

■ ARTÍCULO DE REVISIÓN

Influencia de la obesidad en la severidad de la infección por SARS-CoV-2

Influence of obesity on the severity of SARS-CoV-2 infection

Sebastián Patricio Rubio Ruiz¹ , Carlos Eduardo Arévalo Pelaez¹ 

¹Universidad Católica de Cuenca. Facultad de Medicina. Posgrado en Obesidad y sus Comorbilidades. Cuenca-Ecuador

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica asociada a un incremento de la morbimortalidad cuya prevalencia se ha incrementado a niveles pandémicos lo que la constituye como un factor de riesgo clínico típico de peor pronóstico en pacientes con COVID-19. El propósito de esta revisión fue categorizar los principales factores fisiopatológicos que influyen en la gravedad de COVID-19 en pacientes con obesidad, mediante la búsqueda sistemática de artículos publicados hasta el 11 de marzo de 2022 usando diferentes bases de datos (Scopus, Cochrane, PubMed, Web of Science y Medline).

Los resultados indican que la presencia de angiotensina II permite el ingreso del virus SARS-CoV-2 en las células del tejido adiposo convirtiéndolo en un depósito importante del virus lo que causa una diseminación más rápida a órganos vecinos. Estos valores incrementados de angiotensina II en el pulmón pueden inducir a vasoconstricción que a su vez conduce a un desajuste de ventilación/perfusión e hipoxemia, así como a inflamación y daño oxidativo. El incremento de la angiotensina II en pacientes con obesidad puede exacerbar el aumento del nivel de angiotensina II inducido por COVID-19, lo que lleva a una lesión pulmonar más grave, además de la formación de microcoágulos que colapsan la irrigación a nivel capilar, sobre todo la del alveolo, causando fallo a este nivel con extravasación de líquidos y neumonía fulminante. Además, la obesidad produce una alteración del sistema inmune comprometiendo así su capacidad de respuesta ante la infección respiratoria y propiciando un empeoramiento de la enfermedad.

Palabras claves: obesidad, COVID 19, angiotensina II, infecciones del sistema respiratorio.

ABSTRACT

Obesity is a chronic metabolic disease associated with increased morbidity and mortality whose prevalence has increased to pandemic levels, making it a typical clinical risk factor for worse prognosis in patients with COVID-19. The purpose of this review was to categorize the main pathophysiological

Artículo recibido: 6 junio 2022

Artículo aceptado: 8 agosto 2022

Autor correspondiente:

Dr. Sebastián Patricio Rubio Ruiz

Correo electrónico: drsebastianrubio3@gmail.com

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

factors that influence the severity of COVID-19 in patients with obesity, through a systematic search for articles published up to March 11, 2022 using different databases (Scopus, Cochrane, PubMed, Web of Science and Medline).

The results indicate that the presence of angiotensin II allows the SARS-CoV-2 virus to enter the adipose tissue cells, making it an important reservoir for the virus, which causes faster dissemination to neighboring organs. These increased values of angiotensin II in the lung can induce vasoconstriction which in turn leads to ventilation/perfusion mismatch and hypoxemia, as well as inflammation and oxidative damage. The increase in angiotensin II in the obese can exacerbate the increase in the level of angiotensin II induced by COVID-19, leading to more severe lung injury, in addition to the formation of microclots that collapse the irrigation at the capillary level, especially in the alveolus, causing failure at this level with fluid extravasation and fulminant pneumonia. In addition, obesity produces an alteration of the immune system, thus compromising its ability to respond to respiratory infection and leading to a worsening of the disease.

Keywords: obesity, COVID 19, angiotensin II, respiratory tract infections

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica asociada con un incremento de la morbimortalidad a nivel mundial, con la pandemia de COVID-19 se ha incrementado su prevalencia lo que constituye un verdadero reto para los sistemas de salud⁽¹⁾. Esta enfermedad es uno de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, diabetes mellitus e hipertensión, con consecuencias directas en la calidad de vida de las personas^(2,3). Especialmente en pacientes con obesidad que cursan con enfermedad pulmonar crónica, asma y/o inflamación sistémica por COVID-19 puede ser mortal⁽⁴⁾.

