

COVID-19: INTRANAZÁLIS PROISNULIN C PEPTID ESETTANULMÁNY

Készült: 2021. 01. 31.

**Szerzők: Varga Gábor (Előszó)
Dr. Ugrai Tamás
Varga Anita**

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	2
Összefoglaló	3
Előszó / Varga Gábor	6
Alkalmazott proinzulin C-peptid spray	8
A vizsgálat ismertetése.....	9
A kutatásban résztvevők száma, neme, életkora és társbetegségei.....	10
A gyakori tüneteket produkáló vizsgálati csoport	12
Közepes gyakoriságú esetek csoportja	13
Ritkán előforduló tüneti csoport	14
Társbetegségek előfordulása és A munkaképesség visszanyerésének vizsgálata ...	15
Leggyakrabban alkalmazott antibiotikus és antivirális szerek, illetve kiegészítő kezelések.....	17
A jelen vizsgálattal összefüggő publikációk	18

Összefoglaló

2019 decemberében Kínában egy új típusú koronavírus SARS-CoV-2 jelent meg, ami Covid-19-nek nevezett betegségeket okozott. A Covid-19 vírus világjárvány megjelenése óta a nemzetközi kutatások egybehangzóan igazolták azt, hogy e vírus a megbetegítő hatását elsődlegesen az immunrendszer megtámadása és károsítása útján fejtí ki. A vírus elsősorban a tüdő légúti csőcskáit borító hámsejtjein lévő ACE 2 enzim receptorhoz kötődve jut be a sejtbe. Ez a receptor nemcsak a tüdő sejtjeiben, hanem a szívizom, vese, nyelőcső, gyomor, bélrendszer hámsejtjeiben, az ereket bélelő sejtjeiben, illetve bizonyos fehérvérsejtek felszínén is megjelenik. Ezek következtében általános gyulladások alakulnak ki, amelyek a gyulladásos eredetű fehérvérjék fokozott termelődését „cytokin vihar” idézi elő.

A cytokin hálózat zavara fontos szerepet játszik a klinikai tünetek kifejlődésében és a betegség kimenetelében.

Sokszor a fertőzést követően nagyon sok beteg tünetmentes marad, vagy nagyon enyhe tünetek jelentkeznek. Azonban a fertőzöttek nagyobb százalékában, leginkább az idősebbeknél és valamilyen társbetegségekben szenvedő betegeknél nagyon gyakori a súlyos állapot, mely a bakteriális felülfertőződés miatt egyrészt légzési elégtelenség, másrészt septicus sokk miatt okozza a beteg halálát.

Klinikai jelentőségét tekintve a Covid-19 időbeli lefolyásának 3 szakasza ismert.

I. szakasz (fertőzés korai szakasza):

- légúti
- gyomor - bélrendszeri tünetek
- lázas állapot

II. szakasz (tüdőfázis)

- tüdőgyulladás alakul ki

III. szakasz

- szisztémás gyulladás kialakulása, cytokin vihar a szerteágazó klinikai tünetekkel
MAS (makrofágaktivációs szindróma) HLH (hemofagocitas limfocitózis) kialakulásával.

A felnőttkori HLH vírusfertőzések növelhetik az autoimmun, rosszindulatú, vérképzőszervi, idegrendszeri, hormonális, pszichés megbetegedések számát, illetve súlyosbíthatják a már meglévőket.

A kóros immunműködés közvetítésével betegszik meg a tüdő, szív, vese, agy, emésztő rendszer egyaránt az érintett szerv ereinek endothel károsításával, mellyel a szerv specifikus tünetek sokaságát idézik elő irreverzibilisen. Rontva az életminőséget, és jelentősen megrövidítve az életet, életkortól függetlenül, már egészen fiatal kortól is.

A vérnyomás emelkedése, a pulzus és a HRV értékének kb.30 %-os csökkenése több esetben előre jelezheti a betegség bekövetkeztét, illetve a vírus jelenlétére utalhatnak.

HRV érték: a szív válaszkészsége, a teljes ember érzelmi, mentális hormonális, idegi egyensúlyát és élethelyzetekre adott reakcióképességét jelenti. A nagyobb szív frekvencia variabilitás, azaz a HRV az egészség komplex mérőszáma. Leírja, hogy a szív milyen módon képes a belső és külső környezet megváltozott terheléseire, a szívveréstől a szívverésig eltelt időtartamot folyamatosan megváltoztatni. A szív alkalmazkodó képessége a szimpatikus és paraszimpatikus idegrendszer optimális összjátékán nyugszik. Megfelelő szívfrekvencia variabilitást akkor ér el a szervezet, ha egyensúly áll fenn a két rendszer között. A szimpatikus rendszer túlsúlyba kerülése a HRV értékét is csökkenti. Ez pedig növeli a szív és érrendszeri betegségek kialakulásának esélyét.

