

D Vitamini Eksikliğinin ve Obezitenin Koronavirüs Hastalığı Enfeksiyonu ile İlişkisi

Zainab GHOLAMI¹, Havva SERT²

¹ Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

² Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Zainab Gholami: <https://orcid.org/0000-0001-5497-9873>

Havva Sert: <https://orcid.org/0000-0002-1658-6515>

Özet

Koronavirüs hastalığı, dünyada pek çok ülkede halk sağlığını tehdit eden ve ölümlerle sonuçlanabilen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Pandeminin başından itibaren hastalığın risk faktörleri, belirtileri ve destek tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Araştırmalarda D vitamini eksikliğinin ve obezitenin birbiri ile ilişkisi ve Koronavirüs hastalığında etkileri sıklıkla belirtilmektedir.

D vitamini, virüslere karşı fiziksel bariyeri güçlendirme ve hiperinflamatuar yanıtları durdurmadaki üstünlüğü kanıtlanmıştır. Özellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarında etkin bir immünomodülatör hormondur. D vitamini eksikliğinin eşlik ettiği Koronavirüs hastalığı hastalarında, hastalığın şiddetini ve yoğun bakımda yatma durumunu olumsuz etkilediği pek çok çalışma ile desteklenmiştir. Öte yandan obezite genel sağlığı olumsuz etkileyen, çeşitli mekanik ve tıbbi sorunlara yol açarak Koronavirüs hastalığında morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Obezite ve D vitamini eksikliği birbirini etkileyen bir durumdur ve her iki durumun bir arada görülmesi, enflamasyon cevabı ve hastalığın seyrinde önemli bir yere sahiptir.

Bu derlemede, obezite ve D vitamini eksikliğinin Koronavirüs hastalığının seyrindeki etkilerinden bahsedilecektir. Konu gelecekte Koronavirüs hastalığı tedavi stratejilerine rehberlik edecektir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini eksikliği, Koronavirüs hastalığı, obezite

The Relationship of Vitamin D Deficiency and Obesity with Coronavirus Disease Infection

Abstract

Coronavirus disease is an important public health problem that threatens public health in many countries around the world and can result in death. Since the beginning of the pandemic, the risk factors, symptoms and supportive treatment methods of the disease have been investigated. In studies, the relationship between vitamin D deficiency and obesity and its effects on Coronavirus disease are frequently stated.

The superiority of vitamin D in strengthening the physical barrier against viruses and stopping hyper-inflammatory responses has been proven. It is an effective immunomodulatory hormone especially in upper respiratory tract infections. It has been supported by many studies that the severity of the disease and hospitalization in the intensive care unit are negatively affected in patients with Coronavirus disease accompanied by vitamin D deficiency. On the other hand, obesity also affects morbidity and mortality in Coronavirus disease by causing various mechanical and medical problems that negatively affect general health. Obesity and vitamin D deficiency are conditions that affect each other, and the combination of both conditions plays an important role in the course of the disease.

In this review, the effects of obesity and vitamin D deficiency on the course of Coronavirus disease will be discussed. The subject will guide future Coronavirus disease treatment strategies.

