



ARTICOL DE CERCETARE

## Considerații clinico-paraclinice în pneumonia de etiologie virală SARS-CoV-2 la pacienții obezi

**Diana Fetco-Mereuță<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup>*Disciplina de sinteze clinice, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

**Data primirii manuscrisului: 27.07.2021**

**Data acceptării spre publicare: 11.09.2021**

**Autor corespondent:**

*Diana Fetco-Mereuță, doctorand*

*Disciplina de sinteze clinice*

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

*165, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004*

*e-mail: diana.fetco@usmf.md*

RESEARCH ARTICLE

## Clinical and paraclinical considerations in SARS-CoV-2 pneumonia in obese patients

**Diana Fetco-Mereuta<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup>*Discipline of clinical synthesis, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

**Manuscript received on: 27.07.2021**

**Accepted for publication on: 11.09.2021**

**Corresponding author:**

*Diana Fetco-Mereuta, PhD student*

*Discipline of clinical synthesis*

*Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy*

*165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004*

*e-mail: diana.fetco@usmf.md*

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu este cunoscut deplin modul de evoluție clinică, gradul severității, implicarea procesului inflamator și rolul acestuia în pneumonia de etiologie virală SARS-CoV-2 la pacienții obezi comparativ cu cei normoponderali.

### Ipoteza de cercetare

Pneumonia de etiologie virală SARS-CoV-2 la subiecții obezi se manifestă prin evoluție clinică severă, apariția complicațiilor, sindrom inflamator majorat și necesitate de tratament în unitățile de terapie intensivă.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Rezultatele studiului elucidează particularitățile de evoluție clinică și paraclinică, severitatea procesului inflamator, durata spitalizării, devierea rezultatelor de laborator și datelor imagistice, care în ansamblu vor permite stabilirea unei imagini clinice la pacienții cu diferit grad de obezitate și pneumonie SARS-CoV2.

### Rezumat

**Introducere.** Rolul obezității în manifestările clinice și paraclinice ale pneumoniei SARS-CoV-2 s-a demonstrat a fi evident, astfel încât obezitatea este un factor de risc recunoscut pentru severitatea infecției COVID-19, posibil legat de inflamația cronică care dereglează răspunsurile imune și trombotice.

**Material și metode.** Studiu clinic retrospectiv, caz-control, a inclus 120 de fișe medicale ale pacienților cu pneumonie

### What is not known yet, about the topic

It is not fully known about the clinical course, severity, involvement of the inflammatory process and its role in SARS-CoV-2 pneumonia in obese patients compared to normal weight.

### Research hypothesis

SARS-CoV-2 viral pneumonia in obese subjects is manifested by severe clinical evolution, more complications, increased inflammatory syndrome and the need for treatment in intensive care units.

### Article's added novelty on this scientific topic

The results of this study showed the particularities of clinical and paraclinical evolution, the severity of the inflammatory process, the duration of hospitalization, deviation of laboratory results and radiological data, which helps to establish a clinical picture in patients with varying degrees of obesity and SARS-CoV-2 pneumonia.

### Abstract

**Introduction.** The role of obesity in the clinical and paraclinical data of SARS-CoV-2 pneumonia has been shown to be obvious, so obesity is a recognized risk factor for the severity form of COVID-19, possibly related to chronic inflammation that disrupts immune and thrombotic responses.

**Material and methods.** Retrospective clinical case-control study, included 120 medical records of patients with SARS-CoV-2 pneumonia, divided into two groups: group 1 – 62

de etiologie virală SARS-CoV-2, divizați în două loturi: lotul 1 – 62 pacienți obezi, lotul 2 – 58 pacienți normoponderali, desfășurat în Departamentul COVID-19, Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, perioada septembrie-noiembrie 2020. Datele au fost prelucrate statistic prin intermediul IBM SPSS Statistics 23, iar analiza corelațională prin testul non-parametric Spearman's, Rho.

**Rezultate.** Durata medie de spitalizare nu s-a deosebit între loturile de studiu ( $15,3 \pm 6,2$  zile vs.  $14,2 \pm 5,9$  zile,  $p > 0,05$ ). Necesitatea aplicării tratamentului în terapie intensivă a fost semnificativ mai crescută la obezi (25% vs. 14,2%,  $p < 0,05$ ), la fel și durata medie de aflare în secția terapie intensivă ( $4 \pm 3,13$  zile vs.  $1,5 \pm 1,11$  zile,  $p < 0,05$ ), lotul 1 și 2, respectiv. Forma de manifestare severă a pneumoniei virale SARS-CoV-2, a fost mult mai caracteristică pentru lotul 1 (25,8% vs. 14,2%,  $p < 0,05$ ). Cazurile de deces nu au avut semnificație statistică semnificativă (12 pacienți (10%) vs. 8 pacienți (6,7%),  $p > 0,05$ ), în loturile 1 și 2, respectiv. Cazurile de obezitate au avut o corelație moderat semnificativă pozitivă cu prezența sindromului inflamator majorat: proteina C-reactivă ( $rs = 0,23$ ,  $p < 0,05$ ), VSH ( $rs = 0,80$ ,  $p < 0,05$ ), fibrinogenului ( $rs = 23$ ,  $p < 0,05$ ) și leucocitoza ( $rs = 0,21$ ,  $p < 0,05$ ), la fel și necesitatea aplicării suportului ventilator non-invaziv ( $rs = 0,21$ ,  $p < 0,05$ ).

