

Behandlung der Insulinresistenz zur Prävention und Therapie chronischer Krankheiten

Insulinresistenz, die Epidemie des 21. Jahrhunderts

Dr. sc. techn. Markus Rohner

Die Insulinresistenz ist der Kreuzungspunkt metabolischer und mitochondrialer Dysfunktion, von viszeralem Fett, der nicht-alkoholischen Fettleber (NAFL), der Bewegungs- und Gewichtsverlustresistenz, von oxidativem Stress, erhöhtem Blutdruck, von Fettstoffwechselstörungen, subklinischer Entzündung, Übergewicht und Adipositas und ist durch eine epigenetisch bedingte beschleunigte vorzeitige Alterung gegenüber dem chronologischen Alter gekennzeichnet [Nannini et al. 2019]. Die Insulinresistenz ist global weit verbreitet und hat in der westlichen Welt mit 24,3% eine sehr hohe Prävalenz erreicht [Scuteri et al. 2015].

Insulinresistenz prädisponiert chronische Krankheiten

Die medizinische Behandlung des Typ-2-Diabetes ist heute glukosezentriert und symptomorientiert. Die Historie der meisten Patienten mit Typ-2-Diabetes ist ein allmählicher Anstieg der Blutzuckerkonzentration trotz Medikation, wie von Madsen et al. (2019) berichtet wurde. Die Insulinresistenz als ursächliche Indikation des Typ-2-Diabetes stellt aber immer noch einen „unmet medical need“ dar, obwohl in den letzten Jahren beträchtliche Fortschritte in der Diabetesmedizin gemacht wurden. Die Prävalenz des Typ-2-Diabetes in der Schweiz wird auf 5,7 bis 7,0 % geschätzt und hat ebenfalls epidemische Ausmasse mit hoher Wachstumsrate erreicht. Zwei Drittel der Patienten mit Typ-2-Diabetes sind sich ihres diabetischen Status bewusst, drei Viertel davon werden behandelt [Kaiser et al. 2012]. Insulinresistenz prädisponiert kardiovaskuläre Erkrankungen und verkürzt die menschliche Lebensspanne gemäss Gardner et al. (2005). Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes erhöhen bei Frauen unter 55 Jahren Herzkrankheitsrisiken, welche sich in deren nächsten 20 Jahren Lebenszeit einstellen können, um bis das 10-Fache [Dugani et al. 2021]. Die Insulinresistenz ist ein dominanter Auslöser weiterer nicht übertragbarer Krankheiten (NCDs) wie Bluthochdruck und chronische Nierenerkrankungen [Chen et al. 2013], Depressionen [Won Lee et al. 2021; Geraets et al. 2020; Ford et al. 2015] und Schlaganfall [Rundek et al. 2010]. Alzheimer und Demenz sind hoch korreliert mit erhöhten

Triglycerid Werten in der Lebensmitte, wie Daten von Nägga et al. (2018) zeigen. Auch liegt eine Insulinresistenz vielen adipositasbedingten Krebsentwicklungen zugrunde, wie Sung et al. (2019) aufgezeigt haben.

Insulinresistenz erzeugt viszerale Fett und treibt den Body Mass Index (BMI) an

Diabetes hängt primär vom viszeralen Fett und nicht vom BMI alleine ab, so die Erkenntnisse von Vistisen et al. (2014). Ihre Gruppe hat herausgefunden, dass die grosse Mehrheit der Patienten, die vor der Diagnose eine leichte Gewichtszunahme hatten, das höchste Diabetesrisiko aufwies. Wu et al. (2016) berichten, dass die metabolische Gesundheit einen grösseren Einfluss auf Diabetes als Übergewicht/Adipositas hat. Eckel et al. (2018) zeigten auf, dass die Qualität der metabolischen Gesundheit entscheidend für die Diabetesprogression ist, unabhängig des BMI. Erworbene Adipositas ist unabhängig vom genetischen Risiko vor allem mit Veränderungen des Fettstoffwechsels mit erhöhten Blutfettwerten (Triglyceride und Cholesterin) gekennzeichnet, wie Pitiläinen et al. (2007) in monozygotischen Zwillingsstudien feststellten. Insulinresistenz differenziert zwischen gesunden und ungesunden Phänotypen von Übergewichtigen bzw. Normalgewichtigen Personen, wie von Owei et al. (2017) und Mongraw-Chaffin et al. (2018) berichtet wurde, und treibt den ungesunden übergewichtigen Phänotyp in die Entwicklung von Typ-2-Diabetes.

