

سندرم متابولیک و COVID-19: چالش‌ها و عوارض بالینی

فرشته‌سادات رضائی^۱، مریم هزوه‌ای^۲، بهاره شکوهیان^۳، مریم برکت^۴، رویا حسینی^۵، رویا رمضانخانی^۶، شکوفه ترابی^۷، مسعود وثوق^۸

مقاله مروری

چکیده

فشار خون بالا، مقاومت به انسولین، تری‌گلیسیرید بالا، کاهش لیپوپروتئین با چگالی بالا و چاقی احشایی، از مهم‌ترین شاخص‌های سندرم متابولیک هستند. سندروم متابولیک، مجموعه‌ای از شرایطی است که احتمال ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی و مرگ و میر را افزایش می‌دهد. امروزه، سندرم متابولیک به یک بیماری همه‌گیر در جهان تبدیل شده است و حدود ۲۵-۲۰ درصد افراد بالغ، عوامل خطر ابتلا به این بیماری را دارند. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که احتمال بروز عفونت COVID-19 در بیماران مبتلا به اختلالات متابولیکی مختلف مانند چاقی، دیابت، فشار خون بالا و بیماری‌های قلبی-عروقی، شایع‌تر است و همچنین، خطر مرگ و میر در این بیماران بالاتر است. به علاوه، افراد مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای و سندرم متابولیک بیشتر در معرض خطر ابتلا و عوارض بیماری COVID-19 هستند. بنابراین، درک مناسب از ارتباط مکانیسمی متقابل بین COVID-19 و سندرم متابولیک برای مدیریت بهتر بیماران مبتلا مورد نیاز است. هدف از مطالعه‌ی حاضر، مرور هر گونه ارتباط بین سندرم متابولیک و عفونت COVID-19 از نظر شدت عوارض بالینی و نرخ مرگ و میر است.

واژگان کلیدی: COVID-19؛ سندرم متابولیک؛ چاقی؛ دیابت؛ فشار خون؛ تری‌گلیسیرید

ارجاع: رضائی فرشته‌سادات، هزوه‌ای مریم، شکوهیان بهاره، برکت مریم، حسینی رویا، رمضانخانی رویا، ترابی شکوفه، وثوق مسعود. **سندرم متابولیک و COVID-19: چالش‌ها و عوارض بالینی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۶۰۷): ۱۰۳۰-۱۰۲۱.

مقدمه

در سراسر جهان شده است (۵-۴). ویروس COVID-19 متعلق به خانواده‌ی بتا-کرونا ویروس (Betacoronavirus یا β -CoV) است که می‌تواند منجر به تب، سرفه، خستگی، بدن درد شدید و تنگی نفس و یا حتی علائم گوارشی منجر به اسهال و استفراغ در بیماران شود. هر چند درصد قابل توجهی از افراد آلوده بدون علامت و فقط ناقل هستند که این امر، باعث گسترش سریع این بیماری شده است (۴، ۲). پروتئین S یا Spike protein این ویروس با اتصال به گیرنده‌های آنزیم ۲ مبدل آنژیوتانسین (ACE2 یا Angiotensin converting enzyme 2) موجود در سلول‌های ریه، قلب، کلیه، کبد و روده باعث آلودگی این ارگان‌ها و بروز علائم در انسان می‌شود (۷-۶).

آلودگی با COVID-19 Coronavirus disease 2019 (COVID-19) منجر به بروز یک بیماری عفونی می‌شود که سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization یا WHO) آن را به عنوان یک بیماری پاندمیک یا جهانگیر معرفی کرده است (۲-۱). اولین ابتلا به سندرم حاد تنفسی کرونا ویروس ۲ (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 یا SARS-CoV2) در دسامبر ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین گزارش شد (۳). متأسفانه، بعد از معرفی اولین موارد ابتلا در کشور چین، این ویروس به سرعت در سراسر جهان گسترش یافته و آسیب‌های جدی به سلامت و اقتصاد بین‌المللی وارد کرده و منجر به مرگ هزاران نفر

۱- گروه علوم دام، دانشکده‌ی کشاورزی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- دکتری تخصصی، گروه جنین‌شناسی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی تولید مثل، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

۳- دکتری تخصصی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

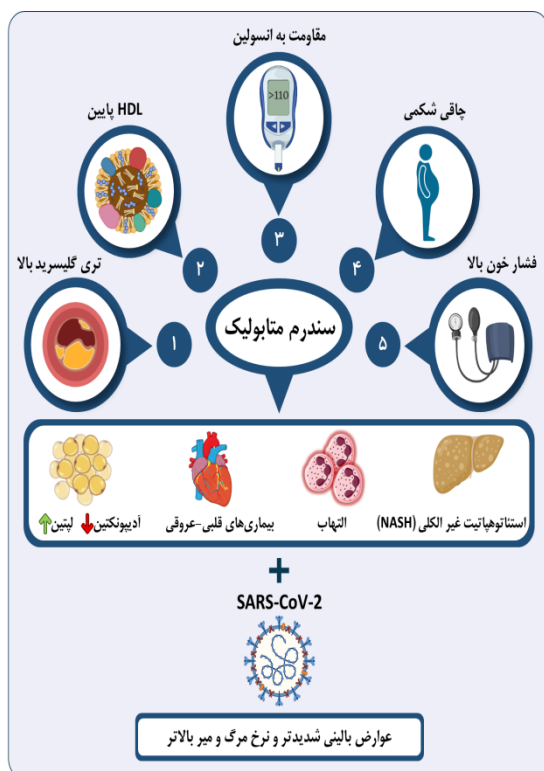
۴- استادیار، گروه پزشکی بازساختی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، مؤسسه‌ی زیست‌شناسی و فن‌آوری سلول‌های بنیادی رویان و مرکز سلول درمانی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

۵- دانشیار، گروه پزشکی بازساختی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، مؤسسه‌ی زیست‌شناسی و فن‌آوری سلول‌های بنیادی رویان، مرکز سلول درمانی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

۶- دکتری تخصصی، گروه پزشکی بازساختی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، مؤسسه‌ی زیست‌شناسی و فن‌آوری سلول‌های بنیادی رویان، مرکز سلول درمانی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: مسعود وثوق؛ دانشیار، گروه پزشکی بازساختی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، مؤسسه‌ی زیست‌شناسی و فن‌آوری سلول‌های بنیادی رویان، مرکز سلول درمانی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

Email: massoud.vosough@gmail.com



شکل ۱. عوامل خطر ساز سندرم متابولیک در بیماری COVID-19

علاوه بر این، میزان مرگ و میر در مردان مبتلا به بیماری COVID-19 حدود ۲/۴ برابر بیشتر از زنان گزارش شده است (۱۸-۱۹). Jin و همکاران، گزارش کرده اند که جنسیت به عنوان یک عامل خطر برای شدت مرگ و میر بالا در بیماران مبتلا به COVID-19 می باشد (۱۹). با توجه به شیوع رو به رشد SARS-CoV-2، درک جنبه های ویژه عفونت این ویروس در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک بسیار مهم است. در مطالعه ای حاضر، ارتباط بین بیماری های متابولیکی از جمله چاقی، دیابت، فشار خون و تری گلیسیرید بالا با چگونگی بروز عفونت COVID-19 از نظر اپیدمیولوژی و پاتوفیزیولوژی بررسی گردیده و نقش علائم مختلف سندرم متابولیک در ارتباط با پیدایش و گسترش این بیماری ویروسی مورد بحث قرار گرفته است.

