



ORIGINAL

Concentración de colesterol-HDL y riesgo de infección por SARS-CoV-2 en personas mayores de 75 años: una cohorte con medio millón de participantes de la Comunidad de Madrid



Carlos Lahoz^{a,*}, Miguel A. Salinero-Fort^{b,c,d,e}, Juan Cárdenas^f,
Fernando Rodríguez-Artalejo^{g,h}, Mariana Díaz-Almironⁱ, Pilar Vich-Pérez^{j,k},
F. Javier San Andrés-Rebollo^{j,l}, Ignacio Vicente^m y José M. Mostaza^a

^a Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos III, Madrid, España

^b Fundación para la Investigación e Innovación Biosanitaria de Atención Primaria (FIIBAP), Madrid, España

^c Instituto de investigación Hospital La Paz (IdIPAZ), Madrid, España

^d Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Madrid, España

^e Subdirección General de Investigación Sanitaria, Consejería de Sanidad, Madrid, España

^f Dirección Técnica de Sistemas de Información Sanitaria, Gerencia Adjunta de Procesos Asistenciales, Gerencia Asistencial de Atención Primaria, Madrid, España

^g Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Madrid-IdIPAZ, Madrid, España

^h CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) e IMDEA-Alimentación, CEI UAM + CSIC, Madrid, España

ⁱ Unidad de Investigación, Hospital La Paz Instituto de investigación Sanitaria, IdIPAZ, Madrid, España

^j Fundación para la Investigación e Innovación Biosanitaria de Atención Primaria (FIIBAP), Madrid, España

^k Centro de Salud Los Alpes, Madrid, España

^l Centro de Salud Las Calesas, Madrid, España

^m Centro de Salud Monóvar, Madrid, España

Recibido el 25 de octubre de 2021; aceptado el 29 de noviembre de 2021

Disponible en Internet el 9 de diciembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Colesterol-HDL;
COVID-19;
Infección;
Ancianos

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre el colesterol-HDL y el riesgo de infección por SARS-CoV-2 en mayores de 75 años residentes en la Comunidad de Madrid.

Métodos: Estudio de una cohorte de base poblacional, compuesto por todos los residentes en Madrid (España) nacidos antes del 1 de enero de 1945 y vivos el 31 de diciembre de 2019. Los datos demográficos, clínicos y analíticos se obtuvieron de las historias clínicas electrónicas de atención primaria desde enero de 2015. La infección confirmada por SARS-CoV-2 se definió como un resultado positivo en la RT-PCR o en la prueba de antígeno. Los datos sobre infección por SARS-CoV-2 corresponden al periodo del 1 de marzo de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2020.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.lahoz@salud.madrid.org (C. Lahoz).

Resultados: De los 593.342 participantes de la cohorte, 501.813 tenían al menos una determinación de colesterol-HDL en los últimos 5 años. Su edad media era $83,4 \pm 5,6$ años y el 62,4% eran mujeres. Un total de 36.996 (7,4%) tuvieron una infección confirmada por SARS-CoV2 durante el año 2020. El riesgo de infección (odds ratio [intervalo de confianza 95%]) por SARS-CoV2 según los quintiles crecientes de colesterol-HDL fue de 1; 0,960 (0,915-1,007), 0,891 (0,848-0,935), 0,865 (0,824-0,909) y 0,833 (0,792-0,876), tras ajustar por edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades.

Conclusiones: Existe una relación inversa y dosis-dependiente entre la concentración de colesterol-HDL y el riesgo de infección por SARS-CoV2 en los mayores de 75 años de la Comunidad de Madrid.

© 2021 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

HDL-cholesterol;
COVID-19;
Infection;
Elderly

HDL-cholesterol concentration and risk of SARS-CoV-2 infection in people over 75 years of age: a cohort with half a million participants from the Community of Madrid

Abstract

Objective: The aim of this study was to analyze the relationship between HDL-cholesterol and the risk of SARS-CoV-2 infection in over 75-year-olds residing in the Community of Madrid.

Methods: Study of a population-based cohort, composed of all residents in Madrid (Spain) born before January 1, 1945 and alive on December 31, 2019. Demographic, clinical and analytical data were obtained from primary care electronic medical records from January 2015. Confirmed SARS-CoV-2 infection was defined as a positive RT-PCR or antigen test result. Infection data correspond to the period March 1, 2020 through December 31, 2020.

