



## Positionspapier zur Prävention von COVID-19: Einfache Detektion von Risikopersonen, Eliminierung stiller Entzündungen zur Stärkung des Immunsystems und Minimierung der Infiltrationsmöglichkeit von SARS-CoV-2, sowie Prävention der Überreaktion des Immunsystems.

Dr. sc. techn., dipl. Lm-Ing ETH Markus Rohner<sup>1\*</sup>, Mag. Dr. pharm. Claudia Heinrich<sup>2</sup>, Dr. phil. II Dorit Wittlin<sup>3</sup>, Dr. med., MA UZH Robert Heiz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>EGB EpiGeneticBalance AG, CH-4313 Möhlin, \*Korrespondenz: mr@epigeneticbalance.com; <sup>2</sup>Active Apotheke Tribuswinkel, A- 2512 Traiskirchen, <sup>3</sup>TopPharm Hirschen Apotheke CH-4312 Magden, <sup>4</sup>Zentrum für Komplementärmedizin AG, Praxis Dr. Robert Heiz, CH-8610 Uster

### Prognostische Faktoren COVID-19

Bei der momentanen COVID-19 Pandemie wurde festgestellt, dass folgende Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf der Infektion prognostisch sind: **Alter und jede Komorbidität**, wobei vor allem die **chronische Nierenkrankheit, COPD, Herzkrankheiten, Bluthochdruck, Diabetes, cerebrovaskuläre Krankheiten** sowie **Rauchen** zu erwähnen sind. Die Laborwerte zeigten, dass erhöhte **D-Dimer, LDH** und **CRP** sowie **reduzierte Blutplättchen und Lymphozyten Zahlen** mit schweren Fällen assoziiert werden (Ma et al. 2020).

### Zugrundeliegende Vorerkrankungen der prognostischen Faktoren für COVID-19

Das Risiko eine **chronische Nierenkrankheit** zu entwickeln ist eng mit dem *metabolischen Syndrom* und *Insulinresistenz* verknüpft (Kurella et al. 2005; Chen et al. 2013). Der wichtigste Risikofaktor für eine **chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)** ist das Rauchen (Loth et al. 2019). Bei Nichtrauchern wird COPD in einen Zusammenhang mit *Übergewicht* und *stillen Entzündungen* gebracht (Fuller-Thomson et al. 2018). Für **cerebrovaskuläre Krankheiten** mit ischämischem Schlaganfall ist *Bluthochdruck* der meistfördernde Faktor und damit zusammenhängende Post-Depressive Symptome gehen mit *stillen Entzündungen* und Verschiebungen der **Blutplättchen und Lymphozyten Verhältnisse** einher (Seshadri et al. 2001; Hu et al. 2020).

Das Verhältnis von „**Neutrophil-to-Lymphocyte**“ (**NLR**) als ein neuerer Wert zur Beurteilung einer *stillen Entzündung* ist als eine wichtige prädiktive Grösse für einen schweren Verlauf einer Covid-19 Erkrankung bei insbesondere über 50-jährigen Personen erkannt worden (Liu et al. 2020). Dieser Faktor ist durch den *BMI Status* gemäss Furuncuoğlu et al. (2016) als auch durch Geschlecht und *Blutdruck* (Angkananard et al. 2019) beeinflusst und ist bei morbid übergewichtigen Personen ein Vorhersagefaktor für Typ-2-Diabetes (Yilmaz et al. 2014).

*Insulinresistenz* ist der pathologische Zustand aus dem **Typ-2-Diabetes** und **Herzrisiken** entstehen, welche oft von erhöhtem Bauchfett und *Übergewicht* begleitet werden. *Stille Entzündungen*, die sich durch erhöhte **CRP-Werte (C-reaktives Protein)** manifestieren, gehen mit der Entwicklung von **Typ-2-Diabetes, koronarer Herzkrankheit** und **Schlaganfall** einher (Kanmani et al. 2019, Yan et al. 2019; Dregan et al. 2014).

*Stille Entzündungen, oxidativer Stress* und *Übergewicht* werden mit der idiopathischen pulmonalen arteriellen **Hypertonie** in Verbindung gebracht. Wobei analytisch erhöhte **Lactat Dehydrogenase (LDH)** Werte mit der Krankheit korrelieren (Hu et al. 2015; Weatherald J et al. 2018; Neupane et al. 2014). *Reduzierte Insulinsensitivität, Insulinresistenz* und *Übergewicht* gelten als Risikofaktoren für erhöhten **Blutdruck** (Tadic et al. 2016; Goff et al, 2003; Park et al. 2013).

**Zusammenfassend** kann festgestellt werden, dass die Krankheiten, welche den Verlauf von COVID-19 prognostizieren, alle Elemente des *metabolischen Syndroms*, der *Insulinresistenz mit Ihren Folgekrankheiten*, *Typ-2-Diabetes*, *Herzkreislauf-Risiken* umfassen, mit *stillen (subklinischen) Entzündungen* und mit analytischen Auffälligkeiten in Bezug auf LDH und CRP einhergehen.



Mit Ausnahme von Alter und Rauchen sind die zugrundeliegenden Krankheiten oder Auffälligkeiten des metabolischen Syndroms und/oder der Insulinresistenz, mit seinen Folgekrankheiten Diabetes und Herzkrisen und die prognostizierten Faktoren einer fatalen Corona Erkrankung beinahe deckungsgleich (Ma et al. 2020; Zhou et al. 2020).

**Relevanz für die Schweizer Bevölkerung:** Ca. 50 % der Bevölkerung ist übergewichtig oder adipös (Bender et al. 2018). Das metabolische Syndrom hat in Deutschland eine Verbreitung bei Frauen von 17.6-22.6 % und Männern von 23.5 bis 31.6 % (Grundy 2008; Annahme Zahlen für die CH ähnlich). Ein Drittel bis ein Viertel der Schweizer Bevölkerung zeigt gemäss Quinteiros Fidalgo et al. (2018) einen erhöhten Blutdruck, wobei Übergewicht bis zu 78 % mit erhöhtem Blutdruck assoziiert ist (Aronow 2017). 20 % der nicht-übergewichtigen Bevölkerung in Deutschland zeigen einen metabolisch auffälligen Stoffwechsel mit hohen Insulinresistenz- und kardiovaskulären Risiken (Stefan et al. 2017; Annahme Zahlen treffen auch für die CH zu). Ca. 500'000 Diabetiker werden in der CH gezählt (diabetesschweiz.ch), davon sind 95 % Typ-2-diabetisch. Daraus errechnet sich für die Schweiz ein Anteil von ca. 16 % an Personen mit Typ-2-Diabetes als wichtiger Risikofaktor für die COVID-19 Erkrankungen. Summarisch kann daraus errechnet werden, dass insgesamt ca. 60 bis 70 % der Schweizer Bevölkerung, unabhängig des Alters, eine hohe Inzidenz für eine COVID 19 Erkrankung haben dürften.

### Auslösende Faktoren des metabolischen Syndroms mit Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Risiken: Metabolische Flexibilität als Schlüsselgrösse

Das Insulinresistenzsyndrom (metabolisches Syndrom) findet seine Ursache in einer ernährungsinduzierten metabolischen Inflexibilität des Stoffwechsels, wobei die steigende Inflexibilität mit der abnehmenden Insulinsensitivität negativ hoch korreliert ist. Die Ursache der metabolischen Inflexibilität beruht auf einer epigenetisch gestörten Transkription der muskulären Carnitin-Palmitoyltransferase 1B (CPT1B), wichtig für eine funktionierende Fettverbrennung (Maples et al. 2015).

Der metabolisch unflexible Stoffwechsel wurde als Ursache für Typ-2-Diabetes und Herzversagen sowie erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei übergewichtigen Personen gefunden (Hoskova et al. 2019; Mataher et al. 2019). Körperfett, grössere Adipozyten, der Verlust der Unterdrückung von freien Fettsäuren durch Insulin, erhöhte Entzündungsmarker in viszeralem Fettgewebe gehen mit einer reduzierten metabolischen Flexibilität einher (Sparks et al. 2009). Aufgrund der metabolischen Inflexibilität des Energiestoffwechsels kommt es vermehrt zu stillen Entzündungen (Pietiläinen et al. 2007). Der postprandiale Stoffwechsel ist bei übergewichtigen Personen durch eine reduzierte Insulinsensitivität aufgrund reduzierter metabolischer Flexibilität charakterisiert und prädestiniert «normalglykämische» jüngere, übergewichtige Personen ohne familiäre Historie von Diabetes zu Prädiabetes (Kumar et al. 2020).

