



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

REVISIÓN

Obesidad en tiempos de COVID-19. Un desafío de salud global

Miguel A. Rubio Herrera^{a,*} e Irene Bretón Lesmes^b

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos. IDISSC. Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Gregorio Marañón. Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

Recibido el 24 de mayo de 2020; aceptado el 2 de octubre de 2020

Disponible en Internet el 21 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Obesidad;
COVID-19;
Vitamina D;
Obesidad grave

Resumen La obesidad es una enfermedad crónica asociada a incremento de la morbimortalidad en el mundo, y el impacto con la pandemia de COVID-19 puede suponer un nuevo reto sanitario. Disponemos de evidencias que sugieren que algunos factores biológicos y sociales asociados con la obesidad confieren un mayor riesgo de infección por COVID-19, de hospitalización y de mayor gravedad respecto a las personas con normopeso. Sin duda, la obesidad comporta un estado proinflamatorio de bajo grado que produce una disregulación del sistema inmune que compromete su capacidad de respuesta ante la infección respiratoria por la COVID-19 y propicia un empeoramiento de la enfermedad. En esta revisión se exponen los principales datos epidemiológicos y fisiopatológicos que asocian obesidad con la COVID-19.

© 2020 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Obesity;
COVID-19;
Vitamin D;
Severe obesity

Obesity in the COVID era: A global health challenge

Abstract Obesity is a chronic disease that leads to an increased risk of mortality and morbidity, and the impact of the COVID-19 pandemic may create a new health challenge. There is clear evidence showing that some biological and social factors associated with obesity involve an increased risk of COVID-19 infection, hospitalization, and greater severity compared to people with normal weight. Undoubtedly, obesity involves a low-grade proinflammatory state that produces a dysregulation of the immune system that compromises its ability to respond to respiratory infection by COVID-19 and so produces a worsening of the disease. In this review, the main epidemiological and pathophysiological data that associate obesity with COVID-19 are described.

© 2020 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marubioh@gmail.com (M.A. Rubio Herrera).

La infección causada por el *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), designada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como COVID-19, fue declarada una pandemia el 11 de marzo de 2020. Aunque la obesidad es una enfermedad crónica que se asocia a un aumento de la morbimortalidad¹, no fue considerada como factor de riesgo en los inicios de la pandemia², lo que ha supuesto una recogida de información desigual para conocer el impacto real de la infección COVID-19 en las personas con obesidad.

En esta revisión se describen los principales aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos que asocian obesidad y COVID-19.

La obesidad como factor de riesgo de la COVID-19. Evidencias epidemiológicas

Epidemias previas por influenza habían demostrado que obesidad y diabetes se asociaban con peor pronóstico de la enfermedad^{3,4}. Datos preliminares de COVID-19, procedentes de Wuhan (China), detectaron que, entre los pacientes críticos fallecidos, el 88,24% presentaban un IMC > 25 kg/m² respecto al 18,95% de los supervivientes ($p < 0,001$)⁵. En otra serie china, las personas con obesidad (IMC ≥ 28 kg/m²) mostraron mayor riesgo de neumonía grave (odds ratio [OR]: 3,40; IC 95%: 1,40-8,26; $p = 0,007$)⁶.

En el registro norteamericano COVID-NET la obesidad estaba presente en el 48,3% de los afectados, siendo el principal factor de riesgo en personas < 65 años⁷. En otra serie de Nueva York ($n = 5.700$) indicaron que el 41,7% de los ingresados tenían obesidad, pero aquellos con obesidad grave (IMC ≥ 35 kg/m²) tuvieron un mayor riesgo de ingreso en UCI (OR: 6,16; IC 95%: 1,42-26,66)⁸. Dichas tasas de obesidad son similares a la prevalencia poblacional (obesidad 42,4%; obesidad mórbida 9,2%)⁹, por lo que se dedujo que esos datos reflejaban aproximadamente la situación del país. Otras observaciones paralelas señalaban que el mayor impacto de severidad se producía en las personas con obesidad en edades inferiores a 60 años: aquellos con IMC de 30-34 kg/m² tuvieron alta probabilidad de ingresar en UCI (OR: 1,8; IC 95%: 1,2-2,7; $p = 0,006$), duplicándose el riesgo si presentaban obesidad grave (OR: 3,6; IC 95%: 2,5-5,3; $p < 0,0001$)¹⁰. En otro estudio de la ciudad de Nueva York se refuerza esta relación, ya que la obesidad mórbida (IMC ≥ 40 kg/m²) estuvo independientemente asociada a la mortalidad (OR ajustado: 5,1; IC 95%: 2,3-11,1) en las personas < 50 años, disminuyendo el riesgo en las de mayor edad¹¹.

