

Obesitas pada pasien dengan COVID-19

Afifah Rizqy Nurfaiza¹, Sutarto², Novita Carolia³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Obesitas adalah suatu kondisi yang dapat disebabkan oleh kelebihan asupan makanan atau perubahan pengeluaran energi. Selama pandemi COVID-19, obesitas dikaitkan dengan risiko keparahan yang lebih tinggi dan hasil klinis yang lebih buruk dari infeksi SARS-COV-2. Selain respon imun deregulasi terkait obesitas, peradangan kronis, ketidakseimbangan endotelium, disfungsi metabolik, dan komorbiditas, sel punca mesenkimal disfungsi/sel punca mesenkimal yang diturunkan dari adiposa juga dapat memainkan peran penting dalam memicu inflamasi sistemik yang berkontribusi terhadap badai sitokin dan mempromosikan fibrosis paru yang menyebabkan kegagalan fungsional paru-paru, karakteristik COVID-19 yang parah. Selain itu, obesitas juga dapat membahayakan silia motil pada sel epitel saluran napas dan mengganggu fungsi eskalator mukosiliar, mengurangi pembersihan virus corona sindrom pernapasan akut (SARS-CoV-2). Jaringan adiposa pada orang obesitas mengekspresikan reseptor dan protease secara berlebihan untuk entri SARS-CoV-2, yang berimplikasi pada kemungkinan perannya sebagai reservoir dan akselerator virus yang memperkuat peradangan sistemik yang hebat dan respons imun. Akhirnya, sitokin anti-inflamasi seperti anti-interleukin 6 dan pemberian sel stroma/induk mesenkimal dapat berfungsi sebagai terapi modulator imun potensial untuk mendukung memerangi COVID-19. Obesitas berbanding terbalik dengan perkembangan COVID-19 melalui berbagai mekanisme molekuler dan individu dengan obesitas termasuk dalam populasi rentan COVID-19 yang membutuhkan tindakan perlindungan lebih. Penelitian menunjukkan bahwa kemungkinan dikarenakan peradangan kronis tingkat rendah, gangguan respon imun dan gangguan metabolisme pada pasien obesitas. Dalam tinjauan pustaka ini, telah merangkum hubungan antara obesitas dan COVID-19 dan membahas potensi patogenesis pada orang dengan obesitas.

Kata kunci: Covid-19, Obesitas, SARS-COV-2

Obesity in patients with COVID-19

Abstract

Obesity is a condition that can be caused by excess food intake or changes in energy expenditure. During the COVID-19 pandemic, obesity was related with a higher risk of severity and poorer clinical result of SARS-COV-2 infection. In addition to the deregulatory immune response associated with obesity, chronic inflammation, endothelial imbalance, metabolic dysfunction, and comorbidities, dysfunctional mesenchymal stem cells/adipose-derived mesenchymal stem cells may also play an important role in triggering systemic inflammation that contributes to cytokine storm and promotes pulmonary fibrosis. cause functional lung failure, characteristic of severe COVID-19. In addition, obesity can also harm the motile cilia in airway epithelial cells and impair the function of the mucociliary escalator, reducing clearance of the acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2). Adipose tissue in obese individuals overexpresses receptors and proteases for SARS-CoV-2 entry, which implicates its possible role as viral reservoir and accelerator that amplifies intense systemic inflammation and immune responses. Finally, anti-inflammatory cytokines such as anti-interleukin 6 and mesenchymal stem/stromal cell administration may serve as potential immune modulatory therapies to support the fight against COVID-19. Obesity is inversely related to the development of COVID-19 through various molecular mechanisms and obese individuals are included in the COVID-19 vulnerable population who require more protective measures. Research suggests that it may be due to low-grade chronic inflammation, impaired immune response and impaired metabolism in obese patients. In this literature review, we have summarized the relationship between obesity and COVID-19 and discussed the potential pathogenesis in people with obesity.