چاقی و COVID-19

چاقی، به وضعیتی اطلاق می شود که بافت چربی بیش از حد طبیعی در بدن فرد انباشته شده باشد. شایع ترین روش برای تخمین چاقی استفاده از شاخص توده بدنی (Body mass index یا BMI) است. شاخصی که با تقسیم کردن وزن شخص بر حسب کیلوگرم بر توان دوم قد وی بر حسب متر به دست می آید. هنگامی که شاخص توده بدنی از ۳۰ کیلوگرم/مترمربع بیشتر شود، آن فرد چاق محسوب می شود. اضافه وزن یا چاقی توسط انجمن پزشکی

همچنین، گیرنده های دیگری مانند گیرنده های سیالیک اسید و القا کننده های متالوپروتئیناز ماتریکس خارج سلولی (CD147) نیز در تسهیل ورود ویروس به سلول میزبان نقش دارند (۸). یافته های موجود در خصوص پاتوفیزیولوژی بیماری، نشان می دهد که پیدایش و پیشبرد علائم این بیماری با سن، بیماری های زمینه ای، ژنتیک و جنسیت فرد ارتباط مستقیم دارد. همچنین، نشان داده شده است که شرایط متابولیک بدن نقش عمده ای در شدت بروز عوارض این بیماری ایفا می کنند (۹، ۲)؛ به طوری که بیماری های متابولیک می توانند به عنوان عوامل خطرزا، سبب تشدید بیماری در مبتلایان COVID-19 شوند (۱۰). تا کنون راهکارهای مختلفی جهت کنترل عوارض بالینی این بیماری پیشنهاد شده است (۱۱).

طبق تعریف فدراسیون بین المللی دیابت (International diabetes federation یا IDF) سندرم متابولیک با ۵ شاخص چاقی مرکزی، افزایش فشار خون (فشار خون سیستولیک بالاتر از ۱۴۰ میلی متر جیوه یا فشار دیاستولیک بالاتر از ۹۰ میلی متر جیوه)، افزایش قند خون ناشتا (بالاتر از ۱۱۰ میلی گرم/دسی لیتر)، افزایش تری گلیسیرید (بالاتر از ۱۵۰ میلی گرم/دسی لیتر) و کاهش غلظت کلسترول با چگالی بالا (High density lipoprotein یا HDL) (پایین تر از ۴۰ میلی گرم/دسی لیتر در مردان و پایین تر از ۵۰ میلی گرم/دسی لیتر در زنان) تعیین می شود که در آن چاقی شکمی یا اندازه ای دور کمر (در مردان ≤ 102 سانتی متر و در زنان ≤ 88 سانتی متر) به عنوان عامل اصلی سندرم متابولیک به طور اختصاصی برای هر نژاد و جنس در نظر گرفته شده است. بر اساس این تعریف، اگر ۳ متغیر از ۵ متغیر پیش گفته در شخصی وجود داشته باشد، آن شخص مبتلا به سندرم متابولیک است (۱۲-۱۳).

مطالعات مختلفی نشان می دهند که رابطه مستقیمی بین شدت بروز علائم COVID-19 و میزان مرگ و میر با حضور هر کدام از علائم سندرم متابولیک وجود دارد (شکل ۱) (۹). اختلالات متابولیکی، از طریق مکانیسم هایی مانند مقاومت به انسولین، التهاب مزمن سیستمیک و استرس اکسیداتیو بر سلامت و زنده ماندن انسان تأثیر منفی دارند (۱۵). متأسفانه بر اساس آمار، ۱۲ درصد از مبتلایان به COVID-19 بستری شده در یک مطالعه، دارای یکی از شاخص های سندرم متابولیک بودند که از این تعداد، ۴۹/۷ درصد فشار خون بالا، ۴۸/۳ درصد چاقی، ۲۸/۳ درصد دیابت و همچنین، ۲۷/۸ درصد بیماری های قلبی-عروقی داشتند (۱۶). بر اساس نتایج مطالعه Zhou و همکاران، ۴۸ درصد از بیماران مبتلا به COVID-19 دارای بیماری های همراه (Comorbidity) هستند و فشار خون (۳۰ درصد)، دیابت (۱۹ درصد) و بیماری قلبی-عروقی (۸ درصد) در این افراد گزارش شده است (۱۰). همچنین، مطابق بسیاری از گزارش ها، بیش از دو سوم فوت شدگان مبتلا به COVID-19 دارای بیماری های زمینه ای مانند دیابت، بیماری های قلبی-عروقی یا سرطان بوده اند (۱۷).

انسولین در افراد چاق کاهش می‌یابد (۲۷). مطالعاتی وجود دارد که نشان می‌دهد مقاومت در برابر انسولین، می‌تواند دیابت نوع ۲ را در افراد چاق القا کند (۲۸). گزارش‌ها نشان می‌دهند که بین چاقی و افزایش ابتلا به COVID-19 ارتباط مستقیمی وجود دارد؛ به طوری که چاقی می‌تواند به عنوان یک عامل پرخطر میزان مرگ و میر را در بیماران مبتلا افزایش دهد (جدول ۱) (۲۲-۲۳). با وجود این که مکانیسم دقیق ارتباط بین COVID-19 و چاقی هنوز به طور کامل مشخص نشده است، به نظر می‌رسد که عوامل متابولیکی در این رابطه دخیل هستند (۲۰). هورمون پیش‌التهابی لپتین که توسط ماکروفاژهای بافت چربی ترشح می‌شود و واسطه‌ی اصلی اختلالات متابولیکی مرتبط با چاقی است، می‌تواند حلقه‌ی ارتباطی مهمی بین چاقی و COVID-19 باشد (۲۹).

