

## DAMPAK OBESITAS TERHADAP KEJADIAN INFLUENZA DAN COVID-19

Reggi First Trasia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>) Universitas Sultan Ageng Tirtayasa, Indonesia

e-mail: reggi.first@untirta.ac.id

### Abstrak

SARS-CoV-2 dengan cepat menyebar ke seluruh dunia dan membahayakan kesehatan manusia. COVID-19 memperlihatkan dirinya melalui spektrum yang luas dari gejala yang dapat berkembang menjadi sesuatu yang lebih parah seperti pneumonia dan beberapa komplikasi non-pernapasan. Peningkatan terhadap pasien rawat inap COVID-19 dan kematian dengan komorbiditas. Demikian pula dengan individu yang memiliki obesitas lebih berisiko untuk mengembangkan komplikasi klinis dan memiliki prognosis yang buruk seperti radang paru-paru. Metode Penelusuran kepustakaan dilakukan pada Pubmed dan didapatkan artikel yang relevan. Hasil penelitian Disfungsi pada imun dan metabolisme kelebihan berat badan dapat dikaitkan dengan kerentanan terhadap infeksi influenza, peradangan, gangguan sistem kekebalan tubuh, endokrin, dan risiko kardiovaskular. Kondisi obesitas yang sudah ada sebelumnya ini dapat mendukung persistensi virologi, memperkuat respon imunopatologi dan memperburuk kestabilan hemodinamik pada saat terpapar COVID-19. Kesimpulan: Dalam ulasan ini dapat disimpulkan bahwa faktor utama dan keadaan saat ini tentang obesitas sebagai faktor risiko influenza dan pasien rawat inap COVID-19, pernapasan berat manifestasi, komplikasi ekstrapulmoner dan bahkan kematian. Akhirnya, imunoregulasi mekanisme pneumonia influenza akut yang terjadi pada individu penderita obesitas dibahas sebagai kemungkinan faktor yang terlibat dalam patofisiologi COVID-19.

**Kata Kunci: Obesitas; influenza; Covid-19**

### Abstract

SARS-CoV-2 quickly spread throughout the world and endangered human health. COVID-19 presents itself through a wide spectrum of symptoms that can progress to something more severe such as pneumonia and some non-respiratory complications. An increase in COVID-19 hospitalizations and deaths with comorbidities. Likewise, obese individuals are more at risk for developing clinical complications and having a poor prognosis such as pneumonia. Methods A literature search was carried out on Pubmed and the relevant articles were obtained. Results Overweight immune and metabolic dysfunction may be associated with susceptibility to influenza infection, inflammation, immune system disorders, endocrine, and cardiovascular risk. This pre-existing condition of obesity may promote virologic persistence, amplify immunopathological responses and worsen hemodynamic stability upon exposure to COVID-19. Conclusion: In this review it can be concluded that the main factors and the current state of obesity as a risk factor for influenza and COVID-19 hospitalizations, severe respiratory manifestations, extrapulmonary complications and even death. Finally, the immunoregulatory mechanism of acute influenza pneumonia occurring in obese individuals is discussed as a possible factor involved in the pathophysiology of COVID-19.

**Keywords: Obesity; influenza; Covid-19**

### PENDAHULUAN

Manifestasi klinis infeksi SARS-CoV-2 dapat bervariasi mulai dari infeksi tanpa gejala hingga sindrom pernapasan ringan atau berat. Sekitar 15% orang yang terinfeksi menderita kondisi parah hingga memerlukan rawat inap dan bantuan ventilasi, sedangkan 5% memerlukan perawatan di Unit Perawatan Intensif karena komplikasi seperti acute respiratory distress syndrome (ARDS) (Feng et al., 2020).

