



Foto: Nikkiki / stock.adobe.com

Foto: Ольга Тернавская / stock.adobe.com

Foto: Nikkiki / stock.adobe.com

Foto: Ольга Тернавская / stock.adobe.com

Diabetologischer Ansatz kann Psoriasis bessern

Über 40 % der Menschen mit Psoriasis leiden unter Übergewicht oder Adipositas mit steigender Tendenz. Metabolisches Syndrom und Psoriasis fördern sich gegenseitig in ihrer Progression. Eine Situationsanalyse aus der Diabetologie unterstützt einen ganzheitlichen Ansatz.

Eine Onlinebefragung in Deutschland von 9 904 Menschen mit Psoriasis über Ernährung und Bewegung zeigte, dass die Prävalenz von Übergewicht oder Adipositas bei Menschen mit Psoriasis mit 66,9 % gegenüber 50 % der Allgemeinbevölkerung weit über dem Durchschnitt liegt (1). Ein Großteil dieser Patientinnen und Patienten leidet zusätzlich unter allen Facetten des metabolischen Syndroms zusammen mit der Psoriasis. Interessant ist dabei, dass die Präsenz der einen Erkrankungsentität die Progression der anderen fördert und vice versa (2, 3). Weiterhin gibt es immer mehr Daten, dass eine Lebensstiländerung, die zur Abnahme des viszeralen Fettes, aber auch des Leberfetts führt, mit einer deutlichen Verbesserung der Ausprägung der Psoriasis einhergeht (4).

13 % der befragten Menschen mit Übergewicht gaben an, dass sie zum Zeitpunkt der Befragung eine Diät durchführten. 21,2 % gaben an, dass sie eine Gewichtsreduktion durch Bewegung anstreben. Dies zeigt, dass ein großer Unterstützungsbedarf bezüglich einer Lebensstilintervention besteht. Mit der hohen Prävalenz an Adipositas einhergehend, steigt auch das Risiko für weitere Erkrankungen im Kreis des metabolisch-vaskulären Syndroms wie Typ-2-Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Hypertonie. Menschen mit Psoriasis weisen ein erhöhtes Risiko für das metabolisch-vaskuläre Syndrom sowie für dessen einzelnen Komponenten auf (5). Menschen, die an einer schweren Form der Psoriasis leiden, sind zudem häufiger auch am metabolischen Syndrom erkrankt als Menschen, die an einer milden Form der Psoriasis leiden (6). Psoriasis ist eine entzündliche Erkrankung, die typischerweise durch die Bildung von Erythemen, Plaques und Schuppung der Haut gekennzeichnet ist. Proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , IL-23 oder IL-17 werden in psoriatischen Läsionen hochreguliert und fördern neben

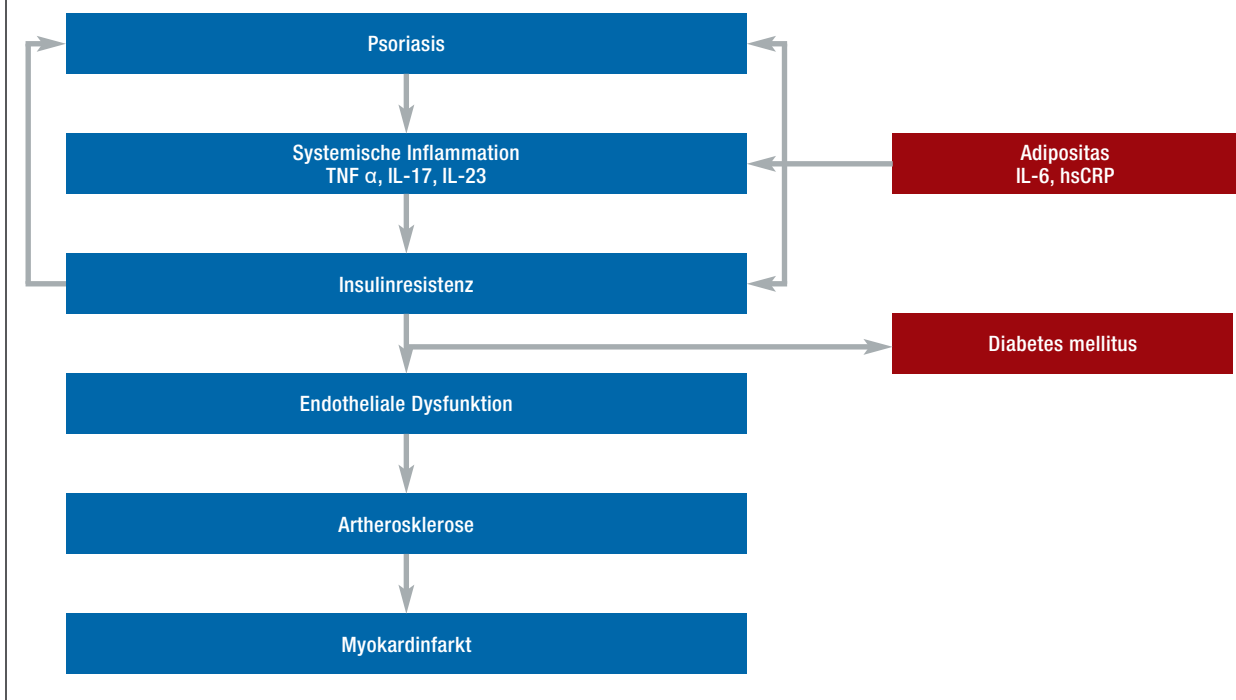
einer Entzündung der Haut auch die systemische Entzündung (7). Als Folge dieser permanenten chronischen Entzündung entsteht eine Insulinresistenz.