**Concluzii.** Pneumonia virală SARS-CoV-2 la obezi s-a manifestat prin proces inflamator marcat, necesitate de tratament în unitățile de terapie intensivă și aplicarea suportului ventilator invaziv și non-invaziv.

**Cuvinte cheie:** obezitate, pneumonie, SARS-CoV-2.

## Introducere

Actuala pandemie cauzată de COVID-19 a evidențiat prezența unei altei pandemii deja existente – obezitatea, care reprezintă o permanentă amenințare a sănătății la nivel mondial. Numărul persoanelor obeze s-a triplat în ultimele 5 decenii [17]. Obezitatea scade speranța de viață cu 9-13 ani [15], în special în contextul pandemiei COVID-19. În prezent obezitatea este un factor de risc major pentru diabetul zaharat, bolile cardiovasculare și pulmonare, dar nemijlocit și pentru unele infecții virale cum ar fi infecția COVID-19 [2]. Obezitatea este considerată factor de risc independent pentru morbiditatea, severitatea și mortalitatea prin COVID-19 [10, 24].

În acest mod, pacienții obezi sunt expuși riscului de ventilație mecanică, tratament îndelungat în secțiile de terapie intensivă, iar complicațiile pulmonare contribuie semnificativ la creșterea mortalității în infecția COVID-19 [4, 26].

Mecanismele care stau la baza complicațiilor pneumoniei prin SARS-CoV-2 la persoanele obeze sunt numeroase și de diversă natură. Obezitatea este asociată cu multiple tulburări legate de dereglarea homeostaziei țesutului adipos, în care inflamația cronică locală și sistemică, stresul oxidativ, eliberarea citokinelor pro-inflamatorii și răspunsul imun afectat au roluri cruciale. S-a demonstrat că aceste modificări sunt asociate cu un risc mai mare de infectare și cu un prognostic mai rezervat la această categorie de pacienți [7, 14].

O particularitate comună în cazul pacienților care dezvoltă

obese patients, group 2 – 58 normal-weight patients, hospitalized in the COVID-19 Department, „Sfânta Treime” Municipal Hospital, September – November 2020. The data were statistically processed using IBM SPSS Statistics 23, and the correlational analysis by Spearman's non-parametric test, Rho.

**Results.** The mean length of hospitalization was not significantly between group 1 and 2 ( $15.3 \pm 6.2$  days vs.  $14.2 \pm 5.9$  days,  $p > 0.05$ ). The need for intensive care treatment was significantly higher in obese subjects (25% vs. 14.2%,  $p < 0.05$ ), also the mean length of stay in the intensive care unit ( $4 \pm 3.13$  days vs.  $1.5 \pm 1.11$  days,  $p < 0.05$ ), in group 1 and 2, respectively. The severe manifestation of SARS-CoV-2 viral pneumonia was more characteristic for group 1 (25.8% vs. 14.2%,  $p < 0.05$ ). Mortality rate was not statistically significant (12 patients (10%) vs. 8 patients (6.7%),  $p > 0.05$ ), in groups 1 and 2, respectively. Cases of obesity had a moderately significant positive correlation with the presence of increased inflammatory syndrome: C-reactive protein ( $rs = 0.23$ ,  $p < 0.05$ ), ESR ( $rs = 0.80$ ,  $p < 0.05$ ), fibrinogen ( $rs = 23$ ,  $p < 0.05$ ) and leukocytosis ( $rs = 0.21$ ,  $p < 0.05$ ), as well as the need to apply non-invasive ventilation ( $rs = 0.21$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** SARS-CoV-2 pneumonia in obese patients was manifested by marked inflammatory process, need for intensive care unit treatment, invasive and non-invasive ventilation.

**Key words:** obesity, pneumonia, SARS-CoV-2.

## Introduction

The current pandemic caused by COVID-19 has highlighted the presence of another already existing pandemic – obesity, which is a permanent threat to global health. The number of obese people has tripled in the last 5 decades [17]. Obesity decreases life expectancy by 9 to 13 years [15], especially in the COVID-19 pandemic context. Obesity is currently a major risk factor for diabetes, cardiovascular and lung disease, but also for some viral infections such as COVID-19 infection [2]. Obesity is considered an independent risk factor for morbidity, severity and mortality in COVID-19 cases [10, 24].

Obese patients are at risk of mechanical ventilation, long-term treatment in intensive care units and severe pulmonary complications which contribute significantly to increased mortality in COVID-19 infection [4, 26].

The mechanisms underlying complications of SARS-CoV-2 pneumonia in obese people are numerous and diverse. Obesity is associated with multiple disorders related to adipose tissue homeostasis disorder, in which chronic local and systemic inflammation, oxidative stress, the release of pro-inflammatory cytokines and the affected immune response play crucial roles. These changes have been shown to be associated with a higher risk of infection and a poorer prognosis in this patient category [7, 14].

A common feature in patients who develop severe forms of SARS-CoV-2 is the persistence of low-grade systemic metabolic inflammation (meta-inflammation), characteristic for

forme severe de SARS-CoV-2 este persistența unei inflamații metabolice sistemice de grad redus (metainflamație), caracteristică obezității. Astfel, asocierea obezității crește de 5 ori riscul de a dezvolta forma severă a bolii [27].