Tidak ada tanda klinis khusus untuk mengantisipasi perkembangan COVID- 19 gejala ringan hingga parah. Namun, beberapa kondisi yang sudah ditetapkan sebelumnya termasuk usia yang lebih tua dan adanya penyakit komorbid, seperti hipertensi, diabetes, dan obesitas diidentifikasi sebagai faktor risiko COVID- 19 kondisi parah, seperti yang sebelumnya juga ditunjukkan bagi penderita pneumonia influenza parah (Guo T. et al., 2020; Hartshorn, 2020; Shi et al., 2020; Zhou F. et al., 2020). Obesitas merupakan penyakit dengan prevalensi tinggi yang berdampak besar pada kesehatan global. Menurut WHO (2020), kelebihan berat badan dan obesitas hampir tiga kali lipat dari tahun 1975 hingga 2016 dengan lebih dari 1,9 miliar orang dewasa mengalami kelebihan berat badan dan 650 juta orang dengan obesitas. Data tahun 2016 menunjukkan bahwa hampir 40% penduduk dunia mengalami kelebihan berat badan dan sekitar 13% mengalami obesitas (Chooi et al., 2018; WHO, 2020). Negara-negara yang memimpin peringkat prevalensi obesitas di dunia adalah: China, Amerika Serikat, Brazil, India, Rusia, Meksiko, Jerman, Inggris, dan Perancis; dan negara- negara yang memimpin peringkat obesitas parah adalah: Amerika Serikat, China, Rusia, Brazil, Meksiko, Mesir, Inggris, Jerman, Turki, dan Perancis (NCD Risk Factor, 2016). Selain itu, pada tahun 2030 obesitas diperkirakan akan meningkat menjadi 42,1% populasi di benua Afrika, 45,5% di Asia, 36% di Eropa, 44,5% di Amerika Utara, 35,2% di Amerika Selatan, dan 65,8% di Oceania (Ampofo and Boateng, 2020).

Penderita obesitas diketahui menunjukkan perubahan pada respons kekebalan tubuh bawaan dan adaptif yang berbeda karena peradangan kronis tingkat rendah (Karczewski et al., 2018). Respons sebelumnya dapat berkontribusi pada peningkatan morbiditas dan mortalitas penyakit pernapasan parah, karena produksi sitokin yang berlebihan – dikenal sebagai cytokine storm- adalah fenomena patologis utama pada pneumonia influenza parah dan covid-19 (Gu et al., 2019; Coperchini et al., 2020; Ye et al., 2020). Perubahan metabolik dan imunologis pada obesitas merupakan lingkungan yang menguntungkan untuk perkembangan gangguan kardiovaskular yang sangat terkait dengan covid-19 serta keparahan dan kematian influenza (Mamas et al., 2008; Csige et al., 2018; Fountoulaki et al., 2018; Graupera and Claret, 2018; Guo T. et al., 2020; Nishiga et al., 2020; Shi et al., 2020). Dengan demikian, review ini bertujuan untuk mengatasi gangguan metabolisme, imunologi, dan inflamasi pada obesitas yang dapat berkontribusi pada mekanisme patofisiologis yang terlibat dalam pneumonia influenza parah dan COVID-19.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian telaah pustaka yang dilakukan dengan menganalisis artikel penelitian yang dipublikasikan menggunakan Bahasa Inggris dengan *outcome* penelitian berupa obesitas pada influenza dan Covid-19. Artikel dipublikasikan pada jurnal online *open access* dengan rentang waktu 2017-2021. Database yang digunakan adalah PubMed dan Google scholar.

## **HASIL PENELITIAN**

### **Respon Kekebalan Tubuh Pada Obesitas**

Obesitas merupakan penyakit kronis tidak menular yang telah menyebar dan menjadi penyakit yang sangat umum pada manusia di dunia. Obesitas digambarkan sebagai penyakit multifaktorial dan endokrin-metabolik yang melibatkan interaksi antara hormonal, genetik dan faktor lingkungan yang memicu adipositas secara berlebihan (McCafferty et al., 2020). Jaringan adiposa adalah organ aktif secara metabolik, dan oleh karenanya, membayangkan obesitas seperti pengumpulan lemak adalah pandangan

yang terlalu sederhana (*Vegiopoulos et al., 2017*). Hilangnya kapasitas penyimpanan lemak dalam jaringan adiposa putih yang disfungsi selama obesitas akan mengganggu proses metabolisme dan endokrin yang menyebabkan peradangan tingkat rendah sistemik pada penderita obesitas. Perubahan ini mengatur tahapan untuk komplikasi metabolik dan kardiovaskular seperti resistensi insulin, diabetes, aterosklerosis, hipertensi dan berbagai jenis kanker (*Karczewski et al., 2018*).