Chronische subklinische Entzündungen sind mit der Entwicklung zu Insulinresistenz mit viszeralem Fett assoziiert (Carstens et al. 2013; Murray et al. 2019). Daraus resultieren eine erhöhte Glykämie und kompensatorische Hochregulierung der Beta-Zellen (Herder et al. 2016). Das Adipocytokin Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ist an stillen Entzündungen beteiligt und korreliert mit Übergewicht und Insulinresistenz (Zinmann et al. (1999); Swaroop et al. 2012).

Betroffene Personen mit erhöhtem viszeralem Fett und einer Stoffwechselentgleisung mit zunehmender Insulinresistenz zeigen typischerweise ein Ernährungsprofil von Überernährung und Unterernährung unabhängig des BMI (Rohner 2017).

*Die **metabolische Flexibilität** ist ernährungsseitig die Schlüsselgrösse für einen gesunden Stoffwechsel für höchste Insulinsensitivität (Rohner 2011), anderweitig droht die Entwicklung zu Übergewicht, stillen Entzündungen und assoziierten Krankheiten (Begaye et al. 2020).*

**Advanced Glycated Endproducts (AGEs)** sind toxische Substanzen, die während dem Verarbeitungsprozess von Lebensmitteln exogen oder auch im Körper endogen durch Glykierung gebildet werden können. AGEs bilden sich im Laufe eines Lebens ganz natürlich und nehmen mit dem Alter zu. Ist die

Fettverbrennung aufgrund der metabolischen Inflexibilität gestört, werden vermehrt Zucker zur Energieversorgung aufgenommen, was zur vermehrten Bildung von AGEs führen kann. Eine erhöhte Anreicherung von AGEs im Körper kann die Funktionsfähigkeit der Zellen schädigen. Erhöhte AGEs sind ein unabhängiger Treiber der Insulinresistenz und somit Treiber von chronischen Erkrankungen wie Typ-2-Diabetes, Gefäss- und Herz-Kreislauf Erkrankungen (Tahara et al. 2012). AGEs wie Methylglyoxal werden mit zunehmender Insulinresistenz stärker gebildet und dies geht mit erhöhtem Blutdruck, oxidativem Stress und subklinischen Entzündungen einher (Oschepkova et al. 2010; Heier et al. 2015). Bei Diabetikern sowie bei Personen mit erhöhtem Herzrisiko sind AGEs erhöht. Es kann eine positive Korrelation von erhöhten AGEs mit dem metabolischen Syndrom mit einer ausgebildeten Insulinresistenz gefunden werden (van Waateringe et al. 2019). Personen mit chronischen Nierenkrankheiten und mit COPD zeigen ebenfalls erhöhte AGE Werte.

**Alterungsprozesse** unterliegen einer Vielzahl epigenetischer Prozesse und diese bestimmen den Alterungsprozess vordergründig (Ake et al. 2018). Der Ernährungszustand im Alter ist eng mit dem Entstehen stiller Entzündungen und reduzierter metabolischer Flexibilität korreliert (Ramel et al. 2008; Wall et al. 2015). Eine Ernährung mit einem zu hohen Anteil an Fetten im mittleren Altersbereich fördert Ernährungsmängel im Alter (Söderström et al. 2013). Eine ungenügende Ernährung des älter werdenden Menschen mit Flavanolen (Katechinen) aus Früchten und Gemüse geht mit erhöhtem Risiko von Typ-2-Diabetes einher (Jacques et al. 2013).

Gemäss Al-Saeed et al. (2016) ist das Mortalitätsrisiko bei Typ-2-Diabetes erhöht, wenn dieser in jüngeren Jahren erworben wird. Damit entsteht eine Risikogruppe unabhängig des Alters mit ungünstigerer Prognose für COVID-19 (Ma et al. 2020). Die Immunoseneszenz des Alterungsprozess ist unabhängig des chronologischen Alters. Dies dürfte den schwereren Verlauf an Covid-19 erkrankten Risikopersonen mit einer Diabeteskrankheit mit Alter <65 Jahren erklären (Sayed et al. 2019; Zhou et al. 2020).

### Metabolisches Syndrom, Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes und Immunsystem

Gemäss Theravarajan et al. (2020) ist eine Immunantwort bei einem Befall von Coronavirus SARS-CoV-2 analog zu Influenza Viren. Übergewicht erhöht die Verwundbarkeit gegenüber einer viralen Infektion durch eine veränderte T-Zellen Population (Misumi et al. 2019). Bei übergewichtigen Personen ist gemäss Rebeles et al. (2017) sowohl das Profil von T-Zellen als auch die T-Zell Antwort aufgrund Memory Effekten reduziert. Durch die zeitlich reduzierte Immunantwort übergewichtiger Personen können rasch sich anpassende RNA Viren virulenter werden (Honce et al. 2020).

Erhöhte AGEs werden in Zusammenhang mit der negativen Beeinflussung des Immunsystems in diabetischen Patienten gebracht (Hu et al. 2015). Das „Inflammasom“, welches ein Teil des angeborenen Immunsystems ist, wird durch AGEs unterdrückt. Dadurch wird die Reaktion auf Influenza Viren abgeschwächt, was auch für andere RNA Viren zutreffen könnte (Seunghwan et al. 2017).

Wichtig für funktionierende T Zellen ist ein insulinsensitiver Stoffwechsel für eine optimale immunometabolische Stoffwechselqualität (Tsai et al. 2018). Zhou et al. (2019) zeigen auf, dass die Immunantwort von Personen mit Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes auf virale Infektionen verzögert stattfindet. Kaspersen et al. (2016) haben erforscht, dass stille Entzündungen mit einem erhöhten Risiko einhergehen, Infektionen zu erleiden. Hyperglykämie in Typ-2-Diabetes ist mit einem erhöhtem Infektionsrisiko assoziiert (Mor et al. 2017). Diabetes erhöht das Risiko an einer Grippe zu erkranken um das Dreifache und im Falle einer Hospitalisierung ist das Risiko für eine intensive Behandlung um das Vierfache höher als bei einer gesunden Person (Allard et al. 2010). COVID-19 mit Diabetes hat ein erhöhtes Potential mit akutem «Respiratory Distress Syndrome» und Septischem Schock mit eventuellem multiplen Organversagen zu verlaufen (Wang et al. 2020).



Nicht nur Typ-2-Diabetes hat einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung mit dem Influenza Virus, auch Übergewicht wird bei einer Influenza Erkrankung mit einem erhöhten Risiko für eine intensive Spitalbehandlung angesehen (Fezeu et al. 2011). Bornstein et al. (2020) melden zunehmende Evidenz, dass es einen direkten metabolischen und endokrinen Link zum viralen Krankheitsprozess geben muss. Sie schlagen vor, dass alle COVID-19 Patienten eine sorgfältige metabolische Kontrolle durchlaufen sollten.

Ein intakter Fettstoffwechsel ist für ein intaktes Funktionieren des Zuckerstoffwechsels und von Immunzellen wichtig (Sen et al. 2020). Übergewicht kann durch therapeutische Massnahmen korrigiert werden und das Immunsystem kann sich verbessern (Figuroa-Vega et al. 2020).

Das Immunsystem ist äusserst fein reguliert. Bereits eine leichte Störung der molekularen Zusammensetzung von Lipiden in der Ernährung kann zu einer proinflammatorischen Reaktion führen und den Immunometabolismus stören (Liang et al. 2018).

Moleküle aus der Ernährung können gezielt das Immunsystem des Menschen optimieren (Nieman et al. 2019). Katechine fördern nachweislich die Abwehr von RNA Viren (z.B. Influenza Viren) (Song et al 2005; Park et al 2011). Erste Docking Studien zeigen eine prinzipielle Aktivität von Katechinen gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 (Khaerunnisa et al. 2020). Kahn et al. (2020) schlagen das Katechin epigallocatechin gallate (EGCG) aus Grüntee als Lead Komponente zur Bekämpfung von SARS-CoV-2 aufgrund der Bindungskapazität vor. Katechine schützen nachweislich gegen Vireninfection im oberen Respirationstrakt (Furushima et al. 2019).