Az elsődleges, immunrendszert érő támadásra a citokin vihar kifejezés a legtalálhatóbb, és egyben ezek jelentik a legnagyobb, akut halálozással járó szövődményt.

Az eddigiek során végzett C-peptid hatásosság vizsgálataink egyértelműen az immunrendszer és annak működését előnyösen befolyásoló hatását igazolták tanulmányainkban. Ezért jelen vizsgálatunkban az intranazálisan alkalmazott C peptid hatását vizsgáltuk összesen 30 Covid–19 pozitív- illetve COVID-19 tüneteket mutató esetekben.

Jelen vizsgálatunkkal arra a kérdésre keresünk választ, hogy

- Az igazolt Covid–19 pozitív betegek tünetei milyen százalékos arányban jelentek meg?
- Milyen volt a társbetegségek aránya?
- Milyen arányú volt a nemek közötti megoszlás a vizsgált 30 fő esetében?
- Milyen kezelésre szorultak a betegségük lezajlása során?
- Általános kezelés mellett, milyen kiegészítő terápiát alkalmaztak?
- Kórházi kezelésben részesültek e?
- A gyógyulási időtartamuk a szer használata mellett hogyan alakultak?

A szövődmények kialakulási lehetőségeinek tudatában, tervezetten 2 és 6 hónap múlva után követést tartunk szükségesnek, amiatt mert ismert az eddig vizsgált tanulmányainkból, hogy a C-peptid igen hatékonyan képes meggátolni az immunrendszer kóros működéséből eredő késői szövődményeket is, melyeket a szakirodalom igen magas, 60%-os gyakoriságban jelöl meg. Kérdés az, hogy e szövődmények kialakulása a C-peptid használata mellett arányaiban mennyire kedvezően módosulnak majd. Tekintettel arra, hogy az ismert szövődmények sajnos igen súlyos maradandó egészségkárosodást okoznak, végleges munkaképtelenséggel, súlyos esetben korai halálozással járót.

A vizsgált betegek verbális visszajelzése egybehangzóan arról számol be, hogy a C-peptid bevezetését követően a fent vizsgált tünetek rapid gyorsasággal enyhültek, ez által közérzetük jelentősen javult, a gyógyulásba vetett bizalmukkal együtt. A C-peptid használata mellett egyetlen esetben sem voltak megfigyelhetőek a legsúlyosabb szövődmények.

Előszó / Varga Gábor

A centrális proinsulin C peptid jelentősége a COVID-19 terápiában

A COVID-19-ben történő megbetegedések lefolyásának súlyosságát előre jelzi több gyulladásjelző érték vagy cytokin megemelkedése a vérkeringésben, így a CRP és az IL-6 is. ^{i ii} A szív frekvencia variabilitás (HRV) több mint 40%-os csökkenése 72 órával megelőzi a CRP 50%-os emelkedését COVID-19 fertőzésben megbetegedetteknél egy tanulmány alapján. ⁱⁱⁱ A HRV hirtelen jelentős csökkenése minden bizonnyal a cholinerg gyulladás gátló pálya meggyengülését vagy egyenesen összeomlását jelzi. A tudományos konszenzus alapján ennek a gyulladás gátló pályának az erősítésével a cytokin vihar megelőzhető vagy legalább enyhíthető. ^{iv v vi} Egy állatkísérletben kimutatták, hogy a vagus ideg RMSSD-vel mért aktivitásának növekedésével az agyi gyulladásos folyamatok és az ebből eredő agykárok is csökkenthetőek. Az RMSSD a HRV tisztán paraszimpatikus részének az egyik mértékegysége. ^{vii} Ezek az összefüggések nagy jelentőséggel bírnak, hiszen a cytokinek mellett a COVID-19 tüskefehérjéje át tud hatolni a vér agy gáton és elő tud idézni agyi gyulladásos folyamatokat, amelyek neurológiai károkhoz vagy pszichiátriai betegségekhez vezethetnek. ^{viii ix x} Idős vagy krónikus betegek általában csökkent paraszimpatikus – vagus ideg – aktivitással rendelkeznek, ami hozzájárulhat a COVID-19 fertőzés súlyosabb kimeneteléhez. ^{xi} Ebből adódóan a paraszimpatikus idegrendszer aktivitásának az erősítése, annak rugalmasságának növelése elősegítheti a COVID-19 fertőzés súlyos kimenetelének megelőzését és a betegség hatékony kezelését. Ebből a célból az egyik legígéretesebb eljárás a proinsulin c peptid intranazális alkalmazása. A c-peptid vérkeringésbe történő bejuttatásával a vagus ideg, a paraszimpatikus idegrendszer aktivitása megnövelhető az inzulin-függő diabetes mellitusban szenvedő betegeken végzett vizsgálatok alapján. Éppen ez a betegcsoport az egyik legsúlyosabban érintett a koronavírus betegség kedvezőtlen kimenetelét illetően, vélhetően éppen a viszonylagosan alacsony HRV-jük következtében is. ^{xii xiii} Állatkísérletek alapján a c-peptid közvetlenül az agyba juttatva jóval nagyobb hatást gyakorol a paraszimpatikus idegrendszerre a vérkeringésbe juttatásához képest. ^{xiv} A proinsulin c peptid az orr nyálkahártyán keresztül hatékonyan bejut az agyba. ^{xv}