### **Respon Imun Terhadap Influenza dan Covid-19 Pada Obesitas**

Analisis epidemiologi pada COVID-19 melihat bahwa obesitas termasuk faktor risiko komplikasi penyakit parah. Berdasarkan suatu analisis, kemungkinan individu yang mengalami obesitas untuk mengembangkan suatu sindrom COVID-19 parah lebih tinggi tanpa memandang jenis kelamin, usia, dan keberadaan komorbiditas terkait (*Busetto et al., 2020; Malik et al., 2020; Simonnet et al., 2020*). Individu yang memiliki obesitas mempunyai risiko lebih tinggi untuk terkena COVID-19 kritis dan memerlukan perawatan di unit perawatan intensif (ICU) (*Sales-Peres et al., 2020*), serta dapat mengalami kematian terkait non- pernapasan seperti syok dan gagal ginjal akut (*Onder et al., 2020*). Studi terbaru menyatakan bahwa, kelebihan berat badan mampu untuk meningkatkan risiko rawat inap dan bahkan ventilasi mekanis selama terkena COVID-19, dengan risiko yang semakin meningkat ketika seseorang terkena obesitas ringan dan berat (*Lighter et al., 2020; Simonnet et al., 2020; Wang dkk., 2020*). Menurut literatur, morbiditas dan mortalitas COVID-19 semakin meningkat pada individu yang mengalami obesitas yang menunjukkan adipositas visceral dan deposisi lemak ektopik (*Yang Y. et al., 2020*). Terlepas dari risiko keparahannya, orang dengan kelebihan berat badan dan obesitas memiliki peluang lebih besar untuk mendapatkan hasil positif dalam diagnosa virus SARS-CoV-2, dan menunjukkan risiko infeksi penyakit simtomatik yang lebih tinggi (*Eastment et al., 2020; Kim et al., 2020 ; Wang dkk., 2020b; Breland dkk., 2021*). Sama halnya dengan kelebihan berat badan, Obesitas juga meningkatkan risiko suatu diagnosa positif untuk influenza dan peningkatan risiko rawat inap untuk penyakit pneumonia influenza, dengan risiko yang lebih tinggi diidentifikasi di antara orang-orang yang mempunyai obesitas berat (*Karki et al., 2018*).

## **DISKUSI**

### **Obesitas dan Risiko Kardiovaskular Pada Influenza dan Covid-19**

Seperti yang telah disebutkan, peradangan kronis dan stres oksidatif pada obesitas akan membentuk lahan yang subur untuk resistensi insulin dan cedera endotel, serta dapat meningkatkan risiko diabetes dan komplikasi kardiovaskular (*Engin, 2017*). Dengan demikian, risiko kardiovaskular yang tinggi (HCR) yang ditimbulkan pada individu dengan penderita obesitas dapat dikaitkan dengan keparahan COVID-19. Demikian juga, HCR pun dapat terlibat dalam peningkatan risiko komorbiditas terkait obesitas seperti hipertensi dan diabetes (*Nishiga et al., 2020; Richardson et al., 2020; Yang J. et al., 2020; Zhou F. et al., 2020*). Risiko kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya ini dapat berkontribusi terhadap keparahan COVID-19 karena infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan komplikasi sebagai sindrom koroner akut dan tromboemboli vena dan arteri, yang merupakan penyebab utama kematian (*Klok et al., 2020; Nishiga et al., 2020*). Dengan demikian, analisis laboratorium menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam cedera jantung dan penanda aktivasi koagulasi sebagai prediksi kematian pada COVID-19 yang parah (*Tang N. et al., 2020; Zhou F. et al., 2020*). Risiko komplikasi tromboemboli karena infark miokard akut juga lebih tinggi pada infeksi virus influenza (*Kwong et al., 2018; Musher et al., 2019*). Namun demikian, trombosis mikrovaskuler alveolar kapiler hampir sepuluh kali lebih sering dalam otopsi dari

kematian akibat COVID-19 daripada mereka yang mengalami pneumonia influenza H1N1 (Ackermann *et al.*, 2020). Temuan ini menyoroti perbedaan mekanisme patofisiologis yang terkait dengan risiko trombotik diantara penyakit ini.