Keywords: Coronavirus disease, vitamin D deficiency, obesity

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Zainab GHOLAMI

Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sakarya/Türkiye

Telefon/Phone: +90 534 657 3288 **E-mail:** zainab.gholami1@gmail.com

Geliş Tarihi: 20.10.2021 | **Kabul Tarihi/Accepted:** 18.02.2022

GİRİŞ

Koronavirüsler, tüm akut solunum yolu enfeksiyonlarının %5-10'una neden olan tek iplikli RNA virüsleridir (1). Yeni koronavirüs ise Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletinde ortaya çıkmış ve dünya çapında insan sağlığını tehdit eden bir pandemiye neden olmuştur (2,3,4). Koronavirüs hastalığı ile enfekte olan hastaların çoğunluğu asemptomatik seyretmesine rağmen; %5'lik bir kesimde hastaneye yatış ve yoğun bakım gerektiren, şiddetli solunum yetmezliğine neden olan alt solunum yolu enfeksiyonu görülmüş ve bu durum ölüm oranlarını artırmıştır (2,4,5). Bu enfeksiyonda olumsuz sonuçları tetikleyebilecek risk faktörleri arasında yaş, erkek cinsiyet, obezite ve kronik hastalıklar yer almaktadır (6). Bu risk faktörlerinin bulunduğu hastalarda akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişme riski daha yüksektir (2). ARDS'de; Koronavirüs hastalığı virüsleri anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörünü kullanarak pulmoner epitel hücrelerini ve makrofajları enfekte eder. Makrofajlar; nötrofiller ve T hücreleri, interlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF) alfa dahil olmak üzere sitokinlerin sürekli yükselmesi yoluyla aktive olur (7). Bu durum ise pro-inflamatuar sitokinlerin aşırı salınımına, pro-pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonuna ve artan oksidatif stres ile oluşan alveoler

ödem akciğer kompliyansında azalmaya ve "sitokin fırtınası" gibi çoklu organ yetmezliğine ve ölümle sonuçlanan olaylara kadar ilerleyebilmektedir (2,8).

Koronavirüs hastalığı için arteriyel hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, hastalığın daha ağır seyretmesine neden olabilen kronik hastalıklar arasında yer alırken; obezite ve D vitamini eksikliğinin de hastalık ciddiyeti ve mortalite açısından risk oluşturabileceği bildirilmektedir (9-14). Dünya nüfusunun neredeyse %50'sinde D vitamini eksikliğinin bulunduğu düşünüldüğünde, D vitamini ile Koronavirüs hastalığı arasındaki ilişkinin araştırılması önemlidir. Aynı şekilde, İngiltere Halk Sağlığı 35-40 kg/m² beden kitle indeksine (BKİ) sahip olmanın Koronavirüs hastalığından ölüm riskini %40, BKİ'nin 40'ın üzerinde olmasının ise ölüm riskini %90 arttırabileceğini bildirmiştir (3,15).

Yapılan bu derlemede; D vitamini eksikliği ve obezitenin Koronavirüs hastalığı ile ilişkisinden bahsedilecektir.

D Vitamini ve Koronavirüs Hastalığı İlişkisi

Bağışıklık sisteminin fonksiyonunun korunması için A, E, B3, B6, B12, D vitaminleri ve folat ile çinko, bakır, selenyum, demir ve omega-3 gibi mikro besinlerin alınması gerekmektedir (16). Bu besin öğelerinden; D vitamini, C vitamini

ve çinko gibi anti-inflamatuvar, antitrombotik ve antioksidan özelliklere sahip besin ögeleri ise Koronavirüs hastalığı ile ilişkili inflamatuvar ve vasküler belirtileri önleyebilmekte veya zayıflatabilmektedir (17). D vitamini eksikliğinin bağışıklık sistemi üzerine etkisi Koronavirüs hastalığı enfeksiyonu gelişiminde belirgin bir etkiye sahiptir (18,19). Çünkü yeterli D vitamini düzeyi ile renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu tarafından oluşturulan inflamatuvar yanıt azalır, mukozadan antimikrobiyal peptitlerin üretimine katkı sağlayarak Koronavirüs hastalığına karşı koruyucu bir etki sağlar (20). D vitaminin kandaki düzeyinin Koronavirüs hastalığı enfeksiyonuna yakalanma ve hastalığın seyriindeki etkisini inceleyen pek çok çalışma mevcuttur (5,15,21-26). Li ve arkadaşlarının Koronavirüs hastalığı pandemisinden önce D vitamini seviyeleri ölçülen, 18.148 bireyden oluşan kohort çalışmalarında; Koronavirüs hastalığı sero pozitifliğinin, yaş, cinsiyet, ırk/etnik köken, eğitim, BKİ, kan basıncı, sigara içme durumu ve coğrafi konum gibi risk faktörlerinden bağımsız olarak düşük D vitamini seviyeleri ile ilişkili olmadığını belirlemişlerdir (21). Ancak yapılan diğer çalışmalarda; Koronavirüs hastalığı enfeksiyonlu hastalarda, D vitamini takviyesinin klinik sonuçları iyileştirdiği (22,25), serum D vitamini seviyesi ile