Az agyba juttatott c peptid fiziológiai jelentősége minden bizonnyal túlmutat a HRV stabilizáló hatásán is. A COVID-19-ben elhunyt betegek vizsgálatai arra világítottak rá, hogy náluk gyakran fokozódott az aktivitása a helyi immunsejteknek a microgliáknak az agyban, aminek a gyulladásos folyamatok beindításában és fenntartásában van jelentősége. ^{xvi} A sejt vázszerkezetet szabályzó molekuláris olló, a cofilin hiperaktivitása az elsődleges oka a microgliák túlaktiválásának. Ebből kifolyólag, ha a cofilin hiperaktivitását kiküszöböljük, a microgliák túlaktivitása is megszűnik. ^{xvii xviii} A proinsulin c peptid a HRV növelő hatásán kívül lymphocitákban képes a cofilin aktivitását csökkenteni. Mivel a lymphociták modellül szolgálhatnak a microgliák, ill. a neuronok viselkedéséhez az agyban, a proinsulin c peptid a microgliák túlaktivitásának csökkentésén keresztül is csökkentheti az agyi gyulladásos folyamatokat a HRV-növelő képességén túl is. ^{xix}

Érdekes módon a proinsulin c peptid a HRV növekedése mellett képes a cofilin inaktiválására limfocitákban is, amelyek modellként szolgálhatnak a mikroglia és az idegsejtek számára is.

Alkalmazott proinzulin C-peptid spray

A tanulmányban szereplő felhasználók a Max Immun Kft. által gyártott és forgalmazott VargaPeptide bőrápoló spray-t használták saját felelősségre orrsprayként, azaz nem címke szerinti, off label használatról van szó, ugyanolyan módon, mint ahogy az a Phelan-McDermid szindrómára alkalmazott intranazális inzulin esetében történt és történik a gyakorlatban.

A 20 ml-es üvegben 18 ml C-peptidet tartalmazó oldat található. A spray-fej egy fújással a VargaPeptide sprayből 0,108 mg proinzulin C-peptidet juttat ki az üvegből, a VargaPeptide 0,5-öséből ennek felét, 0,05 mg-ot, a VargaPeptide 2-eséből 0,216 mg-ot. A spray 0,8% sóoldatot tartalmaz. Az egyéb összetevők megfelelnek a gyógyszer tisztaság kritériumainak. A proinzulin C-peptid tisztasága 98-99%-os.

A vizsgálat ismertetése

2020. szeptember hónaptól 2020. december hónap végéig 30 fő COVID–19 pozitív betegnél vizsgáltuk a C-peptid hatásosságát.

- a vizsgált személyek a C peptidet mind a 0.5, 1 és 2-es erősségben használták, személyenként mindenki egy fajtát, általában 4 óránként 1-1 fűjást, masszív tünetek esetén 2 óránként 1-1 fűjást alkalmazva
- betegek életkora 17 évtől 76 éves korig terjedt
- nemek megoszlása valamivel több a nők (20), mint a férfiak (10) száma

A vizsgált tüneteket 3 csoportra osztottuk:

Gyakori tünetek: melyek 9 főnél nagyobb számban jelentek meg.

Közepes gyakoriságú tünetek: 4-8 közötti gyakoriságú eseteket soroltuk.

Ritka tünetek: a 1-3 terjedő eseteket soroltuk.

