

롱코비드가 비만에 미치는 영향과 그에 대한 한의학의 역할

한경선 · 김명호¹

한국한의학연구원 한의과학연구부, ¹하버드 의과대학 부속 매사추세츠 종합병원 소화기내과 간센터

The Effect of Long Coronavirus Disease on Obesity and the Role of Korean Medicine

Kyungsun Han, Myung-Ho Kim¹

KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine, ¹Liver Center, Gastrointestinal Division, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School

Received: May 19, 2022

Revised: June 10, 2022

Accepted: June 13, 2022

Correspondence to: Myung-Ho Kim
Liver Center, Gastrointestinal Division,
Massachusetts General Hospital,
Harvard Medical School, 55 Fruit
Street, Boston, Massachusetts 02114,
United States
Tel: +1-617-687-3205
Fax: +1-617-726-5895
E-mail: check8x8@gmail.com

Copyright © 2022 by The Society of Korean
Medicine for Obesity Research

While the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic is gradually turning into an endemic disease, concerns about post COVID-19 conditions (Long COVID) are emerging. Obesity is a major risk factor for severe complications of COVID-19, and COVID-19 has a wide range of effects on obesity and metabolic function. This paper aims to examine the interaction between COVID-19 and obesity, the effects and mechanisms of long COVID on obesity, and the role of Korean medicine on long COVID-related obesity. Obesity may worsen with cardiometabolic damage and psychosocial insecurity during COVID-19 and long COVID-induced neuroinflammation, systemic inflammation, mitochondrial dysfunction, and hypoxia also may aggravate obesity. Korean Medicine treatments, which have been widely used to treat obesity, have the potential to improve obesity in the era of long COVID by intervening in these mechanisms.

Key Words: Obesity, COVID-19, Herbal medicine, Acupuncture, Korean traditional medicine

서론

코로나바이러스 감염증-19 (coronavirus diseases 2019, 코로나19)이란 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)에 의해 발생하는 유행성 전염병으로 2019년 12월 중국에서 발병이 확인된 이후 전 세계적으로 확산되어 2020년 3월 코로나19 팬데믹이 선포되었다. 이후 코로나19의 위험 인자를 파악하기 위해 수많은 연구들이 진행되었고, 성별과 연령, 기저질환 등 다양한 인자가 질병의 중증도에 영향을 미친다고 제시되었다. 이 중 비만 및 대사질환 역시 코로나19로 인한 사망률 및 중증도에 밀접한 관련성을 갖는다는 것이 증명된 바 있다. 체질량지수(body mass index, BMI) 25 kg/m² 이상의 비만한 사람들은 그렇지 않은 사람들에 비해 중증 폐렴으로 중환자실에 입원하여 기계 환기를 받는

경우가 많았고 사망률도 높았다¹⁻⁶⁾. 그런데 반대로 코로나19는 비만과 대사기능을 악화시키기도 하여 코로나19와 비만과의 악순환이 이루어졌다¹⁾.

코로나19 팬데믹이 2년여간 지속되다가 점차 풍토병으로 전환되는 가운데 코로나19를 앓은 후 수 개월 이상 후유증을 겪는 ‘롱코비드(Long COVID)’ 문제가 대두되고 있다. 롱코비드는 코로나19를 앓았던 사람들 중 10~30%에서 발생하고, 입원치료가 필요했던 사람들에서 유병률은 약 85%에 달하기에⁷⁾, 2022년 5월 기준 대한민국에서 코로나19 확진자 수가 약 1,700만 명 임을 감안하면 롱코비드를 겪는 사람들은 100만 명 이상일 것으로 추정된다. 따라서 코로나19와 비만과의 밀접한 상호작용을 감안하면 비만에 대한 롱코비드의 영향과 그에 따른 한의학적인 대처방안에 대한 고찰이 필요한 시점이다.

한의학에서는 기름진 음식을 많이 섭취하는 것 이외에

도 기(氣) 운행의 실조로 인한 기체(氣滯), 인체 수액대사의 실조로 인한 담탁(痰濁), 수습(水濕) 등을 비만의 원인으로 보고 있으며 체질적인 요인, 정신적인 요인(內傷七情) 및 기후와 같은 외적인 요인(外感濕邪) 역시도 비만의 원인으로 보고 있다⁸⁾. 이처럼 한의학은 비만에 대한 다각적인 접근을 통해 치료하고자 하며 환자 개인에 대한 맞춤 치료를 하는 것을 목적으로 많은 한방 의료기관에서 비만 전문 진료를 시행하고 있다.

코로나19 팬데믹 이후 바뀐 생활환경의 변화와 롱코비드를 앓는 사람이 증가하면서 비만 인구가 증가하고 있지만⁴⁾, 아직까지 한의 비만진료에 있어서 코로나19 및 롱코비드에 대한 대처방안과 근거는 부족한 실정이다. 이에 본 논문에서는 코로나19와 비만과의 상호작용, 롱코비드가 비만에 미치는 영향과 그에 대한 한의학적 치료법을 고찰하고자 한다.