Insulinresistenz kann über Lipid-Indizes bestimmt werden

Lipid-Indizes, die mit Routine-Labortests leicht berechnet werden können, sind laut Lee et al. (2021) nützliche Marker für die Risikobewertung der Insulinresistenz im klinischen Bereich. Das Triglycerid-zu-HDL-Verhältnis (TG:HDL) ermöglicht die Identifizierung des insulinresistenten Stoffwechsellustandes, und ein hohes TG:HDL-C-Verhältnis kann ein geeigneter Surrogat Indikator für zukünftigen Typ-2-Diabetes sein, wie Lim et al. (2020) feststellten. Der TyG-Index, der auf Basis der Nüchtern-Triglycerid- und Glukose-Blutwerte berechnet wird, korreliert hoch mit der Insulinresistenz. Der TyG-Index ist weiter signifikant

mit NAFL assoziiert, wie von Kitae et al. (2019) und Jimenez-Rivera et al. (2017) berichtet wurde.

Insulinresistenz wird endogen über eine erhöhte Zufuhr von Zuckern gefördert

Triglyceride werden endogen nach einem Überschuss an zugeführter Glukose über die De-novo Lipogenese gebildet, wobei Malonyl-CoA, Diacylglyceride und Palmitinsäure (16:0) entstehen. Diese beeinflussen direkt die Insulinresistenz, wie Lyu et al. (2020) berichteten. Lee et al. (2020) zeigten auf, dass Palmitinsäure (16:0) positiv mit dem Auftreten von Herzinsuffizienz bei älteren Erwachsenen assoziiert war. Malonyl-CoA ist ein Hauptregulator der Insulinsensitivität. Hyperglykämie mit Hyperinsulinämie erhöht die Malonyl-CoA-Produktion (aus Glucose) und hemmt die funktionelle CPT1-Aktivität für die Fettverbrennung respektive β -Oxidation allosterisch. Als Folge werden langkettige Fettsäuren im menschlichen Muskel von der Oxidation in Richtung Speicherung umgeleitet und freie Fettsäuren entstehen, wie Rasmussen et al. (2002) berichteten. Malonyl-CoA ist der erste Reaktionsschritt für die De-novo Lipogenese von Palmitinsäure, die wiederum positiv mit Typ-2-Diabetes assoziiert ist, wie Daten von Imamura et al. (2020) zeigten. Malonyl-CoA und freie gesättigte Fettsäuren stellen Schlüsselsubstrate für die Entwicklung stiller Entzündungen dar. Bei übergewichtigen Probanden mit normaler Glykämie sind erhöhte zirkulierende postprandiale Spiegel freier Fettsäuren der Hauptkandidat für eine metabolische Störung, die als homöostatische Reaktion eine Nüchtern-Hyperinsulinämie auslöst, wie von Fryk et al. (2021) berichtet wurde.

Insulinresistenz: Paradoxon von Sättigung und Nährstoffhunger, unabhängig des BMI

Die Insulinresistenz hat ihre Wurzel aber nicht nur in einem gestörten Glukosestoffwechsel, sondern auch in einem entgleisten Fettsäurestoffwechsel, der zu glukolipotoxischen Zuständen und zum Absterben von Betazellen führt [Bagnati et al. 2016].

Im Vergleich zu Erwachsenen mit normalem Stoffwechsel treffen Erwachsene mit Insulinresistenz bis Typ-2-Diabetes unabhängig des BMI eine andere Lebensmittelauswahl und bevorzugen eine Ernährung mit einem hohen Anteil an kurzkettigen Zuckern, an gesättigten Fettsäuren, einem höheren Gesamtfett- und Proteingehalt und weniger Ballaststoffen, einer signifikant reduzierten Aufnahme von Magnesium, Kalium und Vitamin D, wie von Rohner et al. (2021) berichtet wurde. Sie haben daher Insulinresistenz als Paradoxon von Sättigung und Nährstoffhunger unabhängig des BMI definiert. Eine Insulinresistenz begünstigt eine fortgesetzte ungesunde Lebensmittelauswahl durch eine abweichende zentrale Insulinwirkung [Tiedemann et al. 2017]. Die Insulinresistenz kann