Results: Of the 593,342 cohort participants, 501,813 had at least one HDL-cholesterol determination in the past 5 years. Their mean age was 83.4 ± 5.6 years and 62.4% were women. A total of 36,996 (7.4%) had a confirmed SARS-CoV2 infection during 2020. The risk of infection [odds ratio (95% confidence interval)] for SARS-CoV2 according to increasing quintiles of HDL-cholesterol was 1, 0.960 (0.915-1.007), 0.891 (0.848-0.935), 0.865 (0.824-0.909) and 0.833 (0.792-0.876), after adjusting for age, sex, cardiovascular risk factors and comorbidities.

Conclusions: There is an inverse and dose-dependent relationship between HDL-cholesterol concentration and the risk of SARS-CoV2 infection in subjects aged over 75 years of age in the Community of Madrid.

© 2021 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Desde la aparición del primer caso de infección por el virus SARS-CoV2 en Wuhan (China) a finales de 2019 (COVID-19)¹, la enfermedad se ha expandido por todo el mundo habiéndose declarado casi 200 millones de casos hasta agosto de 2021². Algo más del 80% de los infectados padecen una infección leve o asintomática, no precisando un ingreso hospitalario³.

Se han descrito varios factores asociados con un mayor riesgo de infección como son el sexo masculino, una mayor edad, la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes o el tabaquismo⁴. También se ha valorado la posibilidad de que la concentración de colesterol-HDL pudiera modular el riesgo de infección por SARS-CoV2.

Las partículas de HDL son lipoproteínas con una composición, tamaño y densidad heterogéneas. Su principal función es el transporte del colesterol desde los tejidos hasta el hígado para su eventual eliminación por la bilis. Pero

además, las partículas de HDL regulan la respuesta inflamatoria, tienen efectos antitrombóticos, antioxidantes y propiedades antiapoptóticas⁵. Diversos autores han demostrado que las HDL pueden modular la inmunidad innata y adaptativa, modificando la respuesta inflamatoria y la activación de los linfocitos B y T⁶. Además, las HDL influyen en la inmunidad humoral al modular la activación del sistema del complemento y la expresión de la pentraxina 3. Además, las HDL controlan la respuesta inflamatoria mediante la regulación de la expresión de las citoquinas proinflamatorias inducidas por el receptor Toll-like⁶.

Algunos estudios observacionales han descrito la asociación entre bajas concentraciones de colesterol-HDL y un mayor riesgo de infección nosocomial en pacientes ingresados^{7,8}. También se ha descrito en una cohorte danesa que las cifras bajas o muy altas de colesterol-HDL se asocian con un mayor riesgo de ingreso por causa infecciosa⁹. Además, estudios de aleatorización mendeliana muestran una relación inversa entre los niveles de colesterol-HDL

determinados genéticamente y el riesgo de hospitalización por una enfermedad infecciosa¹⁰.

Respecto a la COVID-19, varios estudios han descrito cómo los niveles bajos de colesterol-HDL se asociaban a un mayor riesgo de hospitalización, una mayor gravedad de la enfermedad y un mayor riesgo de muerte^{11,12}. Sin embargo, existen escasos estudios que hayan relacionado la concentración de colesterol-HDL y el riesgo de infección por SARS-CoV2, independientemente de la gravedad o de la evolución de la misma¹³, especialmente en ancianos, que es la población más susceptible y con peor pronóstico.

El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre la concentración del colesterol-HDL y el riesgo de infección por el SARS-CoV2 en las personas mayores de 75 años residentes en la Comunidad de Madrid y estudiar si dicha relación se mantenía tras ajustar por factores asociados con la concentración de colesterol-HDL y la infección por SARS-CoV-2.

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio observacional de una cohorte de base poblacional establecida el 1 de enero de 2015 con todos los residentes en la Comunidad de Madrid (España), nacidos antes del 1 de enero de 1945. La Comunidad de Madrid proporciona cobertura sanitaria gratuita al 100% de la población. Ofrece asistencia en atención primaria a través de los 3.881 médicos de familia que trabajan en los 424 centros de salud. Todos los residentes disponen de una historia clínica electrónica en atención primaria (base de datos AP-Madrid). A 31 de diciembre de 2019, se contaba con información de 6.466.966 personas vivas, de las cuales 593.342 habían nacido antes de enero de 1945, y tenían al menos una entrada de datos durante los 2 años anteriores.