본론

1. 비만과 코로나19와의 관계

비만은 그 자체로 코로나19 중증 합병증의 주요한 위험인자로 작용한다. 뿐만 아니라 비만한 사람들은 중증 코로나19의 다른 위험인자인 제2형 당뇨병, 심혈관질환, 간질환, 신장질환, 비타민 D 결핍이 동반되기도 한다⁹⁻¹¹⁾. 비만하면 중격동과 복부의 과도한 지방 축적으로 인해 흉곽과 횡격막의 움직임이 제한되고 폐 환기 기능이 저하되어 급성 호흡곤란 증후군, 폐렴, 급성 폐손상, 폐고혈압 등이 발생할 가능성이 높아진다^{9,12)}. 한편 비만한 사람들의 만성 염증 상태로 코로나19를 악화시킨다. 비만은 백혈구의 발생, 성숙, 기능을 억제하고 보체 시스템을 과활성화시켜 선천 및 적응 면역 반응의 불균형을 유발한다^{13,14)}. 지방 조직은 interleukin (IL)-6 분비의 주된 장기 중 하나인데¹⁵⁾, 비만으로 인해 증가된 혈중 IL-6는 다양한 cytokine 반응을 활성화시킨다^{16,17)}. 또한 지방 조직에서 분비되는 leptin은 비만한 사람에게서 혈중 농도가 증가되어 있지만, leptin 저항성으로 인해 B 림프구의 성숙, 발달, 기능을 저하시켜 코로나19의 중증도를 높일 수도 있다^{8,19)}. 따라서 비만으로 인한 만성 염증 상태에서 코로나19에 걸리면 염증성 물질들이 과생산되는 cytokine storm이 발생하여 중증으로 이환될 위험이 높아진다.

지방 조직에서는 SARS-CoV-2의 주된 침입 경로인 an-

giotensin-converting enzyme 2 수용체의 발현이 높아 바이러스의 저장고로 작용하여 바이러스 배출 기간을 길어지게 한다²⁰⁾. 만성 염증 상태로 인한 대식세포, B 세포, T 세포의 활성 억제 또한 바이러스 제거가 지연되게 하는 요인이다²¹⁾.

세균이나 바이러스 감염이 비만을 유도한다는 사실이 밝혀지면서 감염성 비만(infectobesity) 라는 용어가 정의된 바 있다²²⁾. Human immunodeficiency virus²³⁾, adenovirus²⁴⁾, herpesvirus²⁵⁾, 장내 미생물(gut microbiota)²⁶⁾, *Chlamydia pneumoniae*²⁷⁾ 등의 바이러스와 세균 감염이나 *Toxoplasma gondii*, *Giardia lamblia*와 같은 기생충 감염도 비만을 유도한다고 알려져 있다²⁸⁾. 이들 병원체들은 감염으로 인한 급만성 염증 상태를 유발하고 지방세포 분화를 촉진하거나 지방생합성을 증가시켜 비만을 유도한다²⁹⁾. 특히 장내미생물의 불균형은 장투과도를 증가시켜 장에서 혈액 내로 유입되는 병원체나 독소에 의한 만성 염증을 유발하고, 장내 대사산물들이 지방조직, 간에서의 지질대사에 이상을 초래하고, 장뇌축에도 영향을 미쳐 식욕을 증가시키기도 한다³⁰⁾. 유사하게 SARS-CoV-2는 호흡기계 뿐만 아니라 비만 및 대사기능에도 영향을 미친다. SARS-CoV-2는 혈관^{31,32)}, 심장³³⁾, 간^{34,35)}, 췌장^{36,37)}, 신장^{38,39)} 등과 같은 다양한 대사 관련 장기에 침입하여 장기의 기능을 저하시킨다^{40,41)}. 또한 혈관 손상으로 인해 혈전이 형성되어 미세혈관 기능 장애 및 전신 염증을 유발한다⁴²⁾. 지방조직에는 지방세포 뿐만 아니라 대식세포를 비롯한 면역세포들이 존재하는데 전신 염증 상태에서 혈액 내에서 증가된 IL-1 β , IL-6, tumor necrosis factor-alpha 등이 면역세포들을 활성화시켜 지방조직의 국소적인 염증을 심화시키고 지방세포의 분화, 성숙, 사멸을 조절하며 전신적인 인슐린 저항성을 유발한다^{2,29)}.

코로나19 감염으로 인한 기질적인 변화가 비만을 유발하기도 하지만 코로나19 방역을 위한 사회적 거리두기 역시 정신사회적으로 심각한 건강 문제를 초래하고 있으며 이 역시 비만의 악화에 영향을 미치고 있다. 코로나19 확산을 억제하기 위한 사회적 거리두기는 사람이 정신적 편안함을 느끼게 하는 사회적 상호작용을 감소시켜 정신사회적 불안정성을 유발한다⁶⁾. 정신사회적 불안정성은 감정적 및 강박적 음식 섭취, 과식, 음식 사재기 등의 행동 변화를 야기하여 비만의 위험성을 증가시킨다^{43,44)}. 운동을 충분히 할 수 없는 공간적 제약도 건강한 생활 습관을 유지하게 어렵게 한다. 그런데 이러한 사회적 거리두기로 인

한 정신사회적 건강 문제는 일시적인데 그치지 않고, 체중 조절과 음식 섭취 습관의 변화가 쉽지 않다는 측면에서 장기적으로 비만과 대사기능에 악영향을 미칠 수 있다^{45,46}.

