

Hyperinsulinismus und eingeschränkte Glucosetoleranz bei Psoriasis

H. HOLZMANN, B. MORSCHES, J. BEYER, D. WENZEL,
G. W. OERTEL und R. KRAPP

Hautklinik, Abteilung für Klinische Endokrinologie der II. Medizinischen Klinik,
Abteilung für Experimentelle Endokrinologie der Frauenklinik der Johannes
Gutenberg-Universität, Mainz und Zentrum der Inneren Medizin, Abteilung für
Endokrinologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Eingegangen am 27. April 1972

Hyperinsulinism and Limited Glucose-Tolerance in Psoriasis

Summary. In 13 psoriatic patients and 11 normal controls the oral and intravenous glucose tolerance test was performed and the glucose-induced insulin secretion determined. In case of oral glucose administration a distinct delay of glucose assimilation was observed, whereas the intravenous glucose administration did not lead to differences between the curves of blood glucose in both groups. Before the glucose tolerance tests were started the insulin levels of psoriatics exceeded those of the controls ($p \leq 5\%$). Also after oral and intravenous administration of glucose the levels of insulin in serum of psoriatics proved to be increased, the curves of serum insulin paralleling those of the controls.

The limited glucose tolerance and the hyperinsulinism may be attributed to an augmented metabolic rate of the pentose-phosphate cycle, caused by a deficit in dehydroepiandrosterone. Furthermore, an increase in gluconeogenesis, disturbances in substrate transport through membranes and an accelerated metabolism of insulin are discussed. Such mechanisms, as well as the resulting changes in the glucose tolerance and the insulin secretion seem to represent only the result of the primary defect, namely the lack of dehydroepiandrosterone in psoriatics.

Zusammenfassung. Bei 13 Psoriatikern und 11 gesunden Kontrollpersonen wurden der orale und der i.v. Glucosetoleranztest durchgeführt sowie die Glucose-induzierte Insulinsekretion bestimmt. Dabei ergab sich bei oraler Glucosebelastung eine eindeutige Verzögerung der Glucoseassimilation, während sich bei der i.v. Glucosebelastung statistisch keine Unterschiede in den Blutzuckerkurven der beiden Kollektive erfassen ließen. Die Insulinwerte lagen bei den Psoriatikern bereits vor Durchführung der Belastungstests „statistisch auffällig“ über denen der Kontrollpersonen. Auch nach oraler und i.v. Glucosebelastung war der Serum-Insulinspiegel der Psoriatiker jeweils eindeutig erhöht, wobei die entsprechenden Insulin-kurven denen der Kontrollpersonen weitgehend parallel liefen.

Als Ursache der eingeschränkten Glucosetoleranz sowie des Hyperinsulinismus wird in erster Linie die durch den Dehydroepiandrosteron-Mangel bedingte vermehrte Umsatzrate im Pentose-Phosphat-Cyclus angenommen. Weiterhin müssen eine Steigerung der Gluconeogenese, Störungen im Substrattransport durch die Membranen sowie ein beschleunigter peripherer Insulinabbau diskutiert werden.

Sicher sind sowohl diese Mechanismen als auch die dadurch bedingte veränderte Glucosetoleranz und Insulinsekretion nur die Folge einer übergeordneten Störung, nämlich des beim Psoriatiker zu beobachtenden DHEA-Mangels.

Eine überzufällige Beziehung zwischen Psoriasis vulgaris und Diabetes mellitus, wie sie früher immer wieder diskutiert worden ist, soll nach neueren umfangreichen statistischen Untersuchungen nicht bestehen [7, 30, 32, 49]. Allerdings findet sich auch beim Psoriatiker eine Störung der Glucoseverwertung [30, 58, 59], der jedoch offenbar ein anderer Mechanismus zugrunde liegt als beim Diabetes mellitus.

Weiterhin ist eine charakteristische Veränderung im Kohlenhydratstoffwechsel des Psoriatikers die Aktivitätssteigerung des Pentose-Phosphatcyclus (PPC) [15, 26, 34, 35, 55]. Diese ist durch einen intra- [18, 44] und extracellulär [21, 23, 24, 40, 47] nachweisbaren Mangel an Dehydroepiandrosteron (DHEA), das über seine spezifische und nicht kompetitive Hemmwirkung [36, 46, 48] auf die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase — das Schlüsselenzym des PPC — diesen Stoffwechselweg physiologisch reguliert [23, 45], bedingt. Die im manifesten Stadium regelmäßig nachweisbare Verminderung dieses Steroids sowie die dadurch bedingten zahlreichen metabolischen Folgestörungen erlauben die Zuordnung der Psoriasis [20, 25] zu dem von Sonká, Gregorova, Jiranek, Kölbel u. Matys (1965) beschriebenen DHEA-Mangelsyndrom [64]. Dieses umfaßt oft familiär auftretende Stoffwechselerkrankungen, die sich, gemeinsam oder unterschiedlich kombiniert, in Krankheitsbildern wie verschiedenen Hypertonieformen, Thromboseneigung, vorzeitiger Arteriosklerose, Gicht, Fettsucht und auch Diabetes mellitus äußern können.