بنابراین، به نظر می‌رسد سطح سرمی آدیپونکتین و رزیستین نیز می‌تواند در افزایش شدت بیماری و عوارض COVID-19 نقش داشته باشد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که چاقی، می‌تواند سبب بروز عوارض شدید در آنفلوآنزا، سندرم حاد تنفسی (Severe acute respiratory syndrome یا SARS-CoV) و سندرم تنفسی کرونا و ویروس خاورمیانه (Middle east respiratory syndrome یا MERS-CoV) شود (۲۲) و میزان مرگ و میر را در این بیماران افزایش دهد (۳۰). گزارش شده است که افزایش BMI و افزایش سن با شدت عفونت COVID-19 همراه هستند (۳۱). بر این اساس، با توجه به بیان بالای ACE2 در بافت چربی در مقایسه با بافت ریه و تجمع بیشتر بافت چربی در افراد چاق، احتمال آسیب پذیری بیشتر این افراد در برابر SARS-CoV-2 وجود دارد (۳۲) و این امر، منجر به افزایش شدت بیماری در افراد چاق مبتلا به COVID-19 شده است (۳۳-۳۴). بیماران مبتلا به COVID-19 با سن حدود ۷۵ سال و BMI < ۴۰ کیلوگرم/مترمربع، بیشترین میزان مرگ و میر را نشان داده‌اند (۳۵).

همچنین، در مطالعه‌ی دیگری گزارش شده است که احتمال بستری شدن مبتلایان به COVID-19 در افرادی با BMI < ۴۰ کیلوگرم/مترمربع، شش برابر بیشتر از افرادی با توده‌ی بدنی مناسب است (۳۵) و شدت بیماری COVID-19 در بیماران با BMI < ۲۷ کیلوگرم/مترمربع نسبت به

آمریکا (American Medical Association یا AMA) به عنوان یک بیماری شناخته شده است و افزایش مصرف غذاهای پر انرژی، کاهش تحرک بدنی و زندگی صنعتی از جمله عوامل اصلی در بروز چاقی به حساب می‌آیند. یکی از مهم‌ترین شاخص‌های سندرم متابولیک، چاقی شکمی (Waist circumference) است که می‌تواند باعث بروز اختلال در عملکرد سیستم ایمنی و ایجاد التهاب مزمن گردد (۲۰، ۱۴). التهاب مزمن در افراد چاق، بر پارانشیم ریه و برونش‌ها اثر می‌گذارد و سبب کاهش تهویه‌ی ریه‌ها و اکسیژن اشباع خون می‌شود (۲۱). از طرفی، کاهش عملکرد سلول‌های ایمنی منجر به کاهش مقاومت در برابر ویروس‌ها و میکروب‌ها در این افراد می‌شود (۲۲). بر طبق مطالعات پیشین، چاقی سبب افزایش سطح سیتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین ۱ و ۶، عامل نکروز کننده‌ی تومور (Tumor necrosis factor یا TNF) و عامل رشد تبدیل کننده‌ی $\beta 1$ (Transforming growth factor beta 1 یا TGF- $\beta 1$) می‌شود (۲۲-۲۳). همچنین، در لیپوتوکسیسیتی (Lipotoxicity)، دیده شده است که تجمع لیپیدهای میانی در بافت‌هایی غیر از بافت چربی می‌تواند با نارسایی قلبی، چاقی و دیابت مرتبط باشد (۲۲). بافت چربی بدن مانند یک بافت اندوکراین عمل می‌کند و آدیپوکین‌هایی نظیر لپتین (Leptin)، آدیپونکتین (Adiponectin)، ویسفاتین (Visfatin) و رزیستین (Resistin) را ترشح می‌کند (۲۴).

لپتین با القای بیان تعدادی از عوامل پیش‌التهابی مانند اینترلوکین ۸ در فعال شدن مسیر عامل هسته‌ای زنجیره‌ی K در سلول‌های بتا (NF- κ B یا Nuclear Factor of the κ -chain in B-cells) و افزایش التهاب نقش دارد (۲۵-۲۶). علاوه بر این، در افراد چاقی که میزان ترشح لپتین در آن‌ها بالاست، افزایش تولید اکسیژن فعال در سلول‌ها همراه با افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری مشاهده می‌شود (۲۷). سطح سرمی آدیپونکتین‌ها نیز در ایجاد سندرم متابولیک مؤثر است. از طرفی، با افزایش بافت چربی در افراد چاق، ترشح رزیستین نیز افزایش می‌یابد و توانایی جذب گلوکز را در سلول‌های چربی کاهش می‌دهد. بنابراین سطح قند خون بالا می‌رود و از این طریق، حساسیت به

جدول ۱. مقایسه‌ی اثر سندرم متابولیک بر میزان ابتلا و مرگ و میر بیماران مبتلا به COVID-19

شماره‌ی منبع	احتمال ابتلا (درصد)	احتمال مرگ و میر (درصد)	شاخص‌های سندرم متابولیک
(۱۰، ۶۲، ۸۵-۸۶، ۸۸)	۰/۹-۳/۴	۳-۲/۱	افراد سالم (بدون شاخص‌های سندرم متابولیک)
(۱۶، ۳۷-۴۸، ۴۲)	۲/۴	۱۶-۴۸/۳	چاقی
(۱۰، ۱۶، ۵۲، ۶۵-۶۷، ۸۸)	۷/۳-۳۱	۵-۲۸/۳	دیابت
(۱۰، ۵۶، ۶۶-۶۷، ۸۷-۸۸)	۶	۳۰-۱۶	فشارخون بالا
(۶۸)	۱۵/۴	۸/۲	هر سه شاخص سندرم متابولیک

مرگ و میر در بیماران مبتلا به SARS پرداخته است، مشاهده شد که ۲۱/۵ درصد از بیماران با سابقه‌ی دیابت جان خود را از دست داده‌اند (۵۱). به تازگی، ارتباط مستقیم بین قند خون بالا و کنترل نشده، با شدت بیماری COVID-19 در مبتلایان گزارش شده است (جدول ۱). در مطالعات دیگری مشخص شده است که ۸ درصد از مبتلایان و حدود ۳۱ درصد از فوت شدگان مبتلا به دیابت بوده‌اند (۵۲، ۱۰). به نظر می‌رسد که اختلال در عملکرد سلول‌های T، افزایش بیان ACE2 به واسطه‌ی انسولین، افزایش فورین (Furin) و افزایش اینترلوکین ۶ از عوامل مهمی هستند که می‌توانند شدت عفونت COVID-19 را در بیماران مبتلا به دیابت افزایش دهند (۴۵).