En Europa, la información procedente de Francia (Lille y Lyon) confirmaba el mayor número de personas con obesidad que necesitaron ingreso en UCI (frecuencia 25% respecto al 15,4% de prevalencia del país)¹² y la necesidad de precisar hasta 7 veces más ventilación mecánica intensiva (VMI) en sujetos con IMC ≥ 35 kg/m² (OR ajustado: 7,36; IC 95%: 1,63-33,14; $p = 0,021$). Estos datos son llamativos porque la tasa de VMI es mucho mayor que en otras situaciones de neumonía no-COVID, cuando incluso, previamente, se había constatado como una «paradoja» el que los obesos tuviesen menor gravedad y mortalidad por infección respiratoria; una evidente contradicción respecto a los resultados actuales de la COVID-19^{13,14}.

Estos antecedentes sugerían la presencia de un punto de corte de IMC (≥ 35 kg/m²) a partir del cual el exceso de peso condicionaba mayor gravedad. Conviene señalar que la mayoría de los estudios descriptivos presentan limitaciones porque suelen ser retrospectivos, no constan siempre datos de peso y talla en los registros electrónicos médicos, los datos reflejan la situación únicamente de los ingresos hospitalarios y en numerosas publicaciones el seguimiento de los pacientes ha sido excesivamente corto. Aun así, estudios de series más amplios y metaanálisis recientes confirman que cualquier grado de obesidad confiere un incremento tanto del riesgo de gravedad como de mortalidad por COVID-19¹⁵⁻¹⁸.

Hasta aquí, la mayoría de los estudios analizaban lo que sucedía dentro de los hospitales, pero se desconocía realmente si las personas con obesidad tenían mayor riesgo de infección respecto a aquellas con normopeso. El debate se dirigió a indagar si la mayor prevalencia de obesidad de las series norteamericanas y del Reino Unido se debía a que un elevado porcentaje de los pacientes ingresados eran personas de raza negra, hispanos y de otras minorías étnicas¹⁹⁻²². Por un lado, estos colectivos tienen mayor prevalencia de obesidad y de complicaciones asociadas (HTA, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica) que los individuos de raza blanca. En segundo lugar, proceden de áreas urbanas socialmente más deprimidas, económicamente desfavorecidas, con bajo nivel de instrucción, mayor desatención sanitaria y donde las medidas de distanciamiento social son más difíciles de mantener. Globalmente, estas condiciones favorecen la expansión de la infección y mayores tasas de ingresos por la COVID-19.

Grandes estudios poblacionales permiten examinar y comparar personas afectadas o no por la COVID-19, analizar aquellos casos con mayor gravedad que necesitan hospitalización frente a los que presentan síntomas leves que no precisan ingreso. Así por ejemplo, la base de datos OpenSAFELY aglutina información sociosanitaria de más de 17 millones de ciudadanos del Reino Unido; esta información se cruzó con las más de 10.000 muertes por la COVID-19²³. Además de factores conocidos de mortalidad asociada a la COVID-19 (incluyendo minorías étnicas), la obesidad constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad, proporcional al grado de obesidad (HR: 1,92; IC 95%: 1,72-2,13) para IMC ≥ 40 kg/m². Resultados similares se encontraron en la serie británica ISARC-WHO, de más de 20.000 pacientes (HR: 1,33; IC 95%: 1,19-1,49; $p < 0,001$)²⁴, o en México, que, partiendo de un análisis poblacional de 177.133 sujetos, la obesidad fue la única comorbilidad asociada a una tasa de mortalidad casi 5 veces superior (HR: 4,989; IC 95%: 4,444-5,600)²⁵.