Diese erneut in den Blickpunkt getretenen gemeinsamen Beziehungen von Psoriasis und Diabetes mellitus zum DHEA-Mangel haben uns veranlaßt, mit dem oralen und intravenösen Glucosetoleranztest bei gleichzeitiger Bestimmung der Glucose-induzierten Insulinsekretion die Glucoseverwertung bei der Psoriasis vulgaris zu untersuchen.

Untersuchungsgut und Methodik

Zur Untersuchung herangezogen wurden insgesamt 14 Psoriatiker im floriden Stadium sowie 11 gesunde Kontrollpersonen 3—5 Tage nach ihrer stationären Aufnahme. Bei der Auswahl der Probanden wurden folgende Kriterien beachtet: Es bestanden keine Anhaltspunkte für einen Diabetes in der Eigen- und Familienanamnese, keine Hinweise auf das Vorliegen einer Fettstoffwechselstörung oder auf Krankheiten, die die Insulinsekretion beeinflussen, wie z. B. Akromegalie, Morbus Cushing, primärer Aldosteronismus, Pankreatitis, Schwangerschaft u. a. Eine interne oder externe Steroid- bzw. ACTH-Therapie sowie sonstige differente Behandlungen wurden mindestens seit 1 Monat vor Beginn der Untersuchungen nicht durchgeführt. Das Alter lag zwischen 15 und 45 Jahren, das Körpergewicht innerhalb des in den Life-Extension-Tabellen angegebenen Idealgewichts \pm höchstens 10%.

Im übrigen bestand zwischen den beiden Kollektiven Vergleichbarkeit hinsichtlich Geschlechts- und Altersverteilung (geprüft mit dem χ^2 -Test und dem Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben).

Zur Untersuchung der Glucosetoleranz und der Glucose-induzierten Insulinsekretion wurden sowohl der orale (SGTT) als auch der i.v. (IGTT) Glucosetoleranztest durchgeführt. Die Testdurchführung erfolgte nach einer Nüchternperiode von 12 Std. Beim SGTT bekamen die Probanden 100 g Glucose in 400 ml Wasser innerhalb von 5 min zu trinken. Vor sowie 30, 60, 120, 150 und 180 min nach der Glucosezufuhr wurde Blut zur Glucose- und Insulinbestimmung entnommen. Beim IGTT erhielten die Testpersonen 0,5 g Glucose pro kg Körpergewicht als 40%ige Lösung innerhalb von 2 min i.v. injiziert. Hier erfolgte die Blutabnahme vor sowie 5, 15, 25, 35 und 65 min nach der Injektion.

Die Glucose wurde mit der Glucoseoxydase-Methode [3], das Plasma-Insulin radioimmunologisch bestimmt [5]. Die k -Werte wurden durch graphische Auswertung des IGTT ermittelt [9].

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem t -Test für unverbundene Stichproben. Der Nachweis einer Korrelation der Ausdehnung der Hautveränderungen mit den hier bestimmten Parametern war wegen der immer mehr oder minder zahlreich vorliegenden extracutanen Manifestationen bei dieser Krankheit nicht sinnvoll.

Ergebnisse

Die Nüchternblutzuckerwerte von Psoriatikern und Kontrollpersonen ergeben keine statistisch erfaßbaren Unterschiede.