فورین، یک پروتئاز غشایی نوع ۱ است که سبب تسهیل ورود ویروس کرونا به سلول میزبان می‌شود. از این رو، افزایش میزان فورین در افراد مبتلا به دیابت، می‌تواند سبب تسهیل تکثیر ویروس در این افراد شود (۴۵) و از این طریق، تشدید عفونت و افزایش مرگ و میر در این بیماران را به دنبال داشته باشد (۱۷). علاوه بر این، کتواسیدوز در بیماران مبتلا به دیابت دچار COVID-19 در موارد مکرر مشاهده شده است (۵۳). احتمال می‌رود قند خون بالا و التهاب مزمن، دو عنصر پاتوفیزیولوژیک اصلی در سرکوب سیستم ایمنی هستند که منجر به افزایش مرگ و میر در بیماران مبتلا به دیابت دچار عفونت COVID-19 می‌شوند (۵۴).

Kumar و همکاران، گزارش کردند که احتمال ابتلا به Acute respiratory distress syndrome (ARDS) و به دنبال آن نیاز به مراقبت‌های ویژه و تهویه‌ی تنفسی در بیماران مبتلا به دیابت دچار COVID-19 بسیار بالا است (۳). دیابت بعد از فشار خون، دومین بیماری زمینه‌ای شایع در بین مبتلایان به COVID-19 محسوب می‌شود. بسیاری از فرضیه‌ها علت شیوع بالاتر بیماری COVID-19 را در افراد مبتلا به دیابت، میزان بالای بیان گیرنده‌ی ACE2 در اندام‌های داخلی این بیماران می‌دانند که سبب می‌شود بیماران مبتلا به دیابت بیشتر در معرض عفونت قرار گیرند. همچنین، قند خون بالا به واسطه‌ی افزایش گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species یا ROS) و محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته (AGEs یا Advanced glycation end-products) منجر به تشدید بیان واسطه‌های پیش التهابی و عوامل تخریب کننده‌ای می‌شود (۵۴) که می‌تواند در بروز آسیب‌های ناشی از قند خون بالا و کنترل نشده در بیماران مبتلا به COVID-19 اثرگذار باشند (۶۴-۵۵). اگر چه، هنوز رابطه‌ی مستقیم بین بیماری‌های عفونی و دیابت به طور کامل درک نشده است، بر اساس شواهد موجود، می‌توان این طور نتیجه گرفت که افراد مبتلا به دیابت بیشتر در معرض ابتلا به COVID-19 قرار دارند.

بیماران با BMI > ۲۷ کیلوگرم/مترمربع، بیشتر است (۳۶). علاوه بر این، دیده شده است که در ۱۶ درصد افراد چاق مبتلا به COVID-19، شاخص BMI < ۳۵ کیلوگرم/مترمربع بوده است و بیشتر این افراد، در بخش مراقبت‌های ویژه (Intensive care unit یا ICU) بستری شده‌اند (۳۷). شدت بیماری در مبتلایان COVID-19 با BMI < ۲۵ کیلوگرم/مترمربع، به طور قابل توجهی بالاتر بوده است و ۲ درصد از فوت شدگان را شامل می‌شود (۳۸). به نظر می‌رسد که وضعیت التهابی در چربی احشایی سبب کاهش اتساع عروق خونی بافت چربی و در نهایت، منجر به هیپوکسی و اکسیداسیون ناشی از استرس می‌شود که این امر با افزایش شدت بیماری COVID-19 مرتبط است (۴۱-۳۹).

بنابراین، چاقی می‌تواند عاملی برای افزایش مرگ و میر در COVID-19 باشد (۲۹). از آن جایی که در بیماران چاق مبتلا به COVID-19، تعداد لنفوسیت‌ها کاهش می‌یابد و افزایش خطر آمبولی ریوی و پنومونی اسپیراسیون در این بیماران بالا است، بنابراین افراد چاق نیاز به مراقبت‌های ویژه نسبت به بیماران با وزن معمولی دارند (۴۲).

دیابت و COVID-19

دیابت به عنوان شایع‌ترین بیماری متابولیک، بیماری مزمن و پیش‌رونده‌ای است که به دلیل شروع تدریجی در بیشتر کشورها به صورت یک اپیدمی نهفته درآمده است (۴۳-۴۴). از نظر محققان، رابطه‌ی میان دیابت با بیماری‌های عفونی هنوز به طور کامل درک نشده است. با این حال، دیابت از طریق سرکوب سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی، می‌تواند باعث اختلال در عملکرد متابولیک شود و خطر مرگ و میر را در بیماری‌های عفونی حاد افزایش دهد (۴۵). عوامل ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی، سبک زندگی ماشینی، رژیم غذایی با کربوهیدرات بالا و عدم تحرک جسمی، عوامل مختلفی هستند که می‌توانند دیابت نوع ۲ را ایجاد کنند (۳). مطالعات نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به دیابت دارای چندین نقص ایمنی از جمله اختلال عملکردی سلول‌های فاگوسیت کننده، مهار کموتاکسی نوتروفیل‌ها، اختلال در پاسخ ایمنی به واسطه‌ی سلول‌های T و تولید سیتوکین‌های التهابی هستند که سبب افزایش بیان نشانگرهای زیستی التهابی در خون این افراد نسبت به بیماران غیر مبتلا به دیابت می‌شود (۴۶).

بنابراین، بیماران مبتلا به دیابت، بیشتر در معرض خطر بیماری‌هایی مانند ذات‌الریه و پاسخ‌های التهابی کنترل نشده هستند (۴۷). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که درصد بستری شدن بیماران مبتلا به دیابت دچار آنفلوآنزای نوع H1N1، ۴ برابر بیشتر از بیماران غیر مبتلا به دیابت بوده است (۴۸). علاوه بر این، ابتلا به دیابت موجب افزایش مرگ و میر در بیماران مبتلا به SARS و MERS شده است (۴۹-۵۱). در مطالعه‌ای که به بررسی ارتباط بین دیابت با عوارض و

سبب افزایش شدت بیماری COVID-19 در بیماران مبتلا به فشار خون گردد (۵۵). اگر چه ساز و کارهای مرتبط بین فشار خون بالا و شدت بیماری COVID-19 به درستی مشخص نشده است، اما به نظر می‌رسد که فشار خون بالا، سبب تنگ شدن تدریجی عروق خونی می‌گردد که می‌تواند منجر به انسداد عروق و کاهش خون‌رسانی شود. این امر در تبادل مواد مغذی و گازها در سطح مویرگی اختلال ایجاد می‌کند و باعث تخریب بافت‌ها می‌شود و می‌تواند شدت و پیشروی عفونت COVID-19 را افزایش دهد.

