol*. 2020; 33(11):2128-2138.
52. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(10):1135-1140.
53. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-422
54. Portier I, Campbell RA, Denorme F. Mechanisms of immunothrombosis in COVID-19. *Curr Opin Hematol*. 2021; 28(6):445-453.
55. Arish M, Qian W, Narasimhan H, Sun J. COVID-19 immunopathology: From acute diseases to chronic sequelae. *J Med Virol*. 2023; 95(1):e28122.
56. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol*. 2020; 95(12):1578-1589.
57. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020; 173:268–277.
58. Sarkar M, Madabhavi IV, Quy PN, Govindagoudar MB. COVID-19 and coagulopathy. *Clin Respir J*. 2021; 15(12):1259-1274.
59. Gerber GF, Chaturvedi S. How to recognize and manage COVID-19-associated coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021; 2021(1):614-620.
60. Poor HD. Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. *Chest*. 2021; 160(4):1471-1480.
61. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26(7):1017-1032.

62. Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: pulmonary and extra pulmonary manifestations. *Front Public Health*. 2021; 9:711616.
63. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020; 5:802–10.
64. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. 2020; 126:1443–55.
65. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev. Med. Virol*. 2021; 31, 1–10.
66. Masvekar RR, Kosa P, Jin K, Dobbs K, Stack MA, Castagnoli R, et al. Prognostic value of serum/plasma neurofilament light chain for COVID-19-associated mortality. *Ann. Clin. Transl. Neurol*. 2022; 9, 622–632.
67. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. 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.
68. Xu W, Sun NN, Gao HN, Chen ZY, Yang Y, Ju B, et al. Risk factors analysis of COVID-19 patients with ARDS and prediction based on machine learning. *Sci. Rep*. 2021; 11, 2933.
69. Gujski M, Jankowski M, Rabczenko D, Goryński P, Juszczuk G. The Prevalence of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19-A Study Based on Data from the Polish National Hospital Register. *Viruses*. 2022; 14(1):76.
70. Mesas AE, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Sarriá Cabrera MA, Maffei de Andrade S, Sequí-Dominguez I, et al. Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *PLoS One*. 2020; 15(11):e0241742.
71. Statsenko Y, Al Zahmi F, Habuza T, Gorkom KN, Zaki N. Prediction of COVID-19 severity using laboratory findings on admission: informative values, thresholds, ML model performance. *BMJ Open*. 2021; 11(2):e044500.
72. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020; 50(10):e13362.
73. Sharma J, Rajput R, Bhatia M, Arora P, Sood V. Clinical Predictors of COVID-19 Severity and Mortality: A Perspective. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11:674277.

74. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2020; 9:1107.
75. Ruscica M, Macchi C, Iodice S, Tersalvi G, Rota I, Ghidini S, et al. Prognostic parameters of in-hospital mortality in COVID-19 patients-An Italian experience. *Eur J Clin Invest*. 2021; 51(9):e13629.
76. Obremaska M, Pazgan-Simon M, Budrewicz K, Bilaszewski L, Wizowska J, Jagielski D, et al. Simple demographic characteristics and laboratory findings on admission may predict in-hospital mortality in patients with SARS-CoV-2 infection: development and validation of the covid-19 score. *BMC Infect Dis*. 2021; 21(1):945.
77. Jimenez-Solem E, Petersen TS, Hansen C, Hansen C, Lioma C, Igel C, et al. Developing and validating COVID-19 adverse outcome risk prediction models from a bi-national European cohort of 5594 patients. *Sci Rep*. 2021; 11(1):3246.
78. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci*. 2020; 17(9):1281-1292.
79. Nasiri MJ, Haddadi S, Tahvildari A, Farsi Y, Arbabi M, Hasanzadeh S, et al. COVID-19 Clinical Characteristics, and Sex-Specific Risk of Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7:459
80. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open*. 2021; 11(1):e044640.
81. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020; 94:91-95.
82. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*. 2020; 21(11):e13128.
83. Pranata R, Lim MA, Yonas E, Vania R, Lukito AA, Siswanto BB, et al. Body mass index and outcome in patients with COVID-19: A dose-response meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2021; 47(2):101178.
84. Chu Y, Yang J, Shi J, Zhang P, Wang X. Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020; 25(1):64.

85. Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021; 93(1):257-261.
86. Pelosi P, Tonelli R, Torregiani C, Baratella E, Confalonieri M, Battaglini D, et al. Different Methods to Improve the Monitoring of Noninvasive Respiratory Support of Patients with Severe Pneumonia/ARDS Due to COVID-19: An Update. *J Clin Med.* 2022; 11(6):1704.
87. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(7):1021-1028.
88. WHO. Obesity: preventing and management of global epidemic. The report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000; 894:i-cii,1-253.
89. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics.* 2015; 33(7):673-89.
90. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120(16):1640-5.
91. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005; 366(9491):1059-62.
92. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017; 390(10113):2627-2642.
93. Osama Hamdy. Obesity. *Medscape.* 2023. Посећено: 01.12.2023. Доступно на: <<https://emedicine.medscape.com/article/123702-overview?form=fpf>>
94. World Health Organization. Obesity and overweight. 2018. Посећено: 01.12.2023. Доступно на: <<https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>
95. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014; 384(9945):766-81.

96. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:706978.
97. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of Childhood and Adult Obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014; 311(8):806.
98. Elmaleh-Sachs A, Schwartz JL, Bramante CT, Nicklas JM, Gudzone KA, Jay M. Obesity Management in Adults: A Review. *JAMA*. 2023; 330(20):2000-2015.
99. Reuters Staff. More Than Half of the World Will Be Overweight or Obese by 2035: Report. *Reuters Health Information*. 2023. Посећено: 01.12.2023. Доступно на: <<https://www.medscape.com/s/viewarticle/988986?form=fpf>>
100. World Health Organization. Nutrition, Physical activity and obesity - Serbia. 2013. Посећено: 01.12.2023. Доступно на: <https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/243323/Serbia-WHO-Country-Profile.pdf>
101. Rakić JG, Maksimović M, Janković J, Vlajinac H, Marinković J. Relationship between socioeconomic and nutritional status in the Serbian adult population: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2018; 136(4):310-318.
102. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2017; 38(4):267-296.
103. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(5):288-298.
104. Willett WC, Leibel RL. Dietary Fat Is Not a Major Determinant of Body Fat. *Am J Med*. 2002; 113(Suppl 9B):47S–59S.
105. Wu Y, Duan H, Tian X, Xu C, Wang W, Jiang W, et al. Genetics of Obesity Traits: A Bivariate Genome-Wide Association Analysis. *Front Genet*. 2018; 9:179.
106. Srinivasan S, Chen L, Todd J, Divers J, Gidding S, Chernausk S, et al. The First Genome-Wide Association Study for Type 2 Diabetes in Youth: The Progress in Diabetes Genetics in Youth (ProDiGY) Consortium. *Diabetes*. 2021; 70:996–1005.
107. Chen J, Sun M, Adeyemo A, Pirie F, Carstensen T, Pomilla C, et al. Genome-Wide Association Study of Type 2 Diabetes in Africa. *Diabetologia*. 2019; 62:1204–11.
108. Bogardus C. Missing heritability and GWAS utility. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17(2):209-10.

109. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* 2010; 42(11):937–48.
110. Duffey KJ, Gordon-Larsen P, Jacobs DR, Jr, Williams OD, Popkin BM. Differential Associations of Fast Food and Restaurant Food Consumption With 3-Y Change in Body Mass Index: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(1):201–8.
111. Corica D, Aversa T, Valenzise M, Messina MF, Alibrandi A, De Luca F, et al. Does Family History of Obesity, Cardiovascular, and Metabolic Diseases Influence Onset and Severity of Childhood Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9:187.
112. Sadeghirad B, Duhaney T, Motaghipisheh S, Campbell NR, Johnston BC. Influence of Unhealthy Food and Beverage Marketing on Children's Dietary Intake and Preference: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Obes Rev.* 2016; 17(10):945–59.
113. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet.* 2011; 378(9793):804-14.
114. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today.* 2015; 50(3):117-128.
115. Wei S, Nguyen TT, Zhang Y, Ryu D, Gariani K. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathophysiology, cardiovascular disease, mortality, and management. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14:1185221.
116. Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, Lee M, Choh AC, Siervogel RM, et al. Body composition methods: comparisons and interpretation. *J Diabetes Sci Technol.* 2008; 2(6):1139-46.
117. Tataranni PA, Ravussin E. Use of dual-energy X-ray absorptiometry in obese individuals. *Am J Clin Nutr.* 1995; 62(4):730–734.
118. Williams JE, Wells JC, Wilson CM, Haroun D, Lucas A, Fewtrell MS. Evaluation of Lunar Prodigy dual-energy X-ray absorptiometry for assessing body composition in healthy persons and patients by comparison with the criterion 4-component model. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(5):1047–1054.
119. Ward LC. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. *Eur J Clin Nutr.* 2019; 73(2):194-199.

120. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004; 23(5):1226-43.
121. Brunani A, Perna S, Soranna D, Rondanelli M, Zambon A, Bertoli S, et al. Body composition assessment using bioelectrical impedance analysis (BIA) in a wide cohort of patients affected with mild to severe obesity. *Clin Nutr.* 2021; 40(6):3973-3981.
122. Djalalinia S, Qorbani M, Peykari N, Kelishadi R. Health impacts of Obesity. *Pak J Med Sci.* 2015; 31(1):239-42.
123. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009; 9:88.
124. Scott KM, Bruffaerts R, Simon GE, Alonso J, Angermeyer M, de Girolamo G, et al. Obesity and mental disorders in the general population: results from the world mental health surveys. *Int J Obesity.* 2007; 32(1):192–200.
125. Visscher TL, Seidell JC. The public health impact of obesity. *Ann Rev Public Health.* 2001; 22(1):355–375.
126. Flegal KM, Williamson DF, Pamuk ER, Rosenberg HM. Estimating deaths attributable to obesity in the United States. *J Inform.* 2004; 94(9):1486–1489.
127. Ardern CI, Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R. Discrimination of health risk by combined body mass index and waist circumference. *Obes Res.* 2003; 11:135–142.
128. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79:379–384.
129. Rexrode KM, Buring JE, Manson JE. Abdominal and total adiposity and risk of coronary heart disease in men. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25:1047–1056.
130. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2011; 35(7):891-8.
131. Redinger RN. The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2007; 3(11):856-63.
132. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest.* 2011; 121:2094–2101.

133. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2014; 63(4):250-9.
134. Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, Perfield JW, DeFuria J, Jick Z, et al. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes*. (2nd) 2007; 56:2910–2918.
135. Jin X, Qiu T, Li L, Yu R, Chen X, Li C, et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharm Sin B*. 2023; 13(6):2403-2424.
136. Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM, Harrison DG. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res*. 2017; 113(9):1009-1023.
137. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021; 320(3):C375-C391.
138. Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011; 18:139–143.
139. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*. 2005; 330:280–289.
140. Maccioni L, Weber S, Elgizouli M, Stoehlker AS, Geist I, Peter HH, et al. Obesity and risk of respiratory tract infections: results of an infection-diary based cohort study. *BMC Public Health*. 2018; 18(1):271.
141. Moser JS, Galindo-Fraga A, Ortiz-Hernández AA, Gu W, Hunsberger S, Galán-Herrera JF, et al. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. *Influenza Other Respir Viruses*. 2019; 13(1):3-9.
142. Kwok S, Adam S, Ho JH, Iqbal Z, Turkington P, Razvi S, et al. Obesity: A critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clin Obes*. 2020; 10(6):e12403.
143. Murphy R, Fragaszy EB, Hayward AC, Warren-Gash C. Investigating obesity as a risk factor for influenza-like illness during the 2009 H1N1 influenza pandemic using the Health Survey for England. *Influenza Other Respi Viruses*. 2017; 11:66-73.
144. Cocoros NM, Lash TL, DeMaria A Jr, Klompas M. Obesity as a risk factor for severe influenza-like illness. *Influenza Other Respi Viruses*. 2014; 8(1):25-32.
145. Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, Christiani DC. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Thorax*. 2010; 65(1):44-50.

146. Sawadogo W, Tsegaye M, Gizaw A, Adera T. Overweight and obesity as risk factors for COVID-19-associated hospitalisations and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ Nutr Prev Health*. 2022; 5(1):10-18.
147. Huang Y, Lu Y, Huang YM, Wang M, Ling W, Sui Y, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020; 113:154378.
148. Watanabe M, Caruso D, Tuccinardi D, Risi R, Zerunian M, Polici M, et al. Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive care in patients with COVID-19. *Metabolism*. 2020; 111:154319.
149. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7:22.
150. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Apostolaki NE, Melita H. COVID-19 infection and body weight: A deleterious liaison in a J-curve relationship. *Obes Res Clin Pract*. 2021; 15(6):523-535.
151. Gallagher D., Heymsfield SB., Heo M., et al. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):694-701
152. TANITA – Medical product guide. 2021. Посећено: 01.12.2023. Дступно на: <<https://tanita.eu/uploads/2021/10/EN-Medical-Product-Guide-36pp-September-2021-ONLINE.pdf> >
153. Force A.D.T, Ranieri V.M.; Rubenfeld G.D, Thompson, B.T, Ferguson N.D, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307:2526–2533.
154. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, et al. Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PLoS One*. 2020; 15(12):e0244171.
155. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10239):1763-1770.
156. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht B.N. The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19. *Respir Res*. 2020; 21:198.
157. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2015; 39(1-3):84-92.