Koronavirüs hastalığı pozitifliği arasında negatif korelasyon olduğu (23) ve bu seviyenin hastalığın seyri ve mortaliteyi etkilediği gösterilmiştir (24,26).

D vitamini çeşitli üst solunum yolu enfeksiyonlarına karşı etkinliği kanıtlanmış, endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları olan yağda çözünen bir immünomodülatör hormondur (4). D vitamininin, apopitoz ve otofajiyi arttırmanın yanı sıra antimikrobiyal peptitleri indükleyerek hiperinflamatuvar yanıtları durdurduğu ve öncelikle akciğer dokusu olmak üzere etkilenen bölgelerin iyileşme sürecini hızlandırdığı bildirilmiştir (4,7). Ayrıca D vitamini, sitokinlerin ekspresyonunu azaltmada, immun hücrelerin farklılaşması ve aktivasyonunu sınırlamada görev alarak immün aracılı hasarı önlediği ve ACE-2 reseptörlerini kontrol ederek, doğal ve adaptif immün yanıtların düzenlenmesiyle Koronavirüs hastalığıda koruyucu etkileri olabileceği öne sürülmüştür (7,8). Bu etkiler Koronavirüs hastalığı olanlarda sitokin cevabının baskılanmasını ve ARDS'nin şiddet/risk azalmasını sağlayarak hastalığın şiddetini ve ölüm riskini azalttığı düşünülmektedir (8,27). Campi ve arkadaşlarının çalışmalarında (2021); Koronavirüs hastalığı olanlardaki düşük D vitamini seviyelerinin, yüksek IL-6 seviyeleri ile ters orantılı olduğunu ve bu sonucun Koronavirüs hastalığı şiddeti ve mortalitesinin bağımsız öngörücüleri

olduğunu belirtmişlerdir (24). Literatürde D vitamini düzeyi ve Koronavirüs hastalığı arasındaki ilişki hakkında, farklı sonuçların elde edildiği çalışmalar da mevcuttur (5,15,21-27). 2021 yılında yapılan bir çalışmada; Koronavirüs hastalığı sero pozitifliğinin, hastalığın risk faktörlerinden bağımsız olarak düşük D vitamini seviyeleri ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir (21). Santaolalla ve arkadaşlarının çalışmalarında ise (2020); hastaneye yatırılan Koronavirüs hastalığı olanlarda D vitamini düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu ancak, D vitamini eksikliği ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (15). Alipo ise 212 Koronavirüs hastalığı olan bireylerle yaptığı çalışmada; serum D vitamini düzeyi ile klinik sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptamıştır. Çalışmasında, serum D vitamini seviyesindeki bir standart sapma artışın kritik bir klinik sonuçtan ziyade hafif bir klinik sonuca sahip olma olasılığını yaklaşık 19,61 kat arttırdığını belirlemiştir (22). Başka bir çalışmada da serum D vitamini düzeyi ile gelişen Koronavirüs hastalığı enfeksiyonu arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur (23). Literatürdeki çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilse de Kazemi ve arkadaşlarının yapmış olduğu sistematik derleme ve meta-analizde; D vitamini ile Koronavirüs

hastalığı şiddeti ve mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir (28).