En la actualidad, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades han determinado que la obesidad grado III (IMC ≥ 40 kg/m²) es un factor de riesgo clínico típico de peor pronóstico y mortalidad ampliada en pacientes con COVID-2019⁽⁵⁾. Asimismo, se considera que cualquier nivel de obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) se relaciona con un mal pronóstico en los pacientes con esta infección⁽²⁾.

La enfermedad provocada por la infección del SARS-CoV-2 tiene manifestaciones clínicas que varían ampliamente entre uno y otro paciente y especialmente en los pacientes con obesidad. Algunos pueden ser asintomáticos o presentar clínica leve, en cambio otros progresan a daño respiratorio severo con hipoxemia, una de las razones por la que la obesidad es considerada un agravante en la infección por este virus⁽⁶⁾. Además, la condición proinflamatoria de la obesidad facilita a que el virus ocasione una tormenta de citoquinas que incita al fallo multiorgánico⁽⁷⁾. Por lo tanto, los pacientes con obesidad son considerados de alto riesgo por la mayor probabilidad de presentar complicaciones severas y de mortalidad⁽⁸⁾.

Varios estudios han descrito diferentes cuadros clínicos en pacientes jóvenes con obesidad que requieren de hospitalización y, en ocasiones, de mayor riesgo de mortalidad, con una relación directa entre los valores del IMC y la severidad de COVID-19⁽⁹⁾. Estas investigaciones revelan que entre 70 y 90% de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 que padecían insuficiencia respiratoria y que ingresaron en la terapia intensiva tenían sobrepeso. Desde entonces, múltiples estudios han demostrado una fuerte correlación entre el ingreso en la terapia intensiva y el IMC, independientemente de otros factores de riesgo metabólicos⁽¹⁰⁾. En un estudio prospectivo se demostró que 90% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 con insuficiencia respiratoria tenían un IMC superior a 25 kg/m² y un IMC promedio de 30 kg/m² y que la gravedad de la enfermedad aumentaba significativamente con el valor del IMC. Los pacientes con obesidad y COVID-19 requieren

un seguimiento continuo y un tratamiento temprano porque la relación de la obesidad con esta enfermedad no es sólo con una mayor gravedad, sino también con una mayor predisposición a infectarse por este virus⁽¹¹⁾. En un metaanálisis sobre la obesidad y la neumonía relacionada con la influenza se demostró que en contraste con las personas con un IMC normal, el riesgo de neumonía entre las personas con obesidad aumenta según el grado de obesidad 1,33 (IC 95% 1,05-1,63) y 4,6 (IC 95% 2,2-9,8)⁽¹²⁾.

Los pacientes con obesidad son hospitalizados debido a su alto riesgo de tromboembolismo, necesidad de ventilación mecánica y mortalidad incrementada, especialmente en los menores de 50 años⁽¹³⁾. Por ello se dice que la obesidad se relaciona con un mayor riesgo de padecer COVID-19 severo⁽¹⁴⁾.

Es importante revisar la literatura médica para conocer cuáles son los principales efectos fisiopatológicos que influyen en la severidad de COVID-19 en los pacientes con obesidad, sobre todo evaluar el papel fundamental que juega la enzima convertidora de angiotensina 2, la cual tiene mayor expresión en el tejido adiposo haciéndolo más vulnerable a la infección⁽¹⁵⁾. Por todo ello se necesita de más evidencia científica para comprobar la acción directa de esta proteína en la infección, no solo por COVID-19 sino en general y su repercusión en el paciente con obesidad. El objetivo de la siguiente revisión es categorizar de manera resumida los principales factores fisiopatológicos que influyen en la gravedad de COVID-19 en pacientes con obesidad.

METODOLOGÍA

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Se realizó una búsqueda sistemática de artículos publicados hasta el 11 de marzo de 2022 usando diferentes bases de datos (Scopus, Cochrane PubMed, Web of Science y Medline). La búsqueda incluyó artículos científicos, estudios longitudinales y transversales que tengan relación con la fisiopatología del efecto de la obesidad en la mortalidad en pacientes con COVID-19. Se excluyeron cartas al editor, comentarios, editoriales y solo se consideraron artículos en inglés o español.

RESULTADOS

INFECCIÓN POR COVID-19 Y OBESIDAD

El sedentarismo en el encierro por la pandemia por SARS-CoV-2 agudizó los problemas de los pacientes con obesidad y sus afectaciones comórbidas incrementando el peligro de gravedad si adquirirían COVID-19⁽¹⁰⁾. Estudios han relacionado de manera significativa la gravedad de la enfermedad por coronavirus con el sobrepeso y la obesidad por ser uno de los predictores más importantes de complicaciones⁽¹⁶⁾ y de mal pronóstico⁽¹⁷⁾.