zu Veränderungen in der Geschmackswahrnehmung [Pugnali et al. 2020] führen, was zu einem fortgesetztem Ess- und Naschverhalten führen kann. Gesättigte Fette erhöhen die intramuskulären Triglyceride, und eine verringerte Aufnahme von gesättigten Fettsäuren könnte nach Daten von Luukkonen et al. (2018) vorteilhaft sein, um die intramuskulären Triglyceride und das damit verbundene Diabetesrisiko zu senken. Insulinresistenz führt zu metabolischer Inflexibilität, was zu einer eingeschränkten Substratverwertung führt [Bacha et al. 2021]. Die metabolische Inflexibilität kann mit einer ausgewogenen Ernährung alleine nicht normalisiert werden, wie Fechner et al. (2020) berichten.

Die Insulinresistente Stoffwechsellage wird epigenetisch verstärkt

Das molekulare Ernährungsmuster eines ausgewogen ernährten Menschen steht in direktem Zusammenhang mit Transkriptionen, die epigenetisch dasjenige enzymatische Muster bevorzugt erzeugen, welches für einen gesunden Stoffwechsel zur Aufrechterhaltung und Optimierung der Energiehomöostase benötigt wird. Innerhalb kürzester Zeit kann der Stoffwechsel über eine Fehlernährung und fehlgeleitete epigenetische Gensteuerung entgleisen. Ein ungesundes molekulares Ernährungsmuster führt über die epigenetisch gesteuerte Transkription zu einem ungünstigen enzymatischen Muster. Zur Aufrechterhaltung der Homöostase wird der Körper entlang einer epigenetischen Spirale stoffwechselfähig zurückgefahren, bis Insulinresistenz und schliesslich Typ-2-Diabetes entsteht [Rohner et al. 2018; Hall et al. 2014]. Personen mit HOMA-IR-Werten ≤ 3 als Schwellenwert für Typ-2-Diabetes zeigten ein anderes Methylierungsmuster als Personen mit HOMA-IR-Werten > 3 , wie von Arpon et al. (2019) erkannt wurde.

Insulinresistenz führt zu systemischer Entzündung und reduziert das Immunsystem

Insulinresistenz spielt eine Schlüsselrolle bei einer verminderten Fähigkeit des Immunsystems, Krankheitserreger wie Viren und Bakterien abzutöten [De Rosa et al. 2015 und Chávez-Reyes et al. 2021]. Vestergaard Jensen et al. (2017) zeigten auf, dass Insulinresistenz ein wichtiger Risikofaktor für die ambulant erworbene Lungenentzündung ist.

Eine systemische stille Entzündung wird als Ursache für eine Überreaktion des Immunsystems betrachtet, wie dies bei schwereren Verläufen von Grippe Erkrankungen oder anderen Infektionskrankheiten festgestellt wurde [Luzi und Radaelli, 2020].

Insulinresistenz und Diabetes stehen in Zusammenhang mit erhöhter COVID-19-Sterblichkeit

Zu Beginn der Corona-Pandemie wurde im Juni 2020 durch Ren et al. (2020) aufgezeigt, dass Personen mit Insulinresistenz gemessen am TyG-Index vor einer Corona SARS-CoV2-Infektion, mit einem erhöhten Risiko zur Hospitalisierung und einer höheren Sterblichkeit für COVID-19 korrelieren. Im gleichen Zeitraum zeigten Zhang et al. (2020) auf, dass der medizinische Indizes TG:HDL, ebenfalls vor einer Corona SARS-CoV2-Infektion erfasst, mit erhöhten COVID-19-Risiken stark korreliert.

Favre et al. (2021) zeigten ein Jahr später auf, dass viszerales Fett, welches als Folge einer Insulinresistenz angereichert wird, mit dem Schweregrad einer COVID-19-Krankheit assoziiert ist.