Nos interesa analizar en este punto cuáles pueden ser las condiciones por las que algunas personas con obesidad presentan mayor severidad de la enfermedad. Ciertamente, las personas con obesidad grave ingresadas en UCI conllevan mayores dificultades de manejo (hipoventilación, mayor necesidad de intubación, canalización de vías o colocación en prono), pero también porque su condición cardiorrespiratoria sea peor. La cantidad de masa libre de grasa (masa muscular esquelética) diferencia claramente a las personas con obesidad que tienen un mayor o menor riesgo cardiovascular y que constituye un hecho diferencial en la reconocida

«paradoja de la obesidad»^{26,27}. El ejercicio aeróbico condiciona un mejor rendimiento físico, menor contenido de grasa visceral y mayor masa magra (*fitness vs fatness*) que contrarresta el estado pro-inflamatorio asociado al exceso de grasa²⁸. Por tanto, también en situaciones de enfermedad respiratoria infecciosa como la COVID-19, el IMC no cuenta la historia completa acerca de la naturaleza y el tipo de obesidad.

De la misma manera, el estado nutricional es un importante mediador de complicaciones en pacientes críticos. Se ha constatado que las personas con obesidad y con desnutrición energético-proteica ingresadas en cuidados intensivos, por cualquier patología, tienen un incremento de la mortalidad respecto a los sujetos bien nutridos de la misma categoría de peso (OR: 1,67; IC 95%: 1,29-2,15; $p < 0,0001$)²⁹. Por tanto, es factible que cuando el exceso de peso se asocia a sarcopenia y/o desnutrición las complicaciones médicas respiratorias sean mucho más graves.

El volumen de publicaciones sobre COVID-19 en Pubmed a la fecha de esta revisión supera las 50.000 referencias, por lo que es necesario recurrir a revisiones sistemáticas y metaanálisis para conocer mejor las tendencias con datos agrupados. En este escenario, un reciente metaanálisis de 75 artículos sobre obesidad y COVID-19³⁰ muestra que: 1) el riesgo de positividad de COVID-19 para las personas con obesidad es un 46% mayor respecto a las personas no obesas (OR: 1,46; IC 95%: 1,30-1,65; $p > 0,0001$); 2) las personas con obesidad duplican el riesgo de hospitalización (OR: 2,13; IC 95%: 1,74-2,60; $p < 0,0001$); 3) el riesgo de ingreso en UCI, en particular cuando el IMC es ≥ 35 kg/m², se incrementa en un 74% (OR: 1,74; IC 95%: 1,46-2,08; $p < 0,0001$), precisando además, en un gran porcentaje, el empleo de VMI (OR: 1,69; IC 95%: 1,38-1,99; $p < 0,001$), y 4) se confirma también un exceso de mortalidad del 48% (OR: 1,48; IC 95%: 1,22-1,80; $p < 0,0001$).

En la información disponible en España sobre infectados COVID confirmados (21 de mayo de 2020)³¹ se reseña que el 87% de los fallecidos tenían más de 70 años (mediana de edad: 83 años); de estos, el 95% presentaban alguna comorbilidad mayor (60% enfermedades cardiovasculares). Aunque no disponemos de datos de obesidad en este registro, oficial conocemos que la prevalencia de obesidad en España en mayores de 65 años está presente en el 35% de la población³². Entre las recientes publicaciones de series de casos en España figura el registro SEMI COVID-19, que agrupa a 15.111 pacientes procedentes de 150 hospitales³³. Es un estudio descriptivo que señala una frecuencia del 21,2% de obesidad entre los pacientes ingresados, con una edad media de 69,4 años. La frecuencia de obesidad en el trabajo del grupo «the COVID-19@Spain Study» fue del 13,8%, entre los 4.035 sujetos analizados, con una edad media de 70 años y provenientes de 127 centros³⁴. En este estudio, la obesidad se comportó como un factor independiente de mortalidad (HR: 1,21; IC 95%: 1,01-1,44; $p = 0,036$). Por último, la evaluación de 1.000 pacientes, de 62 años de media, e incluidos en la red de investigación SIESTA, que aglutina a 61 servicios de urgencias hospitalarias, se describe una frecuencia de obesidad en el 14,3% de los ingresados³⁵. En el análisis multivariado solo la edad y la obesidad se asociaron a mortalidad intrahospitalaria (OR ajustado para obesidad: 2,53; IC 95%: 1,47-4,35) o de eventos combinados, como ingreso

en UCI, necesidad de VMI y mortalidad intrahospitalaria (OR ajustado: 2,38; IC 95%: 1,51-3,74). Pese a que las tasas de obesidad de los pacientes analizados son inferiores a la prevalencia de la población española, se constata nuevamente que las personas con obesidad ingresadas por la infección COVID-19 tienen un mayor riesgo de complicaciones y de mortalidad.