Egyéb vizsgálati szempontok:

- O2 terápia,
- gépi lélegeztetés
- mély altatás

Valamennyi beteg a C-peptid spray-t a diagnosztizálás követő 3 napon belül kezdte el használni.

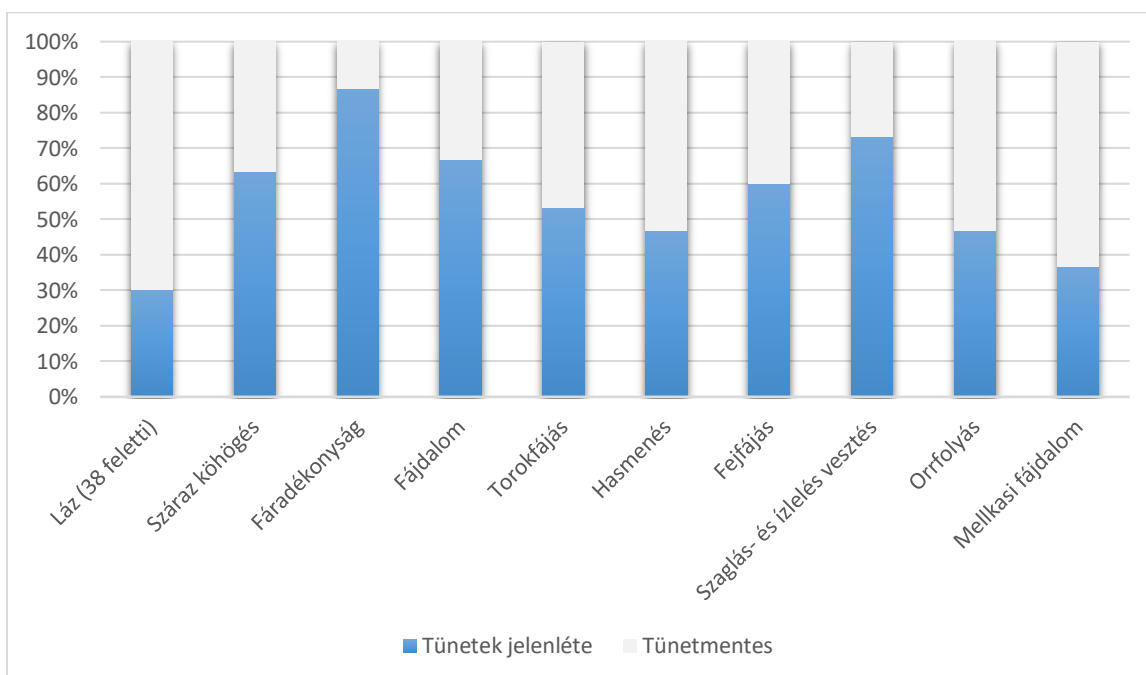
A KUTATÁSBAN RÉSZTVEVŐK SZÁMA, NEME, ÉLETKORA ÉS TÁRSBETEGSÉGEI

Eset szám	Nem	Életkor (év)	Társbetegségek
1.	ffi	17	Epstein-Barr vírus okozta májgyulladás
2.	ffi	49	Nem ismert
3.	ffi	74	Conn szindróma, magas vérnyomás, szívritmuszavar
4.	ffi	31	Nem ismert
5.	ffi	61	Nem ismert
6.	ffi	67	Morbus Chron
7.	ffi	34	Nem ismert
8.	ffi	68	Nem ismert
9.	ffi	30	Nem ismert
10.	ffi	55	Nem ismert
11.	nő	53	Magas vérnyomás, II. típusú cukorbetegség
12.	nő	38	Magas vérnyomás
13.	nő	44	Pajzsmirigy betegség
14.	nő	50	nem ismert
15.	nő	46	Hashimoto thyreoditis, Inzulin rezisztencia, ízületi fájdalom
16.	nő	39	Autoimmun pajzsmirigy túlműködés
17.	nő	44	Nem ismert
18.	nő	47	Nem ismert
19.	nő	45	Nem ismert
20.	nő	52	Nem ismert
21.	nő	42	Pikkelysömör
22.	nő	54	Magas vérnyomás
23.	nő	27	Mélyvénás trombózis
24.	nő	49	Asztma betegség
25.	nő	72	Szívbetegség
26.	nő	42	Áteresztő bélszindróma, Hisztamin intolerancia, Mellékvese kifáradás
27.	nő	40	Nem ismert

Eset szám	Nem	Életkor (év)	Társbetegségek
28.	nő	58	Nem ismert
29.	nő	55	Magas vérnyomás
30.	nő	57	Nem ismert