Masana et al. (2021) replizierten die frühen Erkenntnisse eines stark korrelierenden Zusammenhanges mit Insulinresistenz wie von Ren et al. (2020) erstmals aufgezeigt. Sie berichten im Jahre 2021, dass hohe Triglycerid Werte und niedrige HDL Werte (TG:HDL Ratio) mit dem Risiko und dem Schweregrad der COVID-19-Krankheit stark korrelieren.

Diabetes mellitus ist eine häufige Komorbidität bei Patienten mit einer COVID-19-Infektion wie Zuin et al. (2020) berichten. Eine gross angelegte Analyse von McGovern et al. (2021) zeigt auf, dass das COVID-19-Mortalitätsrisiko auch bei jüngeren Patienten mit Typ-2-Diabetes aufgrund einer drastischen biologischen Altersbeschleunigung deutlich ansteigt. Corona et al. 2021 berichten, dass Diabetes die wichtigste Mortalitätsursache bei hospitalisierten COVID-19-Patienten ist.

„Shared pathways“ von Insulinresistenz und Corona Sars-CoV2

Der Angiotensin-Converting-Enzym 2 Rezeptor (ACE2) ist ein entscheidender Faktor für die effektive Replikation des infektiösen SARS-CoV2-Virus. Dieser dringt über die Bindung des Spike-Proteins und des ACE2-Rezeptor in den menschlichen Zellwirt ein [Hoffmann et al. 2020].

Kuznetsova and Cauwenberghs (2021) berichteten über das Erkennen eines höheren ACE2-Spiegels bei Männern, älteren Menschen und solchen mit Insulinresistenz.

Chen et al. (2021) zeigten mit einer prospektiven Studie auf, dass COVID-19 das Risiko einer Insulinresistenz bei erwachsenen Patienten ohne Diabetes erhöht. Die Veränderungen der TyG-Index-Werte der COVID-19-Patienten während der Nachbeobachtung betroffener COVID-19-Patienten deuten darauf hin, dass die SARS-CoV-2-Infektion eine bestehende Insulinresistenz verschlimmerte. Die Insulinresistenz blieb sowohl bei der 3-Monats- als auch bei der 6-Monats-

Nachbeobachtung aufgrund erhöhter TyG-Indizes, bestehen. Dies könnte für an Long-Covid leidenden Patienten eine therapeutische Bedeutung haben und eine darauf ausgerichtete Therapie könnte die Long-Covid-Symptome lindern helfen.

Epidemie in der Pandemie

Über den „Masken“-Rand hinausblickend lässt sich erahnen, dass die Corona-Pandemie wahrscheinlich ihr pandemisches Ausmass überhaupt erst durch eine genügend hohe Verfügbarkeit menschlicher Wirte mit geeignetem Vermehrungsmilieu zur vorteilhaften Replikation des Corona Virus SARS-CoV2 erreichen konnte. Die eine Epidemie dürfte wohl die andere Epidemie verstärkt bzw. überlagert haben um dadurch überhaupt erst pandemisch werden zu können, weil Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes weltweit stark verbreitet sind. Dies trifft insbesondere für China, die USA, alle westeuropäischen Staaten, Mexiko, Brasilien und Indien zu, um nur die wichtigsten Länder zu nennen. Es ist nicht von ungefähr, dass in Europa das führende Land für Prädiabetes und Diabetes, England, am meisten Corona-Opfer zu beklagen hat. Das in der Schweiz beobachtete rasche Zusammenfallen der Pandemiewerte und Entlastung der kritischen Ressource „Intensivstation“ im Mai/Juni 2021 mit fortschreitender Durchimpfung der Risikogruppen dürfte für diese Überlegung sprechen, da insbesondere Risikogruppen mit Vorerkrankungen hochgradig von Insulinresistenz-Risiken betroffen sind. Das Virus kann über den Impfschutz des insulinresistenten Menschen das an sich geeignete Milieu zur Replikation weniger vorteilhaft für sich nutzen. Allerdings wurde das vorteilhafte Replikationsmilieu des Zellwirtes aufgrund eines insulinresistenten respektive diabetischen Stoffwechszustandes seitens der Epidemiologie oder der Behörden kaum je kommuniziert noch wurde dies als für die Pandemie als je relevant eingestuft.