Variables del estudio

Los datos disponibles en todos los participantes incluían la edad, el sexo, los factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades hasta el 31 de diciembre de 2019, que se obtuvieron de la base de datos de AP-Madrid. Se registraron las morbilidades según la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIPC-2). Se registró específicamente la presencia de cualquier enfermedad cardiovascular previa (ya sea infarto de miocardio, angina de pecho, ictus o arteriopatía periférica), cualquier cáncer activo durante los 5 años anteriores (excepto el cáncer de piel no melanoma), y la presencia de hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrilación auricular y demencia. También se recogió información sobre el consumo de alcohol y tabaco de AP-Madrid. Se recogieron datos relacionados con la infección, hospitalización o muerte por SARS-CoV-2, desde el 1 de marzo de 2020, inicio de la pandemia en España, hasta el 31 de diciembre de 2020.

Todos los análisis de sangre y las mediciones antropométricas realizadas desde el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2019 estaban disponibles para el estudio.

Para cada variable continua se utilizó la media de todas las muestras analizadas durante ese periodo. Los quintiles de colesterol-HDL se calcularon por separado para hombres y mujeres.

Se consideró una infección confirmada por SARS-CoV-2 cuando el paciente tenía un resultado positivo en la prueba de antígeno o en RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real). Los resultados se obtuvieron de AP-Madrid, proporcionados por la Oficina de Salud Pública de Madrid.

La calidad de la historia clínica electrónica en atención primaria para su uso en investigación ha sido previamente validada¹⁴, y la base de datos ha sido ampliamente empleada para estudiar la epidemiología de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes de edad avanzada¹⁵.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan como media \pm desviación estándar, y las variables categóricas mediante la prevalencia, que se calculó por el cociente entre el número de pacientes con cada diagnóstico y el número total de pacientes. Para comprobar la distribución normal de las variables se realizó un test de Kolmogórov-Smirnov. Las comparaciones entre variables continuas se llevaron a cabo mediante ANOVA y entre variables categóricas mediante la prueba de la chi-cuadrado.

Para identificar las variables asociadas independientemente con la infección por SARS-CoV2 se empleó un análisis de regresión logística, obteniéndose las odds ratios y su intervalo de confianza al 95%. Las variables que se incluyeron en el modelo final fueron aquellas que en el análisis univariante mostraron un nivel de significación menor del 10% ($p < 0,10$) y aquellas, que por motivos teóricos o por su potencial papel de confusor se consideraron oportunas. Los análisis estadísticos se hicieron mediante el paquete estadístico SPSS 19.0 (IBM Corp, Armonk, New York, EE: UU.).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación con Medicamentos (CEIm) del hospital Ramón y Cajal (Madrid).

Resultados

De los 593.342 participantes de la cohorte, 501.813 tenían al menos una determinación de colesterol-HDL en los últimos 5 años. Su edad media era $83,4 \pm 5,6$ años y el 62,4% eran mujeres. La media del colesterol-HDL en los varones era de $49,8 \pm 12,1$ mg/dl y en las mujeres $58,9 \pm 14,2$ mg/dl. Un total de 36.996 (7,4%) tuvieron una infección confirmada por SARS-CoV2 durante el año 2020, siendo la incidencia acumulada del 6,9% en las mujeres y del 8,2% en los varones. En la [tabla 1](#) se muestran las características clinicobiológicas del total de la población, y dividida por infectados y no infectados. Los pacientes infectados tenían una mayor edad, había mayor proporción de varones, una prevalencia disminuida de dislipidemia y aumentada de diabetes mellitus, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer y enfermedad de Alzheimer, respecto a los no

Tabla 1 Características clinicobiológicas del total de la población de análisis, y dividida por infectados y no infectados