Systemische Inflammation und Insulinresistenz

Da die Insulinresistenz über eine Proliferation der Keratinozyten die Psoriasis fördert, diese jedoch die systemische Entzündung, entsteht ein sich verstärkender Kreislauf. Ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index) und der Insulinresistenz konnte gezeigt werden (8). Die bestehende Insulinresistenz führt im Skelettmuskel zu einer verminderten Glukoseaufnahme, in der Leber zu einer verstärkten Glukoneogenese und Hemmung der Glykogenolyse sowie im Fettgewebe zu einer vermehrten Aufnahme von freien Fettsäuren, verbunden mit einem verminderten antilipolytischen Effekt. Der vermehrte Fluss von freien Fettsäuren über die Pfortader führt zu einer verstärkten Synthese von VLDL-Partikeln und damit zu einer Dyslipidämie (9, 10).

Im 3. National Health and Nutrition Examination Survey, der in den 90er-Jahren in den USA stattfand, wurden im Rahmen des metabolisch-vaskulären Syndroms ein erhöhter Spiegel an hochsensitivem C-reaktiven Protein (hsCRP) und an Fibrinogen sowie eine erhöhte Leukozytenzahl gemessen (11). Eine Adipositas kann eine proinflammatorische Diathese (vermehrte Produktion von IL-6 und hsCRP) und eine Insulinresistenz aufrechterhalten und so einen Typ-2-Diabetes fördern. Das hsCRP erwies sich als prädiktiv, sowohl für einen Typ-2-Diabetes als auch für kardiovaskuläre Erkrankungen (12). Außerdem vermindert die Adipositas die Expression von Adiponektin (13), das sowohl antiinflammatorische als

GRAFIK



Grafik: Prof. Dr. med. Peter Schwarz

auch insulinsensibilisierende Eigenschaften hat und mit erhöhtem HDL-C verbunden ist (14, 15).

Leberfett, viszerales Fett und Lebensstil

Aus der Diabetologie heraus sind dabei die Leber und der Leberstoffwechsel ein spannendes Ziel. Eine bestehende Hyperglykämie bei Insulinresistenz wirkt sich dabei doppelt negativ aus: Einerseits wird durch die Hyperglykämie die Glukagonausschüttung in der Leber reduziert, was die Betaoxidation von Fettsäuren und den damit verbundenen Fettabbau in der Leber stoppt. Die hohen Insulinspiegel (Insulinresistenz) bewirken weiterhin, dass in der Leber und allen anderen peripheren Geweben der Fettabbau unterbrochen, die Fettakkumulation im Gewebe dagegen unterstützt wird. Die Zunahme an hepatischem viszeralem Fett wiederum verstärkt die Sekretion von proinflammatorischen Adipokinen und Hepatokinen, die einerseits die Progression des Typ-2-Diabetes und der damit verbundenen Risikofaktoren verstärken, andererseits die proinflammatorische Komponente der Psoriasis-Genese triggern.