Obezite ve Koronavirüs Hastalığı

Mevcut tahminler, obezite oranlarının en az 2030 yılına kadar artmaya devam edeceğini göstermektedir (24). Obezite, genel sağlığı tehlikeye atan çeşitli mekanik ve tıbbi sorunlara yol açmasının yanı sıra, spesifik inflamasyon ve immünolojik bozulma nedeniyle solunum yolu enfeksiyonları için önemli bir faktördür (29). Obezitedeki fazla adipoz doku, enfeksiyona yatkınlığı arttırmakta, sepsis ve mortalite için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır (30). Adipoz dokunun bu fazlalığı; kronik inflamasyon ve oksidatif stres, hipersitokinemi, immün düzensizlik, endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler anormalliklere neden olarak; şiddetli seyreden Koronavirüs hastalığı enfeksiyonlarını karakterize eden ve komplikasyonlarından sorumlu olan akut hiperinflamatuvar durumlara yol açabilmektedir (31). Obezitenin, Koronavirüs hastalığında önemli bir risk faktörü olma nedeni ise; obezitede fazla miktarda adipoz doku olma sebebiyle enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artması, obeziteye eşlik eden komorbid hastalıkların varlığı ve fiziksel yatkınlıklardır (31,32). Ayrıca obeziteye bağlı, fazla adipoz doku nedeniyle leptin direncinin oluşması, insülin direncine bağlı tip 2 diyabetin daha

sık görülmesi, intestinal mikrobiyotanın olumsuz etkilenmesi gibi durumların da obez bireylerde Koronavirüs hastalığı enfeksiyonunun daha sık görülebileceği ve şiddetli seyredebileceği öne sürülmektedir (30,33,32). Obezitenin invaziv mekanik ventilasyon dahil olmak üzere daha yüksek hastaneye yatış ve yoğun bakıma yatırılma oranlarına yol açtığı (34) ve Koronavirüs hastalığı ölüm oranlarını %50 artırdığı bildirilmiştir (35). Bahrikarehmi ve arkadaşları; obezitesi olan gençlerde görülen Koronavirüs hastalığı vakalarının solunum yetmezliği ve ölüme yol açan alveolite kadar gidebildiğini belirtmişlerdir. Çalışmalarında, şiddetli obezitenin Koronavirüs hastalığı enfeksiyonu durumunda daha kötü bir senaryoya katkıda bulunabilecek sürfaktan disfonksiyonu ile ilişkili olduğu, glisemik kontrol güçlükleri nedeniyle ventilasyon fonksiyon bozukluğu ve daha kötü prognoza sahip olduğu belirtilmiştir (36).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Koronavirüs hastalığı pandemisi, dünyada çoğu ülkede halk sağlığını tehdit eden ve ölümlerle sonuçlanabilen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. D vitamini eksikliğinin, Koronavirüs hastalığı olanlarda olumsuz sonuçlar yaşanmasına neden olabileceği görülmektedir. D vitamini öneminin yanı sıra obezite de edinilmiş doğuştan gelen immün yanıtta

değişiklikler, enflamatuar süreç, obeziteye eşlik eden çeşitli komorbiditelerle ilişkisi sebebiyle Koronavirüs hastalığı daha kötü sonuçlarla da ilişkilendirilmiştir (2).

Bu nedenle:

- Son çalışmalarda solunum yolu enfeksiyonlarına karşı bağışıklığı korumak için günde 2000 IU D vitamini yeterli olduğu belirtilmiştir (9). Ancak D vitamini takviyesi ile optimum destek sağlanması için yeterli serum vitamini düzeyinin daha çok klinik çalışmalarla belirlenmesi,
- Obezitesi olan Koronavirüs hastalığı olanlar arasında beslenme ve davranışsal destek ile ilgili kılavuzlar geliştirilmesi (16),
- Obezite beraberinde olan stres ve depresyon gibi psikososyal yükler için destek sağlanması (16),
- Karantina sürecindeki fiziksel kısıtlılıklar, kilo alımına zemin hazırlamakla birlikte; iskelet sisteminde güçsüzlük, iskelet kası kütlelerinde azalma ve bağışıklık sisteminde olumsuz etkilenmeye neden olabilmektedir (16). Karantina sürecinde hem kilo kontrolü hem de bağışıklığın güçlenmesi açısından olumlu sonuçlar doğuran egzersiz programları, destek grupları ya da