Epidemie der Insulinresistenz zur Eindämmung der Typ-2-Diabetes-Pandemie eliminieren

Eine gute Prävention auf Basis eines einfach erfassbaren Risikos über das Vorhandensein einer Insulinresistenz (z.B. über kapilläres Blut gemessen, und via geeignete metabolische Indizes bestimmt) und darauf basierend eine rasche und effiziente Behandlung zur Verbesserung und/oder Remission der Insulinresistenz und des Typ-2-Diabetes würde eine Bevölkerung mit gesünderem Stoffwechsel erzeugen. Dadurch hätte sich das Corona SARS-CoV2-Virus wohl kaum im gleichen Ausmass replizieren können, und die immensen Kosten der Pandemie wären wahrscheinlich erst gar nicht entstanden, zumindest nicht in diesem Ausmasse. So machen beispielsweise in den USA

Erwachsene mit guter metabolischer Gesundheit nur noch einen kleinen Anteil der Bevölkerung von 17,6 % gemäss Araujo et al. (2019) aus. Das bedeutet aus der Sicht des SARS-CoV2-Virus oder ähnlichen gelagerten Viren, dass zu deren vorteilhaften Verbreitung „angerichtet“ ist. Zuin et al. (2020) zeigten auf, dass diabetische Patienten mit COVID-19-Infektion ein höheres Risiko haben, auf die Intensivstation aufgenommen werden zu müssen. Das bedeutet, dass die kritische Ressource „Intensivstation“ durch eine weit verbreitete chronische Krankheit wie Typ-2-Diabetes mit Insulinresistenz als ursächliche Indikation, mehr beengt wird als durch einen Menschen mit gesundem Stoffwechsel. Behördlicherseits wurde immer wieder angeführt, dass die kritische Ressource „Intensivstation“ den primären Entscheid für einen Lockdown darstellt. Beengt eine modifizierbare kranke Stoffwechselsituation eine kritische Ressource, dann müsste zumindest die beengende Ursache mit höchster Priorität von allen Seiten her kommend verbessert oder eliminiert werden, um die extremen Kosten von Lockdowns zu reduzieren oder umgehen zu können. Es wirkt schon fast grotesk oder geradezu „kafkaesk“, dass aus dem ersten Lockdown im Frühjahr 2020 für den zweiten Lockdown ab Oktober 2020 in der Zwischenzeit einerseits an der verstärkenden Ursache der Pandemie der Insulinresistenz und andererseits einer durch die Insulinresistenz wichtigen beengenden Faktoren der „Kernressource Intensivstation“ nicht auch breitflächig gearbeitet wurde. Zumal das Risiko einer Insulinresistenz einfach und schnell erfasst werden kann, bzw. die Insulinresistenz und der damit zusammenhängende Typ-2-Diabetes in relativ kurzer Zeit mit epigenetischer Medizin, wie durch Rohner et al. (2021) erstmals aufgezeigt, effizient remissioniert werden kann.

Die geschätzten Kosten pro Krankenhauseinweisung während der ersten Welle von COVID-19 lagen in Europa gemäss Bain et al. (2021) bei 25.018 Euro bei Menschen mit Typ-2-Diabetes. Bain et al. (2021) kommen zum Schluss, dass ihre Studie die Wichtigkeit einer stärkeren Fokussierung auf die Prävention und adäquate Behandlung von Diabetes unterstreicht.

Für die Zukunft sollte eine ursächliche breit angelegte Vermeidungs- und Behandlungsstrategie der Insulinresistenz angestrebt werden, um eine Bevölkerung hervorzubringen, die breiter mit einem guten respektive gesunden Stoffwechsel ausgestattet ist und mit viralen Krankheitserregern besser umgehen kann, was insbesondere für die nächste Pandemie bzw. beim Verbleib des SARS-CoV2 in unserer Umwelt von hohem Stellenwert sein dürfte.

Eine Bevölkerung mit gesundem Stoffwechsel wäre deutlich weniger häufig mit Insulinresistenz und deren assoziierten chronischen Krankheiten wie Herzkrankheiten und Typ-2-Diabetes betroffen. So könnten die

hohen Krankheitskosten beispielsweise von Herzinfarkten und Typ-2-Diabetes-Patienten stark reduziert werden, was alleine Kosten von mehreren Milliarden Schweizer Franken pro Jahr einsparen würde.