Selama bertahun-tahun, obesitas muncul sebagai faktor risiko penting saat terjadi infeksi virus, bukan hanya karena kondisi proinflamasi yang persisten, tetapi juga karena terkait komplikasi metabolik dan komorbiditas, seperti diabetes, hipertensi, disfungsi endokrin dan disregulasi imun tubuh. Secara keseluruhan, faktor-faktor ini berperan penting dalam memperburuk infeksi virus. Pemahaman yang baik tentang bagaimana kondisi ini berkontribusi pada COVID-19 dan keparahan influenza dapat membantu proses pengambilan keputusan pada skrining dan manajemen pasien, karena intervensi dini adalah kunci untuk mencegah kematian. Selain itu, dapat mendukung perumusan kebijakan kesehatan dan proyeksi tempat tidur rumah sakit di ICU dan bangsal. Berdasarkan pandemi saat ini, sangat penting untuk menerapkan pengawasan yang lebih ketat untuk deteksi virus serta morbiditas dan mortalitas penyakit, dengan mengembangkan strategi klinis dan pengobatan untuk mekanisme patologi terkait obesitas pada COVID-19 dan pneumonia influenza, serta pada infeksi lainnya.

## KESIMPULAN

Memahami mekanisme yang mendasari peradangan yang luar biasa, badai sitokin, dan disfungsi kekebalan akan menjadi sangat penting untuk menentukan gaya hidup dan intervensi lingkungan untuk mengurangi risiko keparahan infeksi pernafasan pada individu dengan obesitas. Upaya penelitian masa depan akan memperkuat dasar ilmiah dan membimbing petugas kesehatan dalam manajemen klinis pasien dengan obesitas. Sementara terapi khusus dan cakupan vaksin untuk mengendalikan pandemi belum muncul, perawatan khusus harus diberikan terutama kepada populasi yang paling rentan, diantaranya seperti orang tua, pasien immunosupresi, dan orang dengan obesitas.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ackermann, M., Verleden, S., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., et al. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 383, 120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
- Ampofo, A. G., and Boateng, E. B. (2020). Beyond 2020: Modelling obesity and diabetes prevalence. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 167:108362. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108362
- Apicella, M., Campopiano, M. C., Mantuano, M., Mazoni, L., Coppelli, A., and Del Prato, S. (2020). COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 8, 782–792. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2
- Bähr, I., Goritz, V., Doberstein, H., Hiller, G. G. R., Rosenstock, P., Jahn, J., et al. (2017). Diet-Induced Obesity Is Associated with an Impaired NK Cell Function and an Increased Colon Cancer Incidence. *J. Nutr. Metab.* 2017, 1–14. doi: 10.1155/2017/4297025
- Bähr, I., Spielmann, J., Quandt, D., and Kielstein, H. (2020). Obesity-Associated Alterations of Natural Killer Cells and Immunosurveillance of Cancer. *Front. Immunol.* 11, 1–22. doi: 10.3389/fimmu.2020.00245
- arrachina, . N., ueiro, . ., Izquierdo, I., ermida-Nogueira, L., uiti n, E., Casanueva, F. F., et al. (2019). GPVI surface expression and signalling pathway activation are increased in platelets from