Keywords: Covid-19, Obesitas, SARS-COV-2

Korespondensi: Afifah Rizqy Nurfaiza, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, 95afifahrizqyn@gmail.com

Pendahuluan

Penyakit coronavirus (COVID-19) muncul sebagai wabah pada Desember 2019 dan menjadi pandemii global. COVID-19 mencapai 33.137.748 kasus yang dikonfirmasi di seluruh dunia, 3,01% di antaranya meninggal (998.372) berdasarkan data WHO pada 28 September 2020 dan

membawa tantangan besar bagi sistem pencegahan dan pengendalian penyakit di sekitar (1)

Faktor yang memprihatinkan, sebagian besar kondisi medis kronis sering muncul bersamaan dengan obesitas bahkan pada pasien yang berusia kurang dari 60 tahun. Sebagai epidemi

kesehatan masyarakat, obesitas mempengaruhi lebih dari 650 juta orang dewasa (sekitar 13% dari populasi orang dewasa dunia) dan 124 juta anak-anak dan remaja di seluruh dunia (2). Selain itu, banyak penelitian klinis dari berbagai negara dan wilayah yang terkena dampak menunjukkan hubungan yang kuat antara indeks massa tubuh (BMI) yang didefinisikan sebagai obesitas dan peningkatan risiko hasil tes positif untuk SARS-CoV-2, serta peningkatan risiko penyakit parah di antara pasien dengan COVID-19 (3).

Telah dilaporkan bahwa pasien obesitas lebih rentan terhadap COVID-19, disertai dengan hasil klinis yang lebih buruk. Selain itu, perubahan gaya hidup mendadak yang disebabkan oleh pandemi juga meningkatkan kemungkinan terjadinya obesitas. Akibat pembatasan belanja bahan makanan dan aktivitas di luar ruangan selama karantina *lockdown*, orang-orang cenderung meningkatkan konsumsi sumber karbohidrat dengan indeks glikemik tinggi dan menjalani gaya hidup yang lebih sedikit melakukan aktivitas fisik. Perubahan gaya hidup ini membuat berat badan bertambah dan meningkatkan risiko terkena obesitas (4). Penelitian menunjukkan bahwa kemungkinan dikarenakan peradangan kronis tingkat rendah, gangguan respon imun dan gangguan metabolisme pada pasien obesitas. Dalam tinjauan pustaka ini, telah merangkum hubungan antara obesitas dan COVID-19 dan membahas potensi patogenesis pada orang dengan obesitas.

Metode

Metode yang dipakai berupa studi literatur, metode ini berupaya untuk merangkum kondisi pemahaman terkini tentang suatu topik yang berasal dari jurnal nasional dan internasional. Studi literatur merupakan metode yang menggunakan materi yang sudah diterbitkan sebelumnya dan akan disajikan ulang bersama dengan laporan fakta atau analisis baru. Tinjauan literatur menghasilkan publikasi terbaik dan paling relevan berupa ringkasan kemudian membandingkan hasil yang disajikan dalam makalah.

Hasil dan Pembahasan

Prevalensi obesitas telah meningkat di seluruh dunia selama 50 tahun terakhir. Pada tahun 2015 rata-rata prevalensi obesitas pada orang dewasa di negara-negara tertentu adalah 19,5% dan berkisar antara 3,7% di Jepang hingga 38,2% di Amerika Serikat (5). Obesitas (BMI 30 kg/m²) merupakan faktor risiko utama untuk perkembangan penyakit tidak menular dan didefinisikan oleh WHO sebagai akumulasi lemak abnormal atau berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan (6).

Memahami faktor yang berkontribusi terhadap keparahan dan komplikasi penyakit COVID-19 dalam konteks obesitas adalah kunci penting untuk pengembangan intervensi terapeutik, serta untuk memajukan strategi pencegahan dalam kelompok berisiko tinggi. Jaringan lemak atau adiposa, awalnya dianggap sebagai organ sederhana untuk menyimpan energi, saat ini dipandang sebagai salah satu organ endokrin yang paling penting. Sel lemak, atau adiposit, menghasilkan sitokin seperti hormon, yang disebut adipokines, yang memainkan peran utama dalam metabolisme dan peradangan (7). Adiposit di berbagai organ memenuhi fungsi yang berbeda. Perbedaan terlihat antara adiposit coklat dan putih, antara ektopik dan non-ektopik dan antara jaringan adiposa visceral dan subkutan untuk secara akurat memperkirakan dampak jaringan adiposa pada kesehatan pasien. Misalnya, lemak visceral, tetapi tidak begitu banyak akumulasi lemak subkutan, memicu peradangan sistemik dan dikaitkan dengan gangguan metabolisme glukosa dan lipid yang disertai dengan resistensi insulin (8).