Mecánicamente, la obesidad deteriora la función pulmonar caracterizada por una disminución en la distensibilidad pulmonar y en el volumen de reserva respiratorio⁽¹⁸⁾. De manera particular la obesidad abdominal aumenta el deterioro respiratorio por disminución de la distensión diafragmática⁽⁵⁾.

En casos de COVID-19, un IMC alto se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria y, por lo tanto, aumentar la necesidad de ventilación mecánica⁽¹⁹⁾. Los pacientes con obesidad ingresan en la terapia intensiva con hipoventilación como consecuencia de una insuficiencia respiratoria hipercápnic, pero en casos de COVID-19 la presentación clásica es insuficiencia

respiratoria hipóxica. Estos hallazgos sugieren que el virus provoca una respuesta inusual⁽¹¹⁾, aunque las comorbilidades asociadas a la obesidad contribuyen indirectamente a una mayor gravedad de la patología. Se ha descubierto una relación independiente entre la obesidad y la severidad de COVID-19⁽²⁰⁾.

Se ha demostrado que la aglomeración de grasa en las vísceras y las alteraciones inmunológicas asociadas con la obesidad pueden estar involucradas en el desarrollo de un curso más severo de la enfermedad⁽²¹⁾. En algunos estudios se ha comprobado que la obesidad abdominal se asocia con la resistencia a la insulina⁽²²⁾ y con el desarrollo de otras enfermedades crónicas que complican esta infección al mantener los niveles altos de leptina y niveles bajos de adiponectina⁽²³⁾ que junto con la hipercoagulabilidad aumentan la gravedad de los pacientes con COVID-19⁽²⁴⁾.

Por lo descrito, se hace necesario que se evalúen las medidas antropométricas de los enfermos con COVID-19, de manera estricta en todos ellos, especialmente los jóvenes⁽²⁵⁾, porque es un indicador que ayuda a valorar el riesgo individual de cada paciente y quizás ha reducir complicaciones futuras asociadas en los pacientes con obesidad⁽²⁶⁾.

RESPUESTA INMUNE EN EL PACIENTE OBESO CON COVID-19

La obesidad como enfermedad implica un estado proinflamatorio que produce una desregulación del sistema inmunológico ya que el tejido adiposo ocasiona una inflamación crónica lo que agrava el cuadro inflamatorio por COVID-19⁽¹⁹⁾.

Dentro de la inmunidad innata los adipocitos hipertróficos reclutan macrófagos polarizados que inducen una inflamación sistémica de bajo grado a través de la producción de cantidades excesivas de citoquinas inflamatorias, de las cuales IL-6, TNF- α , IL-1, IL-10 y MCP-1 son los más importantes^(28,29). COVID-19 puede provocar una tormenta de citoquinas⁽³⁰⁾. Los altos niveles de citoquinas secretadas por las células grasas hipertróficas en el torrente sanguíneo contrarrestan la terminación de la respuesta inmunitaria antiviral en los pulmones y, por lo tanto, promueven a esa tormenta de citoquinas en la infección por SARS-CoV-2 con una mayor severidad de la enfermedad⁽³¹⁾. Otra glucoproteína, la IL-6 secretada especialmente por los macrófagos células T, tejido endotelial y los fibroblastos, también se relaciona con una mayor gravedad de la infección⁽³²⁾. El tejido graso es el reservorio para la producción y secreción de estas sustancias y desencadena la tormenta de citoquinas⁽³³⁾.

También se ve afectado el sistema inmune adaptativo⁽³⁴⁾. Normalmente la iniciación y capacidad de las células T CD4⁺ y CD8⁺ están disminuidas en personas con sobrepeso u obesidad, lo que las hace propensas a enfermedades infectocontagiosas⁽³⁵⁾. El cuadro clínico de COVID-19 comparte varias características de una respuesta inmune adaptativa alterada por la obesidad. La enfermedad provoca reducción significativa de los linfocitos y las células T circulantes⁽³⁴⁾. Se observa linfopenia en más de 80% de los pacientes infectados⁽³⁶⁾. Las células T-helper 1 y T-helper 17 específicas que pertenecen al sistema inmune adaptativo se activan con la presencia del SARS-CoV-2 y contribuyen a aumentar la inflamación, inducen a fibrosis y a resistencia a la insulina⁽³⁷⁾.