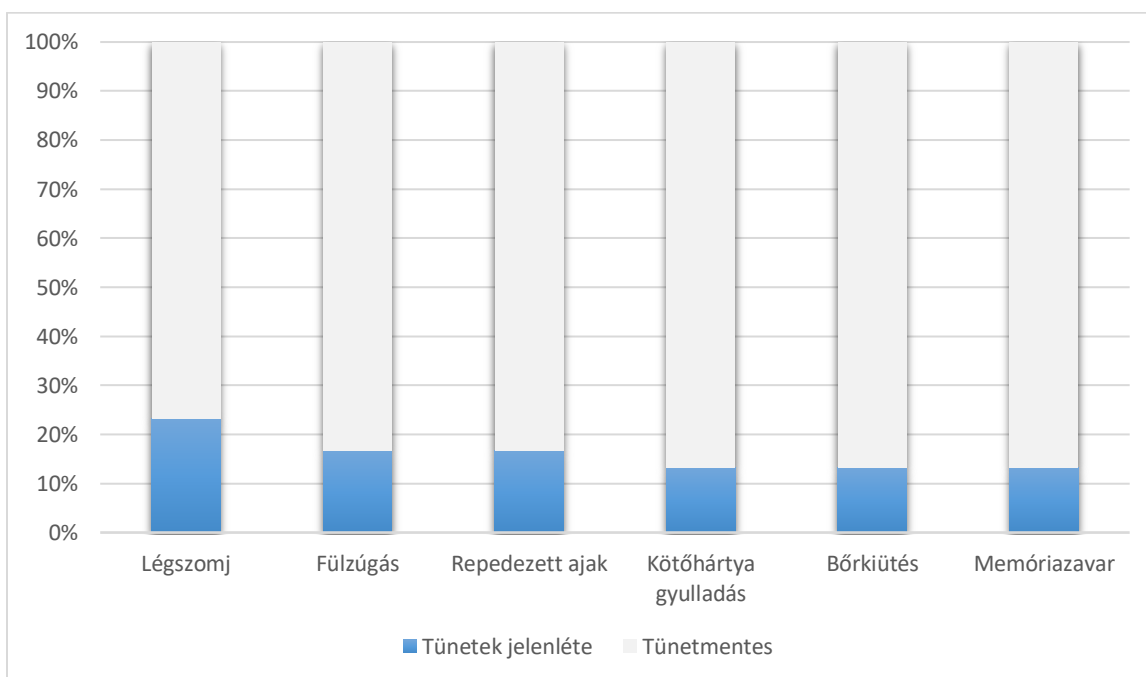
A GYAKORI TÜNETEKET PRODUKÁLÓ VIZSGÁLATI CSOPORT

Tünetek	Gyakoriság	Előfordulás aránya	Résztvevők száma
Láz (38 feletti)	9	30%	30
Száraz köhögés	19	63%	30
Fáradékonyság	26	87%	30
Fájdalom	20	67%	30
Torokfájás	16	53%	30
Hasmenés	14	47%	30
Fejfájás	18	60%	30
Szaglás- és ízlelés vesztés	22	73%	30
Orrfolyás	14	47%	30
Mellkasi fájdalom	11	37%	30