Betrachtet man weiterhin die Blutzuckerwerte nach der oralen Glucosebelastung, so zeigt sich bis zum 90 min-Wert ein übereinstimmender Kurvenverlauf. Nach 120 min ist bei den Kontrollpersonen der Ausgangswert fast wieder erreicht, während demgegenüber die Psoriatiker einen Blutzuckerwert aufweisen, der „statistisch signifikant“

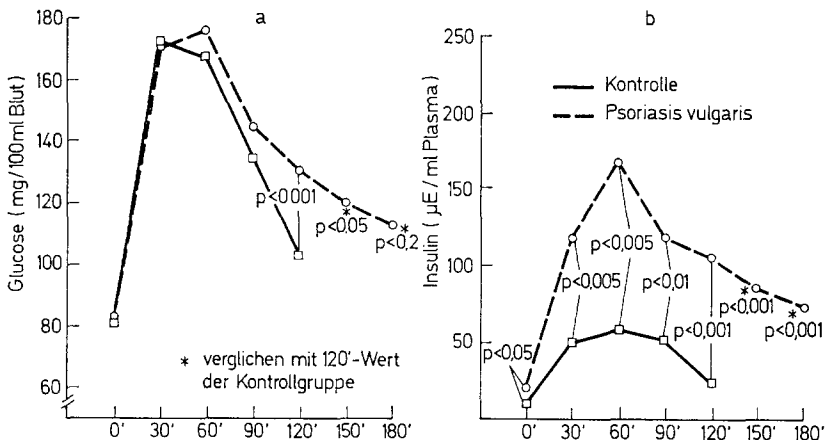


Abb. 1. Graphische Darstellung (Mittelwerte) der Blutzucker- (a) und Plasma-Insulin-Werte (b) von Kontrollpersonen und Psoriatikern vor und nach oraler Glucosebelastung

Tabelle 1a. Blutzucker- und Plasma-Insulin-Werte von Kontrollpersonen vor und nach peroraler Glucosebelastung

Lfd. Nr.	Name	Alter (Jahre)	Glucose (mg/100 ml Blut)						Insulin (μ E/ml Plasma)							
			0	30'	60'	90'	120'	150'	180'	0	30'	60'	90'	120'	150'	180'
1	B.R.	20	71	180	170	142	104	—	—	12	80	30	40	18	—	—
2	W.A.	38	79	190	187	150	108	—	—	15	65	127	100	25	—	—
3	M.M.	30	87	152	145	108	88	—	—	20	78	85	37	15	—	—
4	J.W.	23	81	157	145	120	100	105	88	10	65	63	55	25	20	2
5	R.F.	36	75	184	220	180	130	—	100	0	10	8	30	35	—	0
6	St.W.	36	75	185	190	139	108	—	—	10	25	30	22	10	—	—
7	B.H.	32	85	159	144	109	100	—	—	3	30	32	20	15	—	—
8	St.K.	22	74	139	168	125	83	—	—	10	58	60	64	23	—	—
9	M.L.	25	88	158	141	105	101	—	—	5	20	48	34	17	—	—
10	R.P.	34	98	184	156	132	104	—	—	5	70	110	75	27	—	—
11	K.J.	45	84	184	174	164	100	—	—	7	32	33	80	40	—	—
Mittelwert			81,5	170,2	167,3	134,0	102,4			8,8	48,5	56,9	50,6	22,7		
Standardabweichung			7,9	17,4	24,7	24,0	12,0			5,7	25,3	37,0	26,2	9,0		

Tabelle 1b. Blutzucker- und Plasma-Insulin-Werte von Psoriatikern vor und nach peroraler Glucosebelastung

Lfd. Nr.	Name	Alter (Jahre)	Glucose (mg/100 ml Blut)					Insulin (μ E/ml Plasma)								
			0	30'	60'	90'	120'	150'	180'	0	30'	60'	90'	120'	150'	180'
1	C.B.	17	83	141	155	110	106	124	125	30	125	295	107	98	135	117
2	D.M.	17	67	135	155	124	124	93	69	17	95	95	95	80	57	40
3	J.St.	25	90	185	157	127	135	138	115	18	108	160	95	91	94	78
4	H.W.	38	70	144	175	140	123	102	119	0	52	84	120	65	40	40
5	E.J.	39	72	210	189	147	114	99	100	12	98	133	130	77	53	30
6	E.R.	38	75	157	170	125	121	115	120	18	115	125	110	95	92	98
7	A.F.	39	77	127	153	176	159	169	146	20	67	73	88	84	—	112
8	E.S.	22	116	169	145	147	141	131	122	12	102	120	115	130	120	75
9	K.B.	19	89	140	158	131	122	97	81	20	180	265	150	120	70	34
10	R.S.	20	79	213	216	231	181	—	—	15	87	136	173	197	—	—
11	B.H.	18	81	226	230	147	137	127	108	17	120	240	175	165	120	60
12	S.G.	23	74	150	195	157	114	111	116	15	63	84	88	60	64	50
13	F.S.	15	101	204	191	106	115	122	141	60	300	350	74	70	74	113
Mittelwert			82,6	169,3	176,1	143,7	130,2	119,0	113,5	19,5	116,3	166,2	116,9	102,5	83,5	70,6
Standardabweichung			13,7	34,2	26,4	32,4	20,8	21,4	22,0	13,8	64,0	90,7	32,2	40,7	31,1	32,9