اختلالات لیپیدی و COVID-19

اختلالات متابولیکی مانند پایین بودن HDL و بالا بودن تری‌گلیسیرید از ویژگی‌های مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک هستند، که با بروز بیماری‌های کرونری، دیابت (۶۹)، افزایش فشار خون (۷۰) و بیماری کبد چرب (۷۱) مرتبط هستند. گزارش شده است که بیماران مبتلا به علائم خفیف COVID-19 دچار هایپولیپیدمی یا کاهش غیر طبیعی در سطح لیپیدهای خون می‌شوند و این کاهش، با شدت علائم در بیماران مبتلا به COVID-19 ارتباط دارد (جدول ۲) (۷۲). همچنین، ممکن است التهاب ناشی از عفونت ویروسی منجر به دیس لیپیدمی (Dislipidemia) در بیماران شود؛ در بیماران مبتلا به ویروس ایدز (Human Immunodeficiency Viruses یا HIV) کاهش در سطح لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا یا کلسترول خوب (HDL یا High-Density Lipoprotein) و افزایش در سطح لیپوپروتئین‌های با چگالی پایین یا کلسترول بد (LDL یا Low density lipoprotein) مشاهده شده است (۷۳-۷۴). همچنین، گزارش شده است که بیماران مبتلا سیروز کبدی ناشی از هپاتیت B (Hepatitis B virus یا HBV) سطوح کمتری از HDL و LDL را دارند (۷۵). لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا، به طور عمده در کبد سنتز می‌شود و می‌تواند کلسترول را از بافت‌های خارج کبدی به کبد منتقل کند و با برداشتن کلسترول از دیواره‌ی شریان و بردن آن به کبد، از تشکیل پلاک کلسترولی و ضخیم شدن دیواره‌ی رگ و نازک شدن مجرای عبور خون جلوگیری کند (۷۶). به طور کلی، HDL به عنوان یک لیپوپروتئین ضد التهابی معرفی شده است (۷۷-۷۹). با این حال، وجود التهاب منجر به تغییرات ساختاری در ذرات HDL می‌شود و باعث تجمع پروتئین آمیلوئید A سرم (Serum amyloid A یا SAA) در بخش پروتئینی HDL می‌شود (۸۰). در نتیجه، ذرات HDL تغییر یافته با SAA، خواص ضد التهابی خود را از دست می‌دهند و حتی ممکن است منجر به تقویت فعالیت التهابی ماکروفاژها شوند (۸۱). بین غلظت HDL و تعداد لنفوسیت‌ها نیز ارتباط مستقیمی وجود دارد و کاهش در تعداد لنفوسیت‌ها به خصوص لنفوسیت T در بیماران، می‌تواند پیش‌بینی کننده‌ی عفونت COVID-19

فشار خون و COVID-19

بیماری‌های قلبی - عروقی به عنوان یک عامل مهم مرگ و میر در بسیاری از کشورهای توسعه یافته شناخته شده‌اند (۶). فشار خون بالا، یکی از مهم‌ترین عوامل القا کننده‌ی بیماری‌های قلبی - عروقی به حساب می‌آید (۵۵). عوامل متعددی مانند الگوی زندگی، کم‌تحركی، چاقی و تجمع چربی احشایی، افزایش میزان انسولین خون و عوامل قلبی - عروقی می‌توانند در افزایش فشار خون نقش اساسی داشته باشند (۵۵). چاقی به عنوان یکی از اصلی‌ترین عوامل ایجاد کننده‌ی فشار خون محسوب می‌شود. به نظر می‌رسد که لپتین به عنوان پل ارتباطی بین بافت چربی مرکزی، سندرم‌های متابولیکی و فشار خون عمل می‌کند (۲۹). تحقیقات مختلف نشان می‌دهند که فشار خون بالا و بیماری‌های قلبی - عروقی از شایع‌ترین بیماری‌های زمینه‌ای در بیماران مبتلا به ویروس COVID-19 هستند (جدول ۱) (۹). گزارش شده است که بیماری‌های مرتبط با سیستم قلبی - عروقی، مانند فشار خون، نارسایی قلبی و آریتمی می‌توانند عوارض زیادی را در طول دوره‌ی عفونت COVID-19 در بیماران ایجاد کنند (۵۶).

Zheng و همکاران، گزارش کردند که ۲۱ درصد از مبتلایان به COVID-19 دارای مشکلات قلبی - عروقی مانند فشار خون بالا و با بیماری قلبی کرونری بودند. همچنین، از ۳۲ بیمار مبتلا به فرم شدید COVID-19، تعداد ۱۷ نفر مبتلا به بیماری قلبی بودند (۵۷). در مطالعه‌ی دیگری، گزارش شده است که بیماری‌های قلبی - عروقی، در توسعه و پیشرفت عفونت COVID-19 نقش اساسی دارند و می‌توانند احتمال بروز مرحله‌ی بحرانی در بیماران مبتلا را تا حدود زیادی افزایش دهند و عوارضی مانند صدمات حاد میوکارد و یا افزایش سطح تروپونین قلبی را ایجاد کنند (۵۸، ۵۶). بر طبق آمار میزان مرگ و میر در مبتلایان به عفونت COVID-19، حدود ۲ درصد محاسبه شده است که این درصد در بیماران مبتلا به فشار خون بالا به ۶ درصد و در بیماران قلبی - عروقی به ۱۰/۵ درصد افزایش می‌یابد (۵۶). از آن جایی که درمان فشار خون بالا اغلب به کمک مهار کننده‌های ACE انجام می‌شود و به نظر می‌رسد که استفاده از این مهار کننده‌ها، می‌تواند منجر به افزایش سطح بیان ژن ACE2 در بیماران مبتلا به فشار خون بالا شود، احتمال می‌رود به همین خاطر، این افراد بیشتر در معرض ابتلا به ویروس COVID-19 قرار دارند (۵۹، ۵۶). بین افزایش سن و احتمال ابتلا به فشار خون بالا، رابطه‌ی مستقیمی وجود دارد و یکی از عواقب افزایش فشار خون در سالمندان، بروز اختلالات اساسی در عملکرد سیستم ایمنی آن‌ها می‌باشد (۶۰). با افزایش سن، تولید سلول‌های T در تیموس کاهش می‌یابد که این امر می‌تواند منجر به کاهش عملکرد سلول‌های T در سالمندان و اختلال در پاسخ‌های ایمنی شود (۶۱). بنابراین، افزایش سن و نقص سیستم ایمنی ممکن است