sosyal ağlardan egzersize bireylerin teşvik edilmesi,

- Karantina ve sosyal mesafe önlemleri nedeniyle dış mekânda daha az vakit harcanması, daha az güneş ışığına maruziyete ve dolayısı ile D vitaminin üretilmesinde de azalmaya sebep olabilir (37,38). Koronavirüs hastalığının neden olduğu olumsuz sonuçların azaltılabilmesi için, bireylerin D vitamini düzeylerinin belirlenmesi ve hekim önerisiyle D vitamini takviyesi kullanması önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Söbü E, Karaaslan A, Çetin C, Akın Y. Vitamin D levels of COVID-19 positive sypmtomatic pediatric cases. *J Curr Pediatr.* 2021;19:9-14. doi:10.4274/jcp.2021.0002
2. Gonçalves TJM, Gonçalves SEAB, Guarnieri A, et. al. Prevalence of obesity and hypovitaminosis D in elderly with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Nutrition ESPEN.* 2020;40:110-114. doi:10.1016/j.clnesp.2020.10.008
3. Li S, Cao Z, Yang H, Zhang Y, Xu F, Wang Y. Metabolic healthy obesity, vitamin D status, and risk of COVID-19. *Aging and Disease.* 2021;12(1):61-71. doi:10.14336/AD.2020.1108
4. AlSafar H, Grant WB, Hijazi R, et al. COVID-19 disease severity and death in relation to vitamin D status among SARS-CoV-2-positive UAE residents. *Nutrients.* 2021;13(5):1714. doi:10.3390/nu13051714
5. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2019722. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.19722.
6. Morgante, G, Troia L, De Leo V. Coronavirus Disease 2019 (SARS-CoV-2) and polycystic ovarian disease: Is there a higher risk for these women? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021;205:105770. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105770
7. Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PloS Pathog.* 2020;16(9):e1008874. doi:10.1371/journal.ppat.1008874
8. Boulkrane MS, Ilina V, Melchakov R, et al. COVID-19 Disease and vitamin D: A mini-review. *Front Pharmacol* 2020;11:604579. doi:10.3389/fphar.2020.604579
9. Bleizgys A. Vitamin D and COVID-19: It is time to act. *Int J Clin Pract.*

- 2021;75(3):e13748.
doi:10.1111/ijcp.13748
10. Biesalski HK. Vitamin D deficiency and co-morbidities in COVID-19 patients – A fatal relationship? *Nfs Journal*. 2020;20:10–21.
doi:10.1016/j.nfs.2020.06.001
 11. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-Up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950-2973.
doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031
 12. Gao YD, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428-455.
doi:10.1111/all.14657
 13. Fedele D, Francesco AD, Riso S, Collo A. Obesity, malnutrition, and trace element deficiency in the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: An overview. *Nutrition*. 2021;81:111016.
doi:10.1016/j.nut.2020.111016
 14. Gu SX, Tyagi T, Jain K, et al. Thrombocytopenia and endotheliopathy: Crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18:194–209. doi:10.1038/s41569-020-00469-1
 15. Santaolalla A, Beckmann K, Kibaru J, Josephs D, Hemelrijck MV, Irshad S. Association between vitamin D and novel SARS-CoV-2 respiratory dysfunction – a scoping review of current evidence and its implication for COVID-19 Pandemic. *Front Physiol*. 2020;11:564387.
doi:10.3389/fphys.2020.564387
 16. Rychter AM, Zawada A, Ratajczak AE, Dobrowolska A, Kreła-Kaźmierczak I. Should patients with obesity be more afraid of COVID-19? *Obes Rev*. 2020;1-8. doi:10.1111/obr.13083
 17. Çıtar Dazıroğlu ME, Yıldız M, Akbulut G. COVID-19 pandemisine diyetetik bakış: Besin, besin destekleri ve tıbbi beslenme tedavisi. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2021;8(1):13-22.
 18. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: An Israeli population-based study. *FEBS J*. 2020;287(17):3693-3702.
doi:10.1111/febs.15495
 19. Townsend MJ, Kyle TK, Stanford FC. Outcomes of COVID-19: Disparities in obesity and by ethnicity/race. *International Journal of Obesity*. 2020;44:1807–1809. doi:10.1038/s41366-020-0635-2