Obesitas dan inflamasi

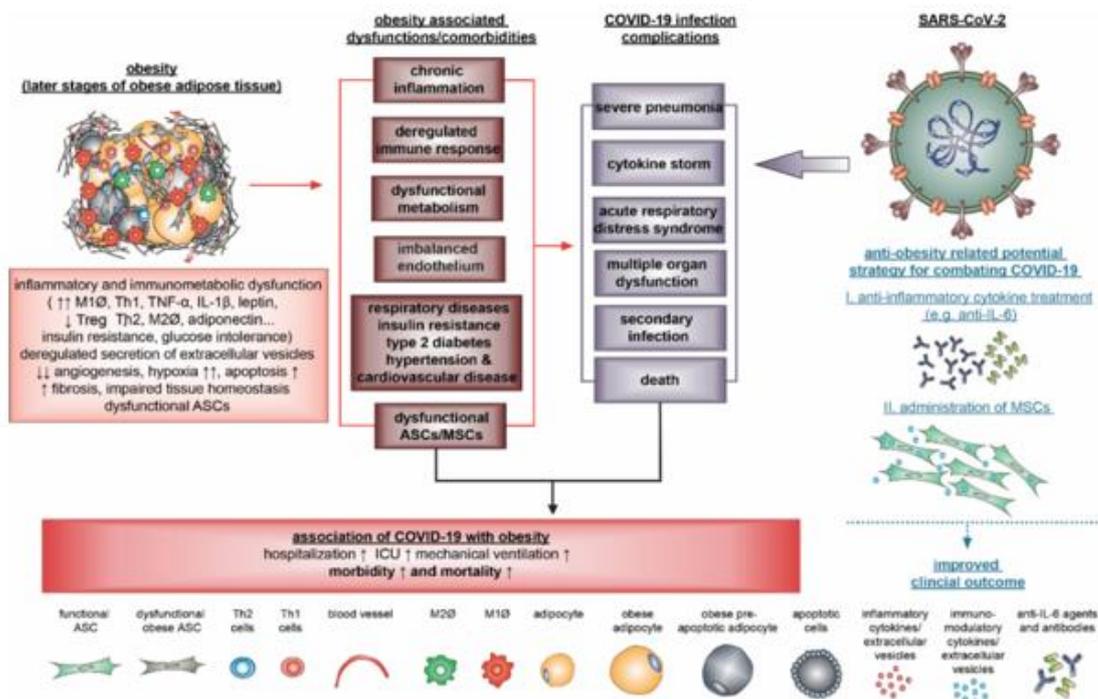
Secara imunologis, obesitas dicirikan sebagai inflamasi subklinis kronis yang dapat mempengaruhi respon imun terhadap penyakit menular melalui mekanisme langsung, tidak langsung dan epigenetik (9). Huttunen *et al* (10) menjelaskan berbagai sitokin terkait jaringan lemak (adipokines) yang diproduksi dan dilepaskan secara proporsional dengan jumlah jaringan adiposa visceral dalam tubuh. Serum amiloid-A adalah adipokin yang disekresikan oleh adiposit, yang dapat bekerja langsung pada makrofag untuk meningkatkan produksi sitokin

inflamasi seperti tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1, dan IL-6, dan resistin (11).

Obesitas dikaitkan dengan peradangan kronis, yang dihasilkan dari aktivitas sel imun di jaringan adiposa yang disfungsi (viseral). Pada obesitas, adanya adiposit dan hipertrofi adiposit yang berlebihan menyebabkan hipoksia, stres sel, dan apoptosis. Lingkungan hipoksia menginduksi infiltrasi sel imun ke dalam jaringan adiposa sebagai akibat dari ekspresi molekul kemo atraktif (12). Adiposit hipertrofik juga menghasilkan beberapa adipokin proinflamasi, seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6 dan leptin (13).