نتیجه گیری

سندرم متابولیک دارای ابعاد مختلفی است و اندام های زیادی را درگیر می کند. بنابراین، به عنوان یک عامل مستعد کننده در افزایش ابتلا به COVID-19 و ایجاد عوارض آن به حساب می آید (۹). بیماری های متابولیکی مانند چاقی، دیابت، فشار خون و تری گلیسرید بالا می توانند موجب افزایش شدت و وسعت بیماری COVID-19 شوند (۹). سندرم متابولیک و ویروس COVID-19 هر دو سبب ایجاد التهاب مزمن و افزایش سطح واسطه های التهابی در جریان خون سیستمی می شوند. علاوه بر این، افزایش استرس اکسیداتیو نقش بسیار مهمی در افزایش شدت بیماری های مرتبط با سندرم متابولیک دارد (۹). در واقع، بیماری های مرتبط با سندرم متابولیک می توانند با افزایش رادیکال های آزاد، یک وضعیت آسیب پذیر در بیمار به وجود بیاورند (۶۶) که این امر، ممکن است با شدت آسیب زایی ویروس COVID-19 مرتبط باشد. گزارش ها نشان می دهند که ارتباط بین COVID-19، عوامل قلبی-عروقی و متابولیکی، در مردان و زنان متفاوت است؛ به طوری که مقاومت به انسولین که ارتباط قوی با چربی ناحیه شکمی دارد، می تواند به عنوان یک عامل خطر ساز در مردان مبتلا به COVID-19 در نظر گرفته شود؛ در حالی که سطوح لپتین و BMI که در ارتباط با میزان چربی زیر جلدی هستند، می توانند پیش گویی کننده های قوی خطر ابتلا به COVID-19 در زنان باشند (۲۱). با توجه به تأثیر متقابل سندرم متابولیک و عفونت COVID-19 بر یکدیگر، کنترل عوامل خطر ساز مانند چاقی، دیابت، فشار خون بالا و شاخص تری گلیسرید در بیماران مبتلا، امری ضروری است. تغییر در سبک زندگی و کنترل وزن دو راهکار مهمی هستند که می توانند تا حدی از شدت عوارض ویروس COVID-19 بیماران مبتلا به سندرم متابولیکی جلوگیری کنند.

همچنین، با توجه به ارتباط بین پیدایش و شدت علائم بالینی بیماری COVID-19 و سندرم متابولیک، اهداف درمانی آینده باید هر دوی این شرایط را با هم در نظر بگیرند و علاوه بر درمان هایی که جهت بهبودی بیماری COVID-19 به کار می رود، کنترل وزن و قند خون بیماران نیز توصیه شود. همچنین، استفاده از آنتی اکسیدان ها جهت کاهش سطح استرس اکسیداتیو، ممکن است سبب کاهش التهاب و تعدیل فعالیت سیستم ایمنی در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از مساعدت همکاران خود در بخش تحقیقات پژوهشگاه رویان ایران کمال تشکر را دارند.

باشد (۸۸). پژوهشگران، دیس لیپیدمی قابل توجهی را در بیماران مبتلا به COVID-19 نشان دادند و گزارش کردند که غلظت کلسترول تام، کلسترول HDL و کلسترول LDL در بیماران آلوده به COVID-19 کاهش یافته است. همچنین، گزارش کردند که کاهش غلظت کلسترول HDL ممکن است با پیشرفت و شدت عفونت COVID-19 ارتباط مستقیمی داشته باشد و سطوح پایین تر HDL در مردان بیمار نسبت به زنان بیمار گزارش شده است (۸۲).

جدول ۲. ارتباط شاخص های تری گلیسرید، High density lipoprotein

(HDL) و Low density lipoprotein (LDL) و بیماری COVID-19

شاخص های لیپیدی	بیماری خفیف	بیماری شدید	محدوده ی طبیعی	شماره ی منبع
تری گلیسرید (میلی گرم/دسی لیتر)	۱۳۳	۱۲۴	< ۱۵۰	(۸۴)
HDL (میلی گرم/دسی لیتر)	۲۳-۳۷	۲۷-۳۸	۴۰-۷۵	(۷۶)
LDL (میلی گرم/دسی لیتر)	۸۵-۱۱۴	۸۶-۱۲۰	۶۰-۱۳۰	(۷۶)

در مطالعه ی دیگری دیده شده است که سطح کلسترول آزاد (Free cholesterol یا FC)، LDL و HDL در بیماران COVID-19 به طور قابل توجهی پایین تر از جمعیت عادی است و همچنین، نشان داده شد که سطح کلسترول HDL در بیماران مبتلا به فرم شدید COVID-19 نسبت به بیماران مبتلا به فرم متوسط یا خفیف بیماری به طور قابل توجهی پایین تر است (۸۳). سطح LDL در بیماران مبتلا به COVID-19، ۸۵-۶۰ میلی گرم/دسی لیتر است که نسبت به سطح طبیعی آن (۱۳۰-۶۰ میلی گرم/دسی لیتر) پایین تر است. همچنین، سطح HDL در بیماران مبتلا به COVID-19 بین ۲۱-۳۴ میلی گرم/دسی لیتر بوده که نسبت به سطح طبیعی (۶۰-۴۰ میلی گرم/دسی لیتر)، پایین تر است. اگر چه، گزارشات در رابطه با تغییرات شاخص تری گلیسرید و COVID-19 محدود می باشد. Ren و همکاران، گزارش کردند که ارتباط مستقیمی بین شاخص تری گلیسرید و خطر ابتلا به فرم شدید عفونت COVID-19 و مرگ و میر وجود دارد (جدول ۲) (۸۴). از آن جایی که بین سطح HDL و شدت بیماری ارتباط منفی وجود دارد، احتمال می رود HDL می تواند به عنوان یک هدف درمانی بالقوه برای COVID-19 در نظر گرفته شود. با این حال، مکانیسم دقیق آن هنوز مشخص نشده است و برای این منظور، تحقیقات بیشتری لازم است (۷۶).