OBESIDAD Y POSIBLES MECANISMOS QUE AUMENTAN LA MORTALIDAD POR COVID-19

El SARS-CoV-2 se infiltra en las células del organismo de manera directa en la superficie a través de los receptores de angiotensina II⁽³⁸⁾. Los niveles de la angiotensina II en el tejido graso son más altos que en el pulmón, órgano diana de esta infección, debido a que los pacientes con obesidad tienen abundante tejido adiposo y, por ende, niveles más altos de angiotensina II⁽³⁹⁾. La presencia de angiotensina II permite el ingreso del SARS-CoV-2 en las células del tejido adiposo convirtiéndolo en

un depósito importante del mismo⁽⁴⁰⁾. La afinidad entre angiotensina II y SARS-CoV-2 es varias veces mayor que la afinidad entre angiotensina II y el antiguo SARS-CoV⁽³⁸⁾. En consecuencia, el tejido adiposo también puede ser un reservorio del SARS-CoV-2 y permitir la diseminación del mismo a otros órganos⁽⁴⁰⁾.

Los pacientes con obesidad muestran resistencia a la insulina e hiperactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que está relacionado con los resultados desfavorables en casos de COVID-19⁽⁴¹⁾. La obesidad provoca modificaciones en el eje renina-angiotensina-aldosterona que induce a mayores alteraciones en esta infección⁽⁴²⁾. En un estudio realizado por Liu et al. se demostró que aquellos pacientes con COVID-19 que tenían niveles elevados de angiotensina II hubo una correlación con la gravedad de la lesión pulmonar⁽⁴³⁾. Los valores incrementados de angiotensina II en el pulmón pueden inducir vasoconstricción local que conduce a un desajuste de ventilación/perfusión e hipoxemia, así como a inflamación y daño oxidativo, lo que promueve una lesión pulmonar aguda⁽⁴⁴⁾. Por ende, el incremento de la angiotensina II en pacientes con obesidad pueden exacerbar el aumento del nivel de angiotensina II inducido por COVID-19, lo que lleva a una lesión pulmonar más grave⁽⁴⁵⁾.

La obesidad constituye un factor de riesgo para el desarrollo de fibrilación auricular que es una condición comórbida común en casos de COVID-19 severo, que induce a peor pronóstico y mayor mortalidad⁽⁴⁶⁾. En un informe publicado por el Instituto Nacional de Salud de Italia, aproximadamente una cuarta parte de los pacientes que fallecieron a causa de COVID-19 tenían fibrilación auricular y, de ellos, 34% presentaban obesidad⁽⁴³⁾. En Estados Unidos, los datos proporcionados por el Departamento de Salud del Estado de Nueva York sugieren que la fibrilación auricular se encuentra entre las 10 principales condiciones comórbidas de COVID-19 de las cuales 27% estaban asociados con la obesidad⁽⁴⁷⁾.

En condiciones normales, sin la presencia del SARS-CoV-2, en la obesidad existe evidencia de disfunción endotelial lo que conduce a mayor potencial de infección de células endoteliales⁽⁴³⁾. Entre los mecanismos de la disfunción endotelial tenemos la inflamación de bajo grado producida por el tejido adiposo perivascular o por la propia vasculatura, lo que provoca un desequilibrio en la producción de agentes vasodilatadores y vasoconstrictores⁽⁴⁷⁾. Estas alteraciones inducen al endotelio vascular a estados protrombóticos y proaterogénicos, reflejados por hiperactivación plaquetaria, aumento de la adhesividad de los leucocitos, vasoconstricción, prooxidación, mitogénesis, inflamación vascular, alteración de la hemostasia, aterosclerosis y trombosis, con el subsiguiente aumento de enfermedad cardiovascular⁽⁴⁴⁾. Todos estos factores provocan el desarrollo y la mayor progresión de la disfunción del endotelio vascular, con daño posterior a algunos órganos vitales⁽⁴⁸⁾.