Die jährlichen Diabeteskosten für die gesetzliche Krankenversicherung betragen in der Schweiz alleine ca. CHF 5.300 pro Patienten wie von Huber et al. (2014) berichtet wird. Das verursacht alleine in der Schweiz für Typ-2-Diabetes jährliche Behandlungskosten von 2.5 Milliarden CHF, mit der unteren Prozentzahl von 5.7% gem. Kaiser et al. (2012) und mit 8 Mio. Einwohnern der Schweiz zur Bestimmung der Anzahl Typ-2-Diabetiker gerechnet. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer ursächlichen Behandlung der Insulinresistenz zur Remission des Typ-2-Diabetes. Dazu müsste die Insulinresistenz als Krankheit Anerkennung und deren Detektion und Therapiemöglichkeit auf der Basis epigenetischer Medizin Eingang in die Leistungen der Krankenkassen finden.

Einfache Detektion, effiziente Vermeidung und Behandlung der Insulinresistenz mit epigenetischer Medizin

Die Remission der Insulinresistenz ist mit einem alltagstauglichen, molekularen, ernährungszentrierten entzündungsarmen Ansatz mit epigenetischer Orientierung möglich und verschiebt das Behandlungsparadigma des Typ-2-Diabetes vom Management zur Heilung [Rohner et al. 2021]. Die Behandlung ist eine präzise personalisierte molekulare Ernährungsstrategie mit intermittierendem Fasten, angereichert mit ausgewählten Ernährungs-Kofaktoren und ist auf die TyG- und TG:HDL-Indizes (als „EPITyp“ normiert) für eine einfache metabolische Steuerung ausgerichtet. Die Behandlung ermöglicht eine rasche Verbesserung der Insulinresistenz mit hoher Effizienz innerhalb von 30 bis 50 Tagen und Remission der Insulinresistenz in bis zu 150 Tagen. Mit dem Therapieansatz lässt sich weiter der Typ-2-Diabetes innerhalb von nur fünf Monaten mit einer hohen Effizienz von 85% remissionieren. Mit epigenetischer Medizin ist eine sehr effiziente Behandlung des Prädiabetes und des metabolischen Syndroms möglich, verbessert den Zustand der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFL) und ermöglicht als Nebeneffekt ein gutes Immunsystem zur Abwehr von Viren und eine nachhaltige Gewichtsabnahme, wo dies notwendig und angezeigt ist.

Dr. sc. techn. Markus Rohner
Kaiserstrasse 8
4310 Rheinfelden | Schweiz
T +41 (0)61.853 07 15
F +41 (0)61.853 07 16
mr@epigeneticbalance.com
www.epigeneticbalance.com