References

1. Khoshdel-Rad N, Zahmatkesh E, Shpichka A, Timashev P, Vosough M. Outbreak of chronic renal failure: Will this be a delayed heritage of COVID-19? J Nephrol 2021; 34(1): 3-5.
2. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of

- COVID-19. *Viruses* 2020; 12(4): 372.
3. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(4): 535-45.
 4. Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 2020; 127: 104371.
 5. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* 2020; 24: 91-8.
 6. Baradaran Ghavami SH, Shahrokh SH, Hossein-Khannazer N, Shpichka A, Asadzadeh AH, Timashev P, et al. IBD patients could be silent carriers for novel coronavirus and less prone to its severe adverse events: True or false? *Cell J* 2020; 22(Suppl 1): 151-4.
 7. Shpichka A, Bikmulina P, Peshkova M, Kosheleva N, Zurina I, Zahmatkesh E, et al. Engineering a model to study viral infections: bioprinting, microfluidics, and organoids to defeat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int J Bioprint* 2020; 6(4): 302.
 8. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med* 2020; 9(5): 1417.
 9. Costa FF, Rosario WR, Ribeiro Farias AC, de Souza RG, Duarte Gondim RS, Barroso WA. Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(5): 809-14.
 10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054-62.
 11. Ramezankhani R, Solhi R, Memarnejadian A, Nami F, Hashemian SMR, Tricot T, et al. Therapeutic modalities and novel approaches in regenerative medicine for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56(6): 106208.
 12. International Diabetes Federation Press Conference: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Online]. [cited 2005 Apr 14]; Available from: URL: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf
 13. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Online]. [cited 2017 May]; Available from: URL: http://www.idf.org/webdata/docs/mets_def_update2006.pdf
 14. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365(9468): 1415-28.
 15. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009; 2(5-6): 231-7.
 16. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(15): 458-64.
 17. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: What next? *Lancet* 2020; 395(10231): 1225-8.
 18. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382(13): 1199-207.
 19. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender differences in patients with covid-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health* 2020; 8: 152.
 20. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12(9): 755-67.
 21. Zhang X, Zheng J, Zhang L, Liu Y, Chen GP, Zhang HP, et al. Systemic inflammation mediates the detrimental effects of obesity on asthma control. *Allergy Asthma Proc* 2017.
 22. Petrakis D, Margina D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, et al. Obesity a risk factor for increased COVID19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep* 2020; 22(1): 9-19.
 23. Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, Hastie AT, Levy BD, Israel E, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: A cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir Med* 2016; 4(7): 574-84.
 24. Gomez R, Lago F, Gomez-Reino J, Dieguez C, Gualillo O. Adipokines in the skeleton: influence on cartilage function and joint degenerative diseases. *J Mol Endocrinol* 2009; 43(1): 11-8.
 25. Gomez R, Conde J, Scotece M, Gomez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7(9): 528-36.
 26. Sanna V, Di GA, La CA, Lechler RI, Fontana S, Zappacosta S, et al. Leptin surge precedes onset of autoimmune encephalomyelitis and correlates with development of pathogenic T cell responses. *J Clin Invest* 2003; 111(2): 241-50.
 27. Leisegang K, Sengupta P, Agarwal A, Henkel R. Obesity and male infertility: Mechanisms and management. *Andrologia* 2021; 53(1): e13617.
 28. Flehmig G, Scholz M, Kloting N, Fasshauer M, Tonjes A, Stumvoll M, et al. Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation. *PLoS One* 2014; 9(6): e99785.
 29. Patel SB, Reams GP, Spear RM, Freeman RH, Villarreal D. Leptin: Linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10(2): 131-7.
 30. Sun Y, Wang Q, Yang G, Lin C, Zhang Y, Yang P. Weight and prognosis for influenza A(H1N1)pdm09 infection during the pandemic period between 2009 and 2011: A systematic review of observational studies with meta-analysis. *Infect Dis (Lond)* 2016; 48(11-12): 813-22.
 31. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, 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): 1195-9.
 32. Jia X, Yin C, Lu S, Chen Y, Liu Q, Bai J, Lu Y. Two things about COVID-19 might need attention. *Preprints* 2020: 2020020315.
 33. Chen Q, Zheng Z, Zhang C, Zhang X, Wu H, Wang J, et al. Clinical characteristics of 145 patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) in Taizhou, Zhejiang, China. *Infection* 2020; 48(4): 543-51.

34. Caussy C, Pattou F, Wallet F, Simon C, Chalopin S, Telliam C, et al. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(7): 562-4.
35. Petrilli C, Jones S, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. medRxiv 2020.
36. Liu M, He P, Liu HG, Wang XJ, Li FJ, Chen S, et al. Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43(0): E016. [In Chinese].
37. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 896-7.
38. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020; 48(6): 450-5. [In Chinese].
39. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(3): 293-300.
40. Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng CY, Wu MS, Chen YD. Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes* 1988; 37(8): 1020-4.
41. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* 1997; 100(5): 1230-9.
42. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care* 2020; 43(7): 1392-8.
43. Tol A, Alhani F, Shojaezadeh D, Sharifirad G. Empowerment approach to promote quality of life and self-management among type 2 diabetic patients. *J Health Syst Res* 2011; 7(2): 157-68. [In Persian].
44. Chan WM, Woo J, Hui E, Lau WW, Lai JC, Lee D. A community model for care of elderly people with diabetes via telemedicine. *Appl Nurs Res* 2005; 18(2): 77-81.
45. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(4): 303-10.
46. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; e3319. [Epub ahead of print].
47. Angelidi AM, Belanger MJ, Mantzoros CS. Commentary: COVID-19 and diabetes mellitus: What we know, how our patients should be treated now, and what should happen next. *Metabolism* 2020; 107: 154245.
48. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care* 2010; 33(7): 1491-3.
49. Dodek P. Diabetes and other comorbid conditions were associated with a poor outcome in SARS. *ACP Journal Club* 2004; 140(1): 19.
50. Matsuyama R, Nishiura H, Kutsuna S, Hayakawa K, Ohmagari N. Clinical determinants of the severity of Middle East respiratory syndrome (MERS): A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2016; 16(1): 1203.
51. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* 2006; 23(6): 623-8.
52. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 91-5.
53. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(10): 1935-41.
54. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(3): 211-2.
55. Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res* 2020; 116(10): 1688-99.
56. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(3): 247-50.
57. Zheng Y, Xu H, Yang M, Zeng Y, Chen H, Liu R, et al. Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu. *J Clin Virol* 2020; 127: 104366.
58. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5(7): 811-8.
59. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis. *Pol Arch Intern Med* 2020; 130(4): 304-9.
60. Gradinaru D, Margina D, Borsari C, Ionescu C, Ilie M, Costache M, et al. Adiponectin: possible link between metabolic stress and oxidative stress in the elderly. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29(4): 621-9.
61. Berzins SP, Uldrich AP, Sutherland JS, Gill J, Miller JF, Godfrey DI, et al. Thymic regeneration: Teaching an old immune system new tricks. *Trends Mol Med* 2002; 8(10): 469-76.
62. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020; 92(4): 441-7.
63. Majumder MS, Mandl KD. Early transmissibility assessment of a novel coronavirus in Wuhan, China. *SSRN* 2020; 3524675.
64. Read J, Bridgen J, Cummings D, Ho A, Jewell C. Novel coronavirus 2019-nCoV: Early estimation of epidemiological parameters and epidemic predictions. medRxiv 2020.
65. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8(5): 475-81.
66. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*

