



**COVID 19 y obesidad: dos pandemias fuera de control
(COVID-19 and obesity: two-out-of-control pandemics)**

Valmore Bermudez Pirela¹ <http://orcid.org/0000-0001-6989-4311>

¹ Coordinador de la Sección de Investigación y Desarrollo del Centro de Investigaciones Endocrino – Metabólicas Dr. Félix Gómez. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela.

Recibido: 15 de Enero 2021

Aceptado: 20 de Febrero 2021

RESUMEN

Los pacientes con obesidad y en particular sus complicaciones como la diabetes y la hipertensión pueden ser más propensos de desarrollar una enfermedad COVID-19 más grave, requiriendo ingreso hospitalario y probable ventilación invasiva. La obesidad se asocia con una inflamación crónica de bajo grado y una desregulación inmunitaria. Los médicos deben ser agresivos en el manejo de los pacientes con obesidad y covid-19. Un desafío adicional para las personas con obesidad durante la pandemia actual puede involucrar la deficiencia o insuficiencia de vitamina D.

Palabras claves: Obesidad, COVID-19, inflamación.

Abstract

Patients with obesity and in particular its complications such as diabetes and hypertension may be more likely to develop a more serious COVID-19 disease, requiring hospital admission and probable invasive ventilation. Obesity is associated with low-grade chronic inflammation and immune dysregulation. Doctors must be aggressive in managing obese and covid-19 patients. An additional challenge for people with obesity during the current pandemic may involve vitamin D deficiency or insufficiency.

Key words: Obesity, COVID-19, inflammation



INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) es causada por el Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del Síndrome Respiratorio Agudo Severo. Desde los primeros casos notificados en Wuhan en diciembre de 2019, la enfermedad se propagó rápidamente por todo el mundo obligando a la Organización Mundial de la Salud a declararla oficialmente como pandemia en marzo de 2020. Así, para el momento de redactar estas líneas, se habían confirmado 93.611.355 de casos en todo el mundo con 2.022.405 fallecidos (Mortalidad del 2,16 %) (1). Esto ha supuesto una gran presión económica sobre los sistemas de salud en el ámbito mundial, en especial en los sub-sistemas de prevención, control y medicina crítica, sin contar las tensiones generadas alrededor de la búsqueda de un medicamento y/o vacunas efectivas para el control de la pandemia (2,3).

Debido al gran impacto global, es natural que fenómenos epidémicos infecciosos como éste atraigan la atención del público y de los medios, trayendo, tal como se ha visto, un fenómeno de infodemia que abarca todas las esferas de nuestras vidas, pero particularmente en todo aquello relacionado con un sinfín de terapias “alternativas” y el uso de medicamentos no probados contra este virus, muy frecuentemente bajo automedicación (4). Todo este complejo panorama se ha desarrollado teniendo como trasfondo otras pandemias que nos acompañan desde hace décadas como lo son las enfermedades crónico degenerativas de alta prevalencia: la Diabetes tipo 2, la enfermedad renal crónica, la hipertensión, la cardiopatía isquémica, las dislipidemias y la obesidad.

Casi desde el inicio de la pandemia varios estudios pusieron de manifiesto que una proporción importante de pacientes con obesidad y COVID-19 evolucionan de forma adversa (Necesidad de hospitalización, requerir el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), necesidad de ventilación mecánica y de fallecer por esta causa). De hecho, desde hace años se conoce que las personas con obesidad presentan factores de riesgo genéticos, metabólicos, físicos y psicosociales que interactúan entre sí para favorecer el desarrollo de un gran número de comorbilidades como las enfermedades cardiovasculares, diversos tipos de cáncer, diabetes tipo 2, dislipidemias, osteoartritis, infiltración grasa del hígado que puede desembocar en esteatohepatitis y finalmente en cirrosis, estados de hipercoagulabilidad y alteraciones del sistema inmune, entre las cuales podemos citar inflamación sistémica crónica y una disminución en la respuesta relacionada con la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa (5). Por todo esto, no existe otra condición médica que aisladamente dé lugar a más complicaciones y se asocie con una mayor morbilidad y mortalidad que la obesidad [6]. De hecho, con el gran número de personas con obesidad en todo el mundo y su incidencia en aumento, no es de extrañar que se haya calificado de pandemia y en este momento, como una epidemia dentro de la pandemia de Covid-19 (7).