Variable	Todos n = 501.813	No infectados n = 464.817	Infectados n = 36.996	p
Edad (años)	83,4 ± 5,6	83,3 ± 5,6	84,6 ± 5,9	< 0,001
Mujeres (%)	62,4	62,7	58,2	< 0,001
Hipertensión arterial (%)	65,0	65,0	65,3	0,198
Dislipidemia (%)	57,1	57,5	55,4	< 0,001
Diabetes (%)	25,9	25,6	29,2	< 0,001
Fibrilación auricular (%)	15,6	15,3	18,9	< 0,001
Insuficiencia cardiaca (%)	6,5	6,3	9,3	< 0,001
Enfermedad cardiovascular (%)	17,9	17,6	21,8	< 0,001
Cardiopatía isquémica (%)	9,2	9,1	11,0	< 0,001
Ictus (%)	6,2	6,8	8,1	< 0,001
Enfermedad arterial periférica (%)	4,6	4,5	5,9	< 0,001
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (%)	10,9	10,7	13,5	< 0,001
Cáncer (%)	5,2	5,2	5,7	< 0,001
Insuficiencia renal crónica (%)	6,7	6,6	7,9	< 0,001
Enfermedad de Alzheimer (%)	8,3	7,9	13,8	< 0,001
Consumo de alcohol (%)	1,2	1,2	1,4	< 0,001
Consumo de tabaco (%)	5,1	4,2	5,9	< 0,001
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28,2 ± 4,5	28,2 ± 4,5	28,5 ± 4,7	< 0,001
Colesterol total (mg/dL)	184 ± 33	184 ± 33	178 ± 33	< 0,001
Colesterol-LDL (mg/dL)	106 ± 27	106 ± 27	102 ± 28	< 0,001
Colesterol-HDL (mg/dL)	55,4 ± 14,2	55,6 ± 14,2	53,0 ± 13,8	< 0,001
Triglicéridos (mg/dL)	116 ± 48	116 ± 48	118 ± 50	< 0,001
Albúmina (g/dL)	4,1 ± 0,3	4,1 ± 0,3	3,9 ± 0,4	< 0,001
Hemoglobina (g/dL)	13,8 ± 1,4	13,9 ± 1,4	13,6 ± 1,4	< 0,001
Linfocitos (x10 ³ /mm ³)	2,5 ± 2,8	2,6 ± 3,3	2,5 ± 3,3	< 0,001

infectados. Asimismo, los infectados tenían un mayor índice de masa corporal. Respecto al perfil lipídico, los infectados tenían menores concentraciones de colesterol total, colesterol-LDL y colesterol-HDL, pero mayores de triglicéridos, cuando se comparaban con los no infectados. Respecto al estado nutricional, los infectados tenían una menor concentración de hemoglobina, albúmina y un menor número de linfocitos.

Al estudiar en el análisis multivariante la relación entre infección por SARS-CoV-2 y la concentración de colesterol-HDL, ajustando por los factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades, la odds ratio era de 0,991 (Intervalo de confianza al 95%, 0,990-0,992) por cada mg/dL de colesterol-HDL, $p < 0,001$. Por lo tanto, existía una relación inversa entre el colesterol-HDL y el riesgo de infección. Tras ajustar por indicadores de desnutrición como albúmina, hemoglobina o linfocitos, no se modificaba la significación estadística.

En la [figura 1](#) se muestra la incidencia acumulada de infección por SARS-CoV-2 según los quintiles de colesterol-HDL. Al dividir a la población por quintiles de colesterol-HDL, de manera separada a mujeres y hombres, y tomando como referencia el primer quintil, había una progresiva y significativa disminución dosis-dependiente del riesgo de infección con cada quintil, tanto al ajustar solo por edad y sexo (modelo 1), como al ajustar por todas las covariables (modelo 2) ([tabla 2](#)).

Discusión

En la población de mayores de 75 años de la Comunidad de Madrid, la concentración de colesterol-HDL se asoció inversamente con el riesgo de infección por el SARS-CoV-2, de manera que cuanto mayores eran sus niveles menor era el riesgo de infección. Se han descrito otros factores que también se asocian con un colesterol-HDL bajo como la obesidad o la diabetes que también son factores de riesgo de padecer la infección y podían ser los responsables de dicho hallazgo. En nuestro estudio, tras ajustar por ellos y por otros cofactores que también se asocian con un mayor riesgo de infección, se mantuvo la significación estadística de la asociación inversa entre el colesterol-HDL y la infección por SARS-CoV-2.