- 2020; 109(5): 531-8.
67. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med* 2020; 8(1): e35.
 68. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020; 55(5): 2000547.
 69. Zhang M, Wang B, Liu Y, Sun X, Luo X, Wang C, et al. Cumulative increased risk of incident type 2 diabetes mellitus with increasing triglyceride glucose index in normal-weight people: The Rural Chinese Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 30.
 70. Sanchez-Inigo L, Navarro-Gonzalez D, Pastrana-Delgado J, Fernandez-Montero A, Martinez JA. Association of triglycerides and new lipid markers with the incidence of hypertension in a Spanish cohort. *J Hypertens* 2016; 34(7): 1257-65.
 71. Zhang S, Du T, Zhang J, Lu H, Lin X, Xie J, et al. The triglyceride and glucose index (TyG) is an effective biomarker to identify nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis* 2017; 16(1): 15.
 72. Wei X, Zeng W, Su J, Wan H, Yu X, Cao X, et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol* 2020; 14(3): 297-304.
 73. Baker J, Ayenew W, Quick H, Hullsiek KH, Tracy R, Henry K, et al. High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. *J Infect Dis* 2010; 201(2): 285-92.
 74. Rose H, Hoy J, Woolley I, Tchoua U, Bukrinsky M, Dart A, et al. HIV infection and high density lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis* 2008; 199(1): 79-86.
 75. Cao WJ, Wang TT, Gao YF, Wang YQ, Bao T, Zou GZ. Serum lipid metabolic derangement is associated with disease progression during chronic HBV infection. *Clin Lab* 2019; 65(12): 190525.
 76. Wang G, Zhang Q, Zhao X, Dong H, Wu C, Wu F, et al. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: An observational study. *Lipids Health Dis* 2020; 19(1): 204.
 77. Taborda NA, Blanquiceth Y, Urcuqui-Inc, Latz E, Hernandez JC. High-density lipoproteins decrease proinflammatory activity and modulate the innate immune response. *J Interferon Cytokine Res* 2019; 39(12): 760-70.
 78. Murphy AJ, Woollard KJ, Suhartoyo A, Stirzaker RA, Shaw J, Sviridov D, et al. Neutrophil activation is attenuated by high-density lipoprotein and apolipoprotein A-I in vitro and in vivo models of inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31(6): 1333-41.
 79. Thacker SG, Zarzour A, Chen Y, Alciçek MS, Freeman LA, Sviridov DO, et al. High-density lipoprotein reduces inflammation from cholesterol crystals by inhibiting inflammasome activation. *Immunology* 2016; 149(3): 306-19.
 80. Zewinger S, Drechsler C, Kleber ME, Dressel A, Riffel J, Triem S, et al. Serum amyloid A: High-density lipoproteins interaction and cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2015; 36(43): 3007-16.
 81. Han CY, Tang C, Guevara ME, Wei H, Wietecha T, Shao B, et al. Serum amyloid A impairs the antiinflammatory properties of HDL. *J Clin Invest* 2016; 126(1): 266-81.
 82. Hu X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. *Clin Chim Acta* 2020; 510: 105-10.
 83. Wei C, Wan L, Zhang Y, Fan C, Yan Q, Yang X, et al. Cholesterol metabolism--Impact for SARS-CoV-2 infection prognosis, entry, and antiviral therapies. *medRxiv* 2020.
 84. Ren H, Yang Y, Wang F, Yan Y, Shi X, Dong K, et al. Association of the insulin resistance marker TyG index with the severity and mortality of COVID-19. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1): 58.
 85. Fulzele S, Sahay B, Yusufu I, Lee TJ, Sharma A, Kolhe R, et al. COVID-19 virulence in aged patients might be impacted by the host cellular microRNAs abundance/profile. *Aging Dis* 2020; 11(3): 509-22.
 86. Chatterjee P, Nagi N, Agarwal A, Das B, Banerjee S, Sarkar S, et al. The 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A review of the current evidence. *Indian J Med Res* 2020; 151(2-3): 147-59.
 87. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180(7): 934-43.
 88. 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; 323(13): 1239-42.

Metabolic Syndrome and COVID-19; Clinical Complications and Challenges

Fereshteh Sadat Rezaei¹, Maryam Hezavehei², Bahareh Shokoohian³, Maryam Barekat⁴,
Roya Hosseini⁵, Roya Ramezankhani⁶, Shukoofeh Torabi⁶, Massoud Vosough⁵

Review Article

Abstract

Hypertension, insulin resistance, hypertriglyceridemia, decreased high-density lipoprotein (HDL) level, and visceral obesity are the main indexes of metabolic syndrome. Metabolic syndrome is a cluster of conditions that occur together and increase the risk of cardiovascular diseases and mortality. Nowadays, metabolic syndrome has become a global epidemic and approximately 20-25 percent of the world's adult population possess the potential risk factors for developing this disorder. Several studies have shown that patients with various metabolic disorders such as obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular diseases are more susceptible to coronavirus disease 2019 (COVID-19). Furthermore, patients with underlying conditions associated with metabolic syndrome are at higher risk for complications and mortality of COVID-19. Therefore, understanding the mechanisms underlying the cross-talk between COVID-19 and metabolic syndrome are necessary for better management of the affected patients. The aim of the current review was to review any correlation between metabolic syndrome and the COVID-19 infection in terms of the severity in clinical complications and mortality.

Keywords: COVID-19, Metabolic Syndrome, Obesity, Diabetes mellitus, Hypertension, Triglyceride

Citation: Rezaei FS, Hezavehei M, Shokoohian B, Barekat M, Hosseini R, Ramezankhani R, et al. **Metabolic Syndrome and COVID19; Clinical Complications and Challenges.** J Isfahan Med Sch 2021; 38(607): 1021-30.

1- Department of Animal Science, School of Agriculture, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

2- PhD, Department of Embryology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, The Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Tehran, Iran

3- PhD, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Assistant Professor, Department of Regenerative Medicine, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, The Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Tehran, Iran

5- Associate Professor, Department of Regenerative Medicine, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, The Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Tehran, Iran

6- PhD, Department of Regenerative Medicine, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, The Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Tehran, Iran

Corresponding Author: Massoud Vosough, Associate Professor, Department of Regenerative Medicine, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, The Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Tehran, Iran; Email: masvos@royaninstitute.org