Die Einnahme von Kakao-Extrakt (1.3 g pro Tag) zeigte bei gesunden Testpersonen eine antientzündliche Wirkung mit Bildung weniger reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und Zytokinen über eine veränderte Genexpression (Barrera-Reyes et al. 2019). Eine mediterrane Ernährung kann eine mit dem Alterungsprozess einhergehende Entwicklung stiller Entzündungen entgegenwirken und den Abbau des Immunsystems stoppen und teilweise verjüngen (De Rosa et al. 2015; Gensous et al. 2020).

### **Mit molekularer personalisierter Ernährung den Infiltrationsmechanismus des Coronavirus SARS-CoV-2 metabolisch beeinflussen und die Vireninfiltration erschweren**

Zhang et al. (2020) haben im Spike Glykoprotein des neuen Coronavirus 2019-nCoV eine «Furin-like cleavage Site» entdeckt (S-Protein), die den anderen SARS-ähnlichen CoVs fehlt. Damit die Fusion des «S Protein» mit der Zelloberfläche der «Host Zelle» geschehen kann, muss das «S Protein» durch Furin, eine Protease (Convertase) der «Host» Zelle, gespalten werden (Coutard et al. 2020). Furin ist im Host in vielen Geweben vorhanden, so vor allem auch im Atmungstrakt (auch in der Leber). Mit Furin aktiviert der Virus seine eigene Glykoprotein Oberfläche. Das erlaubt ihm, sich mit höherer Affinität an den ACE2-Rezeptor zu binden (Wan et al. 2020). SARS-CoV, welcher sehr nah am neuesten SARS-CoV-2 Stamm ist, besitzt keinen solchen Spaltungsort. Die erhöhte Affinität über Furin dürfte der Faktor für erhöhte Transmission des SARS-CoV-2 Stamm sein (Coutard et al. 2020; Ortega et al. 2020).

Es ist bekannt, dass verschiedene pathogene Formen von Influenza Viren ähnliche Spaltungsorte haben, welche ebenfalls über Furin aktiviert werden können (Tse et al. 2014; Böttcher-Friebertshäuser et al. 2013). Zelluläre Proteasen sind in allen Zelltypen ubiquitär exprimiert, was grundsätzlich die Möglichkeit für darauf ausgerichtete Viren den Host zu infiltrieren ermöglicht.

Gemäss Fernandez et al. (2018) zeigen Personen mit erhöhtem Plasma Level des Proproteins Furin einen dysmetabolischen Phänotyp und haben eine höhere Inzidenz für Diabetes Risiken mit erhöhter frühzeitiger Mortalität. Unter hypoxischen Bedingungen wird das Protein Furin Convertase über das HIF1 Gen (Hypoxia-Inducible Factor-1) vermittelt, verstärkt exprimiert (McMahon et al. 2005).

Herrschen hypoxische zelluläre Bedingungen vor, werden als Reaktion die HIF Gene aktiviert, Leberzellen verschieben ihren zellulären Stoffwechsel um weniger Sauerstoff zu verbrauchen, vom Fettstoffwechsel ( $\beta$ -Oxidation) zum Zuckerstoffwechsel (Glykolyse) (Liu et al. 2014). Der Tricarbonsäure Stoffwechsel (TCA) passt sich innerhalb kurzer Zeit an hypoxische Bedingungen an und exprimiert mehr Fettsäure Synthase (Capitanio et al. 2017). Dies lässt einen metabolischen Zustand entstehen, welcher die Entwicklung zu viszeralem Fettaufbau und Übergewicht fördert (Krishnan et al. 2012).

Hypoxische Bedingungen beeinflussen den intrazellulären Stoffwechsel zur erhöhten Veresterung von Cholesterin (Matsumoto et al. 2000) und diese fördern dadurch das „Priming“ und die Aktivierung des „NLRP3 Inflammasom“ (Estruch et al. 2015). Dieses wiederum fördert die Bildung von proentzündlichen Zytokinen, was zu subklinischen Entzündungen in atherosklerotischen Läsionen führt (Rajamäki et al. 2010). Dies ist bei älteren Menschen mit der Gesamtmortalität assoziiert (Furman et al. 2017) und wird in einen pathologischen Zusammenhang zu kardiovaskulären Krankheiten gebracht (Zhu et al. 2019). Eine erhöhte Einnahme von gesättigten Fetten mit der Ernährung, insbesondere Palmitat, führte in asthmatischen Patienten zu einer erhöhten Genexpression des „NLRP3 Inflammasom“ (Wood et al. 2019).

*In viszeralem Gewebe herrschen hypoxische Bedingungen vor, wie in morbid übergewichtigen Personen gezeigt wurde (Garcia-Fuentes et al. 2015). Parallel zur Bildung des Proteins Furin Convertase werden unter hypoxischen Bedingungen im Mikroklima des viszeralen Fettgewebes Moleküle epigenetisch getriggert gebildet (NF-kB; TNF- $\alpha$ ), die den Entzündungsprozess des viszeralen Fettgewebes auslösen und weitertreiben (Nilsson et al. 2014).*

Unter diesen Bedingungen entstehen im viszeralen Fettgewebe Stammzellen, die eine deutlich veränderte Morphologie und ein verändertes Zellverhalten in Richtung deregulierter Antwort auf hypoxische Bedingungen mit erhöhter stiller Entzündungsentwicklung zeigen (Petrangeli et al. 2015).

Erhöhter Konsum von gesättigten Fetten führt zu erhöhtem Konsum von  $O_2$  durch Adipozyten und triggert die HIF Gene, führt zu Insulinresistenz mit der Bildung von Chemokinen (NF-kB; TNF- $\alpha$ ), welche wiederum stille Entzündungen einleiten (Lee et al. 2014; Takikawa et al. 2016; Sharma et al. 2020).

Chemokine führen vermehrt zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). Diese wiederum aktivieren die HIF Gene. Über antioxidative Massnahmen zur Minimierung von ROS kann die Aktivierung von HIF Genen beeinflusst werden (Khan et al. 2019), insbesondere durch natürliche Komponenten wie sekundäre Metaboliten (Epikatechine) aus Kakao Bohnen und Grüntee (Rajappa et al. 2017).

Der unter hypoxischen Bedingungen veränderte Stoffwechsel zu erhöhter Glucose Nutzung zeigt in den betroffenen Zellstrukturen eine verstärkte Bildung von AGEs und löst pro-inflammatorische Prozesse aus (Stefano et al. 2016). Die Aufnahme von AGEs korrelieren zum Bauchumfang und zur Entstehung des Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ; Liman et al. 2019) und ist mit einer systemischen stillen Entzündung assoziiert (Fontana et al. 2007).

### **Mit molekularer personalisierter Ernährung systemische Entzündung eliminieren und Risiko einer mögliche Überreaktion des Immunsystems bei einer SARS-CoV-2 Infektion minimieren**

**Die Entwicklung einer systemischen stillen Entzündung** geht mit der Bildung einer nicht-alkoholischen Fettleber mit typischerweise erhöhtem Bauchumfang einher (Chen et al. 2019; Ko et al. 2017). Die Bildung einer Insulinresistenz ist mit der Entstehung einer nicht-alkoholischen Fettleber stark positiv korreliert und die subklinische Entzündung anhand CRP-Werten gemessen nimmt stark zu



(Cardoso-Saldana et al. 2015). Oftmals ist eine Schlafapnoe eine Begleitform bei erhöhtem viszeralem Fett (Shinohara et al. 1997). Eine Schlafapnoe wiederum aktiviert über transkriptionelle Prozesse die HIF Gene und trägt zu den hypoxischen Bedingungen weiter bei bzw. verstärkt diese (Sundaram et al. 2019).

**Die Bildung einer nicht-alkoholischen Fettleber** wird als die organische Facette der Leber des metabolischen Syndroms angesehen, welche den Stoffwechsel weiter zu Typ-2-Diabetes entgleisen lässt, bis dieser sich letztlich mit einer Erhöhung des HbA1c im Blut manifestiert (Chen et al. 2020). Die Entwicklung zum Typ-2-Diabetes über eine nicht-alkoholische Fettleber wird dabei über eine direkte Stimulation des Rezeptors der Advanced Glycated Endproducts (AGEs) über die Erhöhung der HbA1c Werte katalysiert (Chen et al. 2020).