Kelebihan berat badan juga dipengaruhi oleh IP-10 atau CXCL10, interleukin 8, interleukin 10, dan interferon gamma (IFN- γ) (14). Peningkatan resistensi insulin pada diabetes tipe 2 disebabkan oleh produksi adipokin yang diinduksi oleh obesitas seperti rasio leptin/adiponectin. Hal tersebut mengakibatkan ketidakmampuan untuk merasakan dan

mendeteksi rasa kenyang leptin di nukleus arkuata hipotalamus mediobasal (15) Selain itu, efek samping terbukti, meskipun simpanan energi tinggi, pada kelaparan, penggunaan energi makanan, latihan fisik dan keseimbangan energi serta defisit yang dimediasi hipokampus dalam fungsi belajar dan memori. Lebih lanjut, respon IFN yang berkepanjangan selama inflamasi kronis persisten dan obesogenesis terdiri dari kausalitas timbal balik antara kerentanan virus dan obesitas (16). Tanda epigenetik tambahan pada obesitas juga diubah termasuk tingkat metilasi dan/atau asetilasi histon pada gen yang terlibat dalam proses metabolisme spesifik dan umum, sehingga mengubah fenotipe metabolik keturunannya. Meskipun tidak ada terapi khusus untuk memblokir efek dari faktor-faktor ini, mengenali risiko tinggi dan mengantisipasi komplikasi terkait peradangan dari pelepasan adipokin merupakan bagian penting dari manajemen pasien yang optimal (17).



Gambar 1. Mekanisme Obesitas Terhadap perkembangan Covid-19 oleh Huttunen *et al*

Obesitas dan respon imun

Obesitas dapat menurunkan fungsi sel imun, menginduksi ketidakseimbangan mikrobioma usus/virom, fenotipe sitokin

inflamasi dan meningkatkan resistensi antivirus, antimikroba, dan antikoagulan seperti yang digambarkan. Pada anak-anak yang kelebihan berat badan, antibodi IgG anti-tetanus secara

signifikan lebih rendah dibandingkan dengan badan normal terdapat peradangan kronis tingkat rendah yang diekspresikan oleh tingkat IL-6 yang lebih tinggi (18). Para peneliti melaporkan dalam studi 2019 bahwa pengurangan makanan pada orang dewasa yang kelebihan berat badan/obesitas dapat menyebabkan penurunan konsentrasi IgG dari waktu ke waktu (19).

Mekanisme yang terlibat dalam peningkatan risiko untuk prevalensi dan kematian COVID-19 yang lebih tinggi pada obesitas berkorelasi dengan *fat-resident regulatory T cells* (86) (Treg) dan khususnya promosi kekebalan bias *T-cell sub-lineage-biased immunity* TH17 (20). Memang, proses ini sebagian tergantung pada peningkatan IL-6, serta IL-23/IL-17, ekspresi sitokin plasma terkait obesitas inflamasi lainnya seperti TGF, TNF- α , makrofag sitokin pro-inflamasi. faktor penghambat migrasi dan protein inflamasi makrofag-1 α (21).

Penelitian Ahmed dan Gaffen menghasilkan bahwa 'obesitas secara selektif mendorong perluasan sel T Th17, memperburuk penyakit kekebalan pada organ tertentu pada individu yang obesitas, seperti otak dan usus. Sel Th17 juga berhubungan dengan penyakit autoimun seperti multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, dan psoriasis, tetapi juga glomerulonefritis, asma, dan pandemi virus influenza H1N1 (22).

Pada tanggal 15 April 2020, Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC), berdasarkan informasi dan keahlian klinis terbaru, menyarankan bahwa orang yang memiliki riwayat penyakit tertentu yang mendasarinya termasuk obesitas dengan BMI 40 atau lebih, maupun pada orang dengan usia yang lebih tua, mungkin berisiko lebih tinggi mengalami komplikasi dan penyakit parah akibat COVID-19. Dalam laporan ini, dipastikan bahwa obesitas berat meningkatkan risiko sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) (23).