Es bien conocida la mayor incidencia de infecciones en sujetos con un colesterol-HDL bajo, no solo en sujetos hospitalizados^{7,8}, sino también en estudios de cohortes^{9,10}. Al menos en 2 estudios de aleatorización mendeliana han descrito la asociación entre la concentración baja de colesterol-HDL y un mayor riesgo de hospitalización por una infección bacteriana o vírica. En la cohorte de la población general de Copenhague utilizando 2 variantes comunes de genes que regulan la concentración de colesterol-HDL, como son el de la lipasa hepática y la proteína transportadora de ésteres de colesterol⁹, y en el UK Biobank utilizando una puntuación poligénica de

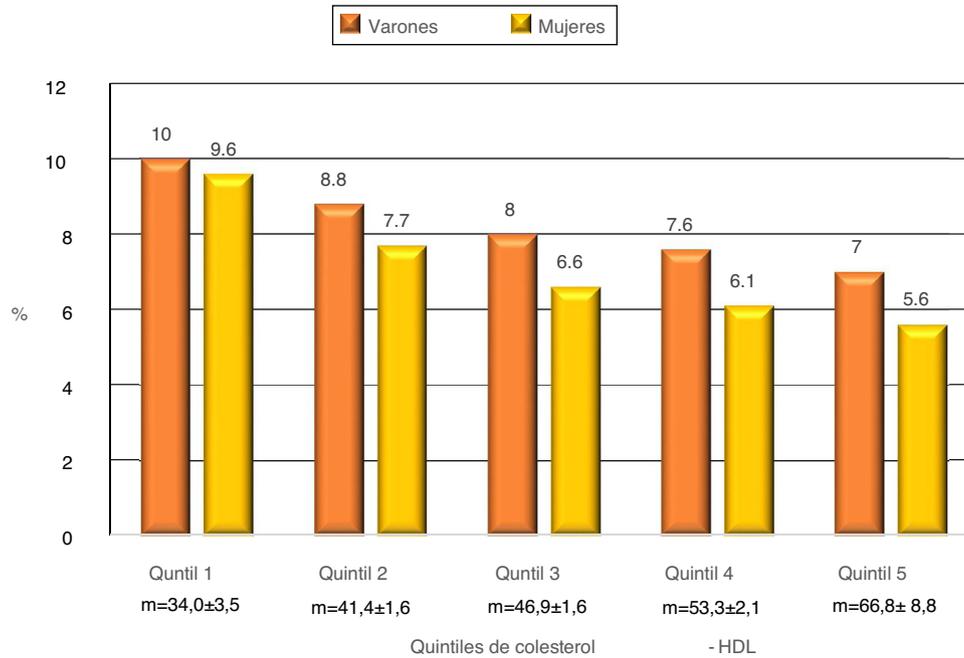


Figura 1 Incidencia acumulada de infección por SARS-CoV-2 de 1 de marzo a 31 de diciembre de 2020 según quintiles de colesterol-HDL en varones y mujeres mayores de 75 años.

Tabla 2 Riesgo de infección por SARS-CoV-2 en personas mayores de 75 años según quintiles de colesterol-HDL, ajustando por edad y sexo (modelo 1) y por todas las covariables (modelo 2)

	Colesterol-HDL m ± DE (mg/dL)	Modelo 1 OR (IC95%) ^a	p	Modelo2 OR (IC95%) ^b	p
Q1	34 ± 3,5	1		1	
Q2	41,4 ± 1,6	0,881 (0,836-0,928)	< 0,001	0,960 (0,915-1,007)	0,092
Q3	46,9 ± 1,6	0,799 (0,758-0,842)	< 0,001	0,891 (0,848-0,935)	< 0,001
Q4	53,3 ± 2,1	0,755 (0,716-0,795)	< 0,001	0,865 (0,824-0,909)	< 0,001
Q5	66,8 ± 8,8	0,692 (0,657-0,729)	< 0,001	0,833 (0,792-0,876)	< 0,001

IC: intervalo de confianza; m ± DE: media ± desviación estándar; OR: odds ratio.

^a Ajustado por edad y sexo.

^{**} Ajustado por edad, sexo, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, dislipidemia, diabetes, insuficiencia renal crónica, consumo de alcohol, consumo de tabaco, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular, demencia, índice de masa corporal, hemoglobina, albúmina y leucocitos.

genes que regulan la concentración de colesterol-HDL¹⁰. Por lo tanto, niveles bajos de colesterol-HDL determinados genéticamente se asocian con un mayor riesgo de ingreso hospitalario por una enfermedad infecciosa, indicando que la relación podría ser causal.