La obesidad, sus comorbilidades y COVID-19

Poco tiempo después del inicio de la pandemia varios estudios reportaron que una edad mayor de 60 años, la DM2, la HTA, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades respiratorias crónicas eran importante factores de riesgo para padecer COVID-19 grave (8,9), sin embargo, varios de los primeros estudios de caracterización clínica de la enfermedad no reportaron a la obesidad como una de la comorbilidades importantes dentro las muestras estudiadas (10), pasando prácticamente desapercibida, a pesar que era un hecho bien

conocido que desenlaces adversos como la hospitalización y muerte durante el brote de SARS del 2003 (11-14), pandemia de gripe por virus de influenza H1N1 la de 2009 (15) y el brote de MERS del 2012 (16) eran más frecuentes en individuos obesos. Esta situación cambió drásticamente cuando empezaron a aparecer los primeros estudios clínico-epidemiológicos en los que se empezaron a estudiar en profundidad los posibles factores de riesgo relacionados con una evolución adversa en individuos infectados con SARS-CoV-2.

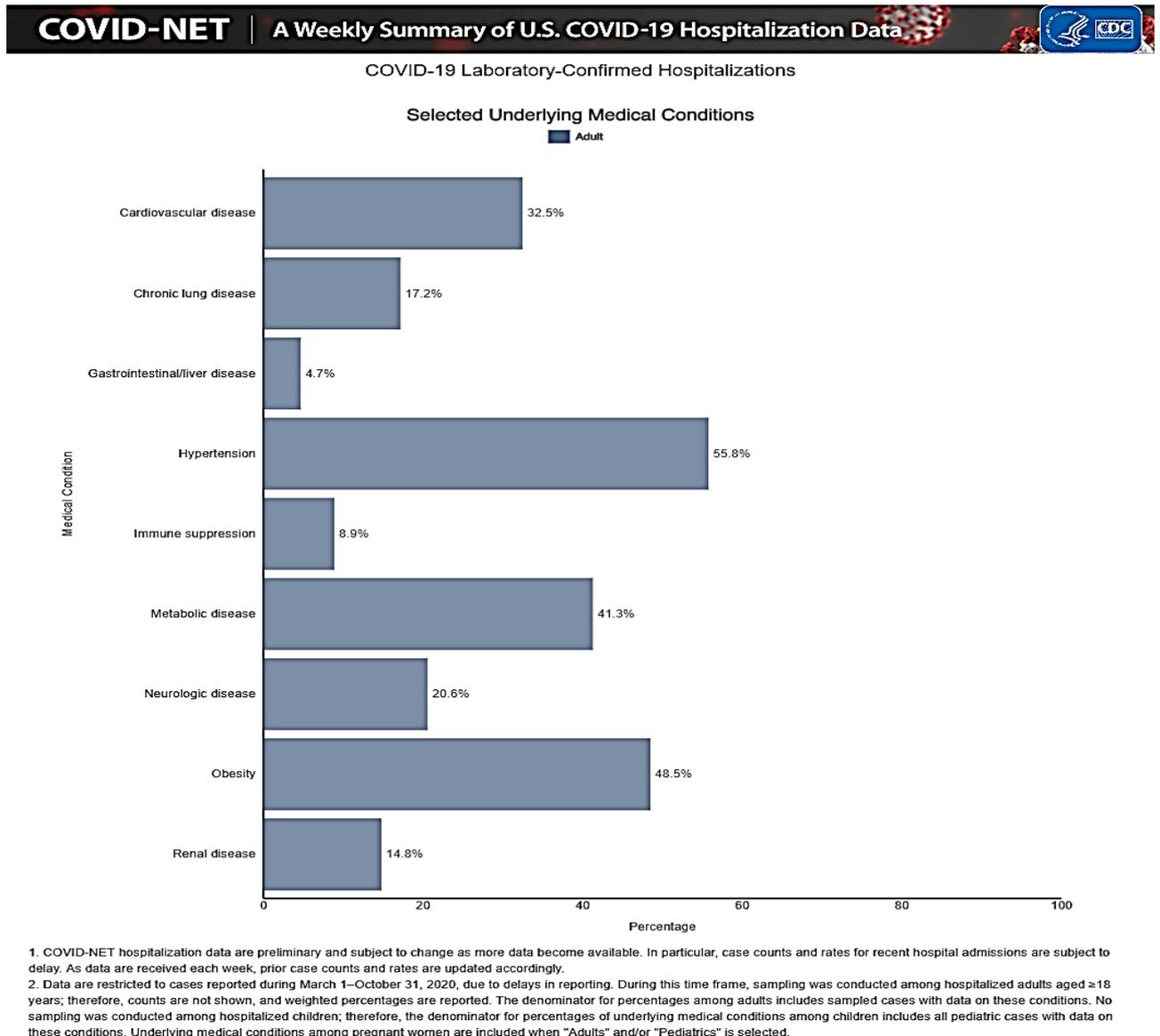


Figura 1. Condiciones más frecuentemente asociadas a casos de COVID-19 confirmados por laboratorio y hospitalizados en los EUA.