Die Bildung einer nicht-alkoholischen Fettleber ist ernährungsseitig mit der Zusammensetzung des gastrointestinalen Mikrobioms assoziiert und wird insbesondere mit einer Ernährung arm an Cholin in einen direkten Zusammenhang gebracht (Spencer et al. 2011). Eine Darm Dysbiose trägt zur Entwicklung von Bluthochdruck bei (Li et al. 2017), eines Teilaspekts des metabolischen Syndroms.

**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; Muniz et al. 2018).

Eine systemisch stille Entzündung dürfte auch ein diesbezüglich **erhöhtes Risiko für den Verlauf bei Personen mit den prognostizierten Faktoren** für COVID-19 darstellen (Perlman S und Channappanavar R 2017).

**Schlussfolgerung: Einfache Detektion von Risikopersonen, minimieren der Infiltrationsmöglichkeit über metabolische Prozesse und eliminieren stiller Entzündungen zur Virenabwehr sowie Prävention der Überreaktion des Immunsystems bei COVID-19 als Lösungsansatz**

**Ernährungsseitig** eröffnet sich mit dieser **schlüssigen Evidenzlinie** die Möglichkeit, über eine Eliminierung der hypoxischen und proinflammatorischen Bedingungen,

- 1. Personen im Risikobereich einer COVID-19 Erkrankung unabhängig des Alters mittels Detektion von AGEs durch die Haut rasch und unkompliziert zu screenen,**
- 2. durch Minimierung einer Furin Bildung die Abwehr der Infiltration des Coronavirus SARS-CoV-2 Stammes metabolisch zu fördern**  
und parallel
- 3. das Immunsystem in seiner Kapazität zur Virenabwehr zu stärken, indem proinflammatorische Prozesse und stille Entzündungen minimiert werden**  
sowie
- 4. das Risiko einer Überreaktion des Immunsystems bei der COVID-19 Erkrankung minimiert werden.**



### Umsetzung: Personalisierte molekulare Ernährung kombiniert mit Wirkstoffen

Eine ausgewogene Ernährung alleine reicht zur Normalisierung einer gestörten metabolischen Flexibilität nicht aus (Fechner et al. 2019). Muggeridge et al. (2019) zeigen, dass eine Einnahme von Getränken mit antioxidativ wirkenden Substanzen gegen postprandiale endotheliale Dysfunktionen bei ungesundem Essen unwirksam sind. Endotheliale Dysfunktionen gehen mit der Bildung stiller Entzündungen einher (Caballero et al. 2008).

Hypoxische Bedingungen können über die Aktivierung der  $\beta$ -Oxidation mit Wirkstoffen (Spiering et al. 2008) und über eine Begrenzung der Einnahme von Molekülen aus der Ernährung, welche hypoxische Bedingungen auslösen, verbessert werden (Lee et al. 2014).

Die Berechnung der molekularen Zielgrößen für eine personalisierte Ernährung zur Entwicklung eines gesunden Stoffwechsels sollte sich demnach an der Zusammensetzung von Lebensmitteln im Hinblick auf den Grad einer möglichen Insulinresistenz (respektive stillen Entzündungen) orientieren, um therapeutisch zielführend wirken zu können (Santaren et al. 2017; Trouwborst et al. 2018).

Wird eine derart berechnete, molekulare personalisierte Ernährung mit Wirkstoffen zur Aktivierung der metabolischen Flexibilität kombiniert eingesetzt (Rohner 2011), können Stoffwechselentgleisungen, welche zu Dysbiose, systemisch stillen Entzündungen mit erhöhtem Blutdruck, einer nicht-alkoholischen Fettleber, Herzkrisen, Prädiabetes als auch Typ-2-Diabetes führen und meist mit erhöhtem Bauchfett und/oder Übergewicht einhergehen und die ungünstigen prognostischen Risikofaktoren für eine COVID-19 Erkrankung darstellen, in kurzer Zeit mit hoher Effektivität und Effizienz normalisiert bzw. remissioniert werden (Rohner 2011; Rohner 2019).

Mit einem solchen Lösungsansatz können die stoffwechselfeitigen prognostischen Faktoren der COVID-19 Krankheit weitgehend eliminiert und breite Risikogruppen **messbar gesünder** werden. Damit können sich betroffene Personen durch ein verbessertes Immunsystem und über eine metabolische Virenabwehr von der COVID-19 Krankheit **besser biologisch schützen**.



## Das Leistungsspektrum von EGB EpiGeneticBalance AG

### **EPIScreen**

Mit dem AGE Reader Gerät können die AGEs direkt durch die Haut gemessen werden. Die Messung am Unterarm erfolgt mittels Fluoreszenz in Sekundenschnelle und bestimmt den AGE Wert. Der so erfasste AGE Wert gilt als neues Mass für das kardiologische Risiko und ist als Frühindikator für mögliche Stoffwechselentgleisungs-Risiken valide (van Waateringe et al. 2019).

### **Bestimmung des EPITyps**

Der **EPITyp** charakterisiert die Insulinresistenz bzw. stille Entzündungen. Der **EPITyp** wird mittels kapillärem Blut ermittelt. Der **EPITyp** gibt auf einer Skala von 1 bis 10 an, wie stark der Stoffwechsel zu Insulinresistenz resp. Typ-2-Diabetes entgleist ist, wobei 1 einen gesunden Energiestoffwechsel und 10 einen Typ-2-Diabetes, also einen entgleisten bzw. fehlgesteuerten Energiestoffwechsel, darstellt. Der **EPITyp** ist die Steuergrösse für das personalisierte molekulare Ernährungsmanagement.

### **EPIKonzept – personalisierte molekulare Ernährung kombiniert mit Wirkstoffen**

Das **EPIKonzept** ist ein Gesundheitskonzept und löst die Probleme eines fehlgesteuerten Stoffwechsels molekular auf Zellebene für mehr Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Damit lässt sich der fehlregulierte Energiestoffwechsel wieder flexibilisieren, die Insulinsensitivität verbessert sich. Blutfette und Zuckerwerte normalisieren sich. Eine Dysbiose und systemische stille Entzündungen normalisieren sich messbar. Personen mit einer nicht-alkoholischen Fettleber, Prädiabetes oder erhöhten Herz- als auch Typ-2-Diabetes-Risiken können rasch aus der Gefahrenzone gebracht werden (in weniger als 3 Monaten) - und bleiben stabil ausserhalb. Typ-2-Diabetes lässt sich in kurzer Zeit normalisieren (in 3-6 Monaten). Kunden mit erhöhtem Bauchfett und/oder übergewichtige Kunden nehmen über die Stoffwechsellnormalisierung natürlich bio-logisch ab. Ohne JoJo Effekt.

Aufgrund des **EPITyp** wird eine personalisierte molekulare Ernährung ohne Mangel an Vitalstoffen und ohne Überfluss an Zuckern und Fetten erstellt. Dazu dient unsere einzigartige und patentgeschützte kombinierte Therapie mit massgeschneidertem molekularem Ernährungsmanagement (App unterstützt von der Analyse bis zur Therapie; Rohner 2019) kombiniert mit gezieltem Einsatz von eigens entwickelten Produkten. Diese unterstützen und fördern das Wiedererlangen der metabolischen Flexibilität (Rohner 2011).

Mit der von EGB entwickelten Therapieform ist die metabolische Flexibilität als Ursache von Insulinresistenz, stillen Entzündungen (subklinisch), erhöhten Herzrisiken und Typ-2-Diabetes therapierbar. Das **EPIKonzept** favorisiert eine entzündungsarme auf Insulinsensitivität und ein gesundes Mikrobiom und aktive Leber ausgerichtete personalisierte epigenetische molekulare Ernährung. Sie integriert mit dem **EPIIndex** die molekularen Aspekte einer mediterranen Ernährung, von der gezeigt wurde, dass sie den mit dem Alterungsprozess einhergehenden Abbau des Immunsystems stoppen und teilweise verjüngen kann (Gensous et al. 2020).