Nizzoli et al. demostraron recientemente la implicación de células endoteliales de diferentes órganos en casos de COVID-19⁽⁴⁹⁾. Encontraron células endoteliales infectadas con SARS-CoV-2 e inflamación endotelial difusa, lo que sugiere que los receptores de angiotensina II se encuentran altamente distribuidos en las células endoteliales de múltiples órganos. La infección por este virus provoca daño endotelial extenso relacionado con la apoptosis, que finalmente conduce a la inducción de endotelitis en varios órganos⁽⁵⁰⁾. Por eso se cree que los fármacos antiinflamatorios anticitocinas, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y las estatinas pueden representar estrategias relevantes para el manejo de COVID-19⁽⁵¹⁾, en particular para los pacientes más vulnerables y con peor pronóstico, como aquellos con disfunción endotelial preexistente asociada con sexo masculino, enfermedades respiratorias crónicas, hipertensión arterial, diabetes mellitus 2 y obesidad⁽³⁹⁾.

Uno de los mecanismos más controversiales es que en la obesidad existe una mayor probabilidad de padecer tromboembolismo venoso⁽¹³⁾. Este fenómeno se explica porque en casos de COVID-19 y obesidad^(52,53), la baja producción de antitrombina promueve la formación de microcoágulos, los cuales

por el proceso infeccioso colapsan los vasos sanguíneos a nivel capilar⁽⁴⁶⁾, siendo la concentración de éstos más densa en el pulmón donde se da el intercambio gaseoso, sobre todo en los alveolos, causando extravasación de líquidos y el consiguiente daño pulmonar que se traduce con distrés respiratorio y neumonías fulminantes⁽⁵⁴⁻⁵⁹⁾.

CONCLUSIÓN

El tejido adiposo sirve de reservorio para la angiotensina II, que es la proteína utilizada por el SARS-CoV-2 para poder ingresar a la célula y causar la infección. La obesidad predispone a un estado proinflamatorio de bajo grado, lo que produce una alteración del sistema inmune que compromete su capacidad de respuesta ante casos de COVID-19 y propicia un empeoramiento de la enfermedad. Por lo tanto, la obesidad influye de manera frecuente en la severidad de la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, faltan evidencias científicas para esclarecer los procesos metabólicos responsables del deterioro de la respuesta inmune en el paciente con obesidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Todos los autores han contribuido con la redacción del artículo y dieron la aprobación para su publicación.

Financiamiento

Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hales CM, Carroll MD, Fryar ChD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief. 2020;(360):1-8
2. Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Henry BM, Lippi G. COVID-19 and obesity: links and risks. Expert Rev Endocrinol Metab. 2020;15(4):215-6. doi: 10.1080/17446651.2020.1767589
3. Lavie CJ, Laddu D, Arena R, Ortega FB, Alpert MA, Kushner RF. Healthy Weight and Obesity Prevention: JACC Health Promotion Series. J Am Coll Cardiol. 2018;72(13):1506-31. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1037
4. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, Milani RV. An overview and update on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. Prog Cardiovasc Dis. 2018;61(2):142-50
5. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its implications for COVID-19 mortality. Obesity. 2020;28(6):1005. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22818>
6. Yadav R, Aggarwal S, Singh A. SARS-CoV-2-host dynamics: Increased risk of adverse outcomes of COVID-19 in obesity. Diabetes Metab Syndr 2020;14(5):1355-60
7. Yu W, Rohli KE, Yang S, Jia P. Impact of obesity on COVID-19 patients. J Diabetes Complications. 2021;35(3):107817. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107817
8. Almerie MQ, Kerrigan DD. The association between obesity and poor outcome after COVID-19 indicates a potential therapeutic role for montelukast. Med Hypotheses. 2020;143:109883. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109883
9. Vieira de Siqueira JV, Garrido Almeida L, Zica BO, Brum IB, Barceló A, Garcia de Siqueira Galil A. Impact of obesity on hospitalizations and mortality, due to COVID-19: A systematic review. Obes Res Clin Pract. 2020;14(5):398-403. doi: 10.1016/j.orcp.2020.07.005