Varios autores han descrito la asociación inversa de los niveles de colesterol-HDL al ingreso hospitalario con una mayor gravedad de la COVID-19, un mayor riesgo de ingreso en UCI y una mayor mortalidad^{11,12}. Pero también se ha descrito esta asociación cuando se utilizaba la concentración de colesterol-HDL previa a la infección^{16,17}. En un estudio de casos y controles en el que la mitad de los casos eran pacientes ambulatorios, la concentración

elevada de colesterol-HDL determinada años antes se asociaba con un menor riesgo de positivizar la PCR para el SARS-CoV2¹³. Sin embargo, en esta población al realizar el estudio de aleatorización mendeliana usando una puntuación de riesgo genético basada en polimorfismos relacionados con la concentración de colesterol-HDL, no se encontró asociación entre el aumento de los niveles del colesterol-HDL y un menor riesgo de infección por SARS-CoV2, incluso tras ajustar por el índice de masa corporal o la presencia de diabetes¹³. Esta disparidad respecto a los estudios de aleatorización mendeliana de grandes cohortes que sí encontraron relación con un menor riesgo de infección podría deberse al número relativamente pequeños de

individuos en este estudio en comparación con los estudios previos^{9,10}.

Diversos estudios han demostrado que las HDL pueden modular la inmunidad innata y adaptativa aumentando la resistencia a las infecciones¹⁸. Las HDL neutralizan y aclaran toxinas proinflamatorias, especialmente el polisacárido de la membrana de las bacterias gramnegativas, además de promover su aclaramiento mediante su unión con el receptor SR-B1¹⁹. Las HDL controlan la respuesta inflamatoria mediante la regulación de la expresión de las citoquinas proinflamatorias inducidas por el receptor Toll-like a través del regulador transcripcional que activa el factor de transcripción 3²⁰. Pero las HDL también tienen propiedades que podrían aumentar la resistencia las infecciones víricas²¹. Y en concreto respecto al SARS-CoV2, concentraciones elevadas de HDL se asocian con un aclaramiento más rápido del virus²². En estudios in vitro se ha demostrado cómo las HDL nativas tienen una importante actividad contra el virus sin aumentar la citotoxicidad, si bien las HDL glucadas pierden dicha actividad, pudiendo ser responsables del peor pronóstico de los pacientes diabéticos²³.

Entre las limitaciones del estudio estaría que durante los primeros meses de la pandemia la disponibilidad de pruebas diagnósticas para SARS-CoV2 era muy limitada, por lo que a muchos pacientes con síntomas o a contactos asintomáticos no se les pudo diagnosticar la infección, por lo tanto, el número de infectados está infradimensionado. Además, habría un sesgo de selección ya que las escasas pruebas diagnósticas realizadas durante los primeros meses de la pandemia se hacían principalmente en centros hospitalarios donde acudían los pacientes más graves, o aquellos con múltiples factores de riesgo de padecer la enfermedad, especialmente ancianos. Así, un poco más del 50% de nuestros pacientes infectados requirieron ingreso hospitalario y aproximadamente la mitad de ellos fallecieron. Las principales fortalezas del estudio son la inclusión de la totalidad de madrileños mayores de 75 años con al menos una determinación de colesterol-HDL, la fiabilidad de los datos y la consistencia de los resultados incluso tras ajustar por múltiples covariables.

En conclusión, la concentración de colesterol-HDL medida antes de la pandemia se asocia de forma dosis-dependiente con un menor riesgo de infección por el SARS-CoV2, en madrileños mayores de 75 años. Estos datos muestran un papel protector del colesterol-HDL frente a las infecciones.