2. 롱코비드의 기전과 비만

코로나19를 앓은 후 수 개월 이상 후유증을 겪는 ‘롱코비드(Long COVID)’는 코비드 후 증후군(post-COVID syndrome), 코로나 후유증, 코비드 증후군 등으로도 불린다. 세계보건기구(World Health Organization)는 롱코비드를 코로나19 확진자 또는 확진되었을 가능성이 있는 사람이 발병 이후 최소 2개월, 통상 3개월간 다른 진단명으로는 설명할 수 없는 증상이 지속되는 상태로 정의하고 있으며, 영국 국립보건임상연구원(National Institute for Health and Care Excellence)은 코로나19를 앓은 후에 지속되거나 발전된 증상이 다른 진단으로 설명되지 않는 경우를 롱코비드라고 보고, 코로나19에서 회복된 후 4주에서 12주 이상 코로나19의 증상이 지속되거나 감염 후 증후군에 해당하는 증상이 있는 경우라고 정의하였다⁴⁷. 또한 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention)는 롱코비드를 코로나19를 앓은 후 4주 이상 지속되는 후유증의 상태로 정의하는 등⁴⁸ 코로나19 이후 장기화된 증상 대한 문제점을 인식하고 이에 대한 대책 마련의 필요성이 인식되고 있는 추세이다.

롱코비드의 증상으로는 피로감이나 기침, 호흡곤란, 흉통 등과 같은 호흡기계 증상들이 가장 흔하고, 그 외에 두통, 인지 및 집중력 장애, 근골격계 통증, 미각 및 후각 이상, 설사 등이 대표적인 증상으로 이는 다양한 장기의 이상을 시사한다^{7,49}. 한 후향적 연구에서 코로나19 관련 의료종사자 5,750명 중 코로나19를 앓은 352명 중 168명이 롱코비드로 발전하였으며, 이때 체질량지수가 높은 경우 정상 체중에 비해 롱코비드로 발전될 위험이 1.6배 높은 것으로 보고되었다⁵⁰. 또 다른 후향적 연구에서도 코로나19에서 생존한 2,839명의 환자를 약 8개월간 추적관찰한 결과 44%에 해당하는 1,255명이 입원치료를 필요로 하였는데, 정상 체질량지수를 가진 사람에 비해 중등도 비만(BMI \geq 35 kg/m²)과 중증 비만 환자(BMI \geq 40 kg/m²)는 입원에 대한 위험이 각각 28%, 30% 높았던 것이 보고되었다^{29,51}. 이는 비만은 롱코비드와도 밀접한 관련성을 갖고 있으며 하나의 중요한 위험요인으로 작용하는 것을 알 수 있다. 한편 코로나19로 입원치료를 받은 후 퇴원한 1,733명을 대상으로

로 6개월간 추적관찰한 한 연구에서는 58명의 환자가 새롭게 당뇨병 진단을 받았다고 보고된 바⁵¹ 비만이 롱코비드의 위험요소인 동시에 롱코비드가 비만 및 대사질환의 발병 및 악화에도 영향을 미칠 수 있음을 시사한다.

이처럼 코로나19 감염증을 넘어 롱코비드 역시 향후 비만 진료에 있어서 반드시 고려되어야 하는 영역으로 롱코비드의 기전에 대한 이해가 반드시 수반되어야 한다. 현재까지 보고된 롱코비드의 다양한 원인 및 기전 중 비만과 밀접한 관련성을 가진 대표적인 기전으로는 신경 염증, 전신 염증, 미토콘드리아 기능 부전, 저산소증 등을 꼽을 수 있다^{7,52}.

1) 신경 염증

비만한 사람들의 20~60%는 우울증, 불안 장애, 섭식 장애 등의 신경정신 질환을 가지고 있음으로써 비만 관리 및 치료에 어려움을 겪는다^{53,54}. 한편 코로나19를 앓았던 환자들 중 일부는 우울증, 신경증, 인지 및 집중력 장애, 불면증, 간질 등의 신경정신 증상을 나타낸다고 알려져 이는 비만에 악영향을 미칠 수 있다^{55,56}. 앞서 다루었던 코로나19의 정신사회적 영향 외에도, SARS-CoV-2 그 자체가 신경 염증을 유발하여 신경정신 증상을 발현시키기도 한다. SARS-CoV-2는 후각기관계, 미주신경, 삼차신경을 거쳐 뇌에 침입한다고 추정되며⁵⁷, 혈액뇌장벽이 코로나19로 인한 전신 염증에 의해 투과성이 증가되어 SARS-CoV-2의 침입 경로가 되기도 한다⁵⁸. 뇌로 침입한 SARS-CoV-2는 신경 염증, 미세혈전에 의한 허혈성 신경 손상을 일으킨다. 또한 중증 코로나19 환자에서 cytokine storm으로 인해 증가된 혈중 cytokine들이 혈액뇌장벽을 통과하여 신경 염증을 증폭시킬 수 있다^{59,60}. 신경 염증에 의해 활성화된 미세아교세포와 별아교세포는 다양한 염증 물질들과 glutamate, quinolinic acid를 분비하여 흥분성 신경 독성도 유발한다. 이상의 기전을 통한 신경 염증, 신경 손상, 흥분성 신경 독성은 뇌 영역과 신경전달물질에 특이적인 신경정신 증상을 유발하여 비만에 악영향을 미칠 수 있다⁶¹.

2) 전신 염증

코로나19로 인해 증가된 염증 물질들은 지방 조직의 면역 세포들을 자극하여 비만을 악화시킬 수 있다⁶². 면역억제제를 복용하는 경우나 면역결핍증을 앓는 면역부전자에서, 그리고 일부 무증상 집단에서도 SARS-CoV-2 감염 상태가 일반적인 경우보다 길게 지속되기도 한다^{63,64}.