10. Hernández-Garduño E. Obesity is the comorbidity more strongly associated for Covid-19 in Mexico. A case-control study. *Obes Res Clin Pract.* 2020;14(4):375–9. doi: 10.1016/j.orcp.2020.06.001
11. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obes (Silver Spring).* 2020; 28(7): 1195-9. doi: 10.1002/oby.22831
12. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, Stachel A. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis.* 2020;71(71): 896-7. doi: 10.1093/cid/ciaa415
13. Hendren NS, de Lemos JA, Ayers C, Das SR, Rao A, Carter S, et al. Association of Body Mass Index and age with morbidity and mortality in patients hospitalized with COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 cardiovascular disease registry. *Circulation.* 2021;143(2):135–44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051936
14. Zhu Z, Hasegawa K, Ma B, Fujiogi M, Camargo CA, Liang L. Association of obesity and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19: Analysis of population-based cohort data. *Metabolism.* 2020;112: 154345. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154345
15. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Mehra MR, Henry BM, Lippi G. Obesity and outcomes in COVID-19: When an epidemic and pandemic collide. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(7):1445–53. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.006
16. Malik P, Patel U, Patel K, Martin M, Shah Ch, Mehta D, et al. Obesity a predictor of outcomes of COVID-19 hospitalized patients—A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021; 93(2): 1188-93. doi: 10.1002/jmv.26555
17. Nicodemo M, Spreghini MR, Manco M, Wietrzykowska Sforza R, Morino G. Childhood obesity and COVID-19 lockdown: Remarks on eating habits of patients enrolled in a food-education program. *Nutrients.* 2021;13(2):383. doi: 10.3390/nu13020383
18. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(9):755–67. doi: 10.1080/17476348.2018.1506331
19. Wolf M, Alladina J, Navarrete-Welton A, Shoultz B, Brait K, Ziehr D, et al. Obesity and critical illness in COVID-19: Respiratory pathophysiology. *Obesity (Silver Spring).* 2021;29(5):870–8. doi: 10.1002/oby.23142
20. Yan T, Xiao R, Wang N, Shang R, Lin G. Obesity and severe coronavirus disease 2019: molecular mechanisms, paths forward, and therapeutic opportunities. *Theranostics.* 2021;11(17):8234–53. doi: 10.7150/thno.59293
21. van der Voort PHJ, Moser J, Zandstra DF, Muller Kobold AC, Knoester M, Calkhoven CF, et al. Leptin levels in SARS-CoV-2 infection related respiratory failure: A cross-sectional study and a pathophysiological framework on the role of fat tissue. *Heliyon.* 2020;6(8):e04696. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04696
22. Nadolsky KZ, Hurley DL, Garvey WT. Covid-19 & obesity: Beyond Bmi. *Endocr Pract.* 2020; 26(8):923–5. doi: 10.4158/EP-2020-0302
23. Földi M, Farkas N, Kiss S, Zádori N, Váncsa S, Szakó L, et al. Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2020;21(10): e13095. doi: 10.1111/obr.13095
24. Kimura T, Namkoong H. Susceptibility of the obese population to COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020; 101:380–1. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.015
25. Viana Bagni U, da Silva Ribeiro KD, Soares Bezerra D, Cavalcante de Barros D, de Magalhães Fittipaldi AL, Pimenta da Silva Araújo RG, Alves Ferreira A. Anthropometric assessment in ambulatory nutrition amid the COVID-19 pandemic: Possibilities for the remote and in-person care. *Clin Nutr ESPEN.* 2021; 41:186–92. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.11.022
26. 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. doi: 10.1186/s40001-020-00464-9