¿Por qué las personas con obesidad pueden ser más vulnerables a las infecciones y complicaciones?

Es bien conocido que la obesidad se asocia a un estado proinflamatorio de bajo grado, con incremento de citocinas (TNF- α , interleucina-6) que genera una desregulación de la respuesta inmune innata y adaptativa. Esta condición inmunitaria, en las personas con obesidad, conlleva una mayor susceptibilidad a las infecciones, una respuesta deficiente al tratamiento con antivirales y menor eficacia de las vacunas^{36,37}. En la obesidad la peor respuesta de los linfocitos T (CD4+ y CD8+), junto a la linfocitopenia secundaria a la infección y la apoptosis inducida por la COVID-19³⁸, favorece un empeoramiento de la afectación pulmonar^{39,40}. En esta situación, la presencia de una mayor proporción de macrófagos contribuye a una rápida liberación de citocinas inflamatorias («tormenta de citocinas») que juegan un papel destacado en el fallo multiorgánico asociado a la infección por COVID-19⁴¹.

El SARS-CoV-2 tiene su vía de entrada en el huésped interactuando con el sistema renina angiotensina (SRA), en concreto con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2), y se expresa en el epitelio alveolar pulmonar, corazón, endotelio vascular, riñón, páncreas e intestino produciendo lesiones y disfunción en los órganos afectados. Tras contactar con el virus, se produce un fenómeno de *down-regulation* de la ECA-2, generando acumulación de angiotensina-2, que se cree que es la responsable del daño tisular pulmonar y del síndrome de distrés respiratorio, por sus propiedades vasoconstrictoras y fibróticas⁴².

Aunque no existe evidencia directa de infección del tejido adiposo por SARS-CoV-2, en cambio se conoce que en dicho tejido se expresa también ECA-2, por lo que no se descarta la posibilidad de que la grasa intratorácica (pulmón), perirrenal (riñón), epicárdica (corazón) y mesentérica (intestino) pueda servir como lugar de reserva y diseminación del virus⁴³. Se ha argumentado que esta peculiaridad contribuiría a que las personas con obesidad tengan una mayor carga viral y un tiempo de diseminación más prolongado.

La obesidad también se acompaña de complicaciones médicas (HTA, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares), un estado de hipercoagulabilidad y trombosis, que determinan un peor pronóstico frente a la infección por COVID-19⁴⁴⁻⁴⁶. Asimismo las personas con obesidad presentan mayores dificultades respiratorias por resistencia al flujo aéreo, menor expansión del volumen pulmonar, dificultades de movilización de la caja torácica (diafragma y músculos intercostales), que van a ser responsables de hipoventilación, hipertensión pulmonar y apneas del sueño (fig. 1).

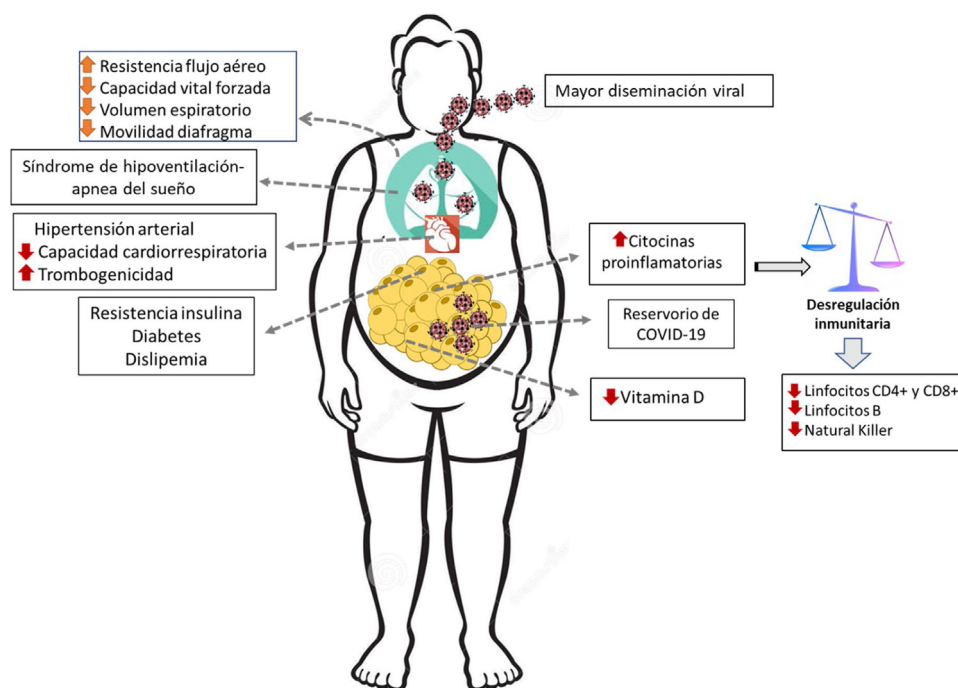


Figura 1 Potenciales mecanismos patogénicos de infección por COVID-19 en personas con obesidad.

Otro hallazgo común en las personas con obesidad es la deficiencia de vitamina D⁴⁷. La vitamina D, además de sus reconocidas acciones sobre el hueso, ejerce un papel destacado en la regulación de la inmunidad innata y adaptativa⁴⁸, en la modulación inflamatoria, reduciendo la expresión de citocinas proinflamatorias⁴⁹ y en el control del SRA aumentando la expresión de ECA-2. Desde un punto de vista clínico, la deficiencia de vitamina D se asocia a un incremento de infecciones respiratorias, distrés respiratorio y fibrosis pulmonar⁵⁰, mientras que el tratamiento con vitamina D previene estas complicaciones^{51,52}. Se ha descrito una asociación epidemiológica entre bajas concentraciones de vitamina D y el número de casos y mortalidad por COVID-19, como sucede en España e Italia en contraposición a los países nórdicos, con diferentes concentraciones de vitamina D⁵³, pero todavía no se ha podido constatar una relación causal⁵⁴. En algunos foros se ha sugerido la posibilidad de realizar un tratamiento profiláctico y terapéutico con vitamina D para prevenir y tratar la infección por COVID-19^{55,56}. En un estudio preliminar realizado en España la administración de calcifediol a dosis altas en pacientes ingresados por COVID-19⁵⁷ redujo la probabilidad de ingreso en UCI en un 98%. Aunque los resultados son muy alentadores, debemos esperar a obtener resultados más sólidos de los numerosos ensayos clínicos registrados que están en marcha.

Oportunidades de futuro

Con el advenimiento de nuevos modelos de atención sanitaria basados en la telemedicina, la obesidad será una de las principales enfermedades damnificadas. A la drástica disminución de visitas presenciales observadas⁵⁸ se añaden la ausencia de financiación de tratamientos farmacológicos,

las dificultades para acceder a ayudas educativas, psicológicas o nutricionales y de aliviar las largas listas de espera de cirugía bariátrica. La estigmatización de las personas con obesidad puede suponer también un retraso extra en la búsqueda de ayuda para perder peso⁵⁹.

A pesar de las dificultades, podemos contar con herramientas útiles para frenar la potencial susceptibilidad de las personas con obesidad por la infección COVID-19. En primer lugar, controlando las comorbilidades que condicionan un sumatorio de factores de riesgo de vulnerabilidad a contraer la infección y de peor evolución de la enfermedad. En segundo lugar, una activa acción terapéutica para propiciar cambios en el estilo de vida que contribuyan a reducir el estado proinflamatorio y reestablecer el equilibrio inmunitario. De un lado, fomentar una alimentación hipocalórica de patrón mediterráneo, que contiene una variedad de nutrientes con alta capacidad antioxidante⁶⁰; por otro lado, aumentando el ejercicio aeróbico, que tiene una acción inmunomoduladora y antiinflamatoria clara, disminuyendo las citocinas pro-inflamatorias y mejorando la sensibilidad a la insulina^{61,62}. Ambos pilares del tratamiento precisan un abordaje integral y multidisciplinar que garantice el éxito de estas medidas a largo plazo⁶³. En nuestro ámbito, la mayoría de estas acciones terapéuticas deben quedar enmarcadas en una colaboración consensuada entre especialistas y atención primaria. Las sociedades científicas, como la SEEN, y otras implicadas en el tratamiento de la obesidad, están intentando generar rápidamente protocolos de actuación de atención sanitaria basada en la telemedicina para adaptarnos a la nueva realidad asistencial, sin olvidar la necesidad de reactivar la cirugía bariátrica^{64,65} como una herramienta terapéutica más que pueda ayudar a reducir el impacto de la obesidad sobre la infección por COVID-19.

La obesidad es un problema de salud pública que supone una carga económica y social de primera magnitud. A pesar

de las limitaciones de los estudios retrospectivos y de la insuficiente información sobre las características fenotípicas de la obesidad, contamos con suficientes datos para sugerir que la obesidad comporta un factor de riesgo independiente de infección por la COVID-19, con mayor probabilidad de gravedad y mortalidad. Por tanto, es el momento de reforzar las acciones encaminadas a la prevención y al tratamiento de la obesidad en igualdad de condiciones que con el resto de las enfermedades crónicas.

Financiación

No ha existido financiación para la realización de esta revisión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con esta publicación.

Bibliografía

- Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al., GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377:13–27, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>.
- Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: Evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12:6049–57, <http://dx.doi.org/10.18632/aging.103000>.
- Louie JK, Acosta M, Winter K, Gavali S, Schechter R, Vugia D, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009;302:1896–902, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1583>.
- Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH, Gargiullo P, et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS One*. 2010;5:e9694, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0009694>.
- Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020;48:450–5, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105>.
- Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020;43:1392–8, <http://dx.doi.org/10.2337/dc20-0576>.
- Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:458–64, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323:2052–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
- Hales K, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017–2018. *NCHS Data Brief*. 2020;360 [consultado 24 May 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db360.htm>.
- 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*. 2020;71:896–7, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa415>.
- Klang E, Kassim G, Soffer S, Freeman R, Levin MA, Reich DL. Morbid obesity as an independent risk factor for COVID-19 mortality in hospitalized patients younger than 50. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28:1595–9, <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22913>.
- Caussy C, Pattou F, Wallet F, Simon C, Chalopin S, Telliam C, et al. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:562–4, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30160-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30160-1).
- Nie W, Zhang Y, Jee SH, Jung KJ, Li B, Xiu Q. Obesity survival paradox in pneumonia: A meta-analysis. *BMC Med*. 2014;12:61, <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-12-61>.
- Ni YN, Luo J, Yu H, Wang YW, Hu YH, Liu D, et al. Can body mass index predict clinical outcomes for patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Crit Care*. 2017;21:36, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1615-3>.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1966>.
- Hussain A, Mahawar K, Xia Z, Yang W, el-Hasani S. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14:295–300, <http://dx.doi.org/10.1016/j.orcp.2020.07.002>.
- Pranata R, Lim MA, Yonas E, Vania R, Lukito AA, Siswanto BB, et al. Body mass index and outcome in patients with COVID-19: A dose-response meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2020;S1262-3636:30097–105, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2020.07.005>.
- Földi M, Farkas N, Kiss S, Zádóri 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:e13095, <http://dx.doi.org/10.1111/obr.13095>.
- Gold JAW, Wong KK, Szablewski CM, Patel PR, Rossow J, da Silva J, et al. Characteristics and clinical outcomes of adult patients hospitalized with COVID-19 — Georgia, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:545–50, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6918e1>.
- Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2534–43, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsa2011686>.
- Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2012270, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12270>.
- De Lusignan S, Dorward J, Correa A, Jones N, Akinyemi O, Amirthalingam G, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: A cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:1034–42, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30371-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6).
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430–6, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, 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, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1985>.
25. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:dga346, <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa346>.
 26. McAuley PA, Artero EG, Sui X, Lee DC, Church TS, Lavie CJ, et al. The obesity paradox, cardiorespiratory fitness, and coronary heart disease. *May Clin Proc*. 2012;87:443–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.01.013>.
 27. Barry VW, Baruth M, Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: A meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56:382–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2013.09.002>.
 28. Zbinden-Foncea H, Francaux M, Deldicque L, Hawley JA. Does high cardiorespiratory fitness confer some protection against pro-inflammatory responses after infection by SARS-CoV-2? Obesity (Silver Spring). 2020;28:1378–81, <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22849>.
 29. Robinson MK, Mogensen KM, Casey JD, McKane CK, Moromizato T, Rawn JD, et al. The relationship among obesity, nutritional status, and mortality in the critically ill. *Crit Care Med*. 2015;43:87–100, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000602>.
 30. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*. 2020;21:e13128, <http://dx.doi.org/10.1111/obr.13128>.
 31. Informe n.º 32. Situación de COVID-19 en España a 21 de mayo de 2020. Informes COVID-19. Ministerio de Ciencia e Innovación [consultado 24 May 2020]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx>.
 32. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA study. *Obes Rev*. 2012;13:388–92, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00964.x>.
 33. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. *Rev Clin Esp*. 2020;S0014-2565.:30206-X, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2020.07.003>.
 34. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalán J, Pachón J, et al. Characteristics and predictors of death among 4,035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2020;S1198-743X:30431-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.024>.
 35. Gil-Rodrigo A, Miró O, Piñera P, Burillo-Putze G, Jiménez S, Martín A, et al. Evaluación de las características clínicas y evolución de pacientes con COVID-19 a partir de una serie de 1000 pacientes atendidos en servicios de urgencias españoles. *Emergencias*. 2020;32:233–41.
 36. Richard C, Wadowski M, Goruk S, Cameron L, Sharma AM, Field CJ. Individuals with obesity and type 2 diabetes have additional immune dysfunction compared with obese individuals who are metabolically healthy. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5:e000379, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000379>.
 37. Dhurandhar NV, Bailey D, Thomas D. Interaction of obesity and infections. *Obes Rev*. 2015;16:1017–29.
 38. Cao X. COVID-19: Immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:269–70, <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3>.
 39. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>.
 40. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: Implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020;142:68–78.
 41. Muniyappa R, Sriram Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318:E736–41, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>.
 42. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92:726–30, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25785>.
 43. Ryan PM, Caplice NM. Is adipose tissue a reservoir for viral spread immune activation and cytokine amplification in Coronavirus disease 2019? Obesity (Silver Spring). 2020;28:1191–4, <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22843>.
 44. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–20, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
 45. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16:341–2, <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-0364-6>.
 46. 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;95:1445–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.006>.
 47. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16:341–9, <http://dx.doi.org/10.1111/obr.12239>.
 48. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of micronutrients and the immune system-working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*. 2020;12:236, <http://dx.doi.org/10.3390/nu12010236>.
 49. Fabbri A, Infante M, Ricordi C. Editorial — Vitamin D status: A key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:4048–52, <http://dx.doi.org/10.26355/eurev.202004.20876>.
 50. Shi Y, Liu T, Yao L, Xing Y, Zhao X, Fu J, et al. Chronic vitamin D deficiency induces lung fibrosis through activation of the renin-angiotensin system. *Sci Rep*. 2017;7:3312, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-03474-6>.
 51. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i6583>.
 52. Quesada-Gómez 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105719>.
 53. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32:1195–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>.
 54. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:561–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.050>.

55. Ebadi M, Montano-Loza AJ. Perspective: Improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74:856–9, <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-020-0661-0>.
56. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* 2020;12:988, <http://dx.doi.org/10.3390/nu12040988>.
57. Castillo ME, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá-Díaz JM, López Miranda J, Bouillon R, et al. 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. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>.
58. Dicker D, Bettini S, Farpour-Lambert N, Frühbeck G, Golan R, Goossens G, et al. Obesity and COVID-19: The two sides of the coin. *Obes Facts.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1159/000510005>.
59. The Lancet Diabetes Endocrinology. Obesity-related stigmahiding in plain sight. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30123-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30123-6).
60. Lecube A, Monereo S, Rubio MA, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64 Supl 1:15–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jendonu.2016.07.002>.
61. Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: Its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol.* 2020;57:759–64, <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-020-01522-8>.
62. Codella R, Luzi L, Inverardi L, Ricordi C. The anti-inflammatory effects of exercise in the syndromic thread of diabetes and autoimmunity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:3709–22.
63. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obes Facts.* 2019;12:40–66, <http://dx.doi.org/10.1159/000496183>.
64. Rubino F, Cohen RV, Mingrone G, le Roux CW, Mechanick JI, Arterburn DE, et al. Bariatric and metabolic surgery during and after the COVID-19 pandemic: DSS recommendations for management of surgical candidates and postoperative patients and prioritisation of access to surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:640–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30157-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30157-1).
65. Sánchez-Santos R, García Ruiz de Gordejuela A, Bretón Lesmes I, Lecube Torelló A, Moizé Arconé V, Arroyo Martín JJ, et al. Obesidad y SARS-CoV-2: Consideraciones sobre la cirugía bariátrica y recomendaciones para el inicio de la actividad quirúrgica. *Cir Esp.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.06.005>.