Literatur

- Araujo J, Cai J, Stevens J. Prevalence of Optimal Metabolic Health in American Adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2016. *Metab Syndr Relat Disord* 2019; 17: 46–52
- Arpón A, Milagro FI, Ramos-Lopez O et al. Epigenomewide association study in peripheral white blood cells involving insulin resistance. *Scientific Reports* 2019; 9: 2445–2456
- Bacha F, Klinepeter Bartz S, Puvau M et al. Metabolic flexibility across the spectrum of glycemic regulation in youth. *JCI Insight* 2021; 6: e146000
- Bagnatti M, Ogunkolade W, Marshall C et al. Glucolipotoxicity initiates pancreatic β -cell death through TNFR5/CD40-mediated STAT1 and NF- κ B activation. *Cell Death & Disease* 2016; 7: 2329
- Bain S C, Czernichow S, Mette Bøgelund M et al. Costs of COVID-19 pandemic associated with diabetes in Europe: a health care cost model. *Current Medical Research and Opinion* 2021; 37: 27–36
- Chavez-Reyes J, Escarcega-Gonzalez CE, Chavira-Suarez E et al. Susceptibility for Some Infectious Diseases in Patients with Diabetes: The Key Role of Glycemia. *Front Public Health* 2021; 9: 559–595
- Chen M, Zhu B, Chen D et al. COVID-19 may increase the risk of insulin resistance in adult patients without diabetes: A 6 month prospective study. *Endocrine Practice* 2021, doi:<https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.04.004>
- Chen S, Chen Y, Liu X et al. Association of Insulin Resistance with Chronic Kidney Disease in Non-Diabetic Subjects with Normal Weight. *PLoS One* 2013; 1–9
- Corona G, Pittocaro A, Vena W et al. Diabetes is the most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord* 2021; 1–22. doi: 10.1007/s11154–021–09630–8
- De Rosa V, Galgani M, Santopaolo M et al. Nutritional control of immunity: Balancing the metabolic requirements with an appropriate immune function. *Semin Immunol* 2015; 27: 300–309
- Dugani S B, Moorthy M V, Li C, et al. Association of Lipid, Inflammatory, and Metabolic Biomarkers with Age at Onset for Incident Coronary Heart Disease in Women. *JAMA Cardiol.* 2021; 4:437–447
- Eckel N, Li Y, Kuxhaus O et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30-year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 714–724
- Favre G, Legueult K, Pradier C. Visceral fat is associated to the severity of COVID-19. *Metabolism* 2021; 115: 154440
- Fechner E, Bilet L, Peters H P F et al. Effects of a whole diet approach on metabolic flexibility, insulin sensitivity and post-prandial glucose responses in overweight and obese adults – A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2020; 39: 2734–2742
- Ford AH, Flicker L, Graeme GJ et al. Insulin resistance and depressive symptoms in older men: the health in men study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23: 872–880
- Fryk E, Olausson J, Mossberg K et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance in the obese may develop as part of a homeostatic response to elevated free fatty acids: A mechanistic case-control and a population-based cohort study. *The Lancet* 2021; 65: 103264
- Gardner JP, Li S, Srinivasan SR et al. Rise in Insulin Resistance Is Associated with Escalated Telomere Attrition. *Circulation* 2005; 111: 2171–2177
- Geraets AFJ, Köhler S, Muzambi R et al. The association of hyperglycemia and insulin resistance with incident depressive symptoms over 4 years of follow-up: The Maastricht Study. *Diabetologia* 2020; 63: 2315–2328
- Hall E, Volkov P, Daveh T et al. Effects of palmitate on genome-wide mRNA expression and DNA methylation patterns in human pancreatic islets. *BMC Medicine* 2014; 12: 103
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271–280
- Huber C A, Schwenklen M, Roland Rapold et al. Epidemiology and costs of diabetes mellitus in Switzerland: An analysis of health care claims data, 2006 and 2011. *BMC Endocrine Disorders* 2014; 14: 44
- Imamura F, Fretts AM, Marklund M et al. Fatty acids in the De-novo lipogenesis pathway and incidence of type 2 diabetes: A pooled analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med.* 2020; 17: e1003102
- Jimenez-Rivera C, Hadjiyannakis S, Davila J et al. Prevalence and a risk factor for non-alcoholic fatty liver in children and youth with obesity. *BMC Pediatrics* 2017; 17: 113
- Kaiser A, Vollenweider P, Waeber G et al. Prevalence, awareness and treatment of type 2 diabetes mellitus in Switzerland: the CoLaus study. *Diabet Med* 2012; 29: 190–197
- Kitae A, Hashimoto Y, Hamaguchi M et al. The Triglyceride and Glucose Index Is a Predictor of Incident Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019; 121574; 1–7
- Kuznetsova T, Cauwenberghs N. Determinants of circulating angiotensin-converting enzyme 2 protein levels in the general population. *Eur J intern Med* 2021, 84: 104–105
- Lee J, Kim B, Kim W et al. Lipid Indices as simple and clinically useful surrogate markers for insulin resistance in the U.S. population. *Sci Rep* 2021; 11: 2366
- Lee Y, Lai HTM, de Oliveira Otto MC et al. Serial Biomarkers of De-novo Lipogenesis Fatty Acids and Incident Heart Failure in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e014119
- Lim TK, Lee HS, Lee YJ. Triglyceride to HDL-cholesterol ratio and the incidence risk of type 2 diabetes in community-dwelling adults: A longitudinal 12-year analysis of the Korean Genome and Epidemiology Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 163: 108150