Proinflammatorischer Teufelskreis kann medikamentös nicht durchbrochen werden

Dieser Teufelskreis kann medikamentös praktisch nicht unterbrochen werden, sondern bedarf einer Lebensstiländerung. Primäres Ziel ist dabei eine Kalorienreduktion von bis zu 500 kcal am Tag. Patientinnen und Patienten sollen sich dazu ausgewogen ernähren sowie regelmäßig körperlich bewegen. Dieser letzte Satz steht in vielen wissenschaftlichen Artikeln und allen Leitlinien, wird aber nicht nur von den Patientinnen

und Patienten, sondern auch von den betreuenden Ärztinnen und Ärzten häufig wenig ernst genommen.

Dabei kann durch eine kontinuierliche Lebensstiländerung enorm viel erreicht werden. Eine Reduktion der Kohlenhydrataufnahme führt zur Reduktion der Glukosespiegel und damit verbunden einer diskreten Steigerung der Glukagonausschüttung, was wiederum den Abbau von Leberfett begünstigt. Körperliche Aktivität – wobei es nach neuesten wissenschaftlichen Daten vollkommen unerheblich ist, welche Art körperliche Aktivität man umsetzt – führt vom ersten Tag an zu einer Verbesserung der Insulinresistenz und damit Reduktion der Insulinspiegel im Blut. Dieses wiederum reduziert den metabolischen Druck auf eine permanente Fettakkumulation im peripheren Gewebe. Kombiniert man beides, können Patienten in der sehr kurzen Zeit von etwa 2–4 Wochen eine deutliche Gewichtsreduktion und Verbesserung der Insulinresistenz als Zeichen der Verbesserung der persönlichen Fitness erreichen. Damit verbessert sich sehr schnell sowohl die Präsenz des metabolischen Syndroms als auch der proinflammatorischen Komponente wie etwa die Sekretion von Adipokinen aus dem viszeralen Fett und Hepatokinen aus dem Leberfett, die wiederum die Trigger für die Psoriasis darstellen können.

Die Psoriasis bei metabolischem Syndrom ist damit ein interdisziplinäres Krankheitsbild und sollte von Diabetologinnen und Diabetologen sowie Dermatologinnen und Dermatologen gemeinsam als interdisziplinäre Herausforderung angesehen werden.

Schon Prädiabetes führt zur Ausschüttung proinflammatorischer Adipokine

Die Dysglykämie, die früh im Rahmen des Insulinresistenz-Syndroms auftritt, verstärkt die Insulinresistenz

Grafik:

Der „psoriatische Marsch“: Das komplexe Zusammenspiel zwischen Psoriasis und der Entstehung einer Insulinresistenz mit der Folge einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos wurde von Boehncke et al. als „psoriatischer Marsch“ beschrieben (modifiziert nach 24).

tenz weiter über Mechanismen, die als Glukosetoxizität bezeichnet werden. Eine chronische Hyperglykämie kann zur Hemmung der Lipidoxidation führen und damit zur Akkumulation von intrazellulären Lipidmetaboliten (16, 17). So kann die Glukosetoxizität auch indirekt durch eine Lipotoxizität verstärkt werden (Glukolipotoxizität). Das Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes mellitus steigt mit der Anzahl an Komponenten des metabolisch-vaskulären Syndroms. So konnte in der WOSCOP-Studie gezeigt werden, dass eine Diabetes-Manifestation viel wahrscheinlicher war bei den Personen, die 4 oder mehr Komponenten des metabolisch-vaskulären Syndroms aufwiesen als bei denen mit nur 2 oder 3 Risikokomponenten (12). Zudem konnte auch in der Nurses' Health Study die Bedeutung von Übergewicht für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes mellitus während einer 16-jährigen Beobachtungszeit gezeigt werden (18). Daneben waren auch ein Mangel an körperlicher Bewegung, Fehl- und Überernährung, Rauchen und absolute Alkoholabstinenz mit einem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes verbunden, sogar nach Adjustierung für den BMI (19). In einer prospektiven finnischen Studie erwiesen sich ein niedriger Gesamt-Testosteron- und SHBG-Spiegel als unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung eines metabolisch-vaskulären Syndroms und eines Typ-2-Diabetes bei Männern im mittleren Alter (17, 20).