20. Mancin S, Vecchio F. Vitamin D and SARS-CoV-2: A review of the literature. *Authorea*. 2020. doi:10.22541/au.160529100.01945700/v1
21. Li Y, Tong CH, Bare LA, Devlin JJ. Assessment of the association of vitamin D level with SARS-CoV-2 seropositivity among working-age adults. *JAMA Network Open*. 2021;4(5):e2111634. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.11634
22. Alipio M. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with Coronavirus-2019 (COVID-19). *SSRN Electronic Journal*. 2020. doi:10.2139/ssrn.3571484
23. Abdollahi A, Sarvestani HK, Rafat Z, et al. The association between the level of serum 25(OH) vitamin D, obesity, and underlying diseases with the risk of developing COVID-19 infection: A case-control study of hospitalized patients in Tehran, Iran. *J Med Virol*. 2021;93(4): 2359–2364. doi:10.1002/jmv.26726
24. Campi I, Gennari L, Merlotti D, et al. Vitamin D and COVID-19 severity and related mortality: A prospective study in Italy. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):566. doi:10.1186/s12879-021-06281-7
25. D’Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):1359. doi:10.3390/nu12051359
26. Faul JL, Kerley CP, Love B, et al. Vitamin D deficiency and ARDS after SARS-CoV-2 infection. *Ir Med J*. 2020;113(5): 84.
27. Eroğlu E, Balcı H, Baskın V, Aktuna Z. COVID-19 tedavisine yönelik güncel farmakolojik yaklaşımlar. *YIU Sağlık Bil Derg*. 2021;2:1-15. <https://doi.org/10.51261/yiu.2021.00018>.
28. Kazemi A, Mohammadi V, Aghababaei SK, Golzarand M, Clark CC, Babajafari S. Association of vitamin D status with SARS-CoV-2 infection or COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr*. 2021;12(5):1636-1658. doi:10.1093/advances/nmab012
29. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):896-897. doi:10.1093/cid/ciaa415
30. Frydrych LM, Bian G, O’Lone DE, Ward PA, Delano MJ. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *J Leukoc Biol*.

- 2018;104(3):525–534.
doi:10.1002/JLB.5VMR0118-021RR
31. Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319(1):E105–E109. doi:10.1152/ajpendo.00198.2020
32. Biesalski HK. Obesity, vitamin D deficiency and old age a serious combination with respect to coronavirus disease-2019 severity and outcome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2021;24(1):18–24. doi:10.1097/MCO.0000000000000700
33. Özalp BB, Seremet Kürklü N. Obezite ve COVID-19. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi.* 2020;5(2):211-214.
34. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High prevalence of obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity.* 2020;28(7):1195-1199. doi:10.1002/oby.22831
35. Michalakis K, Panagiotou G, Ilias I, Pazaitou-Panayiotou K. Obesity and COVID-19: A jigsaw puzzle with still missing pieces. *Clin Obes.* 2021;11(1):e12420. doi:10.1111/cob.12420
36. Bahrikarehmi L, Fallah A, Yiğit S. (2020). SARS-COV-2'nin gelişimi. *BSJ Health Sci.* 2020;3(3):94-101.
37. Topuz HŞ. COVID-19 enfeksiyonunda beslenme. *Med Res Rep.* 2020;3(1):176-180.
38. Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V, et al. The impact of SARS-Cov-2 virus infection on the endocrine system. *J Endocr Soc.* 2020;4(8):082. doi:10.1210/jendso/bvaa082