## Literatur

- Ake T L, Xue L, Horvath S (2018). GWAS of epigenetic aging rates in blood reveals a critical role for TERT. *Nature Communications* volume 9:387.
- Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum T N (2010). Diabetes and the Severity of Pandemic Influenza A (H1N1) Infection. *Diabetes Care* Jul 33(7):1491–1493.
- Al-Saeed A H, Constantino M I, Molyneaux L, D'Souza M, Limacher-Gisler F, Luo C, Wu T, Twigg S M, Yue D K, Wonc J (2016). An inverse Relationship Between Age of Type 2 Diabetes Onset and Complicataion Risk and Mortality: The Impact of Youth-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 39:823-829.
- Angkananard T, Anothaisintawee T, Ingsathit A, McEvoy M, Silapat K, Attia J, Sritara P, Thakkinstian A (2019). Mediation Effect of Neutrophil Lymphocyte Ratio on Cardiometabolic Risk Factors and Cardiovascular Events. *Sci Rep* 9:2618.
- Aronow W S (2017). Association of obesity with hypertension. *Ann Transl Med* 5(17):350.
- Barrera-Reyes P K, Hernández-Ramírez N, Cortés J, Poquet L, Redeuil K, Rangel-Escareño C, Kussmann M, Silva-Zolezzi I, Tejero M E (2019). Gene expression changes by high-polyphenols cocoa powder intake: a randomized crossover clinical study. *European Journal of Nutrition* 58:1887–1898
- Begaye B, Vinales KL, Hollstein T, Ando T, Walter M, Bogardus C, Krakoff J, Piaggi P (2020). Impaired Metabolic Flexibility to High-Fat Overfeeding Predicts Future Weight Gain in Healthy Adults. *Diabetes* 69(2):181-192.
- Bender N, Vinci L, Fäh D, Rohrmann S, Krieger J P, Pestoni G, Staub K (2018). Übergewicht und Lebensstil – Auswertung der menuCH-Daten. Schlussbericht zuhanden des Bundesamtes für Gesundheit. BAG-Vertragsnummer 17.008198.
- Bornstein S, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm B O (2020). Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nature Reviews Endocrinology* <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0353-9>
- Böttcher-Friebertshäuser E, Klenk H D, Garten W (2013). Activation of influenza viruses by proteases from host cells and bacteria in the human airway epithelium. *Pathogens and Disease* 69(2):87–100.
- Caballero E A, Bousquet-Santos K, Robles-Osorio L, Montagnani V, Soodini G, Porramatikul S, Hamdy O, Nobrega A C L, Horton E S (2008). Overweight Latino Children and Adolescents Have Marked Endothelial Dysfunction and Subclinical Vascular Inflammation in Association with Excess Body Fat and Insulin Resistance. *Diabetes Care* 31(3):576-582.
- Capitanio D, Fania C, Torretta E, Viganò A, Moriggi M, Bravatà V, Caretti A, Levett D Z H, Grocott M P W, Samaja M, Cerretelli P, Gelfi C (2017). TCA cycle rewiring fosters metabolic adaptation to oxygen restriction in skeletal muscle from rodents and humans. *Scientific Reports* 7:9723.
- Cardoso-Saldaña G C, Medina-Urrutia A X, Posadas-Romero C, Juárez-Rojas J G, Jorge-Galarza E, Vargas-Alarcón G, Posadas -Sánchez R (2015). Fatty liver and abdominal fat relationships with high C-reactive protein in adults without coronary heart disease. *Annals of Hepatology* 14(5):658-665.
- Chen C, Zhu Z, Mao Y, Xu Y, Du J, Tang X, Cao H (2020). HbA1c May Contribute to the Development of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Even at Normal-Range Levels. *Biosci Rep* 40(1).
- Chen J, Chen J, Fu H, Li Y, Wang L, Luo S, Lu H (2019). Hypoxia exacerbates nonalcoholic fatty liver disease via the HIF-2 $\alpha$ /PPAR $\alpha$  pathway. *Endocrinology and Metabolism* 317(4).
- Carstens M T, Goedecke J H, Dugas L, Evans J, Kroff J, Levitt N S, Lambert E V (2013). Fasting substrate oxidation in relation to habitual dietary fat intake and insulin resistance in non-diabetic women: a case for metabolic flexibility? *Nutrition & Metabolism* 10(8).
- Chen S, Chen Y, Liu X, Li M, Wu B (2013). Association of Insulin Resistance with Chronic Kidney Disease in Non-Diabetic Subjects with Normal Weight. *PLoS One* 8(9):e74058.
- Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah N G, Decroly E (2020). The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 176:104742.
- De Rosa V, Galgani M, Santopaolo M, Colamatteo A, Laccetti R, Matarese G. (2015). Nutritional control of immunity: Balancing the metabolic requirements with an appropriate immune function. *Semin Immunol* 27(5):300-9.
- Dregan A, Carlton J, Chowienzyk P, Gulliford M C (2014). Chronic Inflammatory Disorders and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus, Coronary Heart Disease, and Stroke. A Population-Based Cohort Study. *Circulation* 130:837–844.
- Estruch M, Rajamäki K, Sanchez-Quesada J L, Kovanen P T, Öörni K, Benitez S, Ordoñez-Llanos J (2015). Electronegative LDL induces priming and inflammasome activation leading to IL-1 $\beta$  release in human monocytes and macrophages. *Biochim Biophys Acta* 1851(11):1442-9.