Por ejemplo, según la base de datos de COVID-NET de los Estados Unidos de América, la obesidad es la segunda afección subyacente más común después de la hipertensión entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 con un 45,8 % de los que tienen casos, Figura 1 (17). De



la misma manera, en un estudio retrospectivo de 3615 pacientes <60 años con obesidad procedentes de Nueva York fueron divididos según su IMC en dos grupos: 30-34,9 kg/m² y ≥35 kg/m², encontrando que ambos grupos tuvieron más probabilidades de ser admitidos en cuidados intensivos (1,8 veces y 3,6 veces) en comparación con pacientes normopeso (18). Estos datos han sido posteriormente confirmados por otro estudio retrospectivo donde se analizó la relación de algunas variables clínicas, entre ellas, el IMC y la necesidad de requerir ventilación mecánica en 124 pacientes consecutivos admitidos a la unidad de cuidados intensivos debido a COVID-19 en un centro de salud de Francia, encontrándose que aquellos pacientes con un IMC > 35 kg/m² tenían 7,36 veces más probabilidades de recibir ventilación mecánica invasiva en comparación con los que tenían un IMC < 25 kg/m² (19).

Por otro lado, en el contexto asiático, donde se produjo el epicentro inicial del brote, la obesidad también se mostró como un factor de riesgo importante para COVID-19 grave. Por ejemplo, en un estudio con 112 pacientes del West Hospital Union Hospital, del Tongji Medical College de la Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong, el IMC de los pacientes ingresados en la UCI (25,5 kg/m²) fue significativamente más alto que el de los ingresados en el hospital general (22,0 kg/m²). Los pacientes de este estudio se dividieron a su vez en un grupo de no sobrevivientes y sobrevivientes, observándose que el porcentaje de pacientes con IMC > 25 kg/m² fue significativamente mayor en el grupo de no sobrevivientes (88,2%) en comparación con el grupo de sobrevivientes (18,9%) (20). Debe tenerse en cuenta que los puntos de corte del IMC en asiáticos para obesidad es menor que el propuesto por la OMS.

En la misma línea, un meta-análisis conducido por Földi et al. que tuvo por objeto investigar si la obesidad se comportaba como un factor de riesgo para COVID-19 grave (Pacientes en condiciones críticas) en 24 estudios retrospectivos se encontró que asociación entre el IMC y admisión a la UCI. El análisis conjunto de seis estudios mostró que en los pacientes con COVID-19 y obesidad tienen un riesgo significativamente mayor de ingreso en la UCI (OR = 1,21, IC: 1,002-1,46; I² = 0,0%). Por otro lado, al estudiar la asociación entre el IMC y las necesidad de ventilación mecánica se encontró que en los pacientes con un IMC mayor o igual a 25 Kg/m² su indicación fue mayor que en aquellos con los que tenían un IMC menor de 25 Kg/m² (OR = 2,63, IC: 1,64-4,22; I² = 0,0%) (21).

Finalmente, en un meta-análisis muy reciente conducido por Malik et al. realizado sobre 10 estudios con 10.233 pacientes positivos para COVID-19 y una prevalencia de obesidad del 33.9% (3473/10,233) se encontró que los pacientes obesos tenían mayores probabilidades de una desenlace adverso (definido como ingreso en la unidad de cuidados intensivos, saturación de oxígeno inferior al 90%, utilización de ventilación mecánica invasiva, enfermedad grave y mortalidad intrahospitalaria) con un OR agrupado de 1,88 (IC del 95%: 1,25-2,80; p = 0,002), y una heterogeneidad del 89% entre los estudios (p ≤ 0,00001) (22).

¿Cómo afecta la obesidad la evolución clínica de la COVID-19?