Betrachtet man diese metabolische Situation organspezifisch, bewirkt eine Hyperglykämie eine permanente Stimulation der Insulinsekretion. Dabei werden Insulinvesikel in den Betazellen des Pankreas permanent an die Zellmembran transportiert und es wird Insulin ausgeschüttet. Das wiederum führt zu einem Verarmen der intrazellulären Insulinkonzentration, was wiederum in den daneben liegenden Alphazellen und Deltazellen zu einer komplexen Parakrinopathie führt, wobei es zu einem exzessiven Glukagonausstoß kommt. Dieser wäre grundsätzlich positiv durch die Initiierung der Betaoxidation von Fetten in der Leber, was aber nicht zum Tragen kommt durch die persistierende Insulinresistenz. Diese Parakrinopathie im Zusammenhang mit Sekretion von proinflammatorischen Adipokinen und Hepatokinen ist aus diabetologischer Sicht der Schlüsseltrigger für eine sich selbst verstärkende inflammatorische Grundkomponente von chronischen Erkrankungen. Eine Verbesserung der Insulinresistenz durch Muskelaufbau und Normalisierung der Glukosewerte durch Reduktion der Kohlenhydrataufnahme wären dabei 2 Stellschrauben, die die metabolische Disruption beheben könnten (21).

Psoriasis fördert Insulinresistenz, Hypertonie und endotheliale Dysfunktion

Der Blutdruck ist sowohl mit dem Insulinspiegel als auch mit der Insulinresistenz streng assoziiert (22). Insulin verursacht eine Natriumretention. Außerdem werden für die Assoziation zwischen Insulinresistenz und Hypertonie die Proliferation der glatten Gefäß-

muskulatur und ein veränderter Kationentransport diskutiert (23). Die Insulinresistenz mündet schließlich in einer endothelialen Dysfunktion, charakterisiert durch ein Ungleichgewicht zwischen vasodilatatorischen Faktoren (z. B. NO) und vasokonstriktori-schen Faktoren (z. B. Endothelin 1, Angiotensin II). Das komplexe Zusammenspiel zwischen Psoriasis und der Entstehung einer Insulinresistenz mit der Folge einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos wurde von Boehncke et al. als psoriatischer Marsch beschrieben (24). Die *Abbildung (Seite 16)* stellt diesen „psoriatischen Marsch“ vereinfacht dar.

Nachhaltige Therapie des metabolisch-vaskulären Syndroms

Wichtiges Ziel einer Behandlung des metabolischen Syndroms ist es, Folgekrankheiten zu verhindern. Dabei gilt es, möglichst frühzeitig mit der Behandlung zu beginnen, um alle Faktoren, die die Entwicklung von Komplikationen begünstigen, abzumildern oder gar zu vermeiden. An erster Stelle steht eine Lebensstilintervention.

Betrachtet man die Risikofaktoren für Psoriasis und ein metabolisches Syndrom mit Typ-2-Diabetes und Insulinresistenz, sind diese praktisch identisch. Dabei ist beim metabolischen Syndrom die Entwicklung einer Adipositas, insbesondere viszeraler Adipositas, verbunden mit Dyslipidämien und Insulinresistenz bis hin zu Typ-2-Diabetes relevant. Nach heutigen Erkenntnissen ist dabei die pure Präsenz von Leberfett ein entscheidender Progenitor und Progressor für die Entwicklung des metabolischen Syndroms. Für die Psoriasis ist die subklinische Inflammation der entscheidende Trigger. Aus diabetologischer Sicht sind sowohl das viszerale als auch das hepatische Fett die entscheidenden Trigger für die Ausschüttung von proinflammatorischen Adipokinen, die in vielen Fällen zur Entwicklung einer Psoriasis oder zur Progression und zur Ausprägung der Erkrankung beitragen.

Was steht dabei an erster Stelle? Aus diabetologischer Sicht ist es die Akkumulation von Bauchfett, die den inflammatorischen Prozess in Gang setzt. Das ist insofern hilfreich, da hier die Prävention der Erkrankung ansetzen kann. Eine Reduktion von Bauchfett als auch von Leberfett führt automatisch zur Reduktion von proinflammatorischen Adipokinen, die aus den beiden Organen ausgeschüttet werden. Es erscheint logisch, dass das zur Verbesserung der Ausprägung, vielleicht bis hin zum Abheilen der Psoriasis beitragen kann. Eine Verbesserung des metabolischen Syndroms kann dabei auch die Ansprechrate von Menschen mit Psoriasis auf die angesetzten therapeutischen Maßnahmen verbessern. Eine kürzlich publizierte Studie verglich die Erfolge in der Behandlung der Psoriasis mit Secukinumab mit einer Gruppe von Patienten, die neben Secukinumab eine Lebensstilintervention erhielten (25). Patienten mit einer guten Respon-s auf die Lebensstilinterven-

tion zeigten dabei ein deutlich besseres Ansprechen auf die medikamentöse Therapie.