- Luukkonen PK, Sädevirta S, Zhou Y et al. Saturated Fat Is More Metabolically Harmful to the Human Liver Than Unsaturated Fat or Simple Sugars. *Diabetes Care* 2018; 41: 1732–1739
- Luzi L and Radaelli M G. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol* 2020; 5: 1–6
- Lyu K, Zhang Y, Zhang D et al. A Membrane-Bound Diacylglycerol Species Induces PKC ϵ -Mediated Hepatic Insulin Resistance. *Cell metabolism* 2020; 32: 654–664
- Madsen KS, Chi Y, Metzendorf MI et al. Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019: 1–122
- Masana L, Correig E, Ibarretxe D et al. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity *Scientific Reports* 2021; 11: 7217
- McGovern AP, Thomas NJ, Vollmer SJ et al. The disproportionate excess mortality of COVID-19 in younger people with diabetes warrants vaccination prioritization. *Diabetologia* 2021; 64: 1184–1186
- Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: 1857–1865
- Nannini RD, Joyce BT, Zheng Y et al. Epigenetic age acceleration and metabolic syndrome in the coronary artery risk development in young adults study. *Clinical Epigenetics* 2019: 160–169
- Nägga K, Gustavsson AM, Stomrud E et al. Increased midlife triglycerides predict brain β -amyloid and tau pathology 20 years later. *Neurology* 2018; 90: e73–e81
- Owei I, Umekwe N, Provo C et al. Insulin-sensitive and insulin-resistant obese and non-obese phenotypes: role in the prediction of incident pre-diabetes in a longitudinal biracial cohort. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; 5: e000415
- Pietiläinen KH, Sysi-Aho M, Rissanen A et al. Acquired obesity is associated with changes in the serum lipidomic profile independent of genetic effects – a monozygotic twin study. *PLoS ONE* 2007; 2: e218
- Pugnaloni S, Alia S, Mancini et al. A Study on the Relationship between Type 2 Diabetes and Taste Function in Patients with Good Glycemic control. *Nutrients* 2020; 12: 1112–1122
- Rasmussen BB, Holmback UF, Volpi E et al. Malonyl coenzyme A and the regulation of functional carnitine palmitoyltransferase-1 activity and fat oxidation in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 2002; 110: 1687–1693
- Ren H, Yang Y, Wang F et al. Association of the insulin resistance marker TyG index with the severity and mortality of COVID-19. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 58
- Rohner M, Feldhaus S, Heiz R und Bornstein S R Hepatic-metabolite based intermittent fasting enables a sustained reduction in insulin resistance in Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *Horm Metab Res* 2021; 53 (in press)
- Rohner M, Bichsel H, Rohner B. Epigenetische Medizin. *OM-Ernährung* 2018; 165: F22-F332
- Rundek T, Gardener H, Xu Q et al. Insulin resistance and risk of ischemic stroke among nondiabetic individuals from the northern Manhattan study. *Arch Neurol* 2010; 67: 1195–1200
- Scuteri A, Laurent S, Cucca Fet al. The mMetabolic Syndrome across Europe – different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 4: 486–491
- Sung H, Siegel RL, Rosenberg PS et al. Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. *The Lancet* 2019; 4: E137-E147
- Tiedemann LJ, Schmid SM, Hettel J et al. Central insulin modulates food valuation via mesolimbic pathways. *Nature Communications* 2017; 8: 16052
- Vestergaard Jensen A, Faurholt-Jepsen D, Banbaek Egelund G et al. Undiagnosed Diabetes Mellitus in Community-Acquired Pneumonia: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2017; 29: 2091–2098
- Vistisen D, Witte DR, Tabak AG et al. Patterns of Obesity Development before the Diagnosis of Type 2 Diabetes: The Whitehall II Cohort Study. *PLoS Med* 2014; 11: e1001602
- Won Lee, Ha Park S. Association between depression and nonalcoholic fatty liver disease: Contributions of insulin resistance and inflammation. *J Affect Disord.* 2021; 278: 259–263
- Wu S, Fischer-Hoch SP, Reninger B et al. Metabolic Health Has Greater Impact on Diabetes than Simple Over-weight/Obesity in Mexican Americans. *Journal of Diabetes Research* 2016, article ID 4094876
- Zhang B, Dong C, Shengzhong Li et al. Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio is an Important Determinant of Cardiovascular Risk and Poor Prognosis in Coronavirus Disease-19: A Retrospective Case Series Study *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2020: 3925–3936
- Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *Journal of Clinical Virology* 2020; 127: 104354