- Fechner E, Bilet L, Peters H P F, Hiemstra H, Jacobs D M, Eyndt C O, Kornips E, Mensink R P, Schrauwen P (2019). Effects of a whole diet approach on metabolic flexibility, insulin sensitivity and postprandial glucose responses in overweight and obese adults - A randomized controlled trial. *Clin Nutr* doi: 10.1016/j.clnu.2019.12.010
- Fernandez C, Rysä J, Almgren P, Nilsson J, Engström G, Orho-Melander M, Ruskoaho H, Melander O (2018). Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern Med* 284(4):377-387.
- Fezeu L, Julia C, Henegar A, Bitu J, Hu F B, Grobbee D E, Kengne A P, Hercberg S, Czernichow S (2011). Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza (H1N1) patients: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 12(8):653-9.
- Figuroa-Vega N, Marín-Aragón C I, López-Aguilar I, Ibarra-Reynoso L, Pérez-Luque E, Malacara J M. (2020). Analysis of the percentages of monocyte subsets and ILC2s, their relationships with metabolic variables and response to hypocaloric restriction in obesity. *PLoS One* 15(2):e0228637.
- Fontana L, J. Eagon C, Trujillo M E, Scherer P E, Klein S (2007). Visceral Fat Adipokine Secretion Is Associated with Systemic Inflammation in Obese Humans *Diabetes* 56(4):1010-1013.
- Fuller-Thomson E, Howden K E N, Fuller-Thomson L R, Agbeyaka S (2018). A strong graded Relationship between Level of Obesity and COPD: Findings from a National Population-Based Study of Lifelong Nonsmokers. *Hindawi Journal of Obesity* 6149263.
- Furman D, Chang J, Lartigue L, Bolen C R, Haddad F, Gaudilliere B, Ganio AE A, Fragiadakis G K, Spitzer M H, Douchet I, Daburon S, Moreau J-F, Nolan G P, Blanco P, Déchanet-Merville J, Dekker C L, Lojic V, Kuo C J, Davis M M, Faustin B (2017). Expression of specific inflammasome gene modules stratifies older individuals into two extreme clinical and immunological states. *Nature Medicine* 23:174–184.
- Furuncuoğlu Y, Tulgar S, Dogan A N, Cakar S, Tulgar Y K, Cakiroglu B (2016). How Obesity Affects the Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratio, Systemic Immune-Inflammatory Index and Platelet Indices: A Retrospective Study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20 (7):1300-6.
- Furushima D, Nishimura T, Takuma N, Iketani R, Mizuno T, Matsui Y, Yamaguchi T, Nakashima Y, Yamamoto S, Hibi M, Yamada H (2020). Prevention of Acute Upper Respiratory Infections by Consumption of Catechins in Healthcare Workers: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 12(4).
- García-Fuentes E, Santiago-Fernández C, Gutiérrez-Repiso C, Mayas M D, Oliva-Olivera W, Coín-Aragüez L, Alcaide J, Ocaña-Wilhelmi L, Vendrell J, Tinahones F J, Garrido-Sánchez L (2015). Hypoxia is associated with a lower expression of genes involved in lipogenesis in visceral adipose tissue. *Journal of Translational Medicine* 13:373.
- Gensous N, Garagnani P, Santoro A, Giuliani C, Ostan R, Fabbri C, Milazzo M, Gentilini D, di Blasio A M, Pietruska B, Madey D, Bialecka D A, Brzozowska A, Franceschi C, Bacalini M G (2020). One-year Mediterranean diet promotes epigenetic rejuvenation with country- and sex-specific effects: a pilot study from the NU-AGE project. *GeroScience* <https://doi.org/10.1007/s11357-019-00149-0>
- Goff D C, Zaccaro D J, Haffner S M, Saad M F (2003). Insulin Sensitivity and the Risk of Incident Hypertension. Insights from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 26(3):805-809.
- Grundy S M (2017). Metabolic Syndrome Pandemic. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 28:629-636.
- Heier M, Margeisdottir H D, Torjesen P A, Seljeflot I, Stensæth K H, Gaarder M, Brunborg C, Hanssen K F, Dahl-Jørgensen K (2015). The advanced glycation end product methylglyoxal-derived hydroimidazolone-1 and early signs of atherosclerosis in childhood diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 12(2):139-45.
- Herder C, Færch K, Carstensen-Kirberg M, Lowe G D, Haapakoski R, Witte D R, Brunner E J, Roden M, Tabák A G, Kivimäki M, Vistisen D (2016). Biomarkers of subclinical inflammation and increases in glycaemia, insulin resistance and beta-cell function in non-diabetic individuals: the Whitehall II study. *Eur J Endocrinol* 175(5):367-77.
- Honce R, Karlsson E A, Wohlgemuth N, Estrada L D, Meliopoulos V A, Yao J, Schultz-Cherry S (2020). Obesity-Related Microenvironment Promotes Emergence of Virulent Influenza Virus Strains. *mBio* 11(2):e03341-19.
- Hoskova, Kopecky J, Veleba J, Velebova K, Melenovsky V, Pelikanova T et al. (2019). Metabolic Inflexibility in Patients with Type 2 Diabetes and Heart. *Diabetes* 68(1).
- Hu E C, Jian-Guo H, Liu Z, Zheng N, Qing G, Zhao Z, Xiong C (2015). High Levels of serum lactate dehydrogenase correlate with the severity and mortality of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Experimental and therapeutic medicine* 9:2109-2113.
- Hu H, Jiang H, Ren H, Hu X, Wang X, Han C (2015). AGEs and chronic subclinical inflammation in diabetes: disorders of immune system. *Diabetes Metab Res Rev* 31(2):127-37.
- Hu J, Zhou W, Zhou Z, Han J, Dong W (2020). Elevated neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict post-stroke depression with acute ischemic stroke. *Experimental and Therapeutic Medicine* 19:2497-2504.
- Jacques P F, Cassidy A, Rogers G, Peterson J J, Meigs J B, Dwyer J T (2013). Higher Dietary Flavanol Intake is Associated with Lower Incidence of Type 2 Diabetes. *J Nutr* 143(9):1474-80.



- Kanmani S, Kwon M, Shin M K, Kim M K (2019). Association of C-Reactive Protein with Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus, and Role of Obesity and Hypertension: A Large Population-Based Korean Cohort Study. *SCIENTIFIC REPORTS* 9:4573
- Kaspersen K A, Manh D K, Erikstrup L T, Burgdorf K S, Pedersen O B, Sørensen E, Petersen M, Hjalgrim S, Rostgaard K, Nielsen K R, Ullum H, Erikstrup C (2016). Low-Grade Inflammation Is Associated with Susceptibility to Infection in Healthy Men: Results from the Danish Blood Donor Study (DBDS). *PLoS One* 11(10):e0164220.
- Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, Suhartati S, Soetjipto S (2020). Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (Mpro) from Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study. [Doi:10.20944/preprints202003.0226.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1).
- Khan H, Anshu A, Prasad A, Roy S, Jeffery J, Kittipongdaja W, T.Yang D T, Schieke S M (2019). Metabolic Rewiring in Response to Biguanides Is Mediated by mROS/HIF-1 $\alpha$  in Malignant Lymphocytes. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.007>
- Khan M F, Khan M A, Khan Z A, Ahamad T, Ansari W A (2020). Identification of Dietary Molecules as Therapeutic Agents to Combat COVID-19 Using Molecular Docking Studies. *Computational Chemistry* DOI:10.21203/rs.3.rs-19560/v1
- Ko Y H, Wong T, Hsu Y Y, Kuo K L, Yang S H (2017). The Correlation Between Body Fat, Visceral Fat, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 15(6).
- Krishnan J, Danzer C, Simka T, Ukropec J, Walter K M, Kumpf S, Mirtschink P, Ukropcova B, Gasperikova D, Pedrazzini T, Krek W (2012). Dietary obesity-associated Hif1 $\alpha$  activation in adipocytes restricts fatty acid oxidation and energy expenditure via suppression of the Sirt2-NAD<sup>+</sup> system. *Genes Dev* 26(3):259–270.
- Kumar A A, Satheesch G, Vihayakumar G, Chandran G, Prabhu M, Simon L, Kutty V R, Kartha C C, Jaleel A (2020). Postprandial Metabolism is Impaired in Overweight Normoglycemic Young Adults without Family History of Diabetes. *Scientific Reports* 10:353.
- Kurella M, Lo J C, Chertow G M (2005). Metabolic Syndrome and the Risk for Chronic Kidney Disease among Nondiabetic Adults. *JASN* 16(7):2134-2140.
- Lee Y S, Kim J, Osborne O, Young Oh D, Sasik R, Schenk S, Chen A, Chung H, Quehenberger O, Johnson R S, Olefsky J M (2014). Increased Adipocyte O<sub>2</sub> Consumption Triggers HIF-1 $\alpha$ , Causing Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *CellPress* 157(6):1339-1352.
- Liang H, Lum H, Alvarez A, Garduno-Garcia J J, Daniel B J (2018). A low dose lipid infusion is sufficient to induce insulin resistance and a pro-inflammatory response in human subjects. *PLOS*, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195810>
- Li J, Zhao F, Chen J, Tao J, Tian G, Wu S, Liu W, Cui Q, Geng B, Zhang W, Weldon R, Auguste K, Yang L, Liu X, Xhwn L, Yang X, Zhu B, Cai J (2017). Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 5(14).
- Liman P B, Agustina R, Djuwita R, Umar J, Permadhi I, Helmizar, Hidayat A, Feskens E J M, M (2019). Dietary and Plasma Carboxymethyl Lysine and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  as Mediators of Body Mass Index and Waist Circumference among Women in Indonesia. *Nutrients* 11(12):3057.
- Liu J, Liu Y, Xian P, Pu L, Xiong H, Li C, Zhang M, Tan J, Xu Y, Song R, Song M, Wang L, Zhang W, Han B, Wang X, Zhou G, Zhang T, Li B, Wang Y, Chen Z, Wang X (2020). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. [doi: https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021584](https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021584)
- Liu Y, Ma Z, Zhao C, Wang Y, Wu G, Xiao J, McClain C J, Li X, Feng W (2014). HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  are critically involved in hypoxia-induced lipid accumulation in hepatocytes through reducing PGC-1 $\alpha$ -mediated fatty acid  $\beta$ -oxidation. *Toxicol Lett* 226(2):117-23.
- Loth F G, Zeschke M, Bickhardt J, Heindl T, Mühlig S (2019). Tabakabhängigkeit, Rauchverhalten und Depressivität bei COPD-Patienten: Teilergebnisse einer naturalistischen Studie zur krankheitsspezifischen Tabakentwöhnung in pneumologischen Facharztpraxen (ATEMM-Studie). *SUCHT* 65:23-33.
- Luzi L and Radaelli M G (2020). Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol* 5:1–6.
- Ma C, Gu J, Hou P, Zhang L, Bai Y, Guo Z, Wu H, Zhang B, Li P, Zhao X (2020). Predictors of clinical prognosis of COVID-19. *medRxiv preprint* [doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037572](https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037572)
- Ma W X, Ran X W (2020). The Management of Blood Glucose Should be emphasized in the Treatment of COVID-19 (Article in Chinese). [doi: 10.12182/20200360606](https://doi.org/10.12182/20200360606)
- Maples J M, Brault J J, Witczak C A, Park S, Hubal M J, Weber T M, Houmar J A, Shewchuk B M (2015). Differential epigenetic and transcriptional response of the skeletal muscle carnitine palmitoyltransferase 1B (CPT1B) gene to lipid exposure with obesity. *American Journal of physiology Endocrinology and Metabolism* 309(4):E345-56.
- Mataher K, Caprio S, Barengolts E, Edelstein S, Hannon T, Xiang A, Zeitler P (2019). Obesity and insulin sensitivity effects on cardiovascular risk factors: Comparison of obese dysglycemic youth and adults. *Pediatric Diabetes* 20(7):849-860.
- Matsumoto K, Taniguchi T, Fujioka Y, Shimizu H, Ishikawa Y, Yokoyama M (2000). Effects of hypoxia on cholesterol metabolism in human monocyte-derived macrophages. *Life Sciences* 67(17):2083-2091.