158. Tseng L, Hittesdorf E, Berman MF, Jordan DA, Yoh N, Elisman K, et al. Predicting Poor Outcome of COVID-19 Patients on the Day of Admission with the COVID-19 Score. *Crit Care Res Pract.* 2021; 2021:5585291.
159. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40(5):373-83.
160. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002; 420: 868–874.
161. Salah H.M, Mehta J.L. Hypothesis: Sex-Related Differences in ACE2 Activity May Contribute to Higher Mortality in Men Versus Women with COVID-19. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2021; 26:114–118.
162. Helvaci N, Eyupoglu ND, Karabulut E, Yildiz BO. Prevalence of Obesity and Its Impact on Outcome in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12:598249.
163. Zhang X, Lewis AM, Moley JR, Brestoff JR. A systematic review and meta-analysis of obesity and COVID-19 outcomes. *Sci Rep.* 2021; 11:7193.
164. Ogata H, Mori M, Jingushi Y, Matsuzaki H, Katahira K, Ishimatsu A, et al. Impact of visceral fat on the prognosis of coronavirus disease 2019: an observational cohort study. *BMC Infect Dis.* 2021; 21:1240.
165. Favre G, Legueult K, Pradier C, Raffaelli C, Ichai C, Iannelli A, et al. Visceral fat is associated to the severity of COVID-19. *Metabolism.* 2021; 115:154440.
166. Goehler A, Hsu TH, Seigle JA, Siedner MJ, Lo J, Triant V, et al. Visceral Adiposity and Severe COVID-19 Disease: Application of an Artificial Intelligence Algorithm to Improve Clinical Risk Prediction. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8(7):ofab275.
167. Bunnell KM, Thaweethai T, Buckless C, Shinnick DJ, Torriani M, Foulkes AS, et al. Body composition predictors of outcome in patients with COVID-19. *Int J Obes (Lond).* 2021; 45:2238–43.
168. Klang E, Kassim G, Soffer S, Freeman R, Levin MA, Reich DL. Severe obesity as an independent risk factor for COVID-19 mortality in hospitalized patients younger than 50. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28:1595–9.
169. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin Infect Dis.* 2020; 71:896–7.

170. Kim TS, Roslin M, Wang JJ, Kane J, Hirsch JS, Kim EJ, et al. BMI as a risk factor for clinical outcomes in patients hospitalized with COVID-19 in New York. *Obesity (Silver Spring)*. 2021; 29:279–84.
171. Obesity is independently associated with septic shock, renal complications, and mortality in a multiracial patient cohort hospitalized with COVID-19. *PLoS One*. 2021; 16:e0255811.
172. Guerson-Gil A, Palaiodimos L, Assa A, Karamanis D, Kokkinidis D, Chamorro-Pareja N, et al. Sex-specific impact of severe obesity in the outcomes of hospitalized patients with COVID-19: a large retrospective study from the Bronx, New York. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021; 40:1963–74.
173. Czernichow S, Beeker N, Rives-Lange C, Guerot E, Diehl JL, Katsahian S, et al. Obesity doubles mortality in patients hospitalized for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in Paris hospitals, France: a cohort study on 5,795 patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28:2282–9.
174. Singh R, Rathore SS, Khan H, Karale S, Chawla Y, Iqbal K, et al. Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:780872.
175. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of covid-19 in New York city. *N Engl J Med*. 2020; 382:2372–4.
176. Shimoyama K, Endo A, Shimazui T, Tagami T, Yamakawa K, Hayakawa M, et al. Association between obesity and mortality in critically ill COVID-19 patients requiring invasive mechanical ventilation: a multicenter retrospective observational study. *Sci Rep*. 2023; 13(11961).
177. Behl T, Kumar S, Singh S, Bhatia S, Albarrati A, Albratty M, et al. Reviving the mutual impact of SARS-COV-2 and obesity on patients: From morbidity to mortality. *Biomed Pharmacother*. 2022; 151:113178.
178. Kristensen NM, Gribsholt SB, Andersen AL, Richelsen B, Bruun JM. Obesity augments the disease burden in COVID-19: Updated data from an umbrella review. *Clin Obes*. 2022; 12(3):e12508.
179. Cruz-López EO, Uijl E, Danser AHJ. Perivascular Adipose Tissue in Vascular Function: Does Locally Synthesized Angiotensinogen Play a Role? *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021; 78(Suppl 6):S53-S62.

180. Samuel SM, Varghese E, Büsselberg D. Therapeutic Potential of Metformin in COVID-19: Reasoning for Its Protective Role. *Trends Microbiol.* 2021; 29(10):894-907.
181. Li S, Cao Z, Yang H, Zhang Y, Xu F, Wang Y. Metabolic Healthy Obesity, Vitamin D Status, and Risk of COVID-19. *Aging Dis.* 2021; 12(1):61-71.
182. Shailaja S, Nichelle SM, Shetty AK, Hegde BR. Comparing ease of intubation in obese and lean patients using intubation difficulty scale. *Anesth Essays Res.* 2014; 8(2):168-174.
183. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(5):506-517.
184. de Oliveira LV, Mafra D. Adipokines in obesity. *Clin Chim Acta.* 2013; 419:87-94.
185. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Moller R, et al. Imbalanced host response to SARS-coV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020; 181(5):1036–45 e9.
186. Acharya D, Liu G, Gack MU. Dysregulation of Type I Interferon Responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(7):397–8.
187. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-coV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol Sin.* 2020; 35(3):26671.
188. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, et al. Clinical Value of Immune-Inflammatory Parameters to Assess the Severity of Coronavirus Disease 2019. *Int J Infect Dis.* 2020; 95:332–9.
189. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46(6):1089–98.
190. Choudhary S, Sharma K, Silakari O. The Interplay Between Inflammatory Pathways and COVID-19: A Critical Review on Pathogenesis and Therapeutic Options. *Microbial Pathogenesis.* 2021; 150:104673.
191. Mulchandani R, Lyngdoh T, Kakkar AK. Deciphering the COVID-19 Cytokine Storm: Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Clin Invest.* 2021; 51(1):e13429.