Bei einer ganzheitlichen Betrachtungsweise der Erkrankung – und vor allem dann, wenn die Patientinnen und Patienten skeptisch sind gegenüber einer Arzneimitteltherapie – sollte an erster Stelle die Empfehlung stehen, dass sich Patientinnen und Patienten ausgewogen ernähren sowie regelmäßig körperlich bewegen. Wenn diese Maßnahmen keinen Erfolg bringen, kann eine medikamentöse Therapie begonnen werden. Wichtig ist dabei, alle einzelnen Komponenten des metabolisch-vaskulären Syndroms im Blick zu behalten. Um eine effektive Therapie der Psoriasis und des metabolisch-vaskulären Syndroms zu gewährleisten, ist es daher wichtig, dass Dermatologinnen und Dermatologen kardiovaskuläre Risikofaktoren frühzeitig identifizieren, die Vielzahl der Therapien der Komorbiditäten mit Hinblick auf Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten im Blick behalten, frühzeitige Behandlungskonzepte entwickeln und eine strenge Kontrolle der Psoriasis anstreben (26).

Besserung der Psoriasis motiviert zur metabolischen Primärprävention

Vor einer Therapie stehen jedoch Präventivmaßnahmen. Gerade Menschen mit Psoriasis profitieren von einer Lebensstilintervention, um die bestehenden Risikofaktoren des metabolisch-vaskulären Syndroms abzumildern. Eine Vielzahl an Studien zeigen, dass mehr Alltagsaktivität mit einem deutlich geringeren Risiko für Hypertonie (27), Depression (28), Demenz (29), dem metabolischen Syndrom (30, 31) und nahezu allen kardiovaskulären Erkrankungsrisiken einhergeht (32). Doch auch eine ausgewogene Ernährung spielt eine entscheidende Rolle.

Um einen Typ-2-Diabetes zu verhindern beziehungsweise zu verzögern, wurden Zielwerte zur Lebensstilintervention formuliert (33). Diese umfassen:

- Gewichtsreduktion um 7 %,
 - 150 Minuten körperliche Aktivität pro Woche,
 - 15 g faserhaltige Ballaststoffe pro 1 000 kcal Nahrungsaufnahme,
 - maximal 30 % Fettanteil in der Ernährung,
 - maximal 10 % gesättigte Fettsäuren in der Ernährung.
- Hierbei zeigte sich, dass die Umsetzung von einem einzelnen dieser Zielwerte fast keinen präventiven Effekt hatte, allerdings mit der kontinuierlichen Umsetzung jedes weiteren Zielwertes der Effekt in der Prävention des Typ-2-Diabetes stieg und bei kontinuierlicher Umsetzung von 4 oder allen 5 Zielwerten über die Studiendauer eine fast 100%ige Prävention des Diabetes erreicht werden konnte (34).

Fazit für die Praxis:

- Die Ursachen für eine Psoriasis und ein metabolisches Syndrom mit Typ-2-Diabetes mellitus sind nahezu gleich, wenn nicht sogar deckungsgleich.