Financiación

Este artículo ha sido parcialmente financiado por una beca de la SEA de investigación clínico-epidemiológica del año 2020.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–20, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- WHO (2021a). Coronavirus (COVID-19) Overview. 2021a [acceso 30 Ago 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>.
- 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;323:1239–42, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Ho FK, Celis-Morales CA, Gray SR, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, Hastie C, et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for COVID-19, and comparison to risk factors for influenza and pneumonia: Results from a UK Biobank prospective cohort study. *BMJ Open.* 2020;10:e040402, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040402>.
- Wang G, Deng J, Li J, Wu C, Dong H, Wu S, et al. The role of high-density lipoprotein in COVID-19. *Front Pharmacol.* 2021;12:720283, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.720283>.
- Norata GD, Pirillo A, Amirati E, Catapano AL. Emerging role of high density lipoproteins as a player in the immune system. *Atherosclerosis.* 2012;220:11–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.045>.
- Grión CMC, Cardoso LTQ, Perazolo TF, Garcia AS, Barbosa DS, Morimoto HK, et al. Lipoproteins and CETP levels as risk factors for severe sepsis in hospitalized patients. *Eur J Clin Invest.* 2010;40:330–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02269.x>.
- Rodríguez-Sanz A, Fuentes B, Martínez-Sánchez P, Prefasi D, Martínez-Martínez M, Correas E, et al. High-density lipoprotein: A novel marker for risk of in-hospital infection in acute ischemic stroke patients? *Cerebrovasc Dis.* 2013;35:291–7, <http://dx.doi.org/10.1159/000347077>.
- Madsen CM, Varbo A, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. U-shaped relationship of HDL and risk of infectious disease: Two prospective population-based cohort studies. *Eur Heart J.* 2018;39:1181–90, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx665>.
- Trinder M, Walley KR, Boyd JH, Brunham LR. Causal inference for genetically determined levels of high-density lipoprotein cholesterol and risk of infectious disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:267–78, <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313381>.
- 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;14:297–304, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2020.04.008>.
- Sun JT, Chen Z, Nie P, Ge H, Shen L, Yang F, et al. Lipid profile features and their associations with disease severity and mortality in patients with COVID-19. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:584987, <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2020.584987>.
- Scalsky RJ, Desai K, Chen YJ, O'Connell JR, Perry JA, Hong CC. Baseline cardiometabolic profiles and SARS-CoV-2 risk in the UK Biobank. *PLoS One.* 2021;16:e0248602, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0248602>.
- De Burgos-Lunar C, Salinero-Fort MA, Cárdenas-Valladolid J, Soto-Díaz S, Fuentes-Rodríguez CY, Abánades-Herranz JC, et al. Validation of diabetes mellitus and hypertension diagnosis in computerized medical records in primary health care. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:146, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-11-146>.
- Mostaza JM, Lahoz C, Salinero-Fort MA, Cardenas J. Cardiovascular disease in nonagenarians: Prevalence and utilization of preventive therapies. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:356–64, <http://dx.doi.org/10.1177/2047487318813723>.
- Hilser JR, Han Y, Biswas S, Gukasyan J, Cai Z, Zhu R, et al. Association of serum HDL-cholesterol and apolipoprotein A1

- levels with risk of severe SARS-CoV-2 infection. *J Lipid Res.* 2021;62:100061, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jlr.2021.100061>.
17. Masana L, Correig E, Ibarretxe D, Anoro E, Arroyo JA, Jericó C, et al. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. *Sci Rep.* 2021;11:7217, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-86747-5>.
 18. Feingold KR. The bidirectional link between HDL and COVID-19 infections. *J Lipid Res.* 2021;62:100067, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jlr.2021.100067>.
 19. Parker TS, Levine DM, Chang JC, Laxer J, Coffin CC, Rubin AL. Reconstituted high-density lipoprotein neutralizes Gram-negative bacterial lipopolysaccharides in human whole blood. *Infect Immun.* 1995;63:253–8, <http://dx.doi.org/10.1128/iai.63.1.253-258.1995>.
 20. De Nardo D, Labzin LI, Kono H, Seki R, Schmidt SV, Beyer M, et al. High-density lipoprotein mediates anti-inflammatory reprogramming of macrophages via the transcriptional regulator ATF3. *Nat. Immunol.* 2014;15:152–60, <http://dx.doi.org/10.1038/ni.2784>.
 21. Singh IP, Chopra AK, Coppenhaver DH, Ananatharamaiah GM, Baron S. Lipoproteins account for part of the broad non-specific antiviral activity of human serum. *Antivir Res.* 1999;42:211–8, [http://dx.doi.org/10.1016/s0166-3542\(99\)00032-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0166-3542(99)00032-7).
 22. Ding X, Zhang J, Liu L, Yuan X, Zang X, Lu F, et al. High-density lipoprotein cholesterol as a factor affecting virus clearance in covid-19 patients. *Respir Med.* 2020;175:106218, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106218>.
 23. Cho KH, Kim JR, Lee IC, Kwon HJ. Native high-density lipoproteins (HDL) with higher paraoxonase exerts a potent antiviral effect against SARS-CoV-2 (COVID-19), while glycated HDL lost the antiviral activity. *Antioxidants (Basel).* 2021;10:209, <http://dx.doi.org/10.3390/antiox10020209>.