또한 코로나19에서 회복한 상태(SARS-CoV-2 음성)에서도 코로나19를 겪으면서 증가된 염증 수준이 4개월까지 지속되고, 특히 롱코비드 증상을 가지고 있는 사람들에게서는 8개월까지 지속된다⁶⁵. 따라서 코로나19 당시와 그 이후에도 지속되는 전신 염증이 비만을 악화시킬 수 있다.

3) 미토콘드리아 기능 부전

지방 조직에서 뿐만 아니라 전신적인 미토콘드리아 기능 부전은 비만의 악화 요인이다⁶⁶. 급성 코로나19에서 산화-환원 반응의 불균형, adenosine triphosphate 생산 감소, 저대사상태 등 미토콘드리아 기능 부전의 징후가 나타나고^{67,68}, 롱코비드를 겪고 있는 사람들에게서도 미토콘드리아 기능 부전을 시사하는 대사기능의 이상이 보고된 바 있다⁶⁹.

4) 저산소증

비만한 상태에서는 지방 조직의 산소 분압이 낮고 혈관 신생이 억제되어 있다^{70,71}. 또한 비만에서 증가된 유리 지방산은 미토콘드리아에서의 산화적 인산화를 억제하고 산소 소모를 증가시켜 저산소증을 유발한다⁷². 저산소증은 지방 조직에서 hypoxia-inducible factor 1 alpha를 통해 당 분해, 혈관 신생, 염증을 촉진시킴으로써 비만과 대사 기능에 큰 영향을 미친다^{73,74}. 한편 SARS-CoV-2 감염으로 인한 혈관염과 전신 염증이 응고 장애를 유발, 혈전증과 그로 인한 저산소증이 속발되고 이는 롱코비드의 주요 병리 기전으로 여겨진다⁴².

3. 롱코비드로 인한 비만의 한의학적 치료를 위한 제언

한약 및 침 치료는 우울증, 불안장애 등의 신경정신적 증상과 전신 염증, 호흡기계 증상 등의 롱코비드를 개선시킨다고 보고된 바 있다⁷⁵⁻⁷⁷. 나아가 롱코비드를 겪고 있는 비만 환자들의 관리 및 치료에는 위에서 살펴본 롱코비드의 병리가 추가적으로 고려되어야 한다(Fig. 1). 비만 한의임상 진료지침을 기반으로 비만에 활용되는 한약과 침 치료는 롱코비드의 병리에 대처할 수 있는 것으로 생각된다⁸. 비만 위열형(胃熱型)에 빈용되는 방풍통성산(防風通聖散)은 신경 염증을 감소시키고 우울증을 개선시킨다고 보고된 바 있으며⁷⁸, 방풍통성산이 세포 내 염증 반응을 억제하고 천식, 비염을 완화시키는 효능을 나타낸다는 점을 고려하면 방풍통성산은 신경 염증 뿐만 아니라 전신 염증도 조절하는 것으로 생각된다⁷⁹⁻⁸¹. 이처럼 방풍통성산과 같이 신경 염증 및 전신 염증을 조절하는 약물은 롱코비드를 동반한 비만 환자의 치료에 적극 활용될 수 있다. 뿐만 아니라 염증에 대한 기전 이외에 미토콘드리아 기능 부전과 저산소증의 개선을 목표로 한약제제의 사용도 고려될 수 있다. 인삼⁸²⁻⁸⁷, 황기⁸⁸⁻⁹⁰, 녹용⁹¹⁻⁹⁴ 등의 보기보양약(補氣補陽藥)은 미토콘드리아 기능 부전과 저산소증을 개선시킨다고 알려져 있다. 비만 어혈형(瘀血型)에 빈용되는 도홍사물탕(桃紅四物湯)은 허혈성 뇌손상에서 신경 염증과 저산소증을 개선시킴으로써 신경 손상을 완화시킨다⁹⁵. 거어혈약(祛瘀血藥)인 활락효영단(活絡效靈丹), 혈부축어탕(血府逐瘀湯), 단삼음(丹蔘飲), 실소산(失笑散)은 지질대사를 조절하고 혈전 형성을 감소시킴으로써 혈전증으로 인한 저산소증을 개선시킬 수 있다⁹⁶. 이처럼 롱코비드를 겪고 있는 비만 환자들에게 각 변증별 비만치료와 더불어 롱코비드의 병

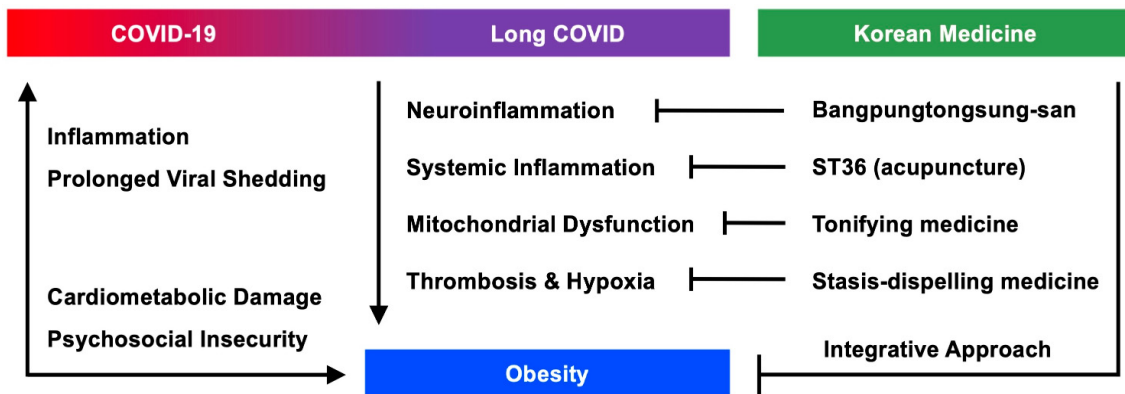


Fig. 1. The effects of COVID-19 and long COVID on obesity and the role of Korean Medicine. COVID: Coronavirus disease.