La Inflamación del tejido adiposo, inflamación sistémica de bajo grado e inmunidad adaptativa

La expansión del tejido adiposo causa la disfunción progresiva del mismo debido a la instalación de hipoxia, quimiotaxis de monocitos y su conversión a macrófagos y finalmente la liberación de citoquinas pro-inflamatorias como el TNF α , la interleuquina (IL)-1, la IL-6 y la IL-10 desde los adipocitos y los macrófagos que se transforman de un estado de polarización M2



(fundamentalmente antiinflamatorio) a un estado M1 proinflamatorio. El efecto acumulativo de estas acciones es un estado de inflamación crónica e hipercitopenia, que conduce a una inmunidad innata defectuosa y crea un terreno propicio para la respuesta hiperinflamatoria mediada en los casos graves de COVID-19 (23).

Por otro lado, el virus provoca un aumento de la apoptosis de los linfocitos (CD3, CD4 y CD8), y la subsiguiente linfocitopenia y deterioro de la función de los linfocitos termina en alteración inmune fulminante conocida como "tormenta de citoquinas" (24,25). Esta condición se asemeja a la linfocitopenia hemofagocítica secundaria (sHLH) o al síndrome de activación de los macrófagos (MAS), un hallazgo común en las infecciones virales graves y en la sepsis, caracterizado por niveles circulantes excesivos de IL-6, IL-2, IL-7, TNF, ligando de quimiocina CXCL-10 (CXCL10), proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), proteína inflamatoria de proteína-1 (MIP1) y otras moléculas proinflamatorias, y se asocia a la progresión del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y el fallo multiorgánico (24,25). Igualmente, se ha encontrado una mayor proporción de monocitos CD14+CD16+ inflamatorios en pacientes graves, lo que también sugiere una mayor inflamación en pacientes graves con COVID-19.

La función de varias células inmunes también se altera en los pacientes obesos, lo que afecta significativamente al sistema inmunológico. La obesidad afecta a las respuestas de las células T y B y, por lo tanto, retarda la respuesta inmunitaria de adaptación a las infecciones. Así el desequilibrio de las células T helper CD4 hacia los subconjuntos proinflamatorios Th17 y Th22, así como un recuento periférico de células T CD4 y CD8 bajos, con una mayor proporción de células Th17 proinflamatorias conlleva a un sistema inmunitario debilitado que puede dar lugar a una carga viral más elevada y a una rápida replicación y propagación viral (24,25).

Microbiota, obesidad y COVID-19

Con los billones de bacterias diversas que habitan en nuestro intestino, la microbiota intestinal tiene múltiples efectos en la regulación genética de la respuesta inmunitaria y el metabolismo. El ecosistema de la microbiota intestinal es dinámico y puede ser influido por infecciones virales para facilitar una respuesta estimulante o supresiva. Se ha demostrado que las infecciones virales respiratorias pueden estar asociadas a una alteración de la microbiota intestinal, que predispone a infecciones bacterianas secundarias. La reciente secuenciación del meta-transcriptoma del líquido de lavado broncoalveolar mostró que la microbiota de los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 estaba dominada por patógenos o bacterias comensales orales y de las vías respiratorias superiores. Además, se sabe que las comorbilidades comúnmente asociadas a la COVID-19 grave están relacionadas con alteraciones en los taxones de bacterias de los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes* que regulan la expresión de ACE2 en roedores (26).

Los pacientes con COVID-19 presentan alteraciones significativas en los microbiomas fecales en comparación con los controles, caracterizadas por el enriquecimiento de patógenos oportunistas y el agotamiento de comensales beneficiosos, en el momento de la hospitalización y en todos los momentos de la misma (27). El agotamiento de simbiontes y la disbiosis intestinal persistieron incluso después de la eliminación del SARS-CoV-2 y la resolución de los síntomas respiratorios. De hecho, la abundancia inicial de *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* y *Clostridium hathewayi* se correlacionó con la gravedad del COVID-19;

igualmente, se ha observado una correlación inversa entre la abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii* y la gravedad de la enfermedad a lo largo de la hospitalización. Por otro lado, bacterias como el *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis* y *Bacteroides ovatus* regulan en baja la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en el intestino de murinos se han correlacionado inversamente con la carga de SARS-CoV-2 en las muestras fecales de los pacientes (26).

