REVISTA ECUATORIANA DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN EN SALUD PÚBLICA
CÓDIGO ISSN 2588-0551
DOI: https://doi.org/10.31790/inspilip.v6iEspecial.329

Artículo de revisión

Diabetes mellitus tipo 2 y obesidad en el contexto de la COVID -19

Type 2 diabetes mellitus and obesity in the context of COVID-19

Víctor Minga [a] , victorminga1996@gmail.com
Jennifer Torres [a] , jenny0996.jt@gmail.com
María Palacios [a] , magabriela.palacios1995@gmail.com
Jean Gallo [a] , medjeangallo@gmail.com
María Gutiérrez [a] , angelen90@hotmail.com
Génesis Sánchez [a] , gene_sanchezm@hotmail.com

a. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Quito, Ecuador.

Correspondencia: Víctor Minga **Email:** victorminga1996@gmail.com

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores: Los autores declaran haber contribuido en idea original (VM, JT, MP), parte metodológica (JG, MG), redacción del borrador (GS, VH) y redacción del artículo (JT,MP).

Fecha de Ingreso: 05/09/2022. **Fecha de Aprobación:** 02/11/2022. **Fecha de Publicación:** 05/11/2022.

Acceso abierto

Citación

Minga V, Torres J, Palacios M, Gallo J, Gutiérrez M, Sánchez G. Diabetes mellitus tipo 2 y obesidad en el contexto de la COVID -19. **INSPILIP. 2022; 6 (E).**

Revista científica INSPILIP. Volumen 6, número Especial; año 2022, agosto-octubre.

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, Medio Ambiente, entre otros, de acuerdo a la categoría. Además, la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello INSPILIP no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros, tampoco el INSPI como entidad editora, ni el Editor, la responsabilidad de la publicación es de absoluta responsabilidad de los autores.

Patricio Vega Luzuriaga
EDITOR EN JEFE

Resumen

La pandemia originada por coronavirus (COVID-19) ocasionada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), además de ocasionar una problemática de salud pública global ha afectado los hábitos y calidad de vida de los individuos debido al confinamiento por riesgo de contagio. En este escenario, la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) considerada una de las comorbilidades más frecuentes en personas con COVID-19 desencadenó una mayor tasa de ingreso hospitalario y mortalidad. Asimismo, la obesidad se ha vinculado con mayor riesgo de complicaciones y mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19. Los mecanismos que intentan explicar la asociación entre la COVID-19, DM2 y obesidad no se encuentran esclarecidos en su totalidad. Sin embargo, se ha identificado a la inflamación crónica como un elemento central en este contexto. En efecto, la obesidad ha incrementado su prevalencia a edades tempranas lo que implica la aparición de complicaciones como resistencia a la insulina y DM2, patologías que elevan el riesgo de infecciones y complicaciones por SARS-CoV-2. En este artículo se explora la relación entre la obesidad y DM2 en el contexto de la COVID-19 y sus repercusiones.

Palabras clave: COVID-19. SARS-CoV-2. Diabetes Mellitus Tipo 2. Obesidad.

Abstract

The pandemic caused by coronavirus (COVID-19) caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), in addition to causing a global public health problem, has affected the habits and quality of life of individuals due to the Confinement due to risk of contagion. In this scenario, Type 2 Diabetes Mellitus (DM2), considered one of the most frequent comorbidities in people with COVID-19, triggered a higher rate of hospital admission and mortality. Likewise, obesity has been linked to a higher risk of complications and mortality in patients diagnosed with COVID-19. The mechanisms that try to explain the association between COVID-19, DM2 and obesity are not fully clarified. However, chronic inflammation has been identified as a central element in this context. Indeed, obesity has increased its prevalence at an early age, which implies the appearance of complications such as insulin resistance and DM2, pathologies that increase the risk of infections and complications from SARS-CoV-2. This article explores the relationship between obesity and DM2 in the context of COVID-19 and its effects.

Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. Diabetes Mellitus, Type 2. Obesity.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud la DM2 en los últimos 30 años se ha duplicado de manera significativa, del 4,7 % al 8,5 % [1,2].