리를 함께 개선할 수 있는 한약제제를 고려해야 하겠다. 비만 침 치료에 빈용되는 족양명위경(足陽明胃經)과 족태음비경(足太陰脾經)의 경혈도 롱코비드의 병리를 개선하는데 활용될 수 있는데, 대표적으로 족삼리(足三里)를 전침으로 자극하면 미주신경-부신 축을 활성화하여 세균 감염으로 인한 전신 염증이 억제된다고 알려져 있다⁹⁷⁾. 임상 연구에서도 족삼리를 포함하는 경혈에 대한 침, 뜸치료가 크론병과 패혈증 환자에게서 염증을 억제한다고 보고된 바 있다^{98,99)}.

결론

코로나19와 비만 간의 밀접한 상호작용과 롱코비드의 높은 파급력을 감안하면 비만진료에 있어서 롱코비드에 대한 이해가 필수적이다. 코로나19의 주요 위험인자인 비만은 코로나19, 더 나아가 롱코비드에 의한 신경 염증, 전신 염증, 미토콘드리아 기능 부진, 저산소증에 의해 반대로 더욱 악화될 수 있다. 비만진료에 빈용되는 한의학적 치료들은 이러한 기전들에 개입하여 롱코비드의 병리와 비만을 개선할 수 있다. 더불어 본 논문에서 자세히 다루지는 않았으나 롱코비드의 대표적인 증상인 피로감 역시 비만의 악화 요인으로 작용할 수 있으며, 한의 비만진료 및 치료에 있어서 중요시되는 요소 중 하나이다. 또한 장기화된 팬데믹으로 인한 불안, 우울감 증가 등 정신사회적 요인 역시 비만 치료에 있어서 반드시 고려되어야 한다. 임상에 빈용되는 한의학적 치료들 중 롱코비드의 병리와 관련된 치료법을 적극 활용하고 전인적 치료라는 한의치료의 강점을 이용한다면 비만의 치료뿐 아니라 롱코비드의 증상의 개선에도 도움이 될 것이다.

감사의 글

이 논문은 2022년도 한국한의학연구원의 주요사업인 한의의료기술의 임상근거 강화(KSN202210)의 지원을 받아 수행된 연구임.

References

1. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB. Global pandemics interconnected-obesity, impaired metabolic health and

- COVID-19. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021 ; 17(3) : 135-49.
2. Banerjee M, Gupta S, Sharma P, Shekhawat J, Gauba K. Obesity and COVID-19: a fatal alliance. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2020 ; 35(4) : 410-7.
3. Aghili SMM, Ebrahimpur M, Arjmand B, Shadman Z, Pejman Sani M, Qorbani M, et al. Obesity in COVID-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: a review and meta-analysis. *International Journal of Obesity*. 2021 ; 45(5) : 998-1016.
4. Cava E, Neri B, Carbonelli MG, Riso S, Carbone S. Obesity pandemic during COVID-19 outbreak: Narrative review and future considerations. *Clinical Nutrition*. 2021 ; 40(4) : 1637-43.
5. Lim S, Shin SM, Nam GE, Jung CH, Koo BK. Proper management of people with obesity during the COVID-19 pandemic. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. 2020 ; 29(2) : 84.
6. Clemmensen C, Petersen MB, Sørensen TIA. Will the COVID-19 pandemic worsen the obesity epidemic? *Nat Rev Endocrinol*. 2020 ; 16(9) : 469-70.
7. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *Bmj*. 2021 ; 374 : n1648.
8. Korea Institute of Oriental Medicine, Obesity Korean medicine clinical practice guideline. Seoul : Elsevier Korea. 2016.
9. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 ; 16(7) : 341-2.
10. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020 ; 12(4) : 988.
11. Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol*. 2019 ; 29(2) : 2032.
12. Watanabe M, Risi R, Tuccinardi D, Baquero CJ, Manfrini S, Gnassi L. Obesity and SARS-CoV-2: a population to safeguard. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 ; 36(7) : 3325.
13. Muscogiuri G, Pugliese G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Commentary: obesity: the “Achilles heel” for COVID-19? *Metabolism*. 2020 ; 108 : 154251.