La composición general de los lipopolisacáridos (LPS) intestinales en los individuos con obesidad podría alejarse de los subtipos de LPS de *Bacteroidetes* inhibidores (27,28) en favor de varios subtipos de LPS proinflamatorios debido a la disbiosis del microbioma intestinal. Además, la dieta alta en grasas, así como la obesidad *per se*, aumentan la permeabilidad intestinal a través de varios mecanismos. Esto último da lugar a un aumento de la absorción paracelular y del transporte transcelular de las endotoxina en el sistema circulatorio (endotoxemia) (29). Además, se sabe que el lípido A inicia una cascada de señalización que da lugar a la activación de varias vías proinflamatorias y aumenta el estrés oxidativo al unirse al receptor tipo herramienta 4 (TLR4). Teniendo todo en cuenta, es muy probable que la disbiosis del microbioma intestinal y la endotoxemia representen la explicación fisiopatológica adicional para el aumento de la gravedad de la COVID-19 en la obesidad.

Sin embargo, otros factores comúnmente observados en personas con obesidad como una dieta rica en grasas aumenta la permeabilidad intestinal mediante la alteración de la distribución y la expresión de las uniones estrechas, mayor producción de ácidos biliares hidrofóbicos que alteran la barrera, disminución de las citoquinas formadoras de barrera, modulación negativa de la composición de la mucosa intestinal y proliferación de la microflora intestinal con especies que alteran dicha barrera.

Papel de los lipofibroblastos y la fibrosis pulmonar

La característica más común de COVID-19 es el síndrome respiratorio agudo severo inducido por la consolidación progresiva del pulmón. Así, se ha encontrado correlación positiva entre la duración de la infección por SARS-CoV y el grado de fibrosis intersticial (30). La fibrosis pulmonar extensa es una de las principales razones de la consolidación pulmonar, debido a un exceso de componentes de la matriz extracelular producidos por los miofibroblastos activados, lo que supone un obstáculo para el cambio de gases.

Los lipofibroblastos pulmonares son un tipo especial de adipocitos que contienen las típicas gotas de lípidos y residen cerca de las células epiteliales alveolares de tipo 2 en el intersticio alveolar (31). Cuando se exponen a diversos estímulos, como la hiperoxia y la infección, los lipofibroblastos pulmonares pueden transdiferenciarse en un fenotipo miogénico llamado "miofibroblastos" para inducir la fibrosis pulmonar(32,33). Aunque no hay pruebas directas de la forma en que los lipofibroblastos afectan a la fibrosis pulmonar después de la infección por SARS-Cov-2, es razonable especular que el número de lipofibroblastos se correlaciona positivamente con la gravedad de la fibrosis pulmonar.

Niveles de vitamina D, obesidad y COVID-19

La deficiencia de vitamina D es una entidad frecuente en personas con obesidad. Además del gran impacto en la inducción de respuestas antivirales (34), ya se sugiere que la vitamina D es

un importante componente nutricional que puede utilizarse bien en el tratamiento de pacientes con COVID-19, incluso, para reducir el riesgo de infección grave y muerte (35).

La relación entre la deficiencia de vitamina D y la incidencia de infecciones virales respiratorias se ha puesto en evidencia para el caso de la infección por el virus sincitial respiratorio (VSR) en recién nacidos y lactantes menores. De hecho, en un estudio in vitro con 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)₂) de células primarias del epitelio traqueobronquial humano mostro una reducción de la respuesta inflamatoria al VSR sin afectar a la respuesta antiviral (36). Este efecto antiinflamatorio es extremadamente importante para prevenir el daño al epitelio pulmonar y también puede ser útil contra la tormenta de citoquinas que se produce en los casos más graves de COVID-19.

Se ha propuesto que la activación de la vía de señalización del receptor de la vitamina D puede generar efectos beneficiosos en el SDRA (37) al disminuir la tormenta de citocinas/quimiocinas, regular el sistema renina-angiotensina, modular la actividad de los neutrófilos y mantener la integridad de la barrera epitelial pulmonar, estimular la reparación epitelial y disminuir el aumento de la coagulabilidad. Por esto, no resulta sorprendente que dos estudios recientes hayan demostrado una asociación inversa entre la concentración de vitamina D y la incidencia y la mortalidad de COVID-19 (38,39), así como el hecho que una baja concentración de 25 (OH) vitamina D sérica están asociadas a la susceptibilidad a la infección por el SARS-CoV-2 y a la gravedad de la evolución de la COVID-19 (40), en especial, en aquellos pacientes que requieren tratamiento en UCI (41,42).

Muy importante ha sido el hecho de un estudio de intervención, doble ciego reciente (43) con asignación al azar de los tratamientos realizado en 76 en pacientes consecutivos hospitalizados por infección por COVID-19 confirmada por un patrón radiográfico de neumonía viral y una PCR positiva para SARS-CoV-2 que ha puesto en evidencia el efecto beneficioso el tratamiento con Calcifediol. En este trabajo todos los pacientes recibieron la mejor terapia disponible para el momento del estudio caracterizada por la administración de hidroxiclороquina y azitromicina. Los pacientes fueron asignados al azar (en una proporción de 2 calcifediol:1 sin calcifediol) para tomar calcifediol oral (0,532 mg), o no. A los pacientes del grupo de tratamiento se les administró calcifediol oral (0,266 mg) el día 3 y el 7, y luego semanalmente hasta el alta o el ingreso en la UCI.

Los resultados de eficacia incluyeron la tasa de ingresos en la UCI y de muertes. Los investigadores encontraron que de los 50 pacientes tratados con calcifediol, sólo uno requirió ingreso en la UCI (2%), mientras que de los 26 pacientes no tratados, 13 requirieron ingreso a UCI (50%) valor p para la prueba X² de Fischer p < 0,001. De los pacientes tratados con calcifediol, ninguno falleció y todos fueron dados de alta. De los 13 pacientes ingresados en la UCI, dos murieron y los 11 restantes fueron dados de alta. Este estudio demostró que la administración de una dosis alta de calcifediol redujo significativamente la necesidad de ingreso a la UCI en los pacientes que requerían hospitalización debido a COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases. 2016 Aug 1;49:129-33.



2. Van Lancker, Wim, and Zachary Parolin. "COVID-19, school closures, and child poverty: a social crisis in the making." *The Lancet Public Health* 5.5 (2020): e243-e244.
3. Friedman EA, Gostin LO, Maleche A, Nilo A, Foguito F, Rugege U, Stevenson S, Gitahi G, Ruano AL, Barry M, Hossain S. Global Health in the age of COVID-19: responsive health systems through a right to health fund. *Health and Human Rights*. 2020 Jun;22(1):199.
4. Molento MB. COVID-19 and the rush for self-medication and self-dosing with ivermectin: A word of caution. *One Health*. 2020 Dec;10:100148.
5. Andolfi C, Fisichella PM. Epidemiology of obesity and associated comorbidities. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2018 Aug 1;28(8):919-24.
6. Heymsfield S.B., Wadden T.A. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med*. 2017; 376:254–266.
7. Chua M.W.J., Zheng S. Obesity and COVID-19: the clash of two pandemics. *Obes Res Clin Pract*. 2020 doi: 10.1016/j.orcp.2020.06.003.
8. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
9. Zhou F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–1062.
10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
11. Hsieh YH, Lee JY, Chang HL. SARS epidemiology modeling. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(6):1165-1168. doi:10.3201/eid1006.031023
12. Zhou G, Yan G Severe acute respiratory syndrome epidemic in Asia. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:1608–10
13. Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, Robins JM, Ma S, James L, et al. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *Science*. 2003;300:1966–70 10.1126/science.1086616
14. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, Ghani AC, Abu-Raddad LJ, Hedley AJ, et al. Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public health interventions. *Science*. 2003;300:1961–6 10.1126/science.1086478.
15. Honce R, Schultz-Cherry S. Impact of Obesity on Influenza A Virus Pathogenesis, Immune Response, and Evolution. *Front Immunol*. 2019;10:1071. Published 2019 May 10. doi:10.3389/fimmu.2019.01071
16. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K, Matyas BT. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clinical Infectious Diseases*. 2011 Feb 1;52(3):301-12.
17. COVID-NET. COVID-19 Hospitalizations by Selected Conditions [Internet]. CDC The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). 2021 [cited 2021 Jan 31]. Available from: https://gis.cdc.gov/grasp/covidnet/COVID19_5.html
18. 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 [Internet]. 2020 Jul 28 [cited 2021 Jan 31];71(15):896–7. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/896/5818333>
19. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jul;28(7):1195-1199. doi: 10.1002/oby.22831. Epub 2020 Jun 10. Erratum in: *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Oct;28(10):1994. PMID: 32271993; PMCID: PMC7262326.
 20. Peng YD, Meng K, Guan HQ, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV [in Chinese]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020;48:E004. doi:10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105
 21. Földi M, Farkas N, Kiss S, Zádori N, Vánca 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* [Internet]. 2020 Oct 19 [cited 2021 Jan 31];21(10):e13095. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/obr.13095>
 22. 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 Hosp
 23. AbdelMassih AF, Fouda R, Kamel A, et al. Single cell sequencing unraveling genetic basis of severe COVID19 in obesity. *Obes Med*. 2020;20:100303. doi:10.1016/j.obmed.2020.100303
 24. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020 May 1;11.
 25. Luo X, Zhu Y, Mao J, Du R. T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19. *Scand J Immunol* [Internet]. 2020 Nov 25 [cited 2021 Jan 31];e12989. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sji.12989>
 26. Zuo T, Zhang F, Lui GC, Yeoh YK, Li AY, Zhan H, Wan Y, Chung AC, Cheung CP, Chen N, Lai CK. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020 Sep 1;159(3):944-55
 27. Zuo T, Liu Q, Zhang F, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut* 2021;70:276-284.
 28. Belančić A. Gut microbiome dysbiosis and endotoxemia - Additional pathophysiological explanation for increased COVID-19 severity in obesity. Vol. 20, *Obesity Medicine*. Elsevier Ltd; 2020. p. 100302.
 29. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020 May 1;11.
 30. 44. Tse GMK, To KF, Chan PKS, et al. Pulmonary pathological features in coronavirus associated severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Clin Pathol*. 2004;57(3):260–265. doi:10.1136/jcp.2003.013276
 31. Kruglikov IL, Scherer PE. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. *Obesity*. 2020. doi:10.1002/oby.22856