- Aus diabetologischer Sicht ist die subklinische Inflammation durch Sekretion von proinflammatorischen Adipokinen einerseits aus dem viszeralen Fett, andererseits auch von proinflammatorischen Hepatokinen aus dem Leberfett der entscheidende Trigger für die Entstehung und Progression des metabolischen Syndroms. Ebenso ist diese Inflammation auch der Trigger für die Progression der Psoriasis anzusehen.
- Die inselzellbedingte Parakrinopathie durch Insulinresistenz bei Hyperglykämie ist dabei ein entscheidender Trigger für einen proinflammatorischen Teufelskreis und verantwortlich für eine Vielzahl chronischer Erkrankungen.
- Eine Lebensstiländerung, die zu vermehrten Muskelaufbau und damit zur Reduktion der Insulinresistenz und zu einer Reduktion der Kohlenhydrataufnahme mit Normalisierung der Glukosewerte führt, kann kausale Risikofaktoren des proinflammatorischen Teufelskreises adressieren. Letztendlich geht es um eine Lebensstiländerung zur Verbesserung des metabolischen Syndroms und der Reduktion der Adipositas.
- Die zugrunde liegenden Pathomechanismen lassen erwarten, dass diese Maßnahmen zu einer Abnahme der systemischen Inflammation und zu einer deutlichen Verbesserung der Ausprägung der Psoriasis beitragen können. Zusätzlich kann eine erfolgreiche Lebensstiländerung zu einem verbesserten Ansprechen auf die medikamentöse Psoriasis-Therapie führen, was wiederum einen signifikanten Impact auf die Lebensqualität des betroffenen Patienten hat. Damit kann ein gegenläufiger Wirkkreis in Gang gesetzt werden.
- Die Verbesserung der Psoriasis kann ein entscheidender Motivationstrigger sein, um nachhaltig eine Lebensstiländerung umzusetzen und damit nicht nur die Risikofaktoren des metabolischen Syndroms zu behandeln, sondern auch die Psoriasis signifikant zu verbessern.
- Psoriasis mit Adipositas oder insulinresistent bedingten Typ-2-Diabetes mellitus sollte daher als ein interdisziplinäres Krankheitsbild angesehen werden, wobei neben adäquater medikamentöser Versorgung die Patientinnen und Patienten eine intensive lebensstilunterstützende Beratung und Begleitung erhalten sollen, um mit Ernährungsumstellung und Muskelaufbau durch Bewegung „der Psoriasis davonzulaufen“.

DOI: 10.3238/PersDerma.2024.01.26.02

Maxi Pia Bretschneider

Prof. Dr. med. Peter Schwarz

Medizinische Klinik und Poliklinik III

Abteilung Prävention

Carl-Gustav-Carus Universität Dresden

Interessenkonflikt: Frau M. Bretschneider gibt keine Interessenkonflikte an. Prof. Schwarz ist Principal Investigator der Metabolyx Study.