($p \leq 1\%$) über dem 120 min-Wert der Kontrollpersonen liegt. Auch der 150 min-Wert der Psoriatiker ist gegenüber dem 120 min-Wert der Kontrollpersonen noch immer „statistisch auffällig“ ($1\% < p \leq 5\%$) erhöht. Erst nach 180 min läßt sich ein entsprechender Unterschied statistisch nicht mehr erfassen. Ein Vergleich der von Knick [29] für den SGTT angegebenen Grenzwerte mit den entsprechenden Werten der Psoriatiker zeigt, daß diese Grenzwerte nach 120 und 180 min bei den Psoriatikern noch nicht wieder erreicht sind (s. Tab. 1 u. Abb.1).

Die Insulinwerte liegen bei den Psoriatikern bereits vor der Durchführung des SGTT „statistisch auffällig“ ($1\% < p \leq 5\%$) über denen der Kontrollpersonen. Nach peroraler Glucosezufuhr zeigen die Insulinkurven einen in etwa parallelen Verlauf, wobei jedoch bei den Psoriatikern der 30-, 60-, 90- und 120 min-Wert jeweils „statistisch signifikant“ gegenüber den entsprechenden Werten der Kontrollpersonen erhöht ist. Auch die 150- und 180 min-Werte des Psoriatikerkollektivs liegen noch „statistisch signifikant“ ($p \leq 1\%$) über dem 120 min-Wert des Kontrollkollektivs (s. Tab. 1 u. Abb.1).

Beim IGTT zeigt sich für die Glucosewerte bei Psoriatikern und Kontrollpersonen ein praktisch übereinstimmender Kurvenverlauf, der zu keinem Zeitpunkt einen statistisch erfaßbaren Unterschied ergibt. Die k -Werte liegen für beide Kollektive im Normbereich. Bei den Psoriatikern ergibt sich lediglich eine, statistisch jedoch nicht erfaßbare

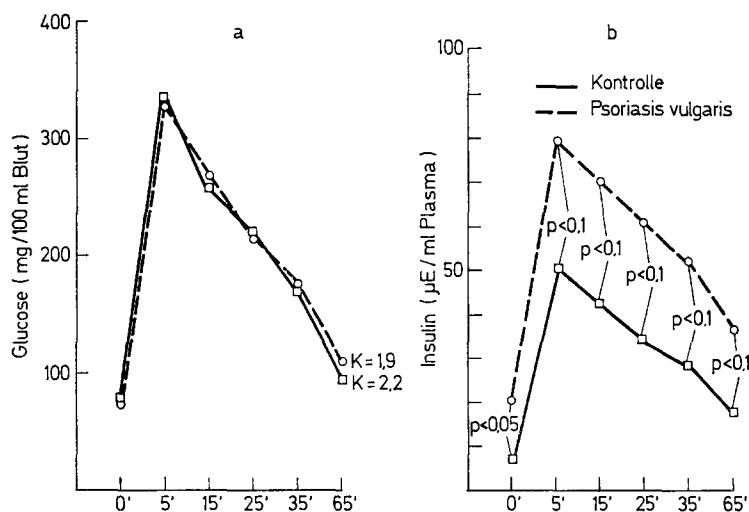


Abb. 2. Graphische Darstellung (Mittelwerte) der Blutzucker- (a) und Plasma-Insulin-Werte (b) von Kontrollpersonen und Psoriatikern vor und nach i.v. Glucosebelastung

Tabelle 2a. Blutzucker- und Plasma-Insulin-Werte von Kontrollpersonen vor und nach i.v. Glucosebelastung