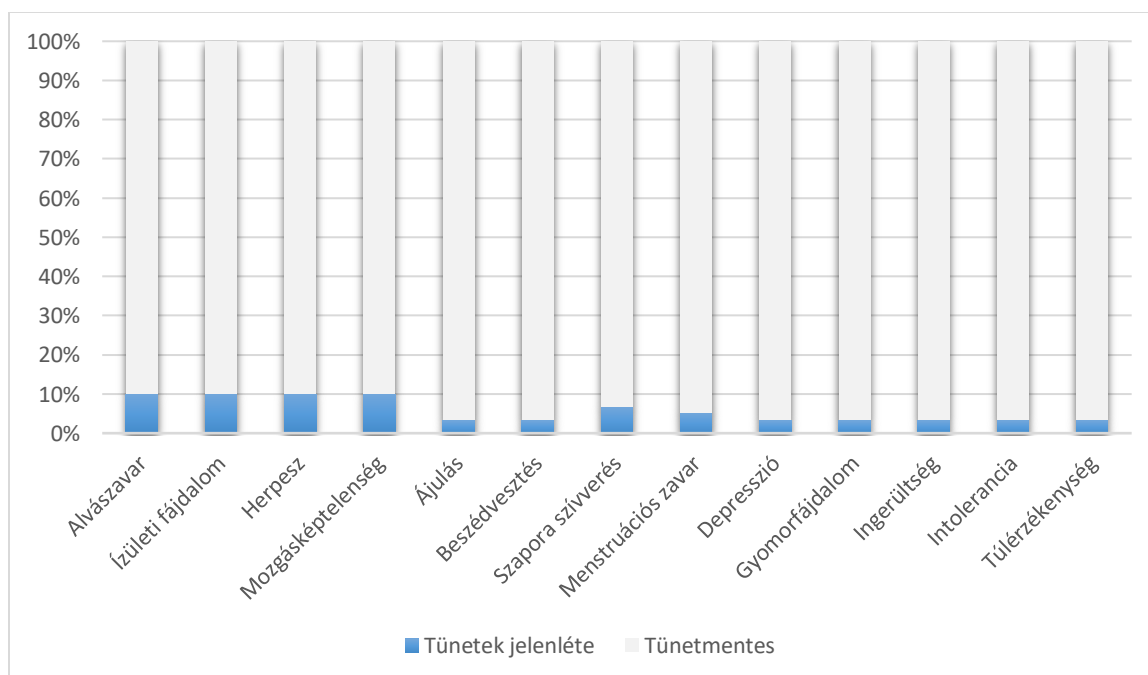
KÖZEPES GYAKORISÁGÚ ESETEK CSOPORTJA

Tünetek	Gyakoriság	Előfordulás aránya	Résztvevők száma
Légszomj	7	23%	30
Fülzúgás	5	17%	30
Repedezett ajak	5	17%	30
Kötőhártya gyulladás	4	13%	30
Bőrkiütés	4	13%	30
Memórizavar	4	13%	30



RITKÁN ELŐFORDULÓ TÜNETI CSOPORT

Tünetek	Gyakoriság	Előfordulás aránya	Résztvevők száma
Alvászavar	3	10%	30
Ízületi fájdalom	3	10%	30
Herpesz	3	10%	30
Mozgásképtelenség	3	10%	30
Ájulás	1	3%	30
Beszédvesztés	1	3%	30
Szopora szívverés	2	7%	30
Menstruációs zavar	1	5%	19
Depresszió	1	3%	30
Gyomorfájdalom	1	3%	30
Ingerültség	1	3%	30
Intolerancia	1	3%	30
Túlérzékenység	1	3%	30



TÁRSBETEGSÉGEK ELŐFORDULÁSA ÉS A MUNKAKÉPESSÉG VISSZANYERÉSÉNEK VIZSGÁLATA

Munkaképesség visszanyerése

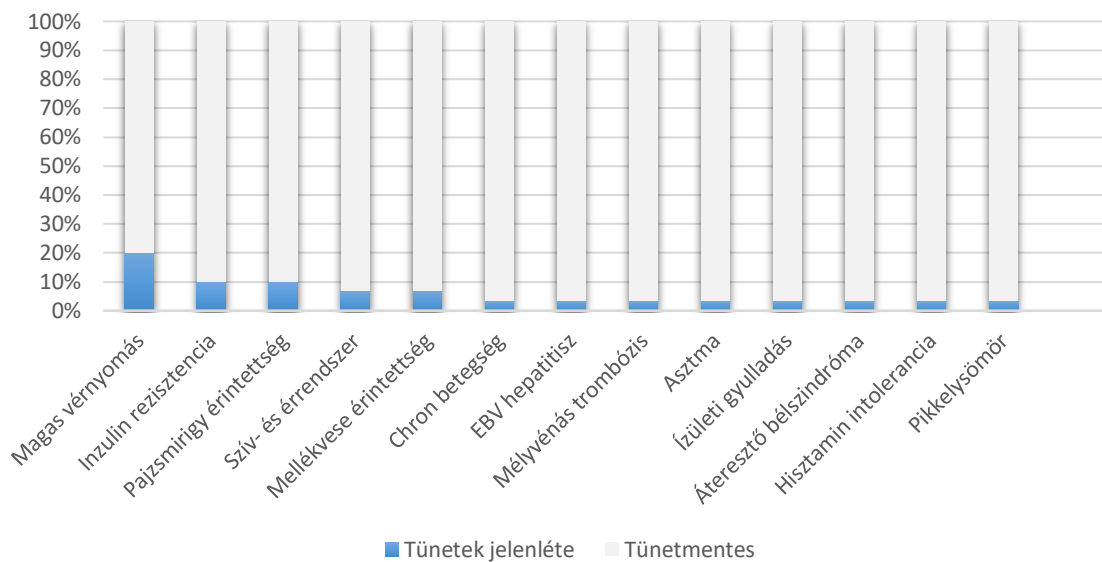
- 3-30 nap között szórt, átlagosan kb. 15 napra tehető

A vizsgált 30 esetben társbetegség, illetve a társbetegség nélküliség 1:1 arány volt.