- McMahon S, Grondin F, McDonald P P, Richard D E, Dubois C M. (2005). Hypoxia-enhanced expression of the proprotein convertase furin is mediated by hypoxia-inducible factor-1: impact on the bioactivation of proproteins. *J Biol Chem* 280(8):6561-9.
- Misumi I, Starmer J, Uchimura T, Beck M A, Magnuson T, Whitmire J K (2016). Obesity expands a distinct population of T cells in Adipose Tissue and increases Vulnerability. *Cell Rep* 7(2):514-524.e5.
- Mor A, Dekkers O M, Nielsen J S, Beck-Nielsen H, Sørensen H T, Thomsen R W (2017). Impact of Glycemic Control on Risk of Infections in Patients with Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *American Journal of Epidemiology* 186(2):227–236.
- Muggeridge D J, Goszcz K, Treweeke A, Adamson J, Hickson K, Crabtree D, Megson I L (2019). Co-ingestion of Antioxidant Drinks with an Unhealthy Challenge Meal Fails to Prevent Post-prandial Endothelial Dysfunction: An Open-Label, Crossover Study in Older Overweight Volunteers. *Front Physiol* 11(10):1293.
- Muniz M G, Palfreeman M, Setzu N, Sanchez M A, Portillo P S, Garza K M, Gosselink K L, Spencer C T (2018). Obesity Exacerbates the Cytokine Storm Elicited by Francisella tularensis Infection of Females and Is Associated with Increased Mortality. *Advances in Emerging and Neglected Infectious Diseases* Article ID 3412732.
- Murray K A, Hoad C L, Garratt J, Kaviani M, Marciani L, Smith J K, Siegmund B, Gowland P A, Humes D J, Spiller R C (2019). A pilot study of visceral fat and its association with adipokines, stool calprotectin and symptoms in patients with diverticulosis. *PLoS One* 14(5):e0216528.
- Neupane B, Sydykov A, Seimetz M, Weissmann N, Schermuly R T, Kosanovic D (2014). Molecular links between pulmonary hypertension and obesity: what else except adiponectin? *PVRI Chronicle* 1(2).
- Nieman D C, Lila M A, Gillitt N D (2019). Immunometabolism: A multi-Omics Approach to Interpreting the Influence of Exercise and Diet on the Immune System. *Annual Review of Food Science and Technology* 10:341-363.
- Nilsson E, Jansson P A, Perfilyev A, Volkov P, Pedersen M, Svensson M K, Poulsen P, Ribel-Madsen R, Pedersen N L, Almgren P, Fadista J, Rönn T, Klarlund Pedersen B, Scheele C, Vaag A, Ling C (2014). Altered DNA methylation and differential expression of genes influencing metabolism and inflammation in adipose tissue from subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 63(9):2962-76.
- Ortega J T, Serrano M L, Pujol F H, Rangel H R (2020). Role of changes in SARS-CoV-2 spike protein in the interaction with the human ACE2 receptor: An in silico analysis. *EXCLI J* 19:410-417.
- Oschepkova E, Dimitriev V, Polovitskina O, Titov V (2010). Methylglyoxal and subclinical inflammation in the hypertensive Patients. *Journal of Hypertension* 28:e-Supplement.
- Park M, Yamada H, Matsushita K, Kaji S, Goto T, Okada Y, Kitagawa T (2011). Green tea consumption is inversely associated with the incidence of influenza infection among schoolchildren in a tea plantation area of Japan. *Journal of Nutrition* 141(10):1862-1870.
- Park S E, Rhee E J, Park C Y, Oh K W, Park S W, Kim S W, Lee W Y (2013). Impact of hyperinsulinemia on the development of hypertension in normotensive, nondiabetic adults: a 4-year follow-up study. *Metabolism Clinical and Experimental* 62:532538.
- Perلمان S and Channappanavar R (2017). Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology* 39(1).
- Petrangeli E, Coroniti G, Brini A, de Girolamo L (2015). Hypoxia Promotes the Inflammatory Response and Stemness Features in Visceral Fat Stem Cells from Obese Subjects. *Journal of Cellular Physiology* 231(3).
- Pietiläinen K H, Sysi-Aho M, Rissanen A, Seppänen-Laasko T, Yki-Järvinen H (2007). Acquired obesity is associated with changes in the serum lipidomic profile independent of genetic effects – a monozygotic Twin study. *PLoS ONE* 2(2):e218.
- Quinteiros Fidalgo A S, Vollenweider P, Marques-Vidal P (2018). Ten-year incidence of hypertension in a Swiss population-based sample: Incidence of hypertension in Switzerland. *Journal of Human Hypertension* (33):115–122.
- Rajamäki K, Lappalainen J, Öörni K, Välimäki E, Matikainen S, Kovanen P T, Eklund K K (2010). Cholesterol Crystals Activate the NLRP3 Inflammasome in Human Macrophages: A Novel Link between Cholesterol Metabolism and Inflammation. *PLoS One* 5(7):e11765.
- Rajappa R, Bovilla V, Madpranapantula V S (2017). Naturally Occurring Nrf2 Activators in the Management of Diabetes. *Nutri Food Sci Int J* 2(4):NFSIJ.MS.ID.555595.
- Ramel A, Jonsson P V, Björnsson S, Thorsdóttir I (2008). Anemia, nutritional status, and inflammation in hospitalized elderly. *Nutrition* 24(11-12):1116-22.
- Rebeles Jennifer (2017). Obesity Resets the Metabolic Profile of T Cells, Resulting in Reduced Memory T cell Responses to Influenza Infection. Published Online Abstract Number 434.1.
- Rohner M (2011). Method for Weight Reduction. EP1962826.
- Rohner M (2017). Ernährung, Epigenetik und Typ-2-Diabetes. *OM & Ernährung* 6:48-53.
- Rohner M (2019). Method for evaluating foods, and nutritional system for the prevention and treatment of chronic disease. EP15734694.1.