Lfd. Nr.	Name	Alter (Jahre)	Glucose (mg/100 ml Blut)					k-Wert	Insulin (μ E/ml Plasma)						
			0	5'	15'	25'	35'		65'	0	5'	15'	25'	35'	65'
1	S.G.	15	68	350	—	229	189	88	2,2	6	5	—	40	16	20
2	A.K.	15	88	374	264	206	162	100	2,6	12	125	86	82	74	20
3	F.J.	20	78	282	244	200	154	92	2,0	9	66	50	29	24	19
4	S.R.	26	65	360	—	236	173	78	2,7	4	60	—	29	30	13
5	W.B.	25	77	335	256	216	162	98	2,3	11	41	32	33	30	24
6	S.H.	40	86	326	250	226	180	105	1,8	0	60	40	35	30	10
7	W.E.	29	84	328	280	238	200	102	1,8	0	20	14	9	10	8
8	G.A.	31	85	282	208	171	120	88	2,4	12	49	30	28	26	18
9	J.W.	25	88	369	290	250	200	106	2,0	8	25	—	17	15	20
Mittelwert			79,9	334,0	256,0	219,1	171,1	95,2	2,2	6,9	50,1	42,0	33,6	28,3	16,9
Standardabweichung			8,6	34,0	26,7	24,0	25,4	9,4	0,3	4,7	34,8	24,6	20,4	18,7	5,3

Tabelle 2b. Blutzucker- und Plasma-Insulin-Werte von Psoriatikern vor und nach i.v. Glucosebelastung

Lfd. Nr.	Name	Alter (Jahre)	Glucose (mg/100 ml Blut)					k-Wert	Insulin (μE/ml Plasma)						
			0	5'	15'	25'	35'		65'	0	5'	15'	25'	35'	65'
1	E.S.	22	82	328	252	177	142	79	2,5	17	—	80	73	60	32
2	H.W.	38	79	300	267	205	184	141	1,3	0	45	25	20	20	17
3	I.St.	25	86	374	276	218	183	98	2,1	34	128	158	147	125	75
4	S.G.	23	77	352	280	239	188	131	1,8	12	45	30	30	28	22
5	D.M.	17	69	336	294	232	194	121	1,7	15	67	35	47	27	37
6	C.B.	17	77	322	254	192	151	72	2,4	60	80	107	73	48	23
7	F.S.	15	84	266	227	182	154	104	1,6	20	110	64	48	49	44
8	K.B.	19	84	315	245	226	168	101	1,8	20	105	84	75	70	38
9	B.H.	18	68	375	278	235	210	146	1,6	10	54	45	35	37	38
Mittelwert			78,4	329,8	263,7	211,8	174,9	110,3	1,9	20,9	79,3	69,8	60,9	51,6	36,2
Standardabweichung			6,5	34,9	20,9	23,6	22,5	26,2	0,4	17,3	31,9	43,2	38,0	32,0	17,1

($t = 1,952$), Verschiebung zu niedrigeren Werten. Dagegen sind, wie beim SGTT, die Insulinwerte der Psoriatiker gegenüber denen der Kontrollpersonen erhöht, und die entsprechenden Kurven verlaufen auch hier parallel. Allerdings lassen sich diese Unterschiede wegen der teilweise hohen Standardabweichungen im Psoriatikerkollektiv nicht immer statistisch erfassen (s. Tab. 2 u. Abb.2).

Diskussion

Obwohl durch statistische Untersuchungen nachgewiesen werden konnte, daß zwischen den beiden häufigen Erkrankungen, der Psoriasis vulgaris und dem Diabetes mellitus, keine engen Beziehungen bestehen, schließt dies nicht aus, daß bei der Psoriasis Stoffwechselstörungen beobachtet werden können, die denen des Diabetes mellitus ähneln. Untersuchungen über entsprechende Parameter des Fett- [2,8,31,59,61 u.a. Übersicht hierzu s. 13,22,25,67] und Kohlenhydratstoffwechsels [30,32,39,56,58,59 u.a. Übersicht hierzu s. 13,22,25,67] sind allerdings nicht ohne Widerspruch geblieben. Die widersprüchlichen Befunde könnten darauf hinweisen, daß diese Abwegigkeiten nicht Ursache, sondern Folge übergeordneter metabolischer Störungen sind.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen zeigen eine signifikante Steigerung der Insulinsekretion nach oraler wie intravenöser Glucosezufuhr gegenüber einem alters- und gewichtsentsprechenden Kontrollkollektiv, während die Glucose-Assimilation gemessen am Glucose-Assimilationskoeffizienten und am 120 min-Wert nach oraler Glucosegabe deutlich verzögert ist.