Mai multe studii raportează că modificările metabolice observate la pacienții obezi sunt legate de un răspuns inflamator exagerat și creșterea concentrațiilor serice de citokine inflamatorii circulante, cum ar fi TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  și IL-6 [8, 9]. Virusul provoacă apoptoza limfocitelor, iar afectarea funcției limfocitare, la rândul său favorizează furtuna citokinică, realizând un lanț patogenetic. În acest mod, inflamația cronică, care însoțește obezitatea și sindromul metabolic, duce la producția anormală de citokine și reactanți de fază acută [5]. Prin urmare, cantitatea crescută de grăsime viscerală poate duce la o schimbare fenotipică proinflamatorie [6].

Răspunsul imun la pacienții cu obezitate este perturbat semnificativ, ceea ce contribuie la dereglarea mecanismelor celulare protective prin scăderea bruscă a numărului de CD4+ și CD8+ și apariția de celule Th17 și Th 22 cu statut pro-inflamator [5].

Totodată, obezitatea se caracterizează prin influență negativă asupra funcționalității sistemului respirator. Astfel, creșterea masei corporale contribuie nemijlocit la reducerea capacității vitale pulmonare, capacității pulmonare totale, volumului rezidual și capacității reziduale funcționale, reducerea ventilației pulmonare la nivelul segmentelor bazale, reducerea complianței și forței mușchilor respiratorii. În acest mod, subiecții obezi au un risc mai crescut de a contracta infecția prin SARS-CoV-2, precum și dezvoltarea formelor severe de pneumonie comparativ cu cei normoponderali [19, 20].

Nu este demonstrat dacă „paradoxul obezității” este valabil în cazul pneumoniei virale SARS-CoV-2, dar observațiile clinice demonstrează că subiecții obezi prezintă o serie de factori de risc, sunt mai vulnerabili față de virusul COVID-19, necesită scheme complexe de tratament, inclusiv și în unitățile de terapie intensivă și au o rată de mortalitate mai mare [21].

## Material și metode

Studiu retrospectiv, caz-control, realizat în Departamentul COVID-19, Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, perioada septembrie-noiembrie 2020. Cercetarea a inclus fișele medicale a 120 pacienți cu pneumonie de etiologie virală SARS-CoV-2, vârsta de la 20 la 87 ani: lotul 1 (lotul de bază) – 62 pacienți obezi, lotul 2 (lotul martor) – 58 pacienți normoponderali. Criterii de includere: test diagnostic COVID-19 (molecular Real Time PCR) - pozitiv; caracteristici clinice (debut brusc, febră, tuse, dispnee progresivă, fatigabilitate, cefalee, mialgii, artralгии, ageuzie, anosmie, simptome digestive, semne fizice de consolidare pulmonară, dureri toracice pleuritice, tulburări de conștiență); modificările tipice radiologice reprezentate de opacități „în geam mat” cu tendința de a se localiza la periferie și bazal; IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> – pentru subiecții obezi și IMC 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> – pentru subiecții normoponderali.

Datele au fost prelucrate statistic prin intermediul *Statistical Package for Social Science 23* (IBM SPSS Statistics 23), iar analiza corelațională prin testul non-parametric Spearman's,

obesity. Thus, the association of obesity increases 5 times the risk of developing the severe form of the disease [27].

Several studies reported that metabolic changes observed in obese patients are related to an exaggerated inflammatory response and increased serum concentrations of circulating inflammatory cytokines, such as TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 [8, 9]. The SARS-CoV-2 virus causes apoptosis of lymphocytes, an impaired lymphocyte function and the cytokine storm, creating a pathogenetic chain. In this way, chronic inflammation, which accompanies obesity and metabolic syndrome leads to abnormal production of cytokines and acute phase reactants [5]. Therefore, increased amounts of visceral fat may lead to a proinflammatory phenotypic change [6].

The immune response in obese patients is significantly disrupted, which contributes to the disruption of cellular protective mechanisms by the sudden decrease in the number of CD4+ and CD8+ and the appearance of Th-17 and Th-22 cells with pro-inflammatory status [5].

Obesity is characterized by a negative influence of the respiratory system functionality. Thus, the increase of body mass directly contributes to the reduction of vital lung capacity, total lung capacity, residual volume and functional residual capacity, reduction of pulmonary ventilation at the level of basal segments, reduction of compliance and strength of respiratory muscles. In this way, obese subjects have a higher risk of contracting SARS-CoV-2 infection, as well as the development of severe forms of pneumonia compared to normal-weight ones [19, 20].

It is not proven whether the “obesity paradox” is valid in SARS-CoV-2 viral pneumonia, but clinical observations showed that obese subjects have several risk factors, are more vulnerable to COVID-19 virus, require complex treatment regimens including in intensive care units and have a higher mortality rate [21].

## Material and methods

Retrospective clinical case-control study, included 120 medical records of patients with SARS-CoV-2 pneumonia, divided into two groups: group 1 – 62 obese patients, group 2 – 58 normal-weight patients, hospitalized in the COVID-19 Department, „Sfanta Treime” Municipal Hospital, period September-November 2020. Inclusion criteria: positive diagnostic test COVID-19 (molecular Real Time PCR); clinical features (sudden onset, fever, cough, progressive dyspnea, fatigue, headache, myalgias, arthralгии, ageusia, anosmia, digestive symptoms, physical signs of lung consolidation, pleuritic chest pain, disturbances of consciousness); typical radiological changes represented by «ground glass opacities» with a tendency to be located at the periphery and basal; BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> – for obese subjects and BMI 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> – for normal-weight subjects.