- obese patients: Elucidating potential anti-atherothrombotic targets in obesity. *Atherosclerosis* 281, 62–70. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.023
- Bassendine, M. F., Bridge, S. H., McCaughan, G. W., and Gorrell, M. D. (2020). COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *J. Diabetes* 12, 649–658. doi: 10.1111/1753-0407.13052
- Bhaskaran, K., dos-Santos-Silva, I., Leon, D. A., Douglas, I. J., and Smeeth, L. (2018). Association of BMI with overall and cause specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 6, 944–953. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30288-2
- Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B. E., Liu, W.-C., Uhl, S., Hoagland, D., Moller, R., et al. (2020). Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* 181, 1036–1045. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026
- Breland, J. Y., Wong, M. S., Steers, W. N., Yuan, A. H., Haderlein, T. P., and Washington, D. L. (2021). Body Mass Index and Risk for Severe COVID-19 among Veterans Health Administration Patients. *Obes. (Silver Spring)*. 5, 0–1. doi: 10.1002/oby.23121
- Busetto, L., Bettini, S., Fabris, R., Serra, R., Dal Pra, C., Maffei, P., et al. (2020). Obesity and COVID-19: An Italian Snapshot. *Obesity* 28, 1600–1605. doi: 10.1002/oby.22918
- Caimi, G., Canino, B., Montana, M., Urso, C., Calandrino, V., Presti, R., et al. (2019). Lipid Peroxidation, Protein Oxidation, Gelatinases, and Their Inhibitors in a Group of Adults with Obesity. *Horm. Metab. Res.* 51, 389–395. doi: 10.1055/a-0887-2770
- Cantuti-Castelvetri, L., Ojha, R., Pedro, L. D., Djannatian, M., Franz, J., Kuivanen, S., et al. (2020). Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science (80-. )* 370, 1–9. doi: 10.1126/science.abd2985
- Chistiakov, D. A., Melnichenko, A. A., Myasoedova, V. A., Grechko, A. V., and Orekhov, A. N. (2017). Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis. *J. Mol. Med.* 95, 1153–1165. doi: 10.1007/s00109-017-1575-8
- Chooi, Y. C., Ding, C., and Magkos, F. (2018). The epidemiology of obesity. *Metabolism* 92, 6–10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005
- Codo, A. C., Davanzo, G. G., Monteiro, L., de, B., Souza, G. F., Muraro, S. P., et al. (2020). Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 $\alpha$ /Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metab.* 32, 437–446. doi: 10.1016/j.cmet.2020.07.007
- Coperchini, F., Chiovato, L., Croce, L., Magri, F., and Rotondi, M. (2020). The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 53, 25–32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003
- Emilsson, V., Gudmundsson, E. F., Aspelund, T., Jonsson, B. G., Gudjonsson, A., Launer, L. J., et al. (2020). ACE2 levels are altered in comorbidities linked to severe outcome in COVID-19. *MedRxiv* 5, 1–14. doi: 10.1101/2020.06.04.20122044
- Engin, A. (2017) Endothelial dysfunction in obesity,|| in. *bes. Lipotoxicity* 960, 345–379. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5
- Fan, R., Zhao, L., Tong, C., Qian, X. M., Xiao, R., and Ma, W. W. (2019). Inflammation and cognitive function in overweight and obese Chinese individuals. *Cogn. Behav. Neurol.* 32, 217–224. doi: 10.1097/WNN.0000000000000206
- Felsenstein, S., Herbert, J. A., Mcnamara, P. S., and Hedrich, C. M. (2020). COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin. Immunol.* 215, 1–14. doi: 10.1016/j.clim.2020.108448
- Feng, Z., Li, Q., Zhang, Y., Wu, Z., Dong, X., Ma, H., et al. (2020). The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China 2020. *China CDC Wkly.* 2, 113–122. doi: 10.2139/ssrn.3548755

- Fountoulaki, K., Tsiodras, S., Polyzogopoulou, E., Olympios, C., and Parissis, J. (2018). Beneficial effects of vaccination on cardiovascular events: Myocardial infarction, stroke, heart failure. *Cardiol* 141, 98–106. doi: 10.1159/000493572
- Fox, C. S., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Netea, M. G., Rovina, N., Akinosoglou, K., Antoniadou, A., Antonakos, N., et al. (2020). Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe* 27, 992–1000. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009
- Gu, Y., Hsu, A. C., Pang, Z., Pan, H., Zuo, X., Wang, G., et al. (2019). Role of the Innate Cytokine Storm Induced by the Influenza A Virus. *Viral Immunol.* 32, 244–251. doi: 10.1089/vim.2019.0032
- Guo, T., Fan, Y., Chen, M., Wu, X., Zhang, L., He, T., et al. (2020). Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 5, 811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017
- Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., Tian, C., et al. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab. Res. Rev.* e3319, 1–9. doi: 10.1002/dmrr.3319
- Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., et al. (2020). Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 369, 718–724. doi: 10.1126/science.abc6027
- Hartshorn, K. L. (2020). Innate Immunity and Influenza A Virus Pathogenesis: Lessons for COVID-19. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 10:563850. doi: 10.3389/fcimb.2020.563850
- Hendren, N. S., de Lemos, J. A., Ayers, C., Das, S. R., Rao, A., Carter, S., et al. (2021). Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19. *Circulation* 143, 135–144. doi: 10.1161/circulationaha.120.051936
- Honce, R., and Schultz-Cherry, S. (2019). Impact of obesity on influenza A virus pathogenesis, immune response, and evolution. *Front. Immunol.* 10, 1–15. doi: 10.3389/fimmu.2019.01071
- Hottz, E. D., Azevedo-Quintanilha, I. G., Palhinha, L., Teixeira, L., Barreto, E.A., Pão, C. R. R., et al. (2020). Platelet activation and platelet-monocyte aggregates formation trigger tissue factor expression in severe COVID-19 patients. *Blood* 136, 1330–1341. doi: 10.1182/blood.2020007252
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Huertas, A., Montani, D., Savale, L., Pichon, J., Tu, L., Parent, F., et al. (2020). Endothelial cell dysfunction: A major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur. Respir. J.* 56, 2001634. doi: 10.1183/13993003.01634-2020
- Karki, S., Muscatello, D. J., Banks, E., MacIntyre, C. R., McIntyre, P., and Liu, B. (2018). Association between body mass index and laboratory-confirmed influenza in middle aged and older adults: a prospective cohort study. *Int. J. Obes.* 42, 1480–1488. doi: 10.1038/s41366-018-0029-x
- Kim, T. S., Roslin, M., Wang, J. J., Kane, J., Hirsch, J. S., and Kim, E. J. (2020). BMI as a Risk Factor for Clinical Outcomes in Patients Hospitalized with COVID19 in New York. *Obesity* 29, 1–17. doi: 10.1002/oby.23076
- Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., et al. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 191, 145–147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013