- Sayed N, Gao T, Tibshirani R, Hastie T, Cui L, Kuznetsova T, Rosenberg-Hasson Y, Ostan R, Monti D, Lehallier B, Shen-Orr S, Maecker H T, Dekker C L, Wyss-Coray T, Franceschi C, Jovic, Haddad F, Montoya J G, Wu J C, Furman D (2019). An Inflammatory Clock Predicts Multi-morbidity, Immunosenescence and Cardiovascular Aging in Humans. DOI: 10.1101/840363
- Sen P, Dickens A M, Asunción López-Bascón M, Lindeman T, Kempainen E, Lamichhane S, Rönkkö T, Ilonen J, Toppari J, Veijola R, Hyöty H, Hyötyläinen T, Knip M, Orešič M (2020). Metabolic alterations in immune cells associate with progression to type 1 diabetes. *Diabetologia* 11.
- Seshadri S, Wolf P A, Beiser A, Vasan S R, Wilson P W F, Kase C S, Kelly-Hayes M, Kannel W B, Agostino R B (2001). Elevated Midlife Blood Pressure increase Stroke Risk in Elderly Persons. *Arch Intern Med* 161: 2343-2350.
- Seunghwan S, Inhwa H, Seung H H, Jeon-Soo S, Ok Sarah S, Je-Wook Y (2017). Advanced Glycation Endproducts impair NLRP3 inflammasome-mediated innate immune responses in macrophages. *JBC Papers in Press* M117.806307.
- Sharma M, Boytard L, Hadi T, Koelwyn G, Simon R, Ouimet M, Seifert L, Spiro W, Yan B, Hutchison S, Fisher E A, Ramasamy R, Ramkhalawon B, Moore K J (2020). Enhanced glycolysis and HIF-1 $\alpha$  activation in adipose tissue macrophages sustains local and systemic interleukin-1 $\beta$  production in obesity. *Sci Rep* 27, 10(1):5555.
- Santaren I D, Watkins S M, Liese A D, Wagenknecht E L, Rewers M J, Haffner S M, Lorenzo C, Festa A\*, Bazinet R P, Anthony J, Hanley A J (2017). Individual serum saturated fatty acids and markers of chronic subclinical inflammation: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *The Journal of Lipid Research* 58:2171-2179.
- Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, Yamane M, Nishida M, Arai T, Kotani K, Nakamura T, Takemura K, Matsuzawa Y (1997). Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med* 241(1):11-8.
- Song J M, Lee KH, Seong BL (2005). Antiviral effect of catechins in green tea on influenza virus. *Antiviral Res* 68(2):66-74.
- Söderström L, Rosenbad A, Adolfsson E T, Wolk A, Hakanson N, Bergkvist L (2015). A high energy intake from dietary fat among middle-aged and older adults is associated with increased risk of malnutrition 10 years later. *British Journal of Nutrition* 114:915-923.
- Sparks L M, Ukropcova B, Smith J, Pasarica M, Hymel D, Xie H, Bray G A, Miles J M, Smith S R (2009). Relation of adipose tissue to metabolic flexibility. *Diabetes Res Clin Pract* 83(1):32-43.
- Spencer M D, Hamp T J, Reid R W, Fischer L M, Zeisel S H, Fodor A A (2011). Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology* 140(3):976-86.
- Spiering B, Kraemer W, Hatfield D, Vingren J, Fragala M, Ho J, Thomas G, Häkkinen K, Volek J (2008). Effects of L-Carnitine L-Tartrate Supplementation on Muscle Oxygenation Responses to Resistance Exercise. *Journal of Strength and Conditioning Research* 22(4):1130-1135.
- Stefan N, Schick F, Häring H-U (2017). Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.008>
- Stefano G B, Challenger S, Kream R M (2016). Hyperglycemia-associated alterations in cellular signaling and dysregulated mitochondrial bioenergetics in human metabolic disorders. *Eur J Nutr* 55(8):2339-2345.
- Sundaram S S, Swiderska-Syn M, Sokol R J, Halbower A C, Capocelli K E, Pan Z, Robbins K, Graham B, Diehl A M (2019). Nocturnal Hypoxia Activation of the Hedgehog Signaling Pathway Affects Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease Severity. *Hepatology Communications* 3(7).
- Swaroop J J, Rajarajeswari D, Naidu J N (2012). Association of TNF- $\alpha$  with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Res* 135(1):127-130.
- Tadic M, Cuspidi C, Vukomanovic V, Kocijancic V, Celic V, Stanisavljevic D. (2016). The Association between Obesity, Blood Pressure Variability, and Right Ventricular Function and Mechanics in Hypertensive Patients. *J Am Soc Echocardiogr* 29(8):802-811.
- Tahara N, Yamagishi S, Matsui T, Takeuchi M, Nitta Y, Kodama N, Mizoguchi M, Imaizumi T (2012). Serum Levels of Advanced Glycation End Products (AGEs) are Independent Correlates of Insulin Resistance in Nondiabetic Subjects. *Cardiovascular Therapeutics* 30:42-48.
- Takikawa A, Mahmood A, Nawaz A, Kado T, Okabe K, Yamamoto S, Aminuddin A, Senda S, Tsuneyama K, Ikutani M, Watanabe Y, Igarashi Y, Nagai Y, Takatsu K, Koizumi K, Imura J, Goda N, Sasahara M, Matsumoto M, Saeki K, Nakagawa T, Fujisaka S, Usui I, Tobe K (2016). HIF-1 $\alpha$  in Myeloid Cells Promotes Adipose Tissue Remodeling Toward Insulin Resistance. *Diabetes* 65(12):3649-3659.
- Theravarajan I, Nguyen T H O, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt C E, Jia X, Nicholson S, Catton M, Cowie B, Tong S Y C, Lewin S R, Kedzierska K (2020). Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0819-2>.
- Trouwborst I, Bowser S M, Goossens G H, Blaak E E (2018). Ectopic Fat Accumulation in Distinct Insulin Resistant Phenotypes; Targets for Personalized Nutritional Interventions. *Front Nutr* 04.



Tsai S, Clemente-Casares X, Zhou A C, Lei H, Ahn J J, Chan Y T, Choi O, Luck H, Woo M, Dunn S E, Engleman E G, Watts T H, Winer S, Winer D A (2018). Insulin Receptor-Mediated Stimulation Boosts T Cell Immunity during Inflammation and Infection. *Cell Metab* 28(6):922-934.e4.

Tse L V, Hamilton A M, Friling T, Whittaker G R (2014). A Novel Activation Mechanism of Avian Influenza Virus H9N2 by Furin. *J Virol* 88(3): 1673–1683.

van Waateringe R P, Fokkens B T, Slagter S N, van der Klauw M M, van Vliet-Ostapchouk J V, Graaf R (2019). Skin autofluorescence predicts incident type 2 diabetes, cardiovascular disease and mortality in the general population. *Diabetologia* 62:269-280.

Wall B T, Gorissen S H, Pennings B, Koopman R, Groen B B L, Verdijk L B, van Loon L J C (2015). Aging Is Accompanied by a Blunted Muscle Protein Synthetic Response to Protein Ingestion. *PLoS* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140903>.

Wan Y, Shang J, Graham R, Baric R S, Li F (2020). Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* 94(7).

Wang A, Zhao W, Xu Z, Gu J (2020). Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract* 13:162.

Weatherald J, Huertas A, Boucly A (2018). The association between body mass index and obesity with survival in pulmonary arterial hypertension. *CHEST* published online May 22.

Wood L G, Li Q, Scott H A, Rutting S, Berthon B S, Gibson P G, Hansbro P M, Williams E, Horvat J, Simpson J L, Young P, Oliver B G, Baines K J (2019). Saturated fatty acids, obesity, and the nucleotide oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 143(1):305-315.

Yan Y, Li S, Liu Y, Bazzano L, He J, Mi J, Chen W (2019). Temporal relationship between inflammation and insulin resistance and their joint effect on hyperglycemia: the Bogalusa Heart Study. *Cardiovascular Diabetology* 18:109

Yilmaz H, Ucan B, Sayki M, Unsal I, Sahin M, Ozbek M, Delibasi T (2014). Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to prediction of type 2 diabetes mellitus in morbid obesity. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.04.009>.

Zhang W, Li X, Chen J, Shi J (2020). A furin cleavage site was discovered in the S protein of the 2019 novel coronavirus. DOI: 10.12113/20200100x

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang, J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu Y, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective study. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

Zhou W, Sailani M R, Contrepolis K, Zhou Y, Ahadi S, Leopold S R, Zhang M J, Rao V, Avina M, Mishra T, Johnson J, Lee-McMullen B, Chen S, Metwally A A, Tran T D B, Nguyen H, Zhou X, Albright B, Hong B Y, Petersen L, Bautista E, Hanson B, Chen L, Spakowicz D, Bahmani A, Salins D, Leopold B, Ashland M, Dagan-Rosenfeld O, Rego S, Limcaoco P, Colbert E, Allister C, Perelman D, Craig C, Wei E, Chaib H, Hornburg D, Dunn J, Liang L, Rose S M S, Kukurba K, Piening B, Rost H, Tse D, McLaughlin T, Sodergren E, Weinstock G M, Snyder M (2019). Longitudinal multi-omics of host-microbe dynamics in prediabetes. *Nature* 569:663.

Zhu J, Wu S, Hu S, Li H, Li M, Geng X, Wang H (2019). NLRP3 inflammasome expression in peripheral blood monocytes of coronary heart disease patients and its modulation by rosuvastatin. *Mol Med Rep* 20(2):1826-1836.

Zinman B, Hanley A J, Harris S B, Kwan J, Fantus I G (1999). Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 84(1):272-8.