Data were statistically processed using the Statistical Package for Social Science 23 (IBM SPSS Statistics 23), and the correlational analysis by Spearman's non-parametric test, Rho. Results were expressed: n (%) for categorical variables and

Rho. Rezultatele au fost exprimate: n (%) pentru variabilele categoriale și media  $\pm$  SD pentru variabilele continui. O valoare  $p < 0,05$  a fost considerată semnificativă statistic.

## Rezultate

Vârsta medie a pacienților din ambele loturi de studiu a constituit  $59,1 \pm 11,44$  ani; bărbați – 23 (19,2%) vs. femei – 39 (32,5%). Durata medie de spitalizare nu s-a deosebit semnificativ între loturile 1 și 2 ( $15,3 \pm 6,2$  zile vs.  $14,2 \pm 5,9$  zile,  $p > 0,05$ ). Necesitatea aplicării tratamentului în terapie intensivă a fost semnificativ mai crescută la subiecții obezi (25% vs. 14,2%,  $p < 0,05$ ), la fel și durata medie de aflare în secția terapie intensivă ( $4 \pm 3,13$  zile vs.  $1,5 \pm 1,11$  zile,  $p < 0,05$ ), lotul 1 și 2, respectiv. Necesitatea aplicării ventilației mecanice invazive nu a înregistrat diferență statistică semnificativă între loturile de cercetare (9,2% vs. 6,8%,  $p > 0,05$ ), iar suportul ventilator non-invaziv a fost aplicat mai frecvent la subiecții obezi (22,5% vs. 11,7%,  $p < 0,05$ ). Scorul de severitate Brixia nu a avut semnificație statistică ( $7,5 \pm 3,73$  puncte vs.  $6 \pm 3,46$  puncte,  $p > 0,5$ ), lotul 1 și 2, respectiv. Progresarea rapidă a modificărilor imagistice în ultimele 24-48 ore  $> 50\%$ , caracteristice pneumoniei virale cauzate de SARS-CoV-2 a fost mult mai caracteristică pentru lotul subiecților cu obezitate (20 pacienți (16%) vs. 8 pacienți (6,7%),  $p < 0,05$ ).

Forma de manifestare severă a pneumoniei virale SARS-CoV-2, a fost mult mai caracteristică pentru lotul 1 (25,8% vs. 14,2%,  $p < 0,05$ ). Cazurile de deces nu au avut semnificație statistică semnificativă (12 pacienți (10%) vs. 8 pacienți (6,7%),  $p > 0,05$ ), în loturile 1 și 2, respectiv.

Dintre comorbiditățile asociate, semnificație statistică între loturi au înregistrat: diabetul zaharat (32,5% vs. 5,8%,  $p < 0,05$ ), insuficiența renală cronică (11,7% vs. 1,7%,  $p < 0,05$ ) și cardiopatia ischemică (25,8% vs. 9,2%,  $p < 0,05$ ). Prezența complicațiilor a fost raportată în toate cazurile, dintre acestea – 100% insuficiența respiratorie acută în ambele grupuri. Cea mai frecventă complicație, statistic semnificativă, intervenită în rândul obezilor a fost SDRA (30 pacienți (25%) vs. 14 pacienți (11,7%),  $p < 0,05$ ). Alte complicații survenite în perioada spitalizării au fost: edem pulmonar acut – 4,2% vs. 3,3%, TEAP – 3,3% vs. 0,8%, șoc cadiogen – 5,8% vs. 3,3%, dezechilibrul acido-bazic – 11,7% vs. 10,8%, edem cerebral – 6,8% vs. 5,8%, sindromul disfuncției multiple de organelor în 6,7% vs. 4,2%, sindromul de coagulare intravasculară diseminată – 1,7% vs. 0,8%, ( $p > 0,05$ ), în lotul 1 comparativ cu lotul 2 de studiu.

Cazurile de obezitate au avut o corelație pozitivă slab/moderat semnificativă cu prezența sindromului inflamator majorat: proteina C-reactivă ( $rs = 0,23$ ,  $p < 0,05$ ), VSH ( $rs = 0,80$ ,  $p < 0,05$ ), fibrinogenul ( $rs = 0,23$ ,  $p < 0,05$ ) și leucocitoza ( $rs = 0,21$ ,  $p < 0,05$ ), la fel și complicarea pneumoniei virale SARS-CoV-2 cu SDRA ( $rs = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ) și necesitatea aplicării suportului ventilator non-invaziv ( $rs = 0,21$ ,  $p < 0,05$ ). Asocierea diabetului zaharat și a hipertensiunii arteriale a prezentat o corelație moderat semnificativă pentru obezi ( $rs = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ).

mean  $\pm$  SD for continuous variables. A p value less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

The mean age of the patients in both study groups was  $59.1 \pm 11.44$  years; men – 23 (19.2%) vs. women – 39 (32.5%). The mean length of hospitalization did not differ significantly between groups 1 and 2 ( $15.3 \pm 6.2$  days vs.  $14.2 \pm 5.9$  days,  $p > 0.05$ ). The need to apply treatment in intensive care was significantly higher in obese subjects (25% vs. 14.2%,  $p < 0.05$ ), as well as the average length of stay in the intensive care unit ( $4 \pm 3.13$  days vs.  $1.5 \pm 1.11$  days,  $p < 0.05$ ), group 1 and 2, respectively. The need to apply invasive mechanical ventilation did not register a statistically significant difference between the research groups (9.2% vs. 6.8%,  $p > 0.05$ ), and the non-invasive ventilation was applied more frequently to obese subjects (22, 5% vs. 11.7%,  $p < 0.05$ ). Brixia severity score was not statistically significant ( $7.5 \pm 3.73$  points vs.  $6 \pm 3.46$  points,  $p > 0.5$ ), in group 1 and 2, respectively. Radiological rapid progression during last 24 - 48 hours  $> 50\%$ , characteristic of viral pneumonia caused by SARS-CoV-2 was more characteristic for the group of obese subjects (20 patients (16%) vs. 8 patients (6.7%),  $p < 0.05$ ).