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit0224

Diabetologischer Ansatz kann Psoriasis bessern

Bretschneider, Maxi Pia; Schwarz, Peter

LITERATUR

1. Jacobi A, Langenbruch A, Purwins S, Augustin M, Radtke MA: Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3. *Dermatology* July 2015; 231 (3): 231–8; DOI: 10.1159/000433528.
2. Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK: Prevalence of the Metabolic Syndrome in Psoriasis: Results From the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006. *Arch Dermatol* April 2011; 147 (4): 419–24; DOI: 10.1001/archdermatol.2010.370.
3. Schwarz PEH, Pinter A, Melzer N, Barteczek P, Reinhardt M: ERAPSO: Revealing the High Burden of Obesity in German Psoriasis Patients. *Dermatol Ther* September 2019; 9 (3): 579–87; DOI: 10.1007/s13555-019-0314-1.
4. Yamaoka K, Tango T: Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* November 2012; 10: 138; DOI: 10.1186/1741-7015-10-138.
5. Alsufyani MA, Golant AK, Lebwohl M: Psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatol Ther* 2010; 23 (2): 137–43; DOI: 10.1111/j.1529-8019.2010.01307.x.
6. Armstrong W, Harskamp CT, Armstrong EJ: Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol* April 2013; 68 (4): 654–62; DOI: 10.1016/j.jaad.2012.08.015.
7. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M: Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci* January 2018; 19 (1): Art. Nr. 1; DOI: 10.3390/ijms19010179.
8. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, Ludwig RJ, Ackermann H, Badenhoop K, Boehncke WH: Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol* December 2007; 157 (6): 1249–51; DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08190.x.
9. Julius U: Influence of plasma free fatty acids on lipoprotein synthesis and diabetic dyslipidemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* August 2003; 111 (5): 246–50; DOI: 10.1055/s-2003-41284.
10. Ginsberg HN, Huang LS: The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk* October 2000; 7 (5): 325–31; DOI: 10.1177/204748730000700505.
11. Ford ES: Factor analysis and defining the metabolic syndrome. *Ethn Dis* 2003; 13 (4): 429–37.
12. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J: Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 29 July 2003; 108 (4): 414–9; DOI: 10.1161/01.CIR.0000080897.52664.94.
13. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR: Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* August 2003; 26 (8): 2442–50; DOI: 10.2337/diacare.26.8.2442.
14. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y: Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* July 2002; 8 (7): 731–7; DOI: 10.1038/nm724.
15. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE: Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* April 2003; 46 (4): 459–69; DOI: 10.1007/s00125-003-1074-z.
16. Krebs M, Roden M: Nutrient-induced insulin resistance in human skeletal muscle. *Curr Med Chem* April 2004; 11 (7): 901–8; DOI: 10.2174/0929867043455620.
17. Mayans L: Metabolic Syndrome: Insulin Resistance and Prediabetes. *FP Essent* August 2015; 435: 11–6; PMID: 26280340.
18. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC: Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 13 September 2001; 345 (11): 790–7; DOI: 10.1056/NEJMoa010492.
19. Koppes LL, Twisk JW, Van Mechelen W, Snel J, Kemper HC: Cross-sectional and longitudinal relationships between alcohol consumption and lipids, blood pressure and body weight indices. *J Stud Alcohol* November 2005; 66 (6): 713–21; DOI: 10.15288/jsa.2005.66.713.
20. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyssönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen JT: The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* February 2005; 90 (2): 712–9; DOI: 10.1210/jc.2004-0970.
21. Scheen AJ, Lefèbvre PJ: Glucagon, from past to present: a century of intensive research and controversies. *Lancet Diabetes Endocrinol* February 2023; 11 (2): 129–38; DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00349-7.
22. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtvirta M, Jacob S, Yki-Järvinen H: Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. *European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Hypertension* November 1997; 30 (5): 1144–9; DOI: 10.1161/01.hyp.30.5.1144.
23. DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* March 1991; 14 (3): 173–94; DOI: 10.2337/diacare.14.3.173.
24. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B: The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* April 2011; 20 (4): 303–7; DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x. PMID: 21410760.
25. Pinter A, Schwarz P, Gerdes S, Simon JC, Saalbach A, Rush J, Melzer N, Kramps T, Häberle B, Reinhardt M: Biologic Treatment in Combination with Lifestyle Intervention in Moderate to Severe Plaque Psoriasis and Concomitant Metabolic Syndrome: Rationale and Methodology of the METABOLyx Randomized Controlled Clinical Trial. *Nutrients* 29 August 2021; 13 (9): 3015; DOI: 10.3390/nu13093015.
26. Reich K: The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* March 2012; 26 (Suppl 2): 3–11; DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04410.x.

27. Petry NM, Andrade LF, Barry D, Byrne S: A randomized study of reinforcing ambulatory exercise in older adults. *Psychol Aging* December 2013; 28 (4): 1164–73; DOI: 10.1037/a0032563.
28. Heesch KC, van Gellecum YR, Burton NW, van Uffelen JG, Brown WJ: Physical activity, walking, and quality of life in women with depressive symptoms. *Am J Prev Med* March 2015; 48 (3): 281–91; DOI: 10.1016/j.amepre.2014.09.030.
29. Iso-Markku P, Waller K, Kujala UM, Kaprio J: Physical activity and dementia: long-term follow-up study of adult twins. *Ann Med* March 2015; 47 (2): 81–7; DOI: 10.3109/07853890.2014.994675.
30. Yates T, Davies M, Gorely T, Bull F, Khunti K: Effectiveness of a pragmatic education program designed to promote walking activity in individuals with impaired glucose tolerance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* August 2009; 32 (8): 1404–10; DOI: 10.2337/dc09-0130.
31. Volpp KG, John LK, Troxel AB, Norton L, Fassbender J, Loewenstein G: Financial incentive-based approaches for weight loss: a randomized trial. *JAMA* 10 December 2008; 300 (22): 2631–7; DOI: 10.1001/jama.2008.804.
32. „Walking: the magic pill for better health. Just minutes a day will improve your metabolic profile, reduce your stroke risk, help avoid dementia, and more“, *DukeMedicine Heal* May 2008; 14 (5): 5–6.
33. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louhe-ranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 3 May 2001; 344 (18): 1343–50; DOI: 10.1056/NEJM200105033441801.
34. Schwarz PE, Peltonen M: Prevention of type 2 diabetes--lessons we have learnt for implementation. *Horm Metab Res* September 2007; 39 (9): 636–41; DOI: 10.1055/s-2007-985175.