Obesitas, peningkatan asupan makanan, ketidakseimbangan nutrisi/energi secara dua arah mempengaruhi defisiensi imun, terutama pada populasi yang rentan. Pasien yang memiliki sindrom metabolik (pra-diabetes) dan pasien dengan diabetes tipe 2 memiliki kemungkinan sepuluh kali lebih besar untuk meninggal ketika mereka sakit COVID-19 (24). Angka kematian

remaja yang harus dirawat di rumah sakit dengan penyakit pernapasan parah akibat COVID-19 adalah sekitar 2%, jumlah ini meningkat menjadi 14% untuk yang paling rentan seperti pasien COVID-19 dengan obesitas dan penyakit terkait autoimun lainnya. Untuk penyakit autoimun, seperti lupus eritematosus sistemik, vaskulitis sistemik, dan rheumatoid arthritis, pengobatan mungkin termasuk obat-obatan termasuk metotreksat dan hidrosiklorokuin (Plaquenil) yang menekan sistem kekebalan untuk mengobati penyakit dan gejala yang membuat pasien dengan gangguan kekebalan lebih rentan terhadap infeksi COVID-19 (25).

Ilustrasi skematis yang menunjukkan bahwa obesitas berdampak negatif terhadap perkembangan COVID-19. Obesitas ditandai oleh berbagai fitur patologis, termasuk peradangan kronis sistemik, respons imun yang dideregulasi, disfungsi endotel, peningkatan komorbiditas, dan ASC/MS disfungsi, yang secara fundamental memengaruhi perkembangan dan hasil COVID-19. Terapi sitokin anti inflamasi misalnya anti-IL-6 dan pemberian MSC mungkin berguna untuk mengobati COVID-19 secara suportif (26).

Penelitian yang dilakukan oleh Anderson *et al* untuk menentukan apakah obesitas dikaitkan dengan intubasi atau kematian, peradangan, cedera jantung, atau fibrinolisis pada penyakit coronavirus 2019 (COVID-19). Didapatkan hasil dari 2.466 orang dewasa dirawat di rumah sakit dengan infeksi coronavirus 2 sindrom pernapasan akut yang dikonfirmasi laboratorium selama periode 45 hari dengan setidaknya 47 hari pengamatan di rumah sakit yaitu pasien yang lebih muda dari 65 tahun dengan obesitas memiliki risiko lebih tinggi untuk intubasi atau kematian, dengan risiko tertinggi di antara mereka dengan obesitas kelas 3 (BMI 40) (27)

Simpulan

Obesitas adalah salah satu kondisi terpenting yang secara eksponensial meningkatkan risiko kematian pasien SARS-CoV-2; Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC) menentukan kelompok yang paling penting dengan risiko lebih tinggi untuk penyakit parah, mencatat bahwa, selain obesitas, asma, penyakit

paru-paru kronis, diabetes, kondisi jantung yang serius, penyakit ginjal kronis, obesitas, usia 65 tahun dan lebih tua, dan pasien dengan gangguan kekebalan, dan penyakit hati adalah yang paling rentan terhadap komplikasi. Memeriksa daftar masing-masing kita dapat menyimpulkan bahwa sebagian besar pasien kelompok risiko tinggi memiliki kondisi yang sering dikaitkan atau konsekuensi dari obesitas (diabetes, kondisi jantung, asma, dll)

Korelasi yang kuat antara obesitas dan komplikasi infeksi virus sebelumnya telah ditunjukkan, untuk virus influenza serta untuk virus corona yang sebelumnya menyebabkan infeksi menyebar luas (SARS, MERS). Hubungan ini penting ketika menganalisis hasil, karena ada peningkatan kesamaan genetik antara MERS-CoV (50%), SARS-CoV (80%) dan SARS-CoV-2. Studi menunjukkan bahwa pasien obesitas berisiko lebih tinggi masuk rumah sakit terlepas dari status virus mereka dan juga, pasien obesitas berisiko lebih tinggi dirawat di rumah sakit dibandingkan dengan yang normo-ponderal, ketika terkena influenza.