La diabetes se precisa como un síndrome complejo ocasionado por la interacción genético-ambiental determinada por una hiperglucemia crónica como consecuencia de la deficiencia en la secreción o acción de la insulina [3,4].

En el escenario actual, la pandemia por COVID-19 ha sostenido un gran impacto en la salud mundial debido a su alta tasa de letalidad (6.7%) y de transmisión. De hecho, se ha evidenciado que la DM2 y la COVID-19 sostienen una relación adicional con comorbilidades como la obesidad y la hipertensión arterial que actúan como detonantes predisponentes para diversas complicaciones y en consecuencia de fallecimientos [5,6].

La DM2 se considera un factor de riesgo para complicaciones por COVID-19 ya que propicia un medio proinflamatorio debido a la hiperglucemia sostenida [5,6].

Además, la sinergia entre la DM2 y COVID-19 sitúan a los individuos en mal pronóstico, sobre todo aquellos con reducida adherencia al tratamiento [7,8,9,10].

A la problemática se suma que el sobrepeso y la obesidad se consideran componentes dominantes en el panorama epidemiológico internacional, inclusive se estima que cerca del 13 % de la población adulta global presenta sobrepeso. En efecto, al incrementarse la prevalencia de obesidad se acrecienta el número de individuos con mayor riesgo de contraer infecciones, particularmente respiratorias, así como aumento en el riesgo de mortalidad y las estadías intrahospitalarias por COVID-19 [11,1,12].

Cabe resaltar, que la obesidad se considera un factor de riesgo para la DM2. Asimismo, ambas patologías cursan con un estado inflamatorio crónico de bajo grado y se evidencian alteraciones en la respuesta del sistema inmunológico [13,14,15].

Diabetes Mellitus Tipo 2 y COVID-19

La DM2 representa un problema clínico a causa de su multiplicidad de formas en las que puede presentarse con afectación multiorgánica. Al mismo tiempo las complicaciones de la diabetes ejercen un considerable impacto en la calidad de vida de los pacientes por lo que requieren un manejo multidisciplinario [16,17].

La DM2 se considera uno de los factores de riesgo independiente en cuanto a la mortalidad relacionada por COVID-19. La infección por SARS-CoV-2 se manifiesta de diferentes formas clínicas, en la mayoría de las ocasiones origina cuadros respiratorios muy severos que empeoran el pronóstico de sobrevida particularmente en grupos de individuos con antecedentes de patologías crónicas [18,6,19,20].

La DM2 traza un escenario análogo con la inflamación crónica, al que se añade un componente de inmunosupresión. Incluso se ha reportado que los pacientes diabéticos desarrollan cuadros de respuesta inflamatoria sistémica más graves, con mayor riesgo de complicaciones como el síndrome de distrés respiratorio agudo y shock, entre otras [21,22,6].

Entre las causas de hiperglucemia en personas con COVID-19 destaca la sobreexpresión del receptor para el virus SARS- CoV-2 (ECA2) que ocasiona el decrecimiento de la secreción de insulina por parte de las células pancreáticas. Asimismo, el aumento de glucosa sérica se atribuye a la resistencia a la insulina por afectación de las células beta pancreática por la inflamación originada de la tormenta citoquímica ante el agente infeccioso [23,24]. Además, la hiperglucemia crónica trastorna la función de los neutrófilos y monocitos (quimiotaxis, actividad bactericida y la fagocitosis) y reduce de la producción de IFN-γ y del TNF-α por parte de los linfocitos [25,5,26].

La DM2 origina un entorno proinflamatorio y protrombótico a nivel micro y macrovascular por la hiperglucemia crónica perenne, condición que desgasta la acción inmunitaria de forma directa e indirecta. De hecho, se ha señalado un incremento en la prevalencia de diabéticos contagiados con SARS-CoV-2, gran parte individuos mayores de 65 años con hiperglucemia. En efecto, la edad avanzada se relaciona con la inmunodepresión. Además, los pacientes de este grupo etario poseen una alta prevalencia de comorbilidades, por lo que son propensos a mal pronóstico y candidatos a ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) [27,6,28,29].

Las complicaciones de la DM2 y la asociación a otras comorbilidades como hipertensión arterial, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, entre otras, se presentan frecuentemente en los individuos con diagnóstico de DM2 de edad avanzada.