- Kwaifa, I. K., Bahari, H., Yong, Y. K., and Noor, S. M. (2020). Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules* 10 (2), 291. doi: 10.3390/biom10020291
- Kwong, J. C., Schwartz, K. L., Campitelli, M. A., Chung, H., Crowcroft, N. S., Karnauchow, T., et al. (2018). Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N. Engl. J. Med.* 378, 345–353. doi: 10.1056/nejmoa1702090
- Li, H., Liu, S., Yu, X., Tang, S., and Tang, C. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int. J. Antimicrob. Agents* 55, 1–8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951
- Lighter, J., Phillipis, M., Hochman, S., Sterling, S., Johnson, D., Francois, F., et al. (2020). Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin. Infect. Dis.* 71, 1–17. doi: 10.1093/cid/ciaa415
- Lim, S., Bae, J. H., Kwon, H. S., and Nauck, M. A. (2021). COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat. Rev. Endocrinol.* 17, 11–30. doi: 10.1038/s41574-020-00435-4
- Lin, L., Lu, L., Cao, W., and Li, T. (2020). Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes Infect.* 9, 727–732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199
- Luzi, L., and Radaelli, M. G. (2020). Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol.* 57, 759–764. doi: 10.1007/s00592-020-01522-8
- Maier, H. E., Lopez, R., Sanchez, N., Ng, S., Gresh, L., Ojeda, S., et al. (2018). Obesity increases the duration of influenza a virus shedding in adults. *J. Infect. Dis.* 218, 1354–1355. doi: 10.1093/infdis/jiy370
- Malik, V. S., Ravindra, K., Attri, S. V., Bhadada, S. K., and Singh, M. (2020). Higher Body Mass Index Is an Important Risk Factor in COVID-19 Patients: A Systematic Review and meta-analysis. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 27, 1–9. doi: 10.1007/s11356-020-10132-4
- McCafferty, B. J., Hill, J. O., and Gunn, A. J. (2020). Obesity: Scope, Lifestyle Interventions, and Medical Management. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 23, 1–8. doi: 10.1016/j.tvir.2020.100653
- Michelet, X., Dyck, L., Hogan, A., Loftus, R. M., Duquette, D., Wei, K., et al. (2018). Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses. *Nat. Immunol.* 19, 1330–1340. doi: 10.1038/s41590-018-0251-7
- Middleton, E. A., He, X.-Y., Denorme, F., Campbell, R. A., Ng, D., Salvatore, S. P., et al. (2020). Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Contribute to Immunothrombosis in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Blood* 136, 1169–1179. doi: 10.1182/blood.2020007008
- Miller, Y. I., and Shyy, J. Y.-J. (2017). Context-dependent role of oxidized lipids and lipoproteins in inflammation. *Trends Endocrinol. Metab.* 28, 143–152. doi: 10.1016/j.tem.2016.11.002
- Muniyappa, R., and Gubbi, S. (2020). COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 318, E736–E741. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020
- Musher, D. M., Abers, M. S., and Corrales-Medina, V. F. (2019). Acute Infection and Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 380, 171–176. doi: 10.1056/nejmra1808137
- Neidich, S. D., Green, W. D., Rebeles, J., Karlsson, E. A., Schultz-Cherry, S., Noah, T. L., et al. (2017). Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese. *Int. J. Obes.* 41, 1324–1330. doi: 10.1038/ijo.2017.131

- Nicolai, L., Leunig, A., Brambs, S., Kaiser, R., Weinberger, T., Weigand, M., et al. (2020a). Immunothrombotic Dysregulation in COVID-19 Pneumonia is Associated with Respiratory Failure and Coagulopathy. *Circulation*.142,1176–1189. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488
- Nicolai, L., Leunig, A., Kaiser, R., Muenchhoff, M., Bulow, D., and Pekayvaz, K. A. (2020b). Vascular neutrophilic inflammation and immunothrombosis distinguish severe COVID-19 from influenza pneumonia. *J. Thromb.Haemost.* 19, 0–19. doi: 10.1111/jth.15179
- Nishiga, M., Wang, D. W., Han, Y., Lewis, D. B., and Wu, J. C. (2020). COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat. Rev. Cardiol.* 17, 543–558. doi: 10.1038/s41569-020- 0413-9
- Onder, G., Palmieri, L., Vanacore, N., Giuliano, M., Brusaferrero, S., Palmieri, L., et al. (2020). Nonrespiratory Complications and Obesity in Patients Dying with COVID 19 in Italy. *Obesity* 00, 1–4. doi: 10.1002/oby.23007
- Pal, R., and Bhadada, S. K. (2020). COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 14, 513– 517. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.049
- Palhinha, L., Liechocki, S., Hottz, E. D., Pereira, J. A., da, S., de Almeida, C. J., et al. (2019). Leptin Induces Pro Adipogenic and Proinflammatory Signaling in Adipocytes. *Front. Endocrinol.* 10, 1–15. doi: 10.3389/fendo.2019.00841
- Pedersen, L. R., Olsen, R. H., Anholm, C., Astrup, A., Eugen-Olsen, J., Fenger, M., et al. (2019). Effects of 1 year of exercise training versus combined exercise training and weight loss on body composition, low-grade inflammation and lipids in overweight patients with coronary artery disease: A randomized trial. *Cardiovasc. Diabetol.* 18, 1–13. doi: 10.1186/s12933-019-0934-x
- Peretz, A., Azrad, M., and Blum, A. (2019). Influenza virus and Atherosclerosis. *QJM* 112, 749–755. doi: 10.1093/qjmed/hcy305
- Petrie, J. R., Guzik, T. J., and Touyz, R. M. (2018). Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can. J. Cardiol.* 34, 575–584. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005
- Pons, S., Fodil, S., Azoulay, E., and Zafrani, L. (2020). The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit. Care* 24, 4–11. doi: 10.1186/s13054-020-03062-7
- Popkin, B. M., Du, S., Green, W. D., Beck, M. A., Algaith, T., Herbst, C. H., et al.(2020). Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes. Rev.* 21, 1–17. doi: 10.1111/ obr.13128
- Rebeles, J., Green, W. D., Alwarawrah, Y., Nichols, A. G., Eisner, W., Danzaki, K., et al. (2019). Obesity-induced changes in T-cell metabolism are associated with impaired memory T-cell response to influenza and are not reversed with weight loss. *J. Infect. Dis.* 219, 1652–1661. doi: 10.1093/infdis/jiy700
- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., et al. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 323, 2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775
- Sales-Peres, S. H. de C., Azevedo-Silva, L.J. de, Bonato, R. C. S., Sales-Peres, M. de C., Pinto, A. C. S., et al. (2020). Coronavirus (SARS-CoV-2) and the risk of obesity for critically illness and ICU admitted: Meta-analysis of the epidemiological evidence. *Obes. Res. Clin. Pract.* 14, 389–397.