Untersuchungen an Diabetikern und Adipösen sowie Patienten mit verschiedenen anderen Stoffwechselerkrankungen hatten deutliche Beziehungen zwischen Glucoseumsatz, Blutfettspiegel und peripher meßbarem Insulin erkennen lassen [11,14,53,54,60,69]. Adipositas sowie verschiedene endokrine Erkrankungen, die mit einer Adipositas einhergehen können, führten stets zu einer Erhöhung der Serum-Insulinkonzentration, während für den Diabetes mellitus eine eingeschränkte Insulinsekretion charakteristisch war [37,50,51,68]. Aus früheren Arbeiten ist bekannt, daß bei verschiedenen Metaboliterhöhungen im Serum eine periphere Insulinresistenz resultieren kann, d.h., daß die im Überschuß sezernierte Insulinmenge Blutzucker und Serumfettspiegel nicht mehr in ausreichendem Maße zu normalisieren vermag [1,6]. Entsprechende Mechanismen liegen anderen endokrinen Regulationsstörungen zugrunde (Morbus Cushing, Hyperthyreose, Phäochromocytom) [27,43,56], so daß Änderungen des Glucose-Haushaltes und des Seruminsulinspiegels die Folge vielfältiger Störungen im Stoffwechsel sein können.

Werden die von verschiedenen Autoren beschriebenen sowie die hier erstmals dargelegten Befunde in Kenntnis der Vielzahl der Veränderungen, die bei der Psoriasis beobachtet werden (Übersicht siehe bei [20]), diskutiert, so kämen für die Interpretation unserer experimentell gewonnenen Resultate verschiedene Möglichkeiten in Betracht.

Wie bereits einleitend erwähnt, besteht als charakteristisches Merkmal der Psoriasis ein DHEA-Mangel, als dessen Folge eine gesteigerte Umsatzrate in PPC im psoriatisch veränderten Geweben nachgewiesen wurde. Weiterhin wird in allerdings nicht so ausgeprägtem Maße eine Aktivitätssteigerung glykolytischer Enzyme beschrieben [15,55].

Die Insel-Zelle ist in der Lage, Glucose über die Glykolyse und über den PPC zu metabolisieren. Dabei konnte in diesen Zellen ein limitierendes System im Bereich der Glykolyse nachgewiesen werden, das nicht nur für den Glucoseabbau, sondern auch für die Regulation der Insulinausschüttung von wesentlicher Bedeutung ist. Es handelt sich hierbei offenbar um das Enzymsystem der 3-Phosphoglycerinaldehyd-Dehydrogenase/3-Phosphoglyceratkinase, das die Umwandlung von 3-Phosphoglycerinaldehyd über 1,3-Phosphoglycerat in 3-Phosphoglycerat katalysiert [4,33].

Es könnte angenommen werden, daß auch in der Inselzelle der DHEA-Mangel — wie andernorts beim Psoriater (s. hierzu [20]) — zu einer gesteigerten Umsatzrate im PPC und zu einer vermehrten Bildung von 3-Phosphoglycerinaldehyd führt. Durch einen solchen erhöhten Substratanfall wird der Durchsatz durch die weiteren eben erwähnten Schritte des glykolytischen Abbaufweges der Glucose, die für die Insulinsekretion auf Glucosereiz bestimmend sind, beschleunigt und damit Insulin im vermehrten Umfang ausgeschüttet.

Die Diskrepanz zwischen gesteigerter Insulinsekretion und normaler bzw. herabgesetzter Glucosetoleranz läßt an die Existenz weiterer pathogenetischer Mechanismen denken. Wenn man davon ausgeht, daß der stark erhöhte Durchsatz durch den PPC via Glykolyse zu einem größeren Anfall von Lactat und Pyruvat führt, so kann angenommen werden, daß in der Leber verstärkt über die Neoglucogenese Glucose entsteht, die dem Stoffwechsel erneut zur Verfügung gestellt werden kann. Die daraus resultierende erhöhte Umsatzrate für Glucose könnte ihrerseits einen Hyperinsulinismus hervorrufen und beim Zusammentreffen weiterer Möglichkeiten, wie sie bei der Psoriasis erörtert wurden, zu einer verzögerten Rückkehr des Blutzuckers zur Norm führen.

Für die grundsätzliche Möglichkeit einer verstärkten Neoglucogenese sprechen auch die erhöhten Aktivitäten der Enzyme Pyruvatkinase und Lactatdehydrogenase in psoriatisch veränderter Epidermis [15,55], die eine vermehrte Pyruvat- bzw. Lactatbildung begünstigen. Ihr würde auch der Befund eines erniedrigten Glucosegehaltes in psoriatischer

Epidermis [28,42] nicht unbedingt widersprechen, da die auf diesem Wege möglicherweise vermehrt dort anflutende Glucose über die Glykolyse und den PPC in noch stärkerem Maße abgebaut wird, so daