

# Obezite, COVID-19 Pandemisinde Risk Faktörü müdür?

## Is Obesity a Risk Factor in COVID-19 Pandemic?

<sup>ID</sup> Murat GÜRBÜZ<sup>a</sup> <sup>ID</sup> Leyla TEVFİKOĞLU PEHLİVAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Edirne, TÜRKİYE

**ÖZET** Obezite prevalansının artış göstermeye devam etmesiyle birlikte, bulaşıcı hastalık üzerindeki rolü konusunda farkındalık artmaya başlamıştır. H1N1 influenza A (2009) pandemisi ile obezite ilk kez hastalık şiddeti ve mortalite için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Aynı şekilde bugün obezite, COVID-19 pandemisi için de bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Aşırı beslenme sonucu gelişen obezite, vücutta sistemik etkileri olan düşük düzeyde kronik inflamasyona neden olmaktadır. Bu durum obez bireylerde kronik metabolik hastalıkları ve enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırmaktadır. Obez bireyler enfeksiyonlara karşı geç ve etkin olmayan antiviral immün yanıtlar sergilemektedir. Ayrıca obez bireylerde tedavide kullanılan ilaç ve aşıların etkinliği azalmakta ve bu durum şiddetli hastalık dönemlerine ve daha az iyileşme oranına neden olmaktadır. Hubei eyaletinin Wuhan kentinde ortaya çıkan pandemik SARS-CoV-2 virüsü de özellikle obezitenin fazla olduğu Kuzey Amerika ve Avrupa ülkeleri başta olmak üzere dünya genelinde yayılmaya devam etmektedir. İnsanlarda ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, obezitenin alt solunum yollarına viral yayılımı artırabileceğini ve sekonder enfeksiyonlara neden olarak hastalık şiddetini ve mortaliteyi artırabileceğini vurgulamaktadır. Artık çocukluk çağında dahi artış gösteren obezite, gelecek jenerasyon için sağlık riskini artıran önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Obezitede gün geçtikçe hızlanan bu yükseliş trendinin bulaşıcı hastalıklar üzerine etkisi, ilerleyen yıllarda sağlık harcamalarının artması ile birlikte küresel çapta daha önemli bir sorun olarak karşımıza çıkacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite; enfeksiyon; immün sistem; COVID-19; SARS-CoV-2

**ABSTRACT** As the prevalence of obesity continues to increase, awareness of its role on infectious disease has begun to increase. With H1N1 influenza A (2009) pandemic, obesity was first defined as a risk factor for disease severity and mortality. Similarly, obesity is considered an independent risk factor for COVID-19 pandemic today. Obesity due to overfeeding causes low levels of chronic inflammation with systemic effects on the body. This situation increases the susceptibility to chronic metabolic diseases and infections in obese individuals. Obese individuals show late and ineffective antiviral immune responses to infections. In addition, the effectiveness of drugs and vaccines used in the treatment of obese individuals decreases and this causes severe disease periods and less recovery rate. The pandemic SARS-CoV-2 virus, which occurs in Wuhan, Hubei province, continues to spread worldwide, especially in North America and European countries where obesity is high. Studies in humans and animal models emphasize that obesity can increase viral spread to the lower respiratory tract and increase disease severity and mortality by causing secondary infections. Obesity, which is now increasing even in childhood, is an important public health problem that increases health risk for the next generation. The effect of this rising trend, which has been accelerating day by day in obesity, will be a more important problem on a global scale with the increase in health expenditures in the following years.

**Keywords:** Obesity; infection; immun system; COVID-19; SARS-CoV-2

Obezite, harcanan enerjiden daha fazlasının uzun süreli olarak vücuda alınmasından kaynaklanan ve bu enerji rezervlerinin yağ deposu olarak depolanması nedeni ile vücut ağırlığındaki aşırı artış olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup> Genetik, hormonal, metabolik ve davranışsal bileşenleri içeren ve kronik bir hastalık olarak kabul görülen obezitenin, özellikle geliş-

miş ülkelerde prevalansı giderek artmaktadır.<sup>2,3</sup> Dünya Sağlık Örgütü, dünya genelinde toplam 650 milyon insanın obez [beden kitle indeksi ((BKİ)>30 kg/m<sup>2</sup>] ve 1,9 milyar insanın ise aşırı kilolu (BKİ>27 kg/m<sup>2</sup>) olduğunu tahmin etmektedir.<sup>4</sup> Günümüzde küreselleşme, özellikle işlenmiş ve fast-food gıdaların tüketimindeki artışlar sebebiyle diyet ve yaşam

**Correspondence:** Murat GÜRBÜZ

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Edirne, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** muratgurbuz@trakya.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences.

**Received:** 21 Apr 2020

**Accepted:** 24 Apr 2020

**Available online:** 25 Apr 2020

2536-4391 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

tarzı alışkanlıklarının değişmesine bağlı olarak aşırı enerji tüketimine yol açmaktadır.<sup>5</sup> Bunun yanında kentleşmenin artması ile birlikte sedanter yaşam tarzı yaygınlaşarak enerji harcanması da azalmaktadır.<sup>6</sup> Sedanter yaşam tarzı ve sağlıksız beslenme alışkanlıklarının kombinasyonu, aşırı kilo ve obezitenin en önemli nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir.<sup>7</sup>

Obezite, adipoz dokudaki adipositlerde hipertrofi ve hiperplaziye sebep olan enerji dengesizliği ile karakterizedir. Aşırı adipozite artışı, preadipositler ve makrofajlardan sitokin üretiminin artmasına neden olarak inflamatuvar yanıt oluşturmaktadır.<sup>8</sup> Ayrıca adiponektin ve leptin gibi glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesini sağlayan adipoz doku kaynaklı hormonların sekresyon dengesini bozmaktadır. Adiponektin, makrofaj aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin üretimini azaltırken, leptin ise proinflamatuvar sitokin üretimini artırmaktadır. Dolayısıyla obez bireylerde, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar medyatörlerin geri bildirim eksikliğine bağlı olarak sistemik etkileri olan “kronik inflamasyon” oluşmakta ve bu durum olası “sitokin fırtınasına” zemin hazırlamaktadır. Bu durum, kronik metabolik bozuklukların oluşmasına zemin hazırlamakla birlikte konak hücrenin, enfeksiyona karşı yanıtını da azaltmaktadır.<sup>8,9</sup>

Obezite prevalansının artmasıyla birlikte, obezitenin bulaşıcı hastalıklar üzerindeki etkisine yönelik farkındalık giderek artmaktadır. H1N1 *Influenza A* (2009) virüsü salgınının sonucunda, obezite ilk kez virüs ile enfekte olan bireylerde artan hastalık şiddeti ve artan mortalite için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Obez bireylerde, obezitenin şiddeti ile doğru orantılı olarak influenza virüsüne karşı immün yanıt gecikmekte, yoğun bakımda kalma süresi ve mekanik ventilasyon ihtiyacı artmaktadır.<sup>10-12</sup> Ayrıca obez bireylerde influenza virüsüne karşı antiviral ilaçların ve aşıların etkinliği de azalmaktadır.<sup>13</sup> Aynı şekilde, şiddetli obezite (BKİ>40 kg/m<sup>2</sup>), diabetes mellitus ve hipertansiyonun şiddetli solunum sendromuna yol açan yeni koronavirüs şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 [severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2)] pandemisinde de yüksek komplikasyon ve ölüm riskinde artışa neden olduğu bildirilmektedir.<sup>14</sup> Bu sebeple, bu derlemenin amacı obezitenin koronavirüs disease-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-

19)] patogenezi üzerindeki etkileri, virüse karşı immün yanıtlar ve COVID-19 bulaşma dinamikleri hakkında güncel literatürü analiz etmektir.

## DOĞUŞTAN VE ADAPTİF İMMÜN YANITIN KOORDİNASYONU

İmmün sistem, doğuştan ve adaptif olmak üzere 2 farklı kola ayrılmaktadır. Doğuştan immün sistem monositler, mast hücreleri, granülositlerden oluşan miyeloid kökenli hücrelerden ve doğal öldürücü [natural killer (NK)] hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücreler doku hasarı ve patojenlere karşı hızlı yanıtın gerçekleşmesinde konak savunmasının ilk hattını oluşturmaktadır. Doku hasarı veya enfeksiyon esnasında granülositler (nötrofil, eozinofil, bazofil) ve monositler hızlı bir şekilde hedef bölgeye göç ederek aktive olmaktadır. Monositler hedef dokuda farklılaşarak dokuda denge hâlinde kalan makrofajları ve lenfoid dokulara göç edebilen dendritik hücreleri oluşturmaktadır.<sup>15</sup>

İmmün sistemin diğer kolu olan adaptif immün sistem T ve B lenfositlerinden oluşmaktadır. Çoğunlukla lenfoid dokularda bulunan lenfositler, spesifik bir antijene maruz bırakıldıktan sonra aktive olmakta ve immünolojik hafıza oluşturmaktadır. T ve B lenfositlerinin aktivasyonu, doğuştan immün sistemin antijen sunan hücreleri (dendritik hücreler ve makrofajlar) ile etkileşimi sonucu oluşmaktadır. Dolayısıyla, adaptif immün sistem daha yavaş ve daha spesifik yanıt oluşturmaktadır.<sup>16</sup> İmmün sistem aktivitesinin her aşamasının özenle düzenlenmesi gerekmektedir. Doğuştan ve adaptif immün sistemin koordinasyonunda, patojenik antijen ortadan kaldırıldıktan sonra akut inflamasyon zamanla yerini doku onarımı ve sağlıklı doku homeostazisine bırakması gerekmektedir.<sup>17</sup>

## OBEZİTE İLE İLİŞKİLİ İNFLAMATUAR VE İMMÜNOLOJİK SORUNLAR

Aşırı enerji alımı ile oluşan adipozitede artış, doğuştan ve adaptif immün yanıt arasındaki koordinasyonun bozulmasına neden olmaktadır. Obezite proinflamatuvar ve antiinflamatuvar medyatörlerin geri bildirim eksikliğine neden olmakta ve dolayısıyla akut inflamatuvar yanıt baskılanmamaktadır. Akut in-

flamatuar yanıt etkin bir şekilde yerini doku onarımına bırakmadığı için doku stresi artmakta ve kronik inflamasyon oluşmaktadır. Sonuçta obezite kaynaklı lenfoid doku bütünlüğünün bozulması, lökosit popülasyonu ve fenotiplerinin değişmesi, patojene karşı oluşan immün yanıt fonksiyonunun bozulması ve doku homeostazisinin sağlanamaması ile metabolik bozukluklar artmış ve enfeksiyon duyarlılığı ortaya çıkmaktadır.<sup>18</sup>

### OBEZİTENİN DOĞUŞTAN İMMÜN SİSTEM VE ENFEKSİYON DUYARLILIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

Obezite birçok dokuda inflamasyon ve metabolik hastalıklara neden olan aktif makrofaj fenotipi ile ilişkili bulunmaktadır. Yüksek yağlı diyet ile indüklenen obezite modellerinde, hem kök hücreden farklılaşan miyeloid progenitör hücrelerin sayısında hem de antijen sunan hücrelerin inflamasyon potansiyelinde artış gözlenmiştir.<sup>19,20</sup> Benzer şekilde Friedrich ve ark. BKİ, bel çevresi ve yağ kütlesi ile dolaşımdaki total monosit sayısı arasında pozitif bir ilişki olduğunu ve obez bireylerde proinflamatuvar monosit sayısının arttığını göstermiştir.<sup>21</sup> Ayrıca Farahi ve ark., astım hastası olan obez kişilerin akciğerlerine eozinofilik inflamasyon belirteci olarak daha fazla eozinofil göçünün olduğunu ifade etmiştir.<sup>22</sup>

Artan miyeloid hücre sayısının tersine, yüksek yağlı diyet ile indüklenen obezite modelinde, kemik iliğinde lenfosit gelişiminin önemli bir uyarıcısı olan IL7 baskılanmakta ve lenfoid hücre sayısı anlamlı ölçüde düşmektedir.<sup>23</sup> Bu yüzden inflamasyon potansiyeli artarken, enfeksiyonlara karşı yanıt azalmaktadır. Bunun yanında LPS ile indüklenen enfeksiyon modelinde, obez farelerin akciğerine nötrofil infiltrasyonunun arttığı ancak alveoler boşluğa nötrofil göçünde bozulmalar gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>24</sup> Doğuştan immün hücreler tarafından erken IFN- $\gamma$  üretimi, virüsler gibi intrasellüler patojenlere karşı savunma aşamasında kritik rol oynamaktadır. Doğuştan immün yanıtın majör IFN- $\gamma$  kaynağı doğal öldürücü (NK) hücrelerdir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, obez ratlarda NK hücre sayısının azaldığı ve enfeksiyon duyarlılığının arttığı saptanmıştır.<sup>25</sup> Aynı şekilde SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda da NK sayısının ve NK kaynaklı granzim-B ve IFN- $\gamma$

salgısının azaldığı belirtilmiştir. Ayrıca NK hücrelerindeki etkinliğin azaldığını gösteren inhibitör reseptör NKG2A ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir.<sup>26</sup>

Adaptif immün yanıtın başlatılabilmesi için doğuştan immün yanıtın elemanları olan makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından antijen sunumu gerekmektedir. Dendritik hücreler, patojenlere karşı immün yanıtın başlatılmasında ve özellikle viral patojenlerin T hücrelerine sunumunda kritik rol oynamaktadır.<sup>27</sup> Pizzola ve ark., yüksek yağlı diyet ile obezite modeli oluşturularak obez ratlarda ovalbumine karşı dendritik hücre yanıtının azaldığını bildirmiştir.<sup>28</sup> İnsan kohort çalışmalarında, obez bireylerin dolaşımdaki dendritik hücre sayısının daha az olduğu ve TLR liganları ile ex-vivo stimülasyonu sonucunda dendritik hücrelerde daha az yanıt oluştuğu rapor edilmiştir.<sup>29</sup> Ayrıca SARS-COV ile enfekte olan dendritik hücrelerde IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$  gibi antiviral sitokinlerin ekspresyonunun azaldığı ve CCR7 ekspresyonunun anlamlı ölçüde artmadığı saptanmıştır.<sup>30</sup> Tek başına insan koronavirüsü enfeksiyonunun dendritik hücre yanıtını azaltması, obez hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyon şiddetinin artabileceğini düşündürmektedir.

### OBEZİTENİN ADAPTİF İMMÜN SİSTEM VE ENFEKSİYON DUYARLILIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

Obezite ile kemik iliğinde adiposit birikimi ve dolayısıyla hematopoietik sürecin ve kemik rejenerasyonunun zarar görebileceği ifade edilmektedir.<sup>31</sup> Yüksek yağlı diyet ile beslenen obez ratların kemik iliğinde IL7 üretimi baskılanarak miyeloid hücre sayısına oranla lenfoid hücre sayısı artışında anlamlı ölçüde azalmalar görüldüğü saptanmıştır.<sup>23</sup> Bununla birlikte, obezitenin timus ve sekonder lenfoid doku yapısını da olumsuz etkileyerek lenfosit maturasyonuna zarar verdiği rapor edilmiştir.<sup>32,33</sup> Uzun süreli immün yanıtın oluşturulmasında, antijene özgü lenfositler ve antikorlar görev almaktadır. Özellikle viral enfeksiyonların kontrol edilmesinde T hücre aracılı immün yanıt merkezi rol üstlenmektedir. B hücreleri ise antijene özgü antikor üretmek ve T hücrelerine antijen sunarak patojenlere karşı immün yanıtın oluşturulmasına katkı sağlamaktadır.<sup>16</sup> Yapılan çalışmalar nötrofil/lenfosit oranının obezite ile anlamlı ölçüde arttığını ve CRP ile nötrofil/lenfosit oranı arasında

pozitif yönlü bir ilişki olduğunu bildirmektedir.<sup>34,35</sup> Benzer şekilde SARS-COV-2 ile enfekte olan hastalarda, hastalık şiddeti arttıkça nötrofil/lenfosit oranının arttığı bildirilmiştir.<sup>26</sup> Bununla birlikte, obez bireylerde Th17/Treg oranının bozulmasına bağlı olarak respiratuar sorunlar görülebilmektedir.<sup>36,37</sup> Bu durum obezitenin kronik inflamasyonu şiddetlendirebileceğini, viral enfeksiyon duyarlılığını artırabileceğini ve enfekte olan hastaların seyrini şiddetlendirebileceğini düşündürmektedir.

Obez bireylerden alınan CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin pandemik H1N1 influenza A virüsüne karşı yanıt olarak daha az CD69, CD28 ve CD40 ekspresyonu, üretilen IFN- $\gamma$  ve Granzim-B seviyesinin daha düşük olduğu saptanmıştır.<sup>38</sup> Akimova ve ark., obez bireylerden alınan Treg hücrelerinin IL18 stimülasyonu ile inflamatuvar yanıtı baskılayıcı özelliğinin azaldığını göstermiştir.<sup>39</sup> Ayrıca primer H3N2 enfeksiyonundan sonra sekonder H1N1 enfeksiyonu ile enfekte edilen obez C57BL/6 farelerin akciğerlerinde, influenza spesifik bellek T hücre sayısının ve etkinliğinin anlamlı ölçüde azaldığı saptanmıştır.<sup>40</sup> Obezitenin enfeksiyon süresince B hücre aracılı humoral immünitelyi de olumsuz etkilediği bildirilmektedir. Farnsworth ve ark, obez farelerde *Staphylococcus aureus* enfeksiyonuna karşı B hücre yüzeyinde CD19 ve CD69 ekspresyonunun ve IgG üretimini azaldığını saptamıştır.<sup>41</sup> Aynı şekilde bir başka çalışmada ise obez genç ve yaşlı bireylerde influenza aşısı sonrasında antikor üretimini azaldığı rapor edilmiştir.<sup>42</sup>

SARS ve COVID-19 hastalarında, hastalığın erken evresinde, total lökosit sayısının normal olduğu ancak lenfosit sayısının azaldığı gözlenmiştir.<sup>43</sup> Bazı çalışmalar özellikle CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T lenfosit sayısındaki azalmanın artan mortalite ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir.<sup>44</sup> Hastalıkla ilişkili başlıca inflamatuvar sitokin olan IL6 seviyesinin arttığı ve bu artışın hastalığın 7 ile 14 günü arasında şiddetlenmesine neden olduğu bulunmuştur.<sup>45</sup> Akut fazda (pnömoni fazı) hastaların immün fonksiyonları etkin ise enfeksiyonun kontrol edilebildiği ancak herhangi bir sebeple bozulmuş immün fonksiyonuna sahip kişilerde hastalığın giderek şiddetlendiği belirtilmiştir.<sup>45</sup> Obezitenin immün sistem üzerine hem doğrudan hem de kronik metabolik hastalıklara yol açarak dolaylı yoldan olumsuz etkilerinin olduğuna dair yayınlar

mevcuttur. Bu bağlamda, önceki pandemi tablolarından yola çıkarak obezitenin COVID-19 hastalık şiddeti üzerine olası etkilerini dikkate almak ve değerlendirmek gerekmektedir.

## OBEZİTE İLE İLİŞKİLİ KRONİK HASTALIKLAR COVID-19 İÇİN RİSK FAKTÖRÜDÜR

Viral pnömoni ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlarının akut akciğer hasarı, akut solunum sıkıntısı sendromu [acute respiratory distress syndrome (ARDS)] ve nihayetinde ölüme yol açabileceği önceden bilinmektedir.<sup>46</sup> Obezitenin alt solunum yolu enfeksiyonu ve şiddetli doku hasarları ile ilişkili olduğu ve artan mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu ile ilgili yayınlar mevcuttur.<sup>10,12</sup> Yüksek BKİ (>28 kg/m<sup>2</sup>) ve diabetes mellitus aynı şekilde COVID-19 şiddeti ile de ilişkili olan 2 farklı bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır.<sup>47</sup> Çin Halk Cumhuriyeti Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi raporlarına göre kardiyovasküler hastalıklar, kronik respiratuar hastalıklar, hipertansiyon, diabetes mellitus ve kanser COVID-19 tanısı alan hastalarda ölüm riskini artırmaktadır.<sup>48</sup> Yayınlanan raporda anılan bu hastalıkların adipoz doku, karaciğer, pankreas ve damarlarda kronik immün aktivasyon sonucu oluştuğu bilinmektedir.<sup>18</sup> İmmün aktivasyon sonucu inflamatuvar belirteçlerin artışına obezitenin katkısı oldukça önemlidir. Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus ve respiratuar hastalık patogenezinin obezite ile olan ilişkisi de bu ifadeyi destekler niteliktedir.<sup>49-51</sup>

## RİSK FAKTÖRLERİNİN OLUŞUMUNDA OBEZİTE VE ADİPOZ DOKUNUN ROLÜ

Adipoz doku (özellikle beyaz adipoz doku) enerji deposunun majör organıdır. Diyetle alınan fazla enerji adipositlerde trigliserid formunda depo edilmektedir. Bu durum adipositlerde hipertrofi ve hiperplaziye neden olarak, trigliseridlerin diğer organlarda birikimini engellemektedir. Ancak aşırı trigliserid birikimi sonucu adipoz doku kapasitesinin aşılması ile serbest yağ asitleri, lipoperoksitler, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve kan dolaşımına salınımı artmaktadır.<sup>52</sup> Adipoz dokuda artan serbest yağ asitleri ve reaktif oksijen türleri preadipositlerden ve olgun adipositlerden artmış sitokin sekresyonuna (TNF- $\alpha$ , MCP-1,

IL6, Leptin vs.) ardından hipoksi, nekroz ve immün hücre infiltrasyonuna neden olmaktadır.<sup>8</sup> Böylece inflamatuvar yanıt sürekli hâle gelerek düşük düzeyde sistemik inflamasyon meydana gelmektedir.<sup>53</sup> Sistemik inflamasyon, genelde kronik inflamatuvar belirteç olan C-reaktif protein (CRP) ile ölçülmektedir. Obez bireylerde CRP seviyesinin normal insanlardan daha yüksek seyrettiği bildirilmiştir.<sup>54</sup> Sistemik inflamasyon sonucu adipoz dokudan dolaşıma salınımı artan serbest yağ asitleri karaciğer gibi farklı dokularda birikerek zamanla endotel disfonksiyonu ve insülin direnci gibi metabolik sorunlara zemin hazırlamaktadır. Bu durum diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, respiratuvar hastalıklar ve hipertansiyon gibi birbiri ile bağlantılı hastalıklara ve çoklu organ yetmezliklerine neden olabilmektedir.<sup>53,55</sup>

### COVID-19 İçin Risk Faktörü Olan Diabetes Mellitusun Patogenezinde Obezite ve Adipoz Dokunun Rolü

Obez bireylerde adipositlerden TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL6, leptin gibi adipokinlerin salınımı ve proinflamatuvar yanıt oluşturan klasik olarak aktive edilmiş makrofaj (M1) polarizasyonu artmaktadır. Adipoz dokuda proinflamatuvar yanıtın majör sebebi makrofajlar olsa da bu süreçte nötrofiller, T hücreleri, B hücreleri ve NK hücrelerinin de rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>56</sup> Artan proinflamatuvar sitokinlerin insülin sinyalizasyonunu engellediği ve dolayısıyla insülin tarafından baskılanan lipolitik etki şiddetlenerek, adipoz dokuda artan serbest yağ asitlerinin sistemik dolaşıma salınımı artmaktadır. Dolaşımda artan serbest yağ asitleri iskelet kası, karaciğer gibi birçok organda birikerek doku hasarı oluşturmaktadır. Karaciğer, iskelet kası ve adipoz dokuda biriken yağ asitleri bu dokularda insülin direnci ve hiperglisemi ile karakterize diabetes mellitus riskini artırmaktadır.<sup>57</sup> Obez bireylerde adipoz doku inflamasyonunun, insülin direnci ve diabetes mellitus için anahtar rol oynadığı bildirilmektedir.<sup>58</sup>

Hiperglisemi ve Tip 2 diabetes mellitus, SARS ile enfekte olan hastalarda morbidite ve mortalitenin bağımsız prediktörü olarak kabul edilmiştir.<sup>59</sup> Morra ve ark. özellikle Suudi Arabistan'da görülen MERS salgınında, diabetes mellitusun mortalite riskini artırdığını rapor etmiştir.<sup>60</sup> Hiperglisemi, solunum yolu sekresyonlarında glukoz konsantrasyonunun artmasına ve alveoler epitelyal bariyer hasarına neden ol-

maktadır.<sup>61</sup> Ayrıca pulmoner epitelyal hücrelerin artmış kan glukozuna maruz kalması virüs enfeksiyonunu ve viral replikasyonu artırmaktadır.<sup>62</sup> Son zamanlarda diyabetik hastalarda NK hücre aktivasyonunun azaldığı ve akciğerde azalan IFN- $\gamma$  salgısının virüslere karşı duyarlılığı artırdığı bildirilmiştir.<sup>63,64</sup> Önceki çalışmalardan elde edilen verilere paralel olarak Muniyappa ve ark., COVID-19 ile enfekte olan diyabetik obez hastalarda yüksek komplikasyon ve ölüm riskinin arttığını bildirmiştir.<sup>14</sup>

### COVID-19 için Risk Faktörü Olan Hipertansiyonun Patogenezinde Obezite ve Adipoz Dokunun Rolü

Adipoz doku kütleindeki artış, sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonuna neden olmaktadır. Obezitede, sempatik aktivitedeki artışın nedeni olarak dolaşımda serbest yağ asitleri, anjiyotensin, leptin ve insülin seviyesinin artışı gösterilmektedir. Dolaşımda artan serbest yağ asitlerinin  $\alpha$ -adrenerjik duyarlılığı artırdığı ve endotel membranındaki Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPaz ve sodyum pompası inhibisyonu ile vasküler düz kas tonusunu artırdığı belirtilmektedir. Adipoz dokuda rennin, anjiyotensinojen, anjiyotensin-II reseptörleri bol miktarda bulunmaktadır. Artmış yağ kütlelerinin sonucu olarak adipoz dokudan artan anjiyotensinojen salınımı ile sistemik vazokonstriksiyon ve sodyum/su retansiyonunda artış gözlenmektedir.<sup>65</sup> Dolaşımda sıvı hacminin artmasına yanıt olarak sempatik aktivasyon ile artan kalp debisi sonucu böbreğe giden kan akımı artmakta ve kademeli olarak basınca bağlı nefron kaybı gerçekleşmektedir.<sup>66</sup> Obezite ile birlikte görülen hiperleptinemi ve hiperinsülinemi de sempatik aktiviteyi uyarak vazokonstriksiyonu artırmaktadır. Bununla birlikte dolaşımda artan serbest yağ asitleri, lipoperoksitler, insülin ve leptin seviyeleri vasküler inflamasyona bağlı endotel disfonksiyona neden olmaktadır.<sup>65</sup> Dolayısıyla hipertansiyon patogenezinde obezite önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yapılan çalışmalar obezitenin hipertansiyon patogenezinde en yüksek risk faktörü olduğunu göstermektedir.<sup>67</sup> Bununla birlikte, yüksek kan basıncı ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astım arasında ilişki rapor edilmektedir.<sup>68,69</sup> Artan kan basıncı alveoler epitelyal bariyer hasarı oluşturmakta ve pulmoner ödeme sebep olabilmektedir.<sup>70</sup> Aynı şekilde

viral enfeksiyonlarda da viral replikasyon ve proinflatuar immün yanıt, respiratuar epitelyum hasarına ve pulmoner ödeme neden olabilmektedir.<sup>10</sup> Dolayısıyla hipertansiyon, viral enfeksiyonlarda gelişen şiddetli akut akciğer hasarı ve ARDS için önemli bir risktir. H1N1 Influenza A pandemisinde obezite ve hipertansiyonun, hastalığın şiddeti ve artan mortaliteden sorumlu olduğu unutulmamalıdır. Bugün, COVID-19 enfeksiyonuna bağlı en yüksek ölüm oranının hipertansif hastalarda olduğu bildirilmektedir.<sup>14</sup> Hipertansiyon patogenezinde obezitenin önemli risk faktörü olması ve COVID-19 pnömonisine bağlı ölüm oranının en yüksek hipertansif hastalarda olması gerçeği göz önüne alınarak obez hastalarda daha şiddetli hastalık seyri öngörülmektedir.<sup>71</sup>

#### COVID-19 İçin Risk Faktörü Olan Kardiyovasküler Hastalıkların Patogenezinde Obezite ve Adipoz Dokunun Rolü

Obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların oluşması nedeni ile kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin anlamlı ölçüde arttığı bilinmektedir. Ancak yapılan çalışmalar çoğunlukla, insülin direnci veya metabolik sendrom varlığı ile birlikte artan BKİ değerlerinin kardiyovasküler riski artırdığını göstermektedir.<sup>72,73</sup> Bunun yanında 43 adet follow-up çalışmanın meta-analiz sonuçları, metabolik olarak sağlıklı kişilerde artan BKİ ile kardiyovasküler riskin de artabileceğini göstermektedir.<sup>74</sup> Dolayısıyla obezite tek başına dahi kardiyovasküler hastalık açısından risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Obezite ile ilişkili kronik inflamasyon, lipotoksosite ve endotel disfonksiyonu doğrudan kardiyak hasar oluşturabilmekte veya dolaylı olarak insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon bileşenleri üzerinden kardiyovasküler riski artırabilmektedir.<sup>75</sup>

Solunum yolu enfeksiyonuna neden olan bakteriyel ve viral ajanlar ayrı ayrı veya birlikte ateroskleroz, anormal elektrokardiyogram, miyokardit veya miyokardial infarktüse sebep olabilmektedir.<sup>76</sup> Kalp ve akciğerlerde yüksek düzeyde anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) proteini eksprese edilmektedir. SARS-CoV ve SARS-CoV-2 benzer şekilde ACE2 sinyal yolağında değişikliklere neden olarak doğrudan miyokard hasarı oluşturabilmektedir. Şiddetli enfeksiyon vakalarında, akut sistemik inflamatuar yanıt ve sitokin fırtınası oluşarak kalp gibi birçok organda hasar meydana gelebilmektedir. Ayrıca en-

feksiyonun neden olduğu akut respiratuar hastalığa bağlı olarak gelişen hipoksi de miyokard hasarına neden olabilmektedir.<sup>77</sup> Respiratuar hastalıklar özellikle iskemik kalp hastalıkları ve kalp yetersizliği başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir.<sup>78</sup> Bu nedenle obezite, COVID-19 tanısı alan hastalar için hem doğrudan hem de respiratuar hastalıklarla ilişkili olarak kardiyovasküler hastalık şiddetinin artması açısından risk oluşturabilmektedir.

#### COVID-19 İçin Risk Faktörü Olan Respiratuar Hastalıkların Patogenezinde Obezite ve Adipoz Dokunun Rolü

Obezite ilişkili diabetes mellitus veya obezite ilişkili hipertansiyonun akut akciğer hasarı kaynaklı respiratuar hastalıklara neden olabileceği bilinmektedir.<sup>79,80</sup> Bunun yanında obezite tek başına da akciğer hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmektedir.<sup>51</sup> Obez bireylerde sistemik inflamasyon belirteçlerinin yüksek olmasının, pulmoner kapiller endoteline inflamatuar hücre infiltrasyonunu artırarak solunum yolu hasarına neden olabileceği ifade edilmektedir.<sup>81</sup> Ayrıca ön karın duvarında ve karın içi viseral dokuda artan yağ kütlesi diyafragmatik hareketi engellemekte, soluk alma sırasında bazal akciğer genişlemesini azaltmakta ve dolayısıyla perfüzyon anormalliklerine ve arteriyel hipoksemiye neden olmaktadır.<sup>82</sup> Beden Kitle İndeksi artışının KOAH, astım ve obstrüktif uyku apnesi riski ile ilişkili olması, obezitenin respiratuar hastalıklardaki anahtar rolünü doğrulamaktadır.<sup>83-85</sup> Respiratuar hastalıklar ile obezite arasındaki ilişkide muhtemel mekanizmanın aşırı enerji alımı ile asetil-KoA karboksilaz enzim aktivasyonuna bağlı Th17 farklılaşması ve Th17/Treg oranının artması olduğu düşünülmektedir.<sup>36,37,86</sup>

Viral pnömoni ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlarının akut akciğer hasarı, ARDS ve nihayetinde ölüme yol açabileceği önceki çalışmalarda belirtilmiştir.<sup>46</sup> Viral replikasyon etkinliği hücre tipine göre değişkenlik göstermektedir ve insanlarda respiratuar epitelyum, enfeksiyöz virüs partiküllerini oluşturmak üzere hemaglutininin molekülünün etkin bir şekilde ayrıldığı tek yerdir. Virüs bulaşması, enfekte bir bireyin aerosollerini veya solunum fomitleri ile temas edildiğinde ortaya çıkmaktadır.<sup>87</sup> Viral enfeksiyon modeli geliştirilen ratlarda obezitenin viral yükü artırmadığı, ancak ilerleyen zamanlarda obez farelerde viral yükün

sağlıklı farelere göre daha fazla olduğu belirtilmiştir.<sup>88</sup> Obezite tek başına viral yükü artırmasa bile, şiddeti ile doğru orantılı olarak influenza virüsüne karşı immün yanıtı geciktirmekte, yoğun bakımda kalma süresini ve mekanik ventilasyona olan ihtiyacı artırmaktadır.<sup>10</sup> Son günlerde, yeni koronavirus COVID-19 pandemisinde de obezite bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.<sup>47</sup> Ancak viral yükün obezite ile arttığını söylemek için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır. Bu bağlamda, obezitenin COVID-19 pnömonisinde hastalık şiddetini ve sekonder enfeksiyon gelişme riskini artırabileceği ihtimalini göz önünde bulundurmak gerekmektedir.

## SONUÇ

Aralık (2019) ayında, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde ortaya çıkan ve yeni tip koronavirus olarak tanımlanan SARS-CoV-2, insanlarda şiddetli solunum sendromuna neden olmaktadır. H1N1 influenza A (2009) pandemisi ile ilk kez hastalık şiddeti ve mortalite için risk faktörü olarak tanımlanan obezite, bugün COVID-19 pandemisi için de bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Obez bireylerde proinflamatuvar ve antiinflamatuvar medyatörlerin geri bildirim eksikliğine bağlı oluşan düşük düzeyde kronik inflamasyon, obezite ile ilişkili kronik metabolik hastalıklara neden olmakla beraber enfeksiyon duyarlılığını da artırmakta ve olası bir patojen saldırısı durumunda sitokin fırtınasına zemin hazırlamaktadır. Bu durum efektif immün hücre yanıtının azalmasına dolayısıyla obez bireylerde enfeksiyon yayılımının

artmasına ve hastalık seyrinin şiddetlenmesine neden olmaktadır. Hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler ve respiratuar hastalıklar gibi obezite ile ilişkili olan kronik hastalıklarda COVID-19 enfeksiyon şiddet ve mortalite riskinin arttığı ifade edilmektedir. Bu bağlamda, obezitenin bulaşıcı hastalık üzerindeki rolü konusunda farkındalığın daha çok artması gerekmektedir. Aksi durumda, gün geçtikçe yükseliş gösteren obezite trendinin bulaşıcı hastalıklar üzerine etkisi ilerleyen yıllarda küresel çapta daha önemli bir sorun olarak karşımıza çıkacaktır.

## Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

## Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin, çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

## Yazar Katkıları

*Fikir/Kavram: Murat Gürbüz; Tasarım: Murat Gürbüz; Denetleme/Danışmanlık: Murat Gürbüz, Leyla Tevfikoğlu; Veri Toplama ve/veya İşleme: Murat Gürbüz, Leyla Tevfikoğlu; Analiz ve/veya Yorum: Murat Gürbüz, Leyla Tevfikoğlu; Kaynak Taraması: Murat Gürbüz, Leyla Tevfikoğlu; Makalenin Yazımı: Murat Gürbüz, Leyla Tevfikoğlu; Eleştirel İnceleme: Leyla Tevfikoğlu.*

## KAYNAKLAR

- San-Cristobal R, Navas-Carretero S, Martínez-González MA, Ordovas JM, Martínez JA. Contribution of macronutrients to obesity: implications for precision nutrition. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16:305-20 [Crossref] [PubMed].
- Mechanick JI, Garber AJ, Handelsman Y, Garvey WT. American association of clinical endocrinologists' position statement on obesity and obesity medicine. *Endocr Pract*. 2012;18(5):642-8. [Crossref] [PubMed]
- Tobore TO. Towards a comprehensive theory of obesity and a healthy diet: the causal role of oxidative stress in food addiction and obesity. *Behav Brain Res*. 2020;20;384:112560. [Crossref] [PubMed]
- WHO: WHO fact sheet on overweight and obesity. 2016. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Access Date: 12 April 2020
- Rico-Campà A, Martínez-González MA, Alvarez-Alvarez I, de Deus Mendonça R, de la Fuente-Arrillaga C, Gómez-Donoso C, et al. Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. *BMJ*. 2019;365:11949. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ojiambo RM, Easton C, Casajús JA, Konstabel K, Reilly JJ, Pitsiladis Y, et al. Effect of urbanization on objectively measured physical activity levels, sedentary time, and indices of adiposity in Kenyan adolescents. *J Phys Act Health*. 2012;9(1):115-23. [Crossref] [PubMed]
- Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):557-67. [Crossref] [PubMed]

8. Asghar A, Sheikh N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. *Cell Immunol.* 2017;315:18-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Rojas-Osorrio SA, Cruz-Hernández TR, Drago-Serrano ME, Campos-Rodríguez R. Immunity to influenza: impact of obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2019;13(5):419-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Honce R, Schultz-Cherry S. Impact of obesity on influenza virus pathogenesis, immune response, and evolution. *Front Immunol.* 2019;10:1071. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
11. Martin ET, Archer C, McRoberts J, Kulik J, Thurston T, Lephart P, et al. Epidemiology of severe influenza outcomes among adult patients with obesity in Detroit, Michigan, 2011. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7(6):1004-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
12. Fezeu L, Julia C, Henegar A, Bitu J, Hu FB, Grobbee DE, et al. Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza A (H1N1) patients: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2011;12(8):653-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Neidich SD, Green WD, Rebeles J, Karlsson EA, Schultz-Cherry S, Noah TL, et al. Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(9):1324-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
14. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;1;318(5):E736-E41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Muñoz-Carrillo JL, Castro García FP, Coronado OG, Moreno García MA, Cordero JFC. Physiology and pathology of innate immune response against pathogens. *InTech.* 2017:100-34. [[Crossref](#)]
16. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. p.1168.
17. Ortega-Gómez A, Perretti M, Soehnlein O. Resolution of inflammation: an integrated view. *EMBO Mol Med.* 2013;5(5):661-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Adv Nutr.* 2016;15(7):66-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Singer K, DelProposto J, Morris DL, Zamaron B, Mergian T, Maley N, et al. Diet-induced obesity promotes myelopoiesis in hematopoietic stem cells. *Mol Metab.* 2014;10(3):664-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. van den Berg SM, Seijkens TTP, Kusters PJH, Beckers L, den Toom M, Smeets E, et al. Diet-induced obesity in mice diminishes hematopoietic stem and progenitor cells in the bone marrow. *FASEB J.* 2016;30(5):1779-88. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Friedrich K, Sommer M, Strobel S, Thrum S, Blüher M, Wagner U, et al. Perturbation of the monocyte compartment in human obesity. *Front Immunol.* 2019;8:10:1874. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Farahi N, Loutsios C, Tregay N, Wright AKA, Berair R, Lok LSC, et al. In vivo imaging reveals increased eosinophil uptake in the lungs of obese asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(5):1659-62.e8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Adler BJ, Green DE, Pagnotti GM, Chan ME, Rubin CT. High fat diet rapidly suppresses B lymphopoiesis by disrupting the supportive capacity of the bone marrow niche. *PLoS One.* 2014;4(9(3):e90639. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Manicone AM, Gong K, Johnston LK, Giannandrea M. Diet-induced obesity alters myeloid cell populations in naïve and injured lung. *Respir Res.* 2016;8;17:24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Ramírez-Orozco RE, Franco Robles E, Pérez Vázquez V, Ramírez Emiliano J, Hernández Luna MA, López Briones S, et al. Diet-induced obese mice exhibit altered immune responses to early Salmonella Typhimurium oral infection. *J Microbiol.* 2018;56(9):673-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):533-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Martin-Gayo E, Yu XG. Role of Dendritic cells in natural immune control of HIV-1 infection. *Front Immunol.* 2019;6:10:1306. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Pizzolla A, Oh DY, Luong S, Prickett SR, Henstridge DC, Febbraio MA, et al. High fat diet inhibits dendritic cell and t cell response to allergens but does not impair inhalational respiratory tolerance. *PLoS One.* 2016;2;11(8):e0160407. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. O'Shea D, Corrigan M, Dunne MR, Jackson R, Woods C, Gaatswe G, et al. Changes in human dendritic cell number and function in severe obesity may contribute to increased susceptibility to viral infection. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(11):1510-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Lau Y, Peiris JSM, Law HKM. Role of dendritic cells in SARS coronavirus infection. *Hong Kong Med J.* 2012;18 Suppl (3):28-30. [[PubMed](#)]
31. Ambrosi TH, Scialdone A, Graja A, Gohlke S, Jank AM, Bocian C, et al. Adipocyte accumulation in the bone marrow during obesity and aging impairs stem cell-based hematopoietic and bone regeneration. *Cell Stem Cell.* 2017;1;20(6):771-84.e6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Solt CM, Hill JL, Vanderpool K, Foster MT. Obesity-induced immune dysfunction and immunosuppression: TEM observation of visceral and subcutaneous lymph node microarchitecture and immune cell interactions. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2019;28;39(2). [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Yang H, Youm YH, Vandanmagsar B, Rood J, Kumar KG, Butler AA, et al. Obesity accelerates thymic aging. *Blood.* 2009;114(18):3803-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Suárez-Cuenca JA, Ruiz-Hernández AS, Mendoza-Castañeda AA, Domínguez-Pérez GA, Hernández-Patricio A, Vera-Gómez E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relation with pro-inflammatory mediators, visceral adiposity and carotid intima-media thickness in population with obesity. *Eur J Clin Invest.* 2019;49(5):e13085. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Rodríguez-Rodríguez E, López-Sobaler AM, Ortega RM, Delgado-Losada ML, López-Parra AM, Aparicio A, et al. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio with abdominal obesity and healthy eating index in a representative older spanish population. *Nutrients.* 2020;23;12(3):855. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Zheng X, Zhang L, Chen J, Gu Y, Xu J, Ouyang Y, et al. Dendritic cells and Th17/Treg ratio play critical roles in pathogenic process of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomed Pharmacother.* 2018;108:1141-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Ye J, Liu H, Zhang G, Li P, Wang Z, Huang S, et al. The treg/th17 imbalance in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:815308. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Paich HA, Sheridan PA, Handy J, Karlsson EA, Schultz-Cherry S, Hudgens MG, et al. Overweight and obese adult humans have a defective cellular immune response to pandemic H1N1 influenza A virus. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(11):2377-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Akimova T, Zhang T, Beier UH, Jiao J, Diamond JM, Christie JD, et al. Obesity-driven IL-18 inhibits the suppressive function of FOXP3+ T-regulatory (Treg) cells. *J Immunol.* 2018;200(1 Suppl):166.52.
40. Karlsson EA, Sheridan PA, Beck MA. Diet-induced obesity impairs the T cell memory response to influenza virus infection. *J Immunol.* 2010;15;184(6):3127-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Farnsworth CW, Schott EM, Benvie A, Kates SL, Schwarz EM, Gill SR, et al. Exacerbated Staphylococcus aureus foot infections in obese/diabetic mice are associated with impaired germinal center reactions, Ig class switching, and humoral immunity. *J Immunol.* 2018;15;201(2):560-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]



42. Milner JJ, Sheridan PA, Karlsson EA, Schultz-Cherry S, Shi Q, Beck MA, et al. Diet-induced obese mice exhibit altered heterologous immunity during a secondary 2009 pandemic H1N1 infection. *J Immunol.* 2013;1;191(5):2474-85. [Crossref] [PubMed] [PMC]
43. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;7;323(11):1061-69. [Crossref] [PubMed] [PMC]
44. Zeng Q, Li YZ, Huang G, Wu W, Dong SY, Xu Y, et al. Mortality of COVID-19 is associated with cellular immune function compared to immune function in Chinese han population. *MedRxiv.* [Crossref]
45. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727-32. [Crossref] [PubMed] [PMC]
46. Taubenberger JK, Morens DM. The pathology of influenza virus infections. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:499-522. [Crossref] [PubMed] [PMC]
47. Huang R, Zhu L, Xue L, Liu L, Yan X, Wang J, et al. Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu province, China: a retrospective, multi-center study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;8;14(5):e0008280. [Crossref] [PubMed] [PMC]
48. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020;24. [Crossref] [PubMed]
49. Yu S, Xing L, Du Z, Tian Y, Jing L, Yan H, et al. Prevalence of obesity and associated risk factors and cardiometabolic comorbidities in rural northeast China. *BioMed Res Int.* 2019;25;2019:6509083. [Crossref] [PubMed] [PMC]
50. Kabat GC, Kim MY, Lee JS, Ho GY, Going SB, Beebe-Dimmer J, et al. Metabolic obesity phenotypes and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(12):1730-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
51. Petermann-Rocha F, Yang S, Gray SR, Pell JP, Celis-Morales C, Ho FK, et al. Sarcopenic obesity and its association with respiratory disease incidence and mortality. *Clin Nutr.* 2020;12;S0261-5614(20):30109-6. [PubMed]
52. Ertunc ME, Hotamisligil GS. Lipid signaling and lipotoxicity in metaflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment. *J Lipid Res.* 2016;57(12):2099-114. [Crossref] [PubMed] [PMC]
53. León-Pedroza JI, González-Tapia LA, del Olmo-Gil E, Castellanos-Rodríguez D, Escobedo G, González-Chávez A, et al. [Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice]. *Cir Cir.* 2015;83(6):543-51. [Crossref] [PubMed]
54. Sudhakar M, Silambanan S, Chandran AS, Prabhakaran AA, Ramakrishnan R. C-Reactive Protein (CRP) and leptin receptor in obesity: binding of monomeric CRP to leptin receptor. *Front Immunol.* 2018;9:1167. [Crossref] [PubMed] [PMC]
55. Li M, Xu C, Shi J, Ding J, Wan X, Chen D, et al. Fatty acids promote fatty liver disease via the dysregulation of 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase/hydrogen sulfide pathway. *Gut.* 2018;67(12):2169-80. [Crossref] [PubMed] [PMC]
56. Fernø J, Strand K, Mellgren G, Stiglund N, Björkström NK. Natural killer cells as sensors of adipose tissue stress. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(1):3-12. [Crossref] [PubMed]
57. Carbone S, Del Buono MG, Ozemek C, Lavie CJ. Obesity, risk of diabetes and role of physical activity, exercise training and cardiorespiratory fitness. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019;62(4):327-33. [Crossref] [PubMed]
58. Burhans MS, Hagman DK, Kuzma JN, Schmidt KA, Kratz M. Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus. *Compr Physiol.* 2018;13;9(1):1-58. [Crossref] [PubMed]
59. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetic Med.* 2006;23(6):623-8. [Crossref] [PubMed]
60. Morra ME, Thanh LV, Kamel MG, Ghazy AA, Altibi AMA, Dat LM, et al. Clinical outcomes of current medical approaches for middle east respiratory syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2018;28(3):e1977. [Crossref] [PubMed] [PMC]
61. Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR: Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism.* 2020;107:154217. [Crossref] [PubMed] [PMC]
62. Kohio HP, Adamson AL: Glycolytic control of vacuolar-type ATPase activity: a mechanism to regulate influenza viral infection. *Virology.* 2013;444(1-2):301-9. [Crossref] [PubMed]
63. Alim MA, Sikder S, Sathkumara H, Kupz A, Rush CM, Govan BL, et al. Dysregulation of key cytokines may contribute to increased susceptibility of diabetic mice to *Mycobacterium bovis* BCG infection. *Tuberculosis (Edinb).* 2019;115:113-20. [Crossref] [PubMed]
64. Kim JH, Park K, Lee SB, Kang S, Park JS, Ahn CW, et al. Relationship between natural killer cell activity and glucose control in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *J Diabetes Investig.* 2019;10(5):1223-28. [Crossref] [PubMed] [PMC]
65. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res.* 2010;33(5):386-93. [Crossref] [PubMed]
66. Hall JE. Renal dysfunction, rather than nonrenal vascular dysfunction, mediates salt-induced hypertension. *Circulation.* 2016;133(9):894-906. [Crossref] [PubMed] [PMC]
67. Shen C, Zhou Z, Lai S, Tao X, Zhao D, Dong W, et al. Urban-rural-specific trend in prevalence of general and central obesity, and association with hypertension in Chinese adults, aged 18-65 years. *BMC Public Health.* 2019;19(1):661. [Crossref] [PubMed] [PMC]
68. Christiansen SC, Schatz M, Yang SJ, Ngor E, Chen W, Zuraw BL, et al. Hypertension and asthma: a comorbid relationship. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):76-81. [Crossref] [PubMed]
69. Zhu Z, Wang X, Li X, Lin Y, Shen S, Liu C-L, et al. Genetic overlap of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease-related traits: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *Respir Res.* 2019;2;20(1):64. [Crossref] [PubMed] [PMC]
70. Syammakh M, Anthonius F. Hypertensive crisis induced acute pulmonary edema in emergency care unit Sumbawa hospital: a case report. *Int J Res Med Sci.* 2018;6(12):4122-7. [Crossref]
71. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its implications for COVID-19 mortality. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(6):1005. [Crossref] [PubMed]
72. Greffin S, André MB, Matos JPS, Kang HC, Jorge AJL, Rosa MLG, et al. [Chronic kidney disease and metabolic syndrome as risk factors for cardiovascular disease in a primary care program]. *J Bras Nefrol.* 2017;39(3):246-52. [Crossref] [PubMed]
73. Hess PL, Al-Khalidi HR, Friedman DJ, Mulder H, Kucharska-Newton A, Rosamond WR, et al. The metabolic syndrome and risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8):e006103. [Crossref] [PubMed]
74. Yeh TL, Chen HH, Tsai SY, Lin CY, Liu SJ, Chien KL, et al. The relationship between metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2019;8(8):1228. [Crossref] [PubMed] [PMC]
75. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zúñiga FA, et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;31;17(1):122. [Crossref] [PubMed] [PMC]
76. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL, et al. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol.* 2016;1;1(3):274-81. [Crossref] [PubMed] [PMC]

77. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(3):247-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
78. Carter P, Lagan J, Fortune C, Bhatt DL, Vestbo J, Niven R, et al. Association of cardiovascular disease with respiratory disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(17):2166-77. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
79. Frank RC, Min J, Abdelghany M, Paniagua S, Bhattacharya R, Bhambhani V, et al. Obesity is associated with pulmonary hypertension and modifies outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2020;3(9(5)):e014195. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
80. Lecube A, Sampol G, Muñoz X, Hernández C, Mesa J, Simó R, et al. Type 2 diabetes impairs pulmonary function in morbidly obese women: a case-control study. *Diabetologia.* 2010;53(6):1210-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
81. Rossi A, Fantin F, Di Francesco V, Guariento S, Giuliano K, Fontana G, et al. Body composition and pulmonary function in the elderly: a 7-year longitudinal study. *Int J Obes.* 2008;32(9):1423-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
82. Zammit C, Liddicoat H, Moonsie I, Makker H. Obesity and respiratory diseases. *Int J Gen Med.* 2010;20(3):335-43. [[PubMed](#)]
83. Azizpour Y, Delpisheh A, Montazeri Z, Sayehmiri K, Darabi B. Effect of childhood BMI on asthma: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *BMC Pediatr.* 2018;26;18(1):143. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
84. Grewal G, Joshi GP. Obesity and obstructive sleep apnea in the ambulatory patient. *Anesthesiol Clin.* 2019;37(2):215-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
85. Fuller-Thomson E, Howden KEN, Fuller-Thomson LR, Agbeyaka S. A Strong graded relationship between level of obesity and COPD: findings from a national population-based study of lifelong nonsmokers. *J Obes.* 2018;6149263 [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)].
86. Endo Y, Asou HK, Matsugae N, Hirahara K, Shinoda K, Tumes DJ, et al. Obesity drives th17 cell differentiation by inducing the lipid metabolic kinase, ACC1. *Cell Rep.* 2015;11;12(6):1042-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
87. Kaili AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Crit Care.* 2019;19;23(1):258. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
88. Karlsson EA, Meliopoulos VA, van de Velde NC, van de Velde LA, Mann B, Gao G, et al. A perfect storm: increased colonization and failure of vaccination leads to severe secondary bacterial infection in influenza virus-infected obese mice. *mBio.* 2017;19;8(5):e00889-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]