doi: 10.1016/ j.orcp.2020.07.007

- Shang, J., Ye, G., Shi, K., Wan, Y., Luo, C., Aihara, H., et al. (2020). Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 581, 221–224. doi:10.1038/ s41586-020-2179-y
- Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., et al. (2020). Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 5, 802–810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
- Simonnet, A., Chetboun, M., Poissy, J., Raverdy, V., Noulette, J., Duhamel, A., et al. (2020). High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity* 28, 1195–1199. doi: 10.1002/oby.22831
- Smati, S., Tramunt, B., Wargny, M., Caussy, C., Gaborit, B., Vatie, C., et al. (2020). Relationship between obesity and severe COVID-19 outcomes in patients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study. *Diabetes Obes. Metab.* 23, 391–403. doi: 10.1111/dom.14228
- Sokolowska, M., Lukasik, Z. M., Agache, I., Akdis, C. A., Akdis, D., Barcik, W., et al. (2020). Immunology of COVID 19: mechanisms, clinical outcome, diagnostics and perspectives – a report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy* 75, 2445–2476. doi: 10.1111/ all.14462
- Tang, N., Li, D., Wang, X., and Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 18, 844–847. doi: 10.1111/jth.14768
- Tang, Y., Liu, J., Zhang, D., Xu, Z., Ji, J., and Wen, C. (2020). Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front. Immunol.* 11:1708. doi: 10.3389/fimmu.2020.01708
- Tian, Y., Jennings, J., Gong, Y., and Sang, Y. (2019). Viral infections and interferons in the development of obesity. *Biomolecules* 9, 1–17. doi: 10.3390/biom9110726
- Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., et al. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395, 1417–1418. doi: 10.1016/S0140- 6736(20)30937-5
- Vegiopoulos, A., Rohm, M., and Herzig, S. (2017). Adipose tissue: between the extremes. *EMBO J.* 36, 1999–2017. doi: 10.15252/embj.201696206
- Voss, J. D., and Dhurandhar, N. V. (2017). Viral Infections and Obesity. *Curr. Obes. Rep.* 6, 28–37. doi: 10.1007/s13679-017-0251-1
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., et al. (2020a). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323, 1061–1069. doi: 10.1001/ jama.2020.1585
- Wang, J., Zhu, L., Liu, L., Zhao, X., Zhang, Z., Xue, L., et al. (2020b). Overweight and Obesity are Risk Factors of Severe Illness in Patients with COVID-19. *Obesity* 28, 2049–2055. doi: 10.1002/oby.22979
- World Health Organization (2020). Obesity and Overweight. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed 19 Jan, 2021).
- Xia, N., and Li, H. (2017). The role of perivascular adipose tissue in obesity induced vascular dysfunction. *Br. J. Pharmacol.* 174, 3425–3442. doi: 10.1111/ bph.13650
- Xu, X., Yu, C., Qu, J., Zhang, L., Jiang, S., Huang, D., et al. (2020). Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 47, 1275–1280. doi: 10.1007/s00259-020- 04735-9

- Yan, J., Grantham, M., Pantelic, J., De Mesquita, P. J. B., Albert, B., Liu, F., et al. (2018). Infectious virus in exhaled breath of symptomatic seasonal influenza cases from a college community. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 115, 1081–1086. doi: 10.1073/pnas.1716561115
- Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., et al. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2. *Int. J. Infect. Dis.* 94, 91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., et al. (2020). Clinical Course and outcomes of critically ill patients with COVID19 in Wuhan China: a single centered, retrospective, observational study. *Lancet* 8, 475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- Yang, Y., Ding, L., Zou, X., Shen, Y., Hu, D., Hu, X., et al. (2020). Visceral Adiposity and High Intramuscular Fat Deposition Independently Predict Critical Illness in Patients with SARS-CoV-2. *Obesity* 28, 2040–2048. doi: 10.1002/oby.22971
- Yao, L., Bhatta, A., Xu, Z., Chen, J., Toque, H. A., Chen, Y., et al. (2017). Obesity Induced vascular inflammation involves elevated arginase activity. *Am. J. Physiol.* 313, R560–R571. doi: 10.1152/ajpregu.00529.2016
- Ye, Q., Wang, B., and Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the ‘cytokine storm’ in COVID-19. *J. Infect.* 80, 607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
- Zhang, J., Dong, X., Cao, Y., Yuan, Y., Yang, Y., Yan, Y., et al. (2020a). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 75, 1730–1741. doi: 10.1111/all.14238
- Zhang, J., Kong, W., Xia, P., Xu, Y., Li, L., Li, Q., et al. (2020b). Impaired Fasting Glucose and Diabetes Are Related to Higher Risks of Complications and Mortality Among Patients With Coronavirus Disease 2019. *Front. Endocrinol.* 11, 1–11. doi: 10.3389/fendo.2020.00525
- Zheng, M., Gao, Y., Wang, G., Song, G., Liu, S., Sun, D., et al. (2020). Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 17, 533–535. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
- Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., et al. (2020a). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
- Zhou, F., Du, R., Fan, G., Liu, Y., and Liu, Z. (2020b). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1052. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Zhu, L., She, Z. G., Cheng, X., Qin, J. J., Zhang, X. J., Cai, J., et al. (2020). Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 31, 1068–1077. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021