192. Eltzschig H.K, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 656–665.
193. Ostergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol. Rep.* 2021; 9:e14726.
194. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5(1):33.
195. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15):762-768.
196. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1):558-570.
197. Reade MC, Weissfeld L, Angus DC, Kellum JA, Milbrandt EB. The prevalence of anemia and its association with 90-day mortality in hospitalized community-acquired pneumonia. *BMC Pulm Med.* 2010; 10:15.
198. Jiha M, Tak ML, Gupta R, Sharma P, Rajpurohit V, Mathur P, et al. Relationship of anemia with COVID-19 deaths: A retrospective cross-sectional study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2022; 38(Suppl 1): S115-S119.
199. Veronese N, Segala FV, Carruba L, La Carrubba A, Pollicino F, Di Franco G, et al. Anemia as a risk factor for disease progression in patients admitted for COVID-19: data from a large, multicenter cohort study. *Sci Rep.* 2023; 13(1):9035.
200. Oh SM, Skendelas JP, Macdonald E, Bergamini M, Goel S, Choi J, et al. On-admission anemia predicts mortality in COVID-19 patients: A single center, retrospective cohort study. *Am J Emerg Med.* 2021; 48:140-147.
201. Faghieh Dinevari M, Somi MH, Sadeghi Majd E, Abbasalizad Farhangi M, Nikniaz Z. Anemia predicts poor outcomes of COVID-19 in hospitalized patients: a prospective study in Iran. *BMC Infect Dis.* 2021; 21(1):170.
202. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz ZM, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020; 35(8): 763-773.
203. Nemec HM, Ferenczy A, Christie BD 3rd, Ashley DW, Montgomery A. Correlation of D-dimer and Outcomes in COVID-19 Patients. *Am Surg.* 2022; 88(9):2115-2118.
204. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020; 22(2):95-97.
205. Baroiu L, Lese AC, Stefanopol IA, Iancu A, Dumitru C, Ciubara AB, et al. The Role of D-Dimers in the Initial Evaluation of COVID-19. *Ther Clin Risk Manag.* 2022; 18:323-335.

206. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020; 49(5):411-417.
207. Wang X, Tang G, Liu Y, Zhang L, Chen B, Han Y, et al. The role of IL-6 in coronavirus, especially in COVID-19. *Front Pharmacol.* 2022; 13:1033674.
208. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014; 6(10):a016295.
209. Kaur S, Bansal Y, Kumar R, Bansal G. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2020; 28(5):115327.
210. Mahmood SBZ, Majid H, Arshad A, Zaib-Un-Nisa, Niazali N, Kazi K, et al. Interleukin-6 (IL-6) as a Predictor of Clinical Outcomes in Patients with COVID-19. *Clin Lab.* 2023; 69(6).
211. McWilliam S, Riordan A. How to use: C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2010; 95(2):55–8.
212. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2020; 92(11):2409-2411.
213. Kumar A, Karn E, Trivedi K, Kumar P, Chauhan G, Kumari A, et al. Procalcitonin as a predictive marker in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022; 17(9):e0272840.
214. Gupta GS. The Lactate and the Lactate Dehydrogenase in Inflammatory Diseases and Major Risk Factors in COVID-19 Patients. *Inflammation.* 2022; 45(6):2091-2123.
215. Fialek B, Pruc M, Smereka J, Jas R, Rahnama-Hezavah M, Denegri A, et al. Diagnostic value of lactate dehydrogenase in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J.* 2022; 29(5):751-758.
216. Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, Rovero L, Losi G, Dacrema A, et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. *Clinica Chimica Acta.* 2020; 509:135–138.
217. Vidal-Cevallos P, Higuera-De-La-Tijera F, Chávez-Tapia NC, Sanchez-Giron F, Cerda-Reyes E, et al. Lactate-dehydrogenase associated with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico: A multi-centre retrospective cohort study. *Annals of Hepatology.* 2021; 24:100338.
218. Friedman SA, Charmchi Z, Silver M, Jacoby N, Perk J, Anziska Y. Skeletal Muscle Manifestations and Creatine Kinase in COVID-19. *Neurohospitalist.* 2022; 12(4):597-606.
219. Kitbalian A, Brovko M, Akulkina L, Potapov P, Moiseev A, Schepalina A, et al. Association between creatine kinase level and mortality in high-risk patients with COVID-19. *European Respiratory Journal.* 2021; 58: (suppl 65) PA650.
220. Orsucci D, Trezzi M, Anichini R, Blanc P, Barontini L, Biagini C, et al. Increased Creatine Kinase May Predict A Worse COVID-19 Outcome. *J Clin Med.* 2021; 10(8):1734.
221. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201(11):1380-1388.

222. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. 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.
223. Izquierdo-Marquisá A, Cubero-Gallego H, Aparisi Á, Vaquerizo B, Ribas-Barquet N. Myocardial Injury in COVID-19 and Its Implications in Short- and Long-Term Outcomes. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9:901245.
224. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care.* 2020; 24:108.
225. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17:259–60.
226. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *N Engl J Med.* 2020; 382:2012–22.
227. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation.* 2020; 142:68–78.
228. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5:811–8.
229. Sandoval Y, Januzzi JL, Jaffe AS. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76:1244–58.
230. Siripanthong B, Asatryan B, Hanff TC, Chatha SR, Khanji MY, Ricci F, et al. The pathogenesis and long-term consequences of COVID-19 cardiac injury. *JACC Basic Transl Sci.* 2022; 7:294–308.
231. Knight DS, Kotecha T, Razvi Y, Chacko L, Brown JT, Jeetley PS, et al. COVID-19: myocardial injury in survivors. *Circulation.* 2020; 142:1120–2.
232. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5:1265–73.
233. Paruchuri SSH, Farwa UE, Jabeen S, Pamecha S, Shan Z, Parekh R, et al. Myocarditis and Myocardial Injury in Long COVID Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature. *Cureus.* 2023; 15(7):e42444.
234. Chidambaram V, Kumar A, Calcaterra G, Mehta JL. Persistent cardiac injury - An important component of long COVID-19 syndrome. *EBioMedicine.* 2022; 77:103892.
235. Perumal R, Shunmugam L, Naidoo K, Abdool Karim SS, Wilkins D, Garzino-Demo A, et al. Long COVID: a review and proposed visualization of the complexity of long COVID. *Front Immunol.* 2023; 14:1117464.
236. Yoshimura A, Ohnishi S, Orito C, Kawahara Y, Takasaki H, Takeda H, et al. Association of peripheral total and differential leukocyte counts with obesity-related complications in young adults. *Obes Facts.* 2015; 8(1):1-16.
237. Pratley RE, Wilson C, Bogardus C. Relation of the white blood cell count to obesity and insulin resistance: effect of race and gender. *Obes Res.* 1995; 3(6):563-71.

238. Gu Y, Hu K, Huang Y, Zhang Q, Liu L, Meng G, et al. White blood cells count as an indicator to identify whether obesity leads to increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 141:140-147.
239. Ding L, Zhang C, Zhang G, Zhang T, Zhao M, Ji X, et al. A new insight into the role of plasma fibrinogen in the development of metabolic syndrome from a prospective cohort study in urban Han Chinese population. *Diabetol Metab Syndr.* 2015; 7:110.
240. Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M, Adler G. Fibrinogen in obesity before and after weight reduction. *Obes Res.* 1995; 3(1):43-8.
241. Marini E, Buffa R, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Sanchez W, et al. Effect of influenza-induced fever on human bioimpedance values. *PLoS One.* 2015; 10(4):e0125301.
242. Liu F, Zhang Q, Huang C, Shi C, Wang L, Shi N, et al. CT quantification of pneumonia lesions in early days predicts progression to severe illness in a cohort of COVID-19 patients. *Theranostics.* 2020; 10(12):5613-5622.
243. Malécot N, Chrusciel J, Sanchez S, Sellès P, Goetz C, Lévêque HP, et al. Chest CT Characteristics are Strongly Predictive of Mortality in Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicentric Cohort Study. *Acad Radiol.* 2022; 29(6):851-860.