14. Karkhaneh M, Qorbani M, Mohajeri-Tehrani MR, Hoseini S. Association of serum complement C3 with metabolic syndrome components in normal weight obese women. *J Diabetes Metab Disord.* 2017 ; 16 : 49.
15. Sindhu S, Thomas R, Shihab P, Sriraman D, Behbehani K, Ahmad R. Obesity is a positive modulator of IL-6R and IL-6 expression in the subcutaneous adipose tissue: significance for metabolic inflammation. *PLoS One.* 2015 ; 10(7) : 0133494.
16. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 ; 46(5) : 846-8.
17. Jose RJ, Manuel A. Does coronavirus disease 2019 disprove the obesity paradox in acute respiratory distress syndrome? *Obesity (Silver Spring).* 2020 ; 28(6) : 1007.
18. Michalakis K, Ilias I. SARS-CoV-2 infection and obesity: common inflammatory and metabolic aspects. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 ; 14(4) : 469-71.
19. Zhang AJ, To KK, Li C, Lau CC, Poon VK, Chan CC, et al. Leptin mediates the pathogenesis of severe 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection associated with cytokine dysregulation in mice with diet-induced obesity. *J Infect Dis.* 2013 ; 207(8) : 1270-80.
20. Maier HE, Lopez R, Sanchez N, Ng S, Gresh L, Ojeda S, et al. Obesity increases the duration of influenza A virus shedding in adults. *J Infect Dis.* 2018 ; 218(9) : 1378-82.
21. Ahn SY, Sohn SH, Lee SY, Park HL, Park YW, Kim H, et al. The effect of lipopolysaccharide-induced obesity and its chronic inflammation on influenza virus-related pathology. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015 ; 40(3) : 924-30.
22. Pasarica M, Dhurandhar NV. Infectobesity: obesity of infectious origin. *Advances in Food and Nutrition Research.* 2007 ; 52 : 61-102.
23. Bailin SS, Gabriel CL, Wanjalla CN, Koethe JR. Obesity and weight gain in persons with HIV. *Current HIV/AIDS Reports.* 2020 ; 17(2) : 138-50.
24. Atkinson R, Dhurandhar N, Allison D, Bowen R, Israel B, Albu J, et al. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *International Journal of Obesity.* 2005 ; 29(3) : 281-6.
25. Bassols J, Moreno JM, Ortega F, Ricart W, Fernandez-Real JM. Characterization of herpes virus entry mediator as a factor linked to obesity. *Obesity.* 2010 ; 18(2) : 239-46.
26. Bianchi F, Duque ALRF, Saad SMI, Sivieri K. Gut microbiome approaches to treat obesity in humans. *Applied Microbiology and Biotechnology.* 2019 ; 103(3) : 1081-94.
27. Dhurandhar NV. Contribution of pathogens in human obesity. *Drug News & Perspectives.* 2004 ; 17(5) : 307-13.
28. Dhurandhar N, Bailey D, Thomas D. Interaction of obesity and infections. *Obesity Reviews.* 2015 ; 16(12) : 1017-29.
29. Tian Y, Jennings J, Gong Y, Sang Y. Viral infections and interferons in the development of obesity. *Biomolecules.* 2019 ; 9(11) : 726.
30. Sun L, Ma L, Ma Y, Zhang F, Zhao C, Nie Y. Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein Cell.* 2018 ; 9(5) : 397-403.
31. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 ; 395(10234) : 1417-8.
32. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 ; 383(2) : 120-8.
33. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation.* 2020 ; 141(23) : 1903-14.
34. Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson MH, Lim JK. Abnormal liver tests in COVID-19: a retrospective observational cohort study of 1,827 patients in a major U.S. hospital network. *Hepatology.* 2020 ; 72(4) : 1169-76.
35. Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes F, Moshage H, Fantin A, Farinati F, et al. Abnormal liver function tests in patients with COVID-19: relevance and potential pathogenesis. *Hepatology.* 2020 ; 72(5) : 1864-72.
36. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010 ; 47(3) : 193-9.
37. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z.

- ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 ; 18(9) : 2128-30.
38. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 ; 97(5) : 829-38.
 39. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int.* 2020 ; 97(5) : 824-8.
 40. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020 ; 383(6) : 590-2.
 41. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020 ; 26(7) : 1017-32.
 42. Wang C, Yu C, Jing H, Wu X, Novakovic VA, Xie R, et al. Long COVID: the nature of thrombotic sequelae determines the necessity of early anticoagulation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2022 ; 12: 861703.
 43. Kim D, Subramanian SV, Gortmaker SL, Kawachi I. US state- and county-level social capital in relation to obesity and physical inactivity: a multilevel, multivariable analysis. *Soc Sci Med.* 2006 ; 63(4) : 1045-59.
 44. Higgs S, Thomas J. Social influences on eating. *Current Opinion in Behavioral Sciences.* 2016 ; 9 : 1-6.
 45. Yanovski JA, Yanovski SZ, Sovik KN, Nguyen TT, O'Neil PM, Sebring NG. A prospective study of holiday weight gain. *N Engl J Med.* 2000 ; 342(12) : 861-7.
 46. Peterman JN, Wilde PE, Liang S, Bermudez OI, Silka L, Rogers BL. Relationship between past food deprivation and current dietary practices and weight status among Cambodian refugee women in Lowell, MA. *Am J Public Health.* 2010 ; 100(10) : 1930-7.
 47. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [Internet]. 2020 [cited 2022 May 1]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
 48. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA.* 2020 ; 324(22) : 2251-2.
 49. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med.* 2021 ; 114(9) : 428-42.
 50. Vimercati L, De Maria L, Quarato M, Caputi A, Gesualdo L, Migliore G, et al. Association between long COVID and overweight/obesity. *J Clin Med.* 2021 ; 10(18) : 10184143.
 51. Aminian A, Bena J, Pantalone KM, Burguera B. Association of obesity with postacute sequelae of COVID-19. *Diabetes Obes Metab.* 2021 ; 23(9) : 2183-8.
 52. Umesh A, Pranay K, Pandey RC, Gupta MK. Evidence mapping and review of long- COVID and its underlying pathophysiological mechanism. *Infection.* 2022 ; 50 : 1-14.
 53. Talen MR, Mann MM. Obesity and mental health. *Primary Care: Clinics in Office Practice.* 2009 ; 36(2) : 287-305.
 54. Sarwer DB, Polonsky HM. The psychosocial burden of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016 ; 45(3) : 677-88.
 55. Bailey EK, Steward KA, VandenBussche Jantz AB, Kamper JE, Mahoney EJ, Duchnick JJ. Neuropsychology of COVID-19: anticipated cognitive and mental health outcomes. *Neuropsychology.* 2021 ; 35(4) : 335-51.
 56. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, Seddiq Zai S, Ufer F, Hadjilaou A, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Communications.* 2020 ; 2(2) : 1-9.
 57. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nature Neuroscience.* 2021 ; 24(2) : 168-75.
 58. Daniels BP, Holman DW, Cruz-Orengo L, Jujjavarapu H, Durrant DM, Klein RS. Viral pathogen-associated molecular patterns regulate blood-brain barrier integrity via competing innate cytokine signals. *MBio.* 2014 ; 5(5) : 1-13.
 59. Huang X, Hussain B, Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms. *CNS Neuroscience & Therapeutics.* 2021 ; 27(1) : 36-47.
 60. Kim MH, Salloum S, Wang JY, Wong LP, Regan J, Lefteri K, et al. Type I, II, and III interferon signatures