Társbetegség 15 főnél volt jelen

Tünetek	Gyakoriság	Előfordulás aránya	Résztevők száma
Magas vérnyomás	6	20%	30
Inzulin rezisztencia	3	10%	30
Pajzsmirigy érintettség	3	10%	30
Szív- és érrendszer	2	7%	30
Mellékvese érintettség	2	7%	30
Chron betegség	1	3%	30
EBV hepatitisz	1	3%	30
Mélyvénás trombózis	1	3%	30
Asztma	1	3%	30
Ízületi gyulladás	1	3%	30
Áteresztő bélszindróma	1	3%	30
Hisztamin intolerancia	1	3%	30
Pikkelysömör	1	3%	30

Társbetegségek alakulása



LEGGYAKRABBAN ALKALMAZOTT ANTIBIOTIKUS ÉS ANTIVIRÁLIS SZEREK, ILLETVE KIEGÉSZÍTŐ KEZELÉSEK

A vizsgált esetekből:

- 1 esetben vált szükségessé kórházi kezelés, akit átmenetileg (4 nap) mély altatásban kellett részesíteni (súlyos alapbetegség: Conn szindróma)
- 2 esetben korai szakaszban tüdőgyulladás
- 1 esetben átmeneti látásvesztés
- 1 esetben ingadozó vérnyomás
- 1 esetben menstruációs ciklus felborulása volt észlelhető

Leginkább előforduló antibiotikus és antivirális kezelés

- Azitromycin terápia: 6 fő
- Favipiravir: 1 fő
- Isoprinosin: 1 fő

Vérhígító kezelés: 2 fő (Clexane, Marfarin)

Tüneti kezelés: Algopyrin, Advil, Coldrex, ACC

Leggyakrabban alkalmazott vitamin, ásványi anyag és gyógygomba kiegészítők

Vitamin D:	24 fő esetében
Vitamin C:	24 fő esetében
Cink:	13 fő esetében
Magnézium:	6 fő esetében
Bodorrózsa kivonatok:	3 fő esetében

Propolisz, L-Lysin, Ezüst-kolloid, Quercetin, A-K2 vitamin, E-vitamin, CBD olaj, Ganoderma gyógygomba kivonat, Varga gyógygomba kivonatok

A vizsgált betegek verbális visszajelzése egybehangzóan arról számol be, hogy a C-peptid szer bevezetését követően a fent vizsgált tünetek rapid gyorsasággal enyhültek, ez által közérzetük jelentősen javult, a gyógyulásba vetett bizalmukkal együtt. A C-peptid használata mellett egyetlen esetben sem voltak megfigyelhetőek a legsúlyosabb szövődmények.

A JELEN VIZSGÁLATTAL ÖSSZEFÜGGŐ PUBLIKÁCIÓK

i Gorham J, Moreau A, Corazza F, Peluso L, Ponthieux F, Talamonti M, Izzi A, Nagant C, Ndieugnou Djangang N, Garufi A, Creteur J, Taccone FS. Interleukine-6 in critically ill COVID-19 patients: A retrospective analysis. PLoS One. 2020 Dec 31;15(12):e0244628. doi: 10.1371/journal.pone.0244628. PMID: 33382773; PMCID: PMC7774924.

ii Ahnach M, Zbiri S, Nejari S, Ousti F, Elkettani C. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. J Med Biochem. 2020 Oct 2;39(4):500-507. doi: 10.5937/jomb0-27554. PMID: 33312067; PMCID: PMC7710381.

iii Frederick Hasty, MD, Guillermo García, MD, Col Héctor Dávila, MD, MSS, MC, USAR (Ret.), S Howard Wittels, MD, Stephanie Hendricks, BA, Stephanie Chong, DNP, CRNA, ARNP, Heart Rate Variability as a Possible Predictive Marker for Acute Inflammatory Response in COVID-19 Patients, *Military Medicine*, , usaa405, <https://doi.org/10.1093/milmed/usaa405>

iv Huston JM, Tracey KJ. The pulse of inflammation: heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway and implications for therapy. J Intern Med. 2011 Jan;269(1):45-53. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02321.x. PMID: 21158977; PMCID: PMC4527046.