El tiempo de evolución de la diabetes mellitus constituye un factor intrínsecamente asociado a la aparición de las diferentes complicaciones crónicas [30].

Por lo que es preciso un control metabólico adecuado y una evaluación precoz de la integridad de órganos blanco para limitar la aparición de complicaciones crónicas que se manifestarían inicialmente en los vasos de pequeño calibre [31].

Al analizar el nexo entre DM2 y COVID-19 destacan factores predisponentes como la edad avanzada y comorbilidades. En definitiva, el control glicémico juega un rol muy importante en la COVID-19 ya que la alteración en el metabolismo de los carbohidratos desencadena complicaciones como la cetoacidosis diabética e hipoglicemia, condiciones que incrementan la mortalidad [32].

Obesidad y COVID-19

La obesidad es un factor de riesgo ampliamente reconocido para el desarrollo de numerosas enfermedades crónicas no transmisibles, como la DM2, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. No obstante, en el seno de la pandemia por COVID-19, se ha subrayado el vínculo entre la obesidad y un riesgo incrementado de complicaciones en estos casos, en particular en personas de edad avanzada y con comorbilidades preexistentes [33,34].

La obesidad se considera un estado inflamatorio de bajo grado, con secreción continua de diversas moléculas señalizadoras provenientes del tejido adiposo hipertrófico o hiperplásico. Entre las que destacan: citocinas inflamatorias, adipocinas, TGF-β, MCP-1, CXCL5, PAI-1, angiotensinógeno y diversas moléculas angiogénicas. En consecuencia, se desencadenan condiciones relacionadas, como la resistencia a la insulina, DM2, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y dislipidemias. De hecho, estas patologías se han identificado como indicadores de riesgo en los pacientes con COVID-19 [35,36].

La obesidad exterioriza niveles elevados de citoquinas y proteínas de fase aguda asociadas con inflamación, que tendría un rol causal en el desarrollo de la DM2. Asimismo, genera resistencia a la insulina debido a radicales libres que acrecientan el estrés oxidativo que interrumpe las señales de traducción de la insulina [13,14].

En pacientes obesos se han observado elevaciones en los niveles de IL-6, IL-10, IFN-γ, PCR, fibrinógeno y porcentaje de neutrófilos. Asimismo, se ha evidenciado menor contaje de linfocitos y plaquetas. Se ha destacado el hecho que el agente agresor exógeno induce un cambio en la respuesta inmunológica, en un fenómeno denominado "tormenta de citocinas". De hecho, las IL-6 parecen vincularse con la mayor patogenicidad por SARS-CoV-2 , ya que y valores elevados de esta molécula se han correlacionado con mayor estadía hospitalaria los pacientes con COVID-19 [37,38].

El vínculo muy estrecho entre la obesidad y la diabetes mellitus asegura un proceso evolutivo similar entre estas dos entidades patológicas ante las infecciones por lo que el tratamiento suele ser análogo en ambas [32,39,40,41].