- correspond to Coronavirus disease 2019 severity. *J Infect Dis.* 2021 ; 224(5) : 777-82.
61. Boldrini M, Canoll PD, Klein RS. How COVID-19 affects the brain. *JAMA Psychiatry.* 2021 ; 78(6) : 682-3.
 62. Karczewski J, Śledzińska E, Baturó A, Jończyk I, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and inflammation. *European Cytokine Network.* 2018 ; 29(3) : 83-94.
 63. Ma M-J, Qiu S-F, Cui X-M, Ni M, Liu H-J, Ye R-Z, et al. Persistent SARS-CoV-2 infection in asymptomatic young adults. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2022 ; 7(1) : 77.
 64. Moran E, Cook T, Goodman AL, Gupta RK, Jolles S, Menon DK, et al. Persistent SARS-CoV-2 infection: the urgent need for access to treatment and trials. *Lancet Infect Dis.* 2021 ; 21(10) : 1345-7.
 65. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Munier CML, Patel SK, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nature Immunology.* 2022 ; 23(2) : 210-6.
 66. de Mello AH, Costa AB, Engel JDG, Rezin GT. Mitochondrial dysfunction in obesity. *Life Sciences.* 2018 ; 192 : 26-32.
 67. Wood E, Hall KH, Tate W. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a possible approach to SARS-CoV-2 'long-haulers'? *Chronic Dis Transl Med.* 2021 ; 7(1) : 14-26.
 68. Paul BD, Lemle MD, Komaroff AL, Snyder SH. Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 ; 118(34) : 2024358118.
 69. de Boer E, Petrache I, Goldstein NM, Olin JT, Keith RC, Modena B, et al. Decreased fatty acid oxidation and altered lactate production during exercise in patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 ; 205(1) : 126-9.
 70. Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 ; 293(4) : 1118-28.
 71. Pasarica M, Sereda OR, Redman LM, Albarado DC, Hymel DT, Roan LE, et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. *Diabetes.* 2009 ; 58(3) : 718-25.
 72. Lee YS, Kim JW, Osborne O, Oh DY, Sasik R, Schenk S, et al. Increased adipocyte O₂ consumption triggers HIF-1 α , causing inflammation and insulin resistance in obesity. *Cell.* 2014 ; 157(6) : 1339-52.
 73. Mazzatti D, Lim FL, O'Hara A, Wood IS, Trayhurn P. A microarray analysis of the hypoxia-induced modulation of gene expression in human adipocytes. *Arch Physiol Biochem.* 2012 ; 118(3) : 112-20.
 74. Gaspar JM, Velloso LA. Hypoxia inducible factor as a central regulator of metabolism - implications for the development of obesity. *Frontiers in Neuroscience.* 2018 ; 12 : 813.
 75. Lee K, Jeong S, Jeong M, Choi Y, Song M, Jang I. Review on herbal medicine treatment for late complications of COVID-19 patients. *J Int Korean Med.* 2021 ; 42(1) : 53-66.
 76. Liu J, Dong F, Robinson N. State-of-the-art evidence of traditional Chinese medicine for treating coronavirus disease 2019. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences.* 2022 ; 9(1) : 2-6.
 77. Badakhsh M, Dastras M, Sarchahi Z, Doostkami M, Mir A, Bouya S. Complementary and alternative medicine therapies and COVID-19: a systematic review. *Rev Environ Health.* 2021 ; 36(3) : 443-50.
 78. Park B-K, Kim NS, Kim YR, Yang C, Jung IC, Jang I-S, et al. Antidepressant and anti-neuroinflammatory effects of Bangpungtongsung-San. *Frontiers in Pharmacology.* 2020 ; 11 : 958.
 79. Kim H-J, Park O-S, Kim K-S, Cha J-H, Kim Y-B. The effect of Bangpungtongsung-san on model of allergic rhinitis. *The Journal of Korean Medicine Ophthalmology and Otolaryngology and Dermatology.* 2006 ; 19(1) : 21-30.
 80. Lee CW, Kim SC, Kwak TW, Lee JR, Jo MJ, Ahn Y-T, et al. Anti-inflammatory effects of Bangpungtongsung-San, a traditional herbal prescription. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2012 ; 2012 : 892943.
 81. Lee M-Y, Shin I-S, Jeon W-Y, Shin N, Shin H-K. Bangpungtongseong-san, a traditional herbal medicine, attenuates chronic asthmatic effects induced by repeated ovalbumin challenge. *International Journal of Molecular*