Severe manifestation of SARS-CoV-2 viral pneumonia was more characteristic for group 1 (25.8% vs. 14.2%,  $p < 0.05$ ). The mortality rate was not statistically significant (12 patients (10%) vs. 8 patients (6.7%),  $p > 0.05$ ), in groups 1 and 2, respectively.

Among the associated comorbidities, statistical significance between groups recorded: diabetes (32.5% vs. 5.8%,  $p < 0.05$ ), chronic renal failure (11.7% vs. 1.7%,  $p < 0.05$ ) and ischemic heart disease (25.8% vs. 9.2%,  $p < 0.05$ ). The presence of complications was reported in all cases, of which – 100% acute respiratory failure in both groups. The most common complication, statistically significant, occurred among obese was acute respiratory distress syndrome (ARDS) (30 patients (25%) vs. 14 patients (11.7%),  $p < 0.05$ ). Other complications that occurred during hospitalization were: acute pulmonary edema – 4.2% vs. 3.3%, pulmonary artery thromboembolism – 3.3% vs. 0.8%, cardiogenic shock – 5.8% vs. 3.3%, acid-base imbalance – 11.7% vs. 10.8%, cerebral edema – 6.8% vs. 5.8%, multiple organ dysfunction syndrome in 6.7% vs. 4.2% and disseminated intravascular coagulation syndrome – 1.7% vs. 0.8%, ( $p > 0.05$ ), in group 1 compared to study group 2.

Cases of obesity had a weak/moderately significant positive correlation with the presence of increased inflammatory syndrome: C-reactive protein ( $rs = 0.23$ ,  $p < 0.05$ ), ESR ( $rs = 0.80$ ,  $p < 0.05$ ), fibrinogen ( $rs = 0.23$ ,  $p < 0.05$ ) and leukocytosis ( $rs = 0.21$ ,  $p < 0.05$ ), as well as the complication of SARS-CoV-2 viral pneumonia with ARDS ( $rs = 0.52$ ,  $p < 0.05$ ) and the need to apply non-invasive ventilation ( $rs = 0.21$ ,  $p < 0.05$ ). The association of diabetes and hypertension showed a moderately significant positive correlation for obese ( $rs = 0.52$ ,  $p < 0.05$ ).

**Tabelul 1.** Caracteristici clinico-paraclinice și demografice ale pneumoniei de etiologie virală SARS-CoV-2 la pacienții obezi versus normoponderali.**Table 1.** Clinical-paraclinical characteristics of viral pneumonia SARS-CoV-2 in obese versus normal weight patients.

Datele clinice, paraclinice și demografice <i>Clinical-paraclinical and demographic data</i>	Lotul 1: pacienți cu obezitate <i>Group1: obese patients</i>	Lotul 2: pacienți normoponderali <i>Group 2: normal weight patients</i>	P
Vârsta (ani) <i>Age (years)</i>	59,13±11,49	57,80±13,06	>0,05
Durata spitalizării (zile) <i>The length of hospital stay (days)</i>	15,3±6,2	14,2±5,9	>0,05
Tratament în unitățile de ATI <i>Treatment in ICU</i>	30 (25%)	17 (14,2%)	<0,05
Durata spitalizării în ATI (zile) <i>The length of ICU stay (days)</i>	4±3,13	1,5 ±1,11	<0,05
Ventilare pulmonară artificială <i>Mechanical ventilation</i>	11 (9,2%)	8 (6,7%)	>0,05
Suport ventilator non-invaziv <i>Non-invasive ventilation</i>	27 (22,5%)	14 (11,7%)	<0,05
Durata ventilației artificiale (ore) <i>The duration of mechanical ventilation (hours)</i>	<24 ore	<24 ore	>0,05
Traheostomă <i>Tracheostomy</i>	3 (2,5%)	2 (1,7%)	>0,05
Forma gravă de manifestare a PC de etiologie virală SARS-CoV-2 <i>Severe form of SARS-CoV-2 viral CAP manifestation</i>	31 (25,8%)	17 (14,2%)	<0,05
Mortalitate (n, %) <i>Mortality (n, %)</i>	12 (10%)	8 (6,75%)	>0,05
Numărul comorbidităților asociate <i>The number of associated comorbidities</i>	5±1,71	3±1,95	>0,05
Raport neutrofile/leucocite >3 <i>Neutrophil/leucocytes ratio &gt;3</i>	36 (33%)	33 (27,5%)	>0,05
SpO <sub>2</sub> , % <i>SpO<sub>2</sub>, %</i>	87±7,86	93±5,16	>0,05
Scorul Brixia <i>Brixia score</i>	7,5±3,73	6±3,46	>0,05
Progresia rapidă a desenului imagistic în ultimele 24-48 ore >50% <i>Radiological rapid progression during last 24-48 hours &gt;50%</i>	20 (16%)	8 (6,7%)	<0,05
Prezența fibrozei pulmonare la externare <i>Presence of pulmonary fibrosis at discharge</i>	25 (20,8%)	28 (23,3%)	>0,05
Revărsat pleural <i>Pleural effusion</i>	3 (2,5%)	6 (5%)	>0,05

Notă: ATI – Anestezie și Terapie Intensivă; PC – pneumonie comunitară.