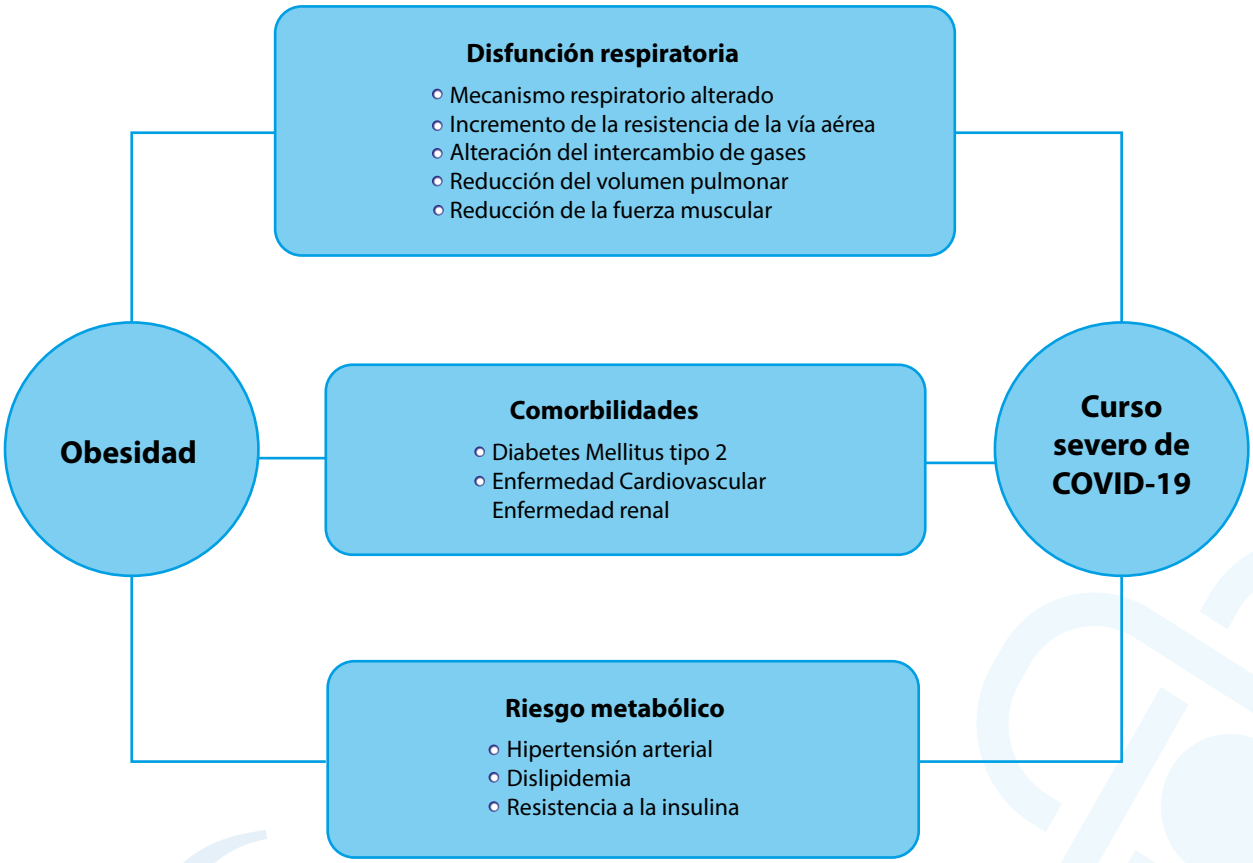
De hecho, estudios muestran que la obesidad es un factor de riesgo para la hospitalización, el ingreso en UCI y el desarrollo de consecuencias graves que llevan a la muerte, en caso de enfermedad por COVID-19 [42,43,44,45].

Asimismo, se ha evidenciado que personas ingresadas con COVID-19 y obesidad severa (IMC ≥ 35) requieren con más frecuencia de ventilación mecánica invasiva, frente a los pacientes sin obesidad, independientemente de la edad, el sexo, la diabetes y la hipertensión arterial [42].

En el mismo sentido, un estudio estadounidense asocia significativamente la obesidad con la necesidad de hospitalización y el estado crítico de los pacientes, independientemente de otras comorbilidades [43].

La prevalencia de obesidad en los pacientes hospitalizados con COVID-19 alcanza hasta un 40 %, mientras que en el grupo de los no hospitalizados el 15 %. La comprensión del papel de la obesidad en COVID-19 debe ser una prioridad de salud pública, dada su alta prevalencia y las afecciones asociadas frecuentemente o consecuencias de la obesidad (DM2, hipertensión arterial, enfermedad cardíaca) y su asociación con mecanismos de un curso severo de COVID-19 (Figura 1.) [46,47,48].

Figura 1. Comorbilidades relacionadas a la obesidad y los mecanismos de COVID-19 severo



Conclusión

La obesidad se considera un factor de riesgo que incrementa la morbimortalidad en pacientes diagnosticados de DM2 y COVID-19, ya que empeora el deficiente control glucémico de la DM2. En forma directa no se ha evidenciado a la obesidad como factor que influye en la infección por COVID-19, en términos de ingreso a la UCI, pero se ha demostrado asociación entre la DM2 y el ingreso en UCI.