Скраћенице

%TM - Процентуална заступљеност масног ткива (енгл. *Body fat percentage - BF%*)
ACE2 - Ангиотензин-конвертујући ензим 2 (енгл. *angiotensin-converting enzyme 2*)
ALT - Аланин трансминаза (енгл. *Alanine transaminase*)
aPTT - Активнироано паријално тромбопластинско време (енгл. *Activated partial thromboplastin clotting time*)
AST - Аспартат трансминаза (енгл. *Aspartate transaminase*)
AUC - Површина испод криве (енгл. *Area Under the Curve*)
BIA - Анализа биоелектричне импеданце (енгл. *Bioelectrical Impedance Analysis*)
CCI - Чарлсонов индекс коморбидитета (енгл. *Charlson Comorbidity Index*)
CDC - Центар за контролу и превенцију болести (енг. *Center for Disease Control and Prevention*)
CI - Интервал поверења (енгл. *Confidence interval*)
CK - Креатин киназа (енгл. *Creatine kinase*)
CKMB - "МБ" форма креатин киназе (енгл. *Creatine kinase muscle-brain form*)
CoV - Коронавируси (енгл. *Coronaviruses*)
COVID-19 - Коронавирусна болест 19 (енгл. *Coronavirus disease 19*)
CRP - Ц-реактивни протеин (енгл. *C reactive protein*)
CT - Компјутеризована томографија (енгл. *Computed Tomography*)
DAMP - молекулски обрасци оштећења (енгл. *damage-associated molecular pattern*)
DXA - Двоенергетска "X" зрачна апсорпциометрија (енгл. *Dual energy X-ray absorptiometry*)
eGFR - Процењена јачина гломерулске филтрације (енгл. *Estimated glomerular filtration rate*)
FFM - Немасна маса (енгл. *Fat Free Mass*)
FiO2 - Фракција удахнутог кисеоника (енгл. *Fraction of Inspired Oxygen*)
GGT - Гама-глутамин трансфераза (енгл. *Gamma-glutamyl transferase*)
HFV - Вентилација са високим протоком (енгл. *HighFlow Ventilation*)
hs TnI - Високо сензитивни тропонин И (енгл. *High sensitive troponin I*)
IFN-γ - Интерферона гама (енгл. *interferon γ*)
IL - Интерлеукина (енгл. *interleukin*)
INR - (енгл. *International normalized ratio*)
IQR - међуквартални ранг (енгл. *Interquartile range*)
IRS - субстрат инсулинског рецептора (енгл. *Insulin Receptor Substrate*)
LDH - Лактат дехидрогеназа (енгл. *Lactate dehydrogenase*)
MERS-CoV - Коронавирус респираторног синдрома средњег истока (енг. *Middle East respiratory syndrome coronavirus*)
MOF - Вишеорганско оштећење (енгл. *Multi-organ Failure*)
MRI - Магнетна резонанца (енгл. *Magnetic Resonance Imaging*)
NF-κB - нуклеарни фактор капа бета (енгл. *Nuclear Factor Kappa Beta*)
NIV - Неинвазивна вентилација (енгл. *Non-Invasive Ventilation*)
NS - нервни систем (енгл. *Nervous System*)
NT pro-BNP - Про-форма можданог натриуретског пептда (енгл. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*)
OR - Однос шанси (енгл. *Odds ratio*)
PAI-1 - инхибитор активатора плазминогена 1 (енгл. *Plasmin Activator Inhibitor 1*)
PAMP - молекулски обрасци патогена (енгл. *pathogen-associated molecular pattern*)
PaO2 - Парцијални притисак кисеоника у артеријској крви
PCT - Прокалцитонин (енгл. *Procalcitonin*)
Ro - Базични репродуктивни број (енгл. *The basic Reproductive number*)
SaO2 - Сатурација артеријске крви кисеоником

SARS-CoV - Коронавирус тешког акутног респираторног синдрома (енгл. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus*)
SARS-CoV-2 - Коронавирус тешког акутног респираторног синдрома 2 (енгл. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)
SMC - глаткомишићна ћелија (енгл. *Smooth Muscle Cell*)
TBW - Укупна телесна вода (енгл. *Total Body Water*)
TLR - Рецептор сличан "Toll"-у (енгл. *Toll-Like Receptor*)
ТМ - Телесна маса
TNF α - Фактор некрозе тумора алфа (енгл. *Tumor Necrosis Factor α*)
ВОС - Забрињавајуће варијанте вируса (енгл. *Variant Of Concern*)
Аг - Антиген
АРДС - Акутни респираторни дистрес синдром
ВМ - Висцералне масти (енгл. *Visceral fat - VF*)
ДВТ - Дубока венска тромбоза
ДИК - Дисеминована интраваскуларна коагулопатија
ИТМ - Индекс телесне масе (енгл. *Body mass index - BMI*)
ЈИИ - Јединица интензивне неге
КВС - Кардиоваскуларни систем
Кг - Килограм
М - Метар
НПВ - Негативна предиктивна вредност
ППВ - Позитивна предиктивна вредност
ПТЕ - Плућни тромбоемболизам
СЗО - Светска Здравствена Организација (енгл. *World Health Organization - WHO*)
ТВ - Телесна висина
Цм - Центиметар
"*" - Статистичка значајност, са вредношћу " p " < 0,05