Saran

Ada bukti kuat bahwa tingkat kebugaran sedang hingga tinggi memberikan pengurangan risiko penyakit kardiovaskular dan semua penyebab kematian secara substansial dan bahwa manfaat ini berlaku untuk semua tingkat BMI. Selain itu, kebugaran tinggi mengurangi angka kematian ditengah pandemi di semua tingkat BMI pada pria dengan diabetes. Kebugaran, pada gilirannya, sangat dipengaruhi oleh aktivitas fisik di samping faktor genetik. Hubungan ini menekankan peran aktivitas fisik dalam pencegahan kelebihan berat badan dan obesitas, terlepas dari efek aktivitas fisik pada berat badan

Korelasi yang kuat antara obesitas dan komplikasi infeksi virus sebelumnya telah ditunjukkan, untuk virus influenza serta untuk virus corona yang sebelumnya menyebabkan infeksi menyebar luas (SARS, MERS). Hubungan ini penting ketika menganalisis hasil, karena ada peningkatan kesamaan genetik antara, SARS-CoV (80%), SARS-CoV-2 dan MERS-CoV (50%). Studi menunjukkan bahwa pasien obesitas berisiko lebih tinggi masuk rumah sakit terlepas dari

status virus mereka dan juga, pasien obesitas berisiko lebih tinggi dirawat di rumah sakit dibandingkan dengan yang normo-ponderal, ketika terkena influenza.

DAFTAR PUSTAKA

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10223):497–506.
2. Hruby A, Bulathsinhala L, McKinnon CJ, Hill OT, Montain SJ, Young AJ, et al. Body mass index at accession and incident cardiometabolic risk factors in US army soldiers, 2001–2011. *PloS One*. 2017;12(1):e0170144.
3. 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(4):295.
4. Barrea L, Pugliese G, Framondi L, Di Matteo R, Laudisio D, Savastano S, et al. Does Sars-Cov-2 threaten our dreams? Effect of quarantine on sleep quality and body mass index. *J Transl Med*. 2020;18(1):1–11.
5. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288–98.
6. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, Trogdon JG, Pan L, Sherry B, et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med*. 2012;42(6):563–70.
7. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci AMS*. 2017;13(4):851.
8. Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(2):81.

9. Youngson NA, Morris MJ. What obesity research tells us about epigenetic mechanisms. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2013;368(1609):20110337.
10. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes.* 2013;37(3):333–40.
11. Cildir G, Akıncılar SC, Tergaonkar V. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. *Trends Mol Med.* 2013;19(8):487–500.
12. 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;14(5):e0008280.
13. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol.* 2014;220(2):T47–59.
14. Boi SK, Buchta CM, Pearson NA, Francis MB, Meyerholz DK, Grobe JL, et al. Obesity alters immune and metabolic profiles: New insight from obese-resistant mice on high-fat diet. *Obesity.* 2016;24(10):2140–9.
15. Pandit R, Beerens S, Adan RA. Role of leptin in energy expenditure: the hypothalamic perspective. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* 2017;312(6):R938–47.
16. Honce R, Schultz-Cherry S. Impact of obesity on influenza A virus pathogenesis, immune response, and evolution. *Front Immunol.* 2019;10:1071.
17. Guilherme A, Henriques F, Bedard AH, Czech MP. Molecular pathways linking adipose innervation to insulin action in obesity and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(4):207–25.
18. Castañeda-Márquez AC, Díaz-Benítez CE, Bahena-Roman M, Campuzano-Benítez GE, Galván-Portillo M, Campuzano-Rincón JC, et al. *Lactobacillus paracasei* as a protective factor of obesity induced by an unhealthy diet in children. *Obes Res Clin Pract.* 2020;14(3):271–8.
19. Neuendorf R, Corn J, Hanes D, Bradley R. Impact of food immunoglobulin G-based elimination diet on subsequent food immunoglobulin G and quality of life in overweight/obese adults. *J Altern Complement Med.* 2019;25(2):241–8.
20. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19. *Int J Mol Med.* 2020;46(1):17–26.
21. Egeberg A, Gisondi P, Carrascosa JM, Warren R, Mrowietz U. The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(8):1695–706.
22. Chehimi M, Vidal H, Eljaafari A. Pathogenic role of IL-17-producing immune cells in obesity, and related inflammatory diseases. *J Clin Med.* 2017;6(7):68.
23. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness. 2020;
24. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(6):297–8.
25. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev.* 2020;19(5):102523.
26. Rebello CJ, Kirwan JP, Greenway FL. Obesity, the most common comorbidity in SARS-CoV-2: is leptin the link? *Int J Obes.* 2020;1–8.
27. Anderson MR, Geleris J, Anderson DR, Zucker J, Nobel YR, Freedberg D, et al. Body mass index and risk for intubation or death

in SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2020;173(10):782–90.