v Haarala A, Kähönen M, Eklund C, Jylhävä J, Koskinen T, Taittonen L, Huupponen R, Lehtimäki T, Viikari J, Raitakari OT, Hurme M. Heart rate variability is independently associated with C-reactive protein but not with Serum amyloid A. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Eur J Clin Invest. 2011 Sep;41(9):951-7. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02485.x. Epub 2011 Feb 17. PMID: 21323913.

vi Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF. C-reactive protein, heart rate variability and prognosis in community subjects with no apparent heart disease. J Intern Med. 2006 Oct;260(4):377-87. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01701.x. PMID: 16961675.

vii Frasch MG, Szyndrak M, Prout AP, Nygard K, Cao M, Veldhuizen R, Hammond R, Richardson BS. Decreased neuroinflammation correlates to higher vagus nerve activity fluctuations in near-term ovine fetuses: a case for the afferent cholinergic anti-inflammatory pathway? J Neuroinflammation. 2016 May 10;13(1):103. doi: 10.1186/s12974-016-0567-x. PMID: 27165310; PMCID: PMC4894374.

viii Rhea, E.M., Logsdon, A.F., Hansen, K.M. *et al.* The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat Neurosci* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00771-8>

ix Olymaikolun, A. *et al.*: SARS-CoV-2 spike glycoprotein S1 induces neuroinflammation in BV-2 microglia, <https://doi.org/10.1101/2020.12.29.424619>

x Achar, A.; Ghosh, C. COVID-19-Associated Neurological Disorders: The Potential Route of CNS Invasion and Blood-Brain Barrier Relevance. *Cells* **2020**, *9*, 2360.

xi Prinsloo GE, Rauch HG, Derman WE. A brief review and clinical application of heart rate variability biofeedback in sports, exercise, and rehabilitation medicine. *Phys Sportsmed*. 2014 May;42(2):88-99. doi: 10.3810/psm.2014.05.2061. PMID: 24875976.

xii Johansson BL, Borg K, Fernqvist-Forbes E, Odergren T, Remahl S, Wahren J. C-peptide improves autonomic nerve function in IDDM patients. *Diabetologia*. 1996 Jun;39(6):687-95. doi: 10.1007/BF00418540. PMID: 8781764.

xiii Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, Knighton P, Holman N, Khunti K, Sattar N, Wareham NJ, Young B, Valabhji J. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Oct;8(10):813-822. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798472; PMCID: PMC7426088

xiv Okamoto S, Kimura K, Kitamura T, Cañas X, Yoshida T, Saito M. Proinsulin C peptide obviates sympathetically mediated suppression of splenic lymphocyte activity in rats. *Diabetologia*. 2000 Dec;43(12):1512-7. doi: 10.1007/s001250051562. PMID: 11151760.

xv Derkach KV, Perminova AA, Buzanakov DM, Shpakov AO. Intranasal Administration of Proinsulin C-Peptide Enhances the Stimulating Effect of Insulin on Insulin System Activity in the Hypothalamus of Diabetic Rats. *Bull Exp Biol Med*. 2019 Jul;167(3):351-355. doi: 10.1007/s10517-019-04525-w. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31346872.

xvi Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, Mushumba H, Fitzek A, Allweiss L, Dandri M, Dottermusch M, Heinemann A, Pfefferle S, Schwabenland M, Sumner Magruder D, Bonn S, Prinz M, Gerloff C, Püschel K, Krasemann S, Aepfelbacher M, Glatzel M. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol*. 2020 Nov;19(11):919-929. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33031735; PMCID: PMC7535629.

xvii Alhadidi Q, Shah ZA. Cofilin Mediates LPS-Induced Microglial Cell Activation and Associated Neurotoxicity Through Activation of NF- κ B and JAK-STAT Pathway. *Mol Neurobiol*. 2018 Feb;55(2):1676-1691. doi: 10.1007/s12035-017-0432-7. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28194647; PMCID: PMC5554748.

xviii Shaw AE, Bamberg JR. Peptide regulation of cofilin activity in the CNS: A novel therapeutic approach for treatment of multiple neurological disorders. *Pharmacol Ther*. 2017 Jul;175:17-27. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.031. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28232023; PMCID: PMC5466456.

xix Aleksic M, Walcher D, Giehl K, Bach H, Grüb M, Durst R, Hombach V, Marx N. Signalling processes involved in C-peptide-induced chemotaxis of CD4-positive lymphocytes. *Cell Mol Life Sci*. 2009 Jun;66(11-12):1974-84. doi: 10.1007/s00018-009-9057-y. PMID: 19373435.