32. Rehan VK, Torday JS. The lung alveolar lipofibroblast: an evolutionary strategy against neonatal hyperoxic lung injury. *Antioxidants Redox Signal*. 2014;21(13):1893–1904. doi:10.1089/ars.2013.5793
33. El Agha E, Moiseenko A, Kheirollahi V, et al. Two-way conversion between lipogenic and myogenic fibroblastic phenotypes marks the progression and resolution of lung fibrosis. *Cell Stem Cell*. 2017;20(2):261–273.e3. doi:10.1016/j.stem.2016.10.004
34. Pourshahidi LK. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc Nutr Soc*. 2015 May;74(2):115-24. doi: 10.1017/S0029665114001578. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25359323.
35. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020 Apr 2;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988. PMID: 32252338; PMCID: PMC7231123.
36. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpen JL, Rovers M, Bont L. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics*. 2011 Jun;127(6):e1513-20. doi: 10.1542/peds.2010-3054. Epub 2011 May 9. PMID: 21555499.
37. Quesada-Gomez JM, Entrenas-Castillo M, Bouillon R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections: Revised Ms SBMB 2020_166. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;202:105719. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105719
38. Giustina A. Re: Preventing a covid-19 pandemic Can high prevalence of severe hypovitaminosis D play a role in the high impact of Covid infection in Italy? Published Online First: 20 March 2020. <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-36> (accessed 20 Mar 2020).
39. Raharusun P, Priambada S, Budiarti C, et al. Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study. Published Online First: 26 April 2020. doi:10.2139/ssrn.3585561
40. [20] G. Panagiotou, S.A. Tee, Y. Ihsan, W. Athar, G. Marchitelli, D. Kelly, C.S. Boot, N. Stock, J. Macfarlane, A.R. Martineau, G. Burns, R. Quinton, Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalised with COVID-19 are associated with greater disease severity, *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. (2020), <https://doi.org/10.1111/cen.14276>.
41. J.M. Mata-Granados, M.D. Luque de Castro, J.M. Quesada Gomez, Inappropriate serum levels of retinol, α -tocopherol, 25 hydroxyvitamin D3 and 24,25 dihydroxyvitamin D3 levels in healthy Spanish adults: simultaneous assessment by HPLC, *Clin. Biochem*. 41 (2008) 676–680, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.02.003>.
42. J.M. Mata-Granados, J. Vargas-Vasserot, C. Ferreiro-Vera, M.D. Luque de Castro, R. G. Pavon, J.M. Quesada Gomez, Evaluation of vitamin D endocrine system (VDES) status and response to treatment of patients in intensive care units (ICUs) using an on-line SPE-LC-MS/MS method, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 121 (2010) 452–455, <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.078>



43. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study" - ScienceDirect [Internet]. [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960076020302764/?oRef=midxi>