Note: ICU – Intensive Care Units; CAP – community-acquired pneumonia.

## Discuții

Pacienții obezi au prezentat o evoluție mai severă a pneumoniei prin SARS-CoV-2 comparativ cu pacienții cu IMC normal, ceea ce este în concordanță cu dovezile că acești pacienți au avut un prognostic rezervat al bolii [11]. Observațiile unui studiu desfășurat în Franța, relatează o frecvență mai mare de spitalizare a pacienților cu obezitate în secțiile de terapie intensivă [25], conform datelor, 36% din formele severe de pneumonie cauzată de virusul SARS-CoV-2 au fost atribuite pacienților obezi [18]. Date similare prezintă un alt studiu caz-control, retrospectiv din China, care concluzionează că obezitatea a fost cel mai important factor de risc ce a contribuit la decesul pacienților cu pneumonie virală SARS-CoV-2 [29]. La fel, numeroase studii anterioare au negat „paradoxul

## Discussion

Obese patients had a more severe course of SARS-CoV-2 pneumonia compared with patients with normal BMI, which is consistent with evidence that obese patients had a poor prognosis of the disease [11]. Clinical observations of a study spent in France, reported a higher frequency of hospitalization of obese patients in intensive care units [25], so 36% of severe SARS-CoV-2 pneumonia were attributed to obese patients [18]. The same data showed another retrospective case-control study in China, which concludes that obesity was the most important risk factor that contributed to the death of patients with SARS-CoV-2 viral pneumonia [29]. Similarly, numerous previous studies have denied the “obesity paradox” in the context of complications of SARS-CoV-2 pneumonia in obese

obezității” în contextul complicațiilor pneumoniei SARS-CoV-2 la obezi [16]. O meta-analiză sistemică a 22 de studii au arătat că obezitatea a fost asociată cu un prognostic slab pentru infecția cu SARS-CoV-2, prezența formelor severe, tratament în unitățile de terapie intensivă, aplicarea ventilației mecanice și progresia rapidă a bolii, inclusiv la pacienții tineri [28].

Pacienții obezi prezintă o prevalență crescută a unor comorbidități precum insuficiența renală, bolile cardiovasculare, diabetul zaharat de tip 2, precum și un grad semnificativ de disfuncție endotelială. Aceste condiții reprezintă o altă categorie de factori de risc pentru severitatea și mortalitatea în pneumonia SARS-CoV-2. Există suficiente dovezi care demonstrează că prezența obezitității este asociată cu rezultate clinice mai slabe la pacienții bolnavi de COVID-19. Astfel, Caussy și colab. au analizat în mod specific corelația obezitității cu alte comorbidități pre-existente, fiind demonstrate efectele negative ale acesteia la pacienții cu pneumonie SARS-CoV-2 [4, 23]. Datele studiilor arată că cele mai frecvente comorbidități asociate pacienților obezi spitalizați cu diagnosticul de pneumonie virală SARS-CoV-2 au fost diabetul zaharat (26,6%), hipertensiunea arterială (48,6%), alte boli cardiovasculare (24,3%) și patologia pulmonară cronică (18,9%) [22].

Una dintre cele mai frecvente complicații observate în rândul obezilor a fost sindromul de detresă respiratorie acută, raportat în 67,8% cazuri în forma severă a pneumoniei virale SARS-CoV-2 [1, 4], fiind un posibil motiv pentru aplicarea ventilației mecanice la această categorie de pacienți [12].

Pacienții obezi cu pneumonie SARS-CoV-2 au prezentat

pacienți [16]. A systemic meta-analysis of 22 studies showed that obesity was associated with a poor prognosis for SARS-CoV-2 infection, the presence of severe forms, treatment in intensive care units, application of mechanical ventilation and rapid disease progression, including in young patients [28].

Obese patients have an increased prevalence of comorbidities such as renal failure, cardiovascular disease, diabetes and a significant degree of endothelial dysfunction. These conditions are another category of risk factors for severity and mortality in SARS-CoV-2 pneumonia. There is sufficient evidence to show that the presence of obesity is associated with poorer clinical outcomes in patients with COVID-19. Thus, Caussy *et al.* analyzed the correlation between obesity and other pre-existing comorbidities, demonstrating its negative effects in patients with SARS-CoV-2 pneumonia [4, 23].

Another study data showed that the most common comorbidities associated with obese patients hospitalized with the diagnosis of SARS-CoV-2 viral pneumonia were diabetes (26.6%), hypertension (48.6%), other cardiovascular diseases (24.3%) and chronic lung pathology (18.9%) [22].

One of the most common complications observed among obese people was acute respiratory distress syndrome, reported in 67.8% of cases in the severe form of SARS-CoV-2 viral pneumonia [1, 4], being a possible reason for the application of mechanical ventilation to this category of patients [12].

Obese patients with SARS-CoV-2 pneumonia showed more diffuse, extensive and rapidly progressive imaging lesions compared to normal-weight patients [30].