27. Rubio Herrera MA, Bretón Lesmes I. Obesity in the COVID era: A global health challenge. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021;68(2):123–9. doi: 10.1016/j.endinu.2020.10.001
28. Blaszczak AM, Jalilvand A, Hsueh WA. Adipocytes, innate immunity and obesity: A mini-review. *Front Immunol*. 2021;12:650768. doi: 10.3389/fimmu.2021.650768
29. Michalakis K, Ilias I. SARS-CoV-2 infection and obesity: Common inflammatory and metabolic aspects. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(4):469–71. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.033
30. Mehta P, Fajgenbaum DC. Is severe COVID-19 a cytokine storm syndrome: a hyperinflammatory debate. *Curr Opin Rheumatol*. 2021; 33 (5):419–30. doi: 10.1097/BOR.0000000000000822
31. Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, Balampanis K, Kountouri A, Raptis A, et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(1):E105–9. doi: 10.1152/ajpendo.00198.2020
32. Santa Cruz A, Mendes-Frias A, Oliveira AI, Dias L, Matos AR, Carvalho A, et al. Interleukin-6 is a biomarker for the development of fatal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pneumonia. *Front Immunol*. 2021; 12:613422. doi: 10.3389/fimmu.2021.613422
33. Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol*. 2020; 57(6):759–64. doi: 10.1007/s00592-020-01522-8
34. Costa de Lucena TM, Fernandes da Silva Santos A, de Lima BR, de Albuquerque Borborema ME, de Azevêdo Silva J. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):597–600. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.025
35. Albashir AAD. The potential impacts of obesity on COVID-19. *Clin Med (Lond)*. 2020; 20(4):e109–13. doi: 10.7861/clinmed.2020-0239
36. Lee J, Park SS, Kim TY, Lee DG, Kim DW. Lymphopenia as a biological predictor of outcomes in COVID-19 patients: A nationwide cohort study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):471. doi: 10.3390/cancers13030471
37. Chen YM, Zheng Y, Yu Y, Wang Y, Huang Q, Qian F, et al. Blood molecular markers associated with COVID-19 immunopathology and multi-organ damage. *EMBO J*. 2020; 39(24):e105896. doi: 10.15252/embj.2020105896
38. Kruglikov IL, Scherer PE. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1187–90. doi: 10.1002/oby.22856
39. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16(6): 297–8. doi: 10.1038/s41574-020-0353-9
40. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh ChL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260–3. doi:10.1126/science.abb2507
41. Jia X, Yin Ch, Lu S, Chen Y, Liu Q, Bai J, et al. Two things about COVID-19 might need attention [Internet]. Preprints. 2020 [cited 2022 mar 11]. Available from: <https://doi.org/10.20944/preprints202002.0315.v1>
42. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates Ch, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430–6. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
43. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):364–74. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8
44. Rao S, Lau A, So HCh. Exploring diseases/Traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: A mendelian randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 11]; 43(7):1416–26. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/43/7/1416/35591/Exploring-Diseases-Traits-and-Blood-Proteins>. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0643>

45. Pandey A, Patel KV, Lavie CJ. Obesity, central adiposity, and fitness: Understanding the obesity paradox in the context of other cardiometabolic parameters. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(6):676–8. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.04.015
46. Gazzaruso C, Paolozzi E, Valenti C, Brocchetta M, Naldani D, Grignani C, et al. Association between antithrombin and mortality in patients with COVID-19. A possible link with obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(11):1914–9. doi: 10.1016/j.numecd.2020.07.040
47. Zavascki AP, Falci DR. Clinical Characteristics of Covid-19 in China. *N Engl J Med [Internet].* 2020 [cited 2022 Mar 11]; 382:1859-62. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2005203?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. doi: 10.1056/NEJMc2005203
48. Lakkis JI, Weir MR. Obesity and kidney disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018; 61(2):157–67. doi: 10.1016/j.pcad.2018.07.005
49. Nizzoli ME, Merati G, Tenore A, Picone C, Consensi E, Perotti L, et al. Circulating endothelial cells in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(8): E187–8. doi: 10.1002/ajh.25881
50. Zhang X, Jiang M, Yang J. Potential value of circulating endothelial cells for the diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021; 107:232–3. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.001
51. Del Turco S, Vianello A, Ragusa R, Caselli Ch, Basta G. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge?. *Thromb Res.* 2020;196:143–51. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.039
52. 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) : 319–29. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9
53. Bilal B, Saleem F, Fatima SS. Alcohol consumption and obesity: The hidden scare with COVID-19 severity. *Med Hypotheses.* 2020 ;144 : 110272. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110272
54. Chaar ME, King K, Lima AG. Are black and Hispanic persons disproportionately affected by COVID-19 because of higher obesity rates? *Surg Obes Relat Dis.* 2020;16(8):1096–9. doi: 10.1016/j.soard.2020.04.038
55. Variation in the COVID-19 infection–fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis. *Lancet [Internet].* 2022 [cited 2022 Mar 26]; 399(10334): 1469-88. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02867-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02867-1/fulltext). doi: 10.1016/S0140-6736(21)02867-1
56. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020; 251(3): 228-48. doi: 10.1002/path.5471
57. 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):1123–38. doi: 10.1007/s10654-020-00698-1
58. Caussy C, Wallet F, Laville M, Disse E. Obesity is Associated with Severe Forms of COVID-19. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28(10): 1993. doi: 10.1002/oby.22998
59. Docherty AB, Harrison EM, Green ChA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369: m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985