Además, la obesidad promueve el estado inflamatorio crónico que provoca mayor resistencia a la insulina, y complicaciones en pacientes con diagnóstico de COVID-19. La coexistencia de ambas ocasiona el incremento de la mortalidad. El riesgo de mortalidad en diabéticos infectados por SARS-CoV-2 con obesidad se atribuye al aumento de la inmunosupresión preexistente. En definitiva, se requiere mayor evidencia para sustentar la relación entre la obesidad y DM2 en el contexto de la COVID-19 y sus repercusiones.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de interés por parte de los autores.

Revisión por pares

El manuscrito fue revisado por pares ciegos y fue aprobado oportunamente por el Equipo Editorial de la revista INSPILIP.

Disponibilidad de datos y materiales

Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición a autor correspondiente.

Financiamiento

La investigación fue realizada con fondos propios.

Referencias bibliográficas

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. novena ed. Karuranga S, et al, editors. Bélgica: Federación Internacional de Diabetes; 2019.

2. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. [Online].; 2021 [cited 2022 abril 24. Available from: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes.

3. Ferreras P. Diabetes Mellitus. In Medicina Interna.: Elsevier; 2012.

4. Mora-Linares O, Pérez-Rodríguez A, Sánchez-Barrero R, Mora-Linares L, Puente-Maury V. Morbilidad oculta de prediabetes y diabetes mellitus de tipo 2 en pacientes con sobrepeso y obesos. MEDISAN. 2013 .

5. Del Carpio L. Diabetes mellitus 2 y COVID-19, dos pandemias en simbiosis favorecidas por la obesidad. Medicina Interna de México. 2020 junio; 37(3).

6. Calle A. Diabetes mellitus como factor de riesgo para COVID-19: un análisis epidemiológico. Diabetes Internacional y endocrinología. 2020 octubre; 12(1).

7. Wu Z, et al. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. 2020 febrero; 323(13). Jama Network. 2020 febrero; 323(13).

8. Rodríguez A, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Med Infect Dis. 2020 marzo; 34(101623).

9. Yang X, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. The Lanced. 2020 mayo; 8(5).

10. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020.

11. Barba J. Diabetes: ¿epidemia o pandemia? Rev Latinoam Patol Clin Med Lab. 2018 noviembre; 65(4).

12. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes OMS , editor. Ginebra: Catalogación por la Biblioteca de la OMS; 2016.

13. Trayhurn P. Adipocity biology. Obesity Rev. 2007; 8(1):41-44. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00316.x.

14. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. Circulation. 2005;111(11):1448-54.

15. Fernández L, Puentes A, García M. Relationship between obesity, diabetes and ICU admission in COVID-19 patients. Med Clin (Barc). 2020 Oct 9;155(7):314-315.

16. Kulzer B, Daenschel W, Daenschel I, Schramm W, Messinger D, Weissmann J, et al. Integrated personalized diabetes management improves glycemic control in patients with insulin-treated type 2 diabetes: Results of the PDM-ProValue study program. Diabetes Res Clin Pract. octubre de 2018;144:200-12.

17. Kerr M, Rayman G, Jeffcoate W. Cost of Diabetic Foot Disease to the National Health Service in England. Diabetic Medicine. 2014 Diciembre; 31(12):1498-1504.

18. Yazdanyar A, et al. The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. Clin Geriatr Med; 25(4).

19. Chentli F, et al. Diabetes mellitus in elderly. Indian J Endocrinol Metab. 2015 diciembre; 19(6).

20. Davis JW, Chung R, Juarez DT. Prevalence of comorbid conditions with aging among patients with diabetes and cardiovascular disease. Hawaii Med J. 2011 Oct;70(10):209-13. PMID: 22162595; PMCID: PMC3215980.

21. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.

22. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, Yu X, Dong K. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020 Apr;8(1):e001343. doi: 10.1136/bmjdrc-2020-001343. PMID: 32345579; PMCID: PMC7222577.

23. Cariou Bertrand; et, al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. Diabetología. 2020 mayo; 63.

24. Yang H, Yang LC, Zhang RT, Ling YP, Ge QG. [Risks factors for death among COVID-19 patients combined with hypertension, coronary heart disease or diabetes]. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020 Jun 18;52(3):420-424. Chinese. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2020.03.004. PMID: 32541972; PMCID: PMC7433415.

25. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, Boehm B, Amiel S, Holt RI, Skyler JS, DeVries JH, Renard E, Eckel RH, Zimmet P, Alberti KG, Vidal J, Geloneze B, Chan JC, Ji L, Ludwig B. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Jun;8(6):546-550. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32334646; PMCID: PMC7180013.

26. Raoufi M, Khalili S, Mansouri M, Mahdavi A, Khalili N. Well-controlled vs poorly-controlled diabetes in patients with COVID-19: Are there any differences in outcomes and imaging findings? Diabetes Res Clin Pract. 2020 Aug;166:108286. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108286. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32592836; PMCID: PMC7314673.

27. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. J Am Med Dir Assoc. 2012 Jul;13(6):497-502. doi: 10.1016/j.jamda.2012.04.012. PMID: 22748719.

28. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. J Endocrinol Invest. 2020 Jun;43(6):867-869. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222956; PMCID: PMC7103097.

29. Thais M, Urizarri P, Raúl A, Luis E, Mederos A. Hipertensión, diabetes y enfermedad renal crónica como factores de riesgo para COVID-19 grave. In I Congreso Virtual de Ciencias Básicas Biomédicas de Granma.2020.

30. Escalante D, Lecca L, Gamarra J, Escalante G. . Amputación del miembro inferior por pie diabético en hospitales de la costa norte peruana 1990-2000: características clínico-epidemiológicas. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica.2003; 20(3), 138-144.

31. Agrawal RP, Ola V, Bishnoi P, Gothwal S, Sirohi P, Agrawal R. Prevalence of micro and macrovascular complications and their risk factors in type-2 diabetes mellitus. J Assoc Physicians India. 2014 62(6):504-8.

32. Alonso N, Batule S. COVID-19 y diabetes mellitus. Importancia del control glucémico. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.2021; 33(3), 148.

33. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. NCHS Data Brief. 2017;(288):1-8.

34. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Chin Med J (Engl). 5 de mayo de 2020;133(9):1025-31.

35. Ryan PM, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? Obes Silver Spring Md. 21 de abril de 2020;10.1002/oby.22843.

36. Karczewski J, Ledzi-Ska E, Baturo A, Jo-Czyk I, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and inflammation. Eur Cytokine Netw. 1 de septiembre de 2018;29(3):83-94.

37. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. Int J Infect Dis. junio de 2020; 95:332-9.

38. Liu T, Zhang J, Yang Y, Ma H, Li Z, Zhang J, et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019 [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2020 mar [citado 28 de mayo de 2022]. Disponible en: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.01.20029769.

39. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2021 Mar;23(3):870-874. doi: 10.1111/dom.14269. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33245182; PMCID: PMC7753574.

40. Smati S, Tramunt B, Wargny M, Caussy C, Gaborit B, Vatier C, et al. CORONADO investigators. Relationship between obesity and severe COVID-19 outcomes in patients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study. Diabetes Obes Metab. 2021 Feb;23(2):391-403. doi: 10.1111/dom.14228. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33051976; PMCID: PMC7675375.

41. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. Obesity (Silver Spring). 2020 Jun;28(6):1005. doi: 10.1002/oby.22818. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32237206.

42. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. 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.

43. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ. 2020 May 22;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966. PMID: 32444366; PMCID: PMC7243801.

44. 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 Jul 28;71(15):896-897. doi: 10.1093/cid/ciaa415. PMID: 32271368; PMCID: PMC7184372.

45. Caussy, F. Wallet, M. Laville, E. Disse. Obesity is associated with severe forms of COVID-19. Obesity. (2020).

46. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, Kouretas D, Spandidos DA, Tsatsakis A. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). Mol Med Rep. 2020 Jul;22(1):9-19. doi: 10.3892/mmr.2020.11127. Epub 2020 May 5. PMID: 32377709; PMCID: PMC7248467.

47. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al; ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020 May 22;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985. PMID: 32444460; PMCID: PMC7243036.

48. Petrova D, Salamanca E, Rodríguez M, Navarro P, Jiménez J, Sánchez M. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones [Obesity as a risk factor in COVID-19: Possible mechanisms and implications]. Aten Primaria. 2020 Aug-Sep;52(7):496-500. Spanish.