Прилози

Прилог 1. Референтне вредности испитиваних лабораторијских анализа (Служба за лабораторијску дијагностику Универзитетског клиничког центра Крагујевац у Крагујевацу)

Лабораторијски параметар	Референтне вредности	
	Мушки пол	Женски пол
<i>PaO2</i> [kPa]	≥ 9,3	≥ 9,3
<i>SaO2</i> [%]	≥ 94	≥ 94
Леукоцити [$10^9/L$]	3,70-10,00	3,70-10,00
Гранулоцити [$10^9/L$]	2,10-6,50	2,10-6,50
Лимфоцити [$10^9/L$]	1,20-3,40	1,20-3,40
Еритроцити [$10^{12}/L$]	4,34-5,72	3,86-5,08
Хемоглобин [g/L]	138-175	110-157
Тромбоцити [$10^9/L$]	135-450	135-450
<i>INR</i> [однос]	0,90-1,10	0,90-1,10
<i>aPTT</i> [секунде]	25,0-35,0	25,0-35,0
Фибриноген [g/L]	2,00-5,00	2,00-5,00
Д-димер [$\mu\text{g}/\text{mL}$]	< 0,50	< 0,50
Албумин [g/L]	35-52	35-52
<i>AST</i> [U/L]	0-40	0-40
<i>ALT</i> [U/L]	0-40	0-40
<i>GGT</i> [U/L]	7-50	7-50
Уреа [mmol/L]	3,0-8,0	3,0-8,0
Креатинин [mmol/L]	49-106	49-106
<i>LDH</i> [U/L]	220-450	220-450

Феритин [<i>ug/L</i>]	20,0-300,0	20,0-300,0
<i>СК</i> [<i>U/L</i>]	0-171	0-171
<i>СК-МВ</i> [<i>U/L</i>]	< 25	< 25
<i>CRP</i> [<i>mg/L</i>]	0-5,0	0-5,0
<i>PCT</i> [<i>ng/mL</i>]	< 0,50	< 0,50
<i>hs TnI</i> [<i>ng/mL</i>]	< 0,0342	< 0,0156
<i>NT proBNP</i> [<i>pg/mL</i>]	< 450	< 450
<i>IL-6</i> [<i>pg/mL</i>]	0-7,0	0-7,0

БИОГРАФИЈА АУТОРА

Доктор Ђорђе Стевановић рођен је 28. новембра 1992. године у Крагујевцу. Основну школу „Светозар Марковић“ у Крагујевцу завршио је 2007. године, као носилац дипломе „Вук Караџић“, а Прву крагујевачку гимназију завршио је 2011. године, са одличним успехом. Интегрисане академске студије медицине на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписао је 2011. године, а дипломирао 2017. године са просечном оценом 9,65. Државни стручни испит, пред комисијом Министарства здравља, положио је у фебруару 2018. године.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу (изборно подручје: експериментална и примењена физиологија са спортском медицином) уписује 2017. године, а од исте године ангажован је као фацитатор на Катедри за Интерну медицину. Од јуна 2018. године, започиње посао као клинички лекар на Клиници за кардиологију Универзитетског Клиничког Центра Крагујевац, а специјализацију из Интерне медицине започиње 2019. године.

Члан је Удружења кардиолога Србија и Европског удружења кардиолога. Аутор је 10 радова у научним часописима од националног и интернационалног значаја, као и предавач на стручним националним и интернационалним састанцима.

БИБЛИОГРАФИЈА АУТОРА

1. **Stevanovic D**, Zdravkovic V, Poskurica M, et al. The Role of Bioelectrical Impedance Analysis in Predicting COVID-19 Outcome. *Frontiers in Nutrition*. 2022; 9:906659.
2. Zdravković V, **Stevanović Đ***, Ćićarić N, et al. Anthropometric Measurements and Admission Parameters as Predictors of Acute Respiratory Distress Syndrome in Hospitalized COVID-19 Patients. *Biomedicines*. 2023; 11(4):1199.
3. Poskurica M, **Stevanovic D***, Zdravkovic, et al. Admission predictors of mortality in hospitalized COVID19 patients - A Serbian cohort study. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(20):6109.

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

„Утицај телесних и висцералних масти на ток и исход болести COVID-19 хоспитализованих пацијената“

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође *потврђујем*:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 19.01.2024. године,



потпис аутора

Образац 2

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:
„Утицај телесних и висцералних масти на ток и исход болести *COVID-19*
хоспитализованих пацијената“ истоветне.

У Крагујевцу, 19.01.2024. године,



потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Стевановић Ђорђе,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Утицај телесних и висцералних масти на ток и исход болести *COVID-19* хоспитализованих пацијената“

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- ⑥ Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 19.01.2024. године,



потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org/rs/>