- Medicine. 2014 ; 33(4) : 978-86.
82. Park J-K, Shim J-Y, Cho A-R, Cho M-R, Lee Y-J. Korean red ginseng protects against mitochondrial damage and intracellular inflammation in an animal model of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Medicinal Food*. 2018 ; 21(6) : 544-50.
 83. Dong G-Z, Jang EJ, Kang SH, Cho IJ, Park S-D, Kim SC, et al. Red ginseng abrogates oxidative stress via mitochondria protection mediated by LKB1-AMPK pathway. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2013 ; 13(1) : 1-9.
 84. Shin SJ, Jeon SG, Kim J-I, Jeong Y-O, Kim S, Park YH, et al. Red ginseng attenuates A β -induced mitochondrial dysfunction and A β -mediated pathology in an animal model of Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 ; 20(12) : 3030.
 85. Wang T, Li HT, Wei SZ, Cai HD, Zhu Y, Liu HH, et al. Use of network pharmacology and molecular docking to investigate the mechanism by which ginseng ameliorates hypoxia. *Biomed Environ Sci*. 2018 ; 31(11) : 855-8.
 86. Choi Y-J, Choi H, Cho C-H, Park J-W. Red ginseng de-regulates hypoxia-induced genes by dissociating the HIF-1 dimer. *Journal of Natural Medicines*. 2011 ; 65(2) : 344-52.
 87. Lim W, Shim MK, Kim S, Lee Y. Red ginseng represses hypoxia-induced cyclooxygenase-2 through sirtuin1 activation. *Phytomedicine*. 2015 ; 22(6) : 597-604.
 88. Liu P, Zhao H, Luo Y. Anti-aging implications of Astragalus Membranaceus (Huangqi): a well-known Chinese tonic. *Aging Dis*. 2017 ; 8(6) : 868-86.
 89. Huang Y-F, Lu L, Zhu D-J, Wang M, Yin Y, Chen D-X, et al. Effects of astragalus polysaccharides on dysfunction of mitochondrial dynamics induced by oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016 ; 2016 : 9573291.
 90. Ma Q, Xu Y, Tang L, Yang X, Chen Z, Wei Y, et al. Astragalus polysaccharide attenuates cisplatin-induced acute kidney injury by suppressing oxidative damage and mitochondrial dysfunction. *BioMed Research International*. 2020 ; 2020 : 2851349.
 91. Cheng D, Yang X-J, Zhang L, Qin Z-S, Li W-Q, Xu H-C, et al. Tortoise plastron and deer antler gelatin prevents against neuronal mitochondrial dysfunction in vitro: implication for a potential therapy of Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2021 ; 12 : 1171.
 92. Ni Y, Wang Z, Ma L, Yang L, Wu T, Fu Z. Pilose antler polypeptides ameliorate inflammation and oxidative stress and improves gut microbiota in hypoxic-ischemic injured rats. *Nutrition Research*. 2019 ; 64 : 93-108.
 93. Ruan H, Wang L, Wang J, Sun H, He X, Li W, et al. Sika deer antler protein against acetaminophen-induced oxidative stress and apoptosis in HK-2 cells via activating Nrf2/keap1/HO-1 pathway. *Journal of Food Biochemistry*. 2019 ; 43(12) : 13067.
 94. Zhu W, Wang H, Zhang W, Xu N, Xu J, Li Y, et al. Protective effects and plausible mechanisms of antler-velvet polypeptide against hydrogen peroxide induced injury in human umbilical vein endothelial cells. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2017 ; 95(5) : 610-9.
 95. Yen T-L, Ong E-T, Lin K-H, Chang C-C, Jayakumar T, Lin S-C, et al. Potential advantages of Chinese medicine Taohong Siwu Decoction (桃红四物汤) combined with tissue-plasminogen activator for alleviating middle cerebral artery occlusion-induced embolic stroke in rats. *Chinese Journal of Integrative Medicine*. 2014 ; 20 : 1-9.
 96. Jinxia L, Xiaoqing Z, Caixing Z, Lina L, Ling L. Comparison of mechanisms and efficacies of five formulas for improving blood circulation and removing blood stasis. *Digital Chinese Medicine*. 2021 ; 4(2) : 144-58.
 97. Liu S, Wang Z, Su Y, Qi L, Yang W, Fu M, et al. A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis. *Nature*. 2021 ; 598(7882) : 641-5.
 98. Bao C, Wu L, Wang D, Chen L, Jin X, Shi Y, et al. Acupuncture improves the symptoms, intestinal microbiota, and inflammation of patients with mild to moderate Crohn's disease: a randomized controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2022 ; 45 : 101300.
 99. Meng J-B, Jiao Y-N, Xu X-J, Lai Z-Z, Zhang G, Ji C-L, et al. Electro-acupuncture attenuates inflammatory responses and intraabdominal pressure in septic patients: a randomized controlled trial. *Medicine*. 2018 ; 97(17) : 555.