**Tabelul 2.** Analiza corelațională a pneumoniei SARS-CoV-2 la subiecții obezi.

**Table 2.** Correlation analysis of SARS-CoV-2 pneumonia in obese.

Variabile pentru analiza corelațională <i>Variables for correlational analysis</i>	rs, Spearman	p
Insuficiență cardiacă cronică // <i>Chronic heart failure</i>	0,16	>0,05
Hipertensiune arterială // <i>Hypertension</i>	0,27	<0,05
Diabet zaharat // <i>Diabetes mellitus</i>	0,52	<0,05
Tuse // <i>Cough</i>	0,12	>0,05
Dispnee // <i>Dyspnoea</i>	0,06	>0,05
Dureri toracale // <i>Chest pain</i>	-0,11	>0,05
Durata perioadei febrile // <i>The duration of the febrile period</i>	0,11	>0,05
Leucocitoză // <i>Leukocytosis</i>	0,21	<0,05
Proteina C-reactivă >6 mg/ml // <i>C reactive protein &gt;6 mg/ml</i>	0,23	<0,05
Fibrinogen >4 g/l // <i>Fibrinogen &gt;4 g/l</i>	0,23	<0,05
VSH >15 mm/h // <i>ERS &gt;15 mm/h</i>	0,80	<0,05
Procalcitonina >0,5 ng/ml // <i>Procalcitonin &gt;0,5 ng/ml</i>	0,19	>0,05
Troponine >0,3 ng/ml // <i>Troponin &gt;0,3 ng/ml</i>	0,17	>0,05
Creatinkinaza MB >24 U/L // <i>Creatine kinase MB &gt;24 U/L</i>	0,30	<0,05
D-dimeri >0,5 mg/L // <i>D-dimer &gt;0,5 mg/L</i>	0,19	>0,05
Feritina >400 ng/ml // <i>Ferritin &gt;400 ng/ml</i>	0,33	<0,05
SDRA // <i>ARDS</i>	0,25	<0,05
Ventilație mecanică invazivă // <i>Invasive mechanical ventilation</i>	0,19	>0,05
Ventilație mecanică non-invazivă // <i>Non-invasive mechanical ventilation</i>	0,21	<0,05

Notă: VSH – viteza de sedimentare a eritrocitelor; SDRA – sindromul de detresă respiratorie acută.

Notes: ERS – erythrocyte sedimentation rate; ARDS – acute respiratory distress syndrome.

leziuni imagistice mai difuze, extinse și rapid progresive, comparativ cu pacienții normoponderali [30].

Procesul inflamator în cazul obezilor este mai accentuat, comparativ cu cei normoponderali. Astfel, la pacienții obezi au fost înregistrate concentrații serice crescute a markerilor proinflamatori, precum proteina C-reactivă, fibrinogen, feritina, care au avut o corelație pozitivă cu nivelul seric crescut de IL-6. În acest mod este susținută ipoteza, precum că țesutul adipos are un rol crucial în menținerea procesului inflamator sistemic și dezvoltarea formelor severe de pneumonie SARS-CoV-2 [3, 13].

### Concluzii

Pacienții obezi cu pneumonie de etiologie virală SARS-CoV-2 au necesitat mai frecvent tratament în unitățile de terapie intensivă, iar durata aflării în unitățile ATI a fost mai mare comparativ cu lotul de control. Deși, necesitatea aplicării ventilației mecanice invazive nu a înregistrat diferență statistică între loturile de studiu, suportul ventilator non-invaziv a fost aplicat mai frecvent la subiecții obezi. Asocierea diabetului zaharat și a hipertensiunii arteriale a prezentat o corelație pozitivă moderat semnificativă pentru obezi. Cea mai frecventă complicație observată în cazul pneumoniei SARS-CoV-2 la obezi a fost sindromul de detresă respiratorie acută. Pneumonia virală SARS-CoV-2 la obezi s-a manifestat prin proces inflamator marcat, progresie imagistică rapidă, complicații frecvente și formă de manifestare severă comparativ cu lotul de pacienți normoponderali.

### Declarația conflictului de interese

Autorul declară lipsa conflictului de interese.

### Mulțumiri

Mulțumiri și recunoștință pentru colaborare productivă și îndrumare în scopul realizării acestui manuscris, D-nei Tatiana Dumitraș, dr. șt. med., conf. univ.; D-lui Sergiu Matcovschi, dr. hab. șt. med., prof. univ. și D-lui Livi Grib, dr. hab. șt. med., prof. univ.

### Referințe / references

1. Auld S., Caridi-Scheible M., Blum J. *et al.* ICU and ventilator mortality among critically ill adults with Coronavirus disease 2019. *Crit Care Med*, 2020.
2. Candida J. Rebello, John P. Kirwan, Frank L. Greenway obesity, the most common comorbidity in SARS-CoV-2: is leptin the link? *International Journal of Obesity*, 2020; 44: 1810-1817.
3. Chiappetta S., Sharma A, Bottino V., Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *International Journal of Obesity*, 2020; 44:1790-1792.
4. Fetco-Mereuță D., Cașcaval V., Matcovschi S., Grib L., Talmaci C., Țerna E., Chihai V., Dumitraș T. Severe community-acquired pneumonia in obese patients and need for mechanical ventilation. *Acta Scientific Medical Sciences*, 2021; 5 (3); 8-12.
5. Frydrych L., Bian G., O'Lone D. *et al.* Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *J Leukoc Biol.*, 2018; 104: 525-34.
6. Gammone M., Nicolantonio D'Orazio, Obesity and COVID-19: a detrimental intersection. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021; 30 (12): 652-639.
7. Ghilotti F., Bellocco R. *et al.* Obesity and risk of infections: results from men and women in the Swedish National March Cohort. *Int J Epidemiol.*, 2019; 48 (6): 1783-1794.
8. Hotamisligil G. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006; 444: 860-7.
9. Huang C., Wang Y. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395 (10223): 497-506.
10. Hussein A., Mahawar K., Xia Z. *et al.* Obesity and mortality of COVID-19. *Obes Res Clin Pract.*, 2020; 14 (4): 295-300.
11. Kalligeros M., Shehadeh F., Mylona E. *et al.* Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019. *Obesity*, 2020; 28 (7): 1200-1204.

The inflammatory process is more emphasized in the case of obese patients compared to the normal weight ones. Thus, in obese patients, high serum concentrations of pro-inflammatory markers were recorded, such as C-reactive protein, fibrinogen, ferritin, which had a positive correlation with elevated serum IL-6 levels. In this way, the hypothesis that adipose tissue has a crucial role in maintaining the systemic inflammatory process and the development of severe forms of pneumonia SARS-CoV-2 is confirmed [3, 13].

### Conclusions

Obese patients with SARS-CoV-2 pneumonia required more frequent treatment in intensive care units and the duration of stay in ICU was longer compared to the control group. Although the need to apply invasive mechanical ventilation did not show a statistical difference between the study groups, non-invasive ventilation was applied more frequently to obese subjects. The association of diabetes and hypertension showed a moderately significant positive correlation for obese. The most common complication observed in SARS-CoV-2 pneumonia in obese was acute respiratory distress syndrome. SARS-CoV-2 viral pneumonia in obese patients was manifested by marked inflammatory process, rapid radiological progression, frequent complications and severe manifestation compared to the group of normal-weight patients.

### Declaration of conflict of interest

The author declares lack of any financial or non-financial conflict.

### Acknowledgment

Acknowledgments and gratitude for the productive collaboration and guidance for compiling of the manuscript, to Tatiana Dumitraș, MD, PhD, associate professor; Sergiu Matcovschi, MD, PhD, university professor and Livi Grib, MD, PhD, university professor.

12. Kalligeros M., Shehadeh F., Mylona E. *et al.* Association of Obesity with Disease Severity among Patients with COVID-19. *Obesity (Silver Spring)*, 2020; 28 (7): 1200-4.
13. Liu F., Li L., Xu M. *et al.* Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.*, 2020; 127: 104.
14. Louwen F., Ritter A. *et al.* Insight into the development of obesity: functional alterations of adipose-derived mesenchymal stem cells. *Obes Rev.* 2018;19 (7): 888-904.
15. Masters R., Powers D., Link B. Obesity and US mortality risk over the adult life course. *Am J Epidemiol.*, 2013;177:431-42.
16. Ni YN, Luo J., Yu H., *et al.* Obesity predisposes to the risk of higher mortality in young COVID-19 patients. *Eur J Med Res.*, 2020; 25: 64.
17. Nicklas T., O'Neil C. Prevalence of obesity: a public health problem poorly understood. *AIMS Public Heal.*, 2014; 1 (2): 109-122.
18. Peihua C., Ying S., Zian Z. *et al.* Obesity and COVID-19 in adult patients with diabetes. *Diabetes*, 2021; 70 (5): 1061-1069.
19. Pelosi P., Gregoret C. Perioperative management of obese patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.*, 2010; 24: 211-225.
20. Peters U., Suratt B., Bates J., Dixon A. Beyond BMI: obesity and lung disease. *Chest.*, 2018; 153: 702-9.
21. Ricardo J. Jose, Ari Manuel, Does Coronavirus disease 2019 disprove the obesity paradox in Acute Respiratory Distress Syndrome? *Obesity*, 2020; 28 (6): 1007-1007.
22. Richard D., Bannay A., Bourst P. *et al.* Obesity and mortality in critically ill COVID-19 patients with respiratory failure. *International Journal of Obesity*, 2021.
23. Sameer Mohammad, Rafia Aziz, Saeed Al Mahri *et al.* Obesity and COVID-19: what makes obese host so vulnerable? *Immunity & Ageing*, 2021; 18 (1).
24. Sattar N., McInnes I., McMurray J. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation*, 2020; 142: 4-6.
25. 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 (Silver Spring)*, 2020; 28 (7): 1195-1199.
26. Tara S., Roslin M, Wang J. *et al.* BMI as a risk factor for clinical outcomes in patients hospitalized with COVID-19 in New York. *Obesity (Silver Spring)*, 2021; 2: 279-284.
27. Wani K., AlHarthi H. *et al.* Role of NLRP3 inflammasome activation in obesity-mediated metabolic disorders. *Int J Environ Res Public Health.*, 2021; 18(2): 511.
28. Yanan Chu, Jinxiu Yang, Jiaran Shi *et al.* Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.*, 2020; 25: 64.
29. Zhang F, Xiong Y, Wei Y. *et al.* Obesity predisposes to the risk of higher mortality in young COVID-19 patients. *J Med Virol.*, 2020; 92 (11): 2536-2542.
30. Zhou S., Wang Y, Zhu T. *et al.* CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *Am J Roentgenol.*, 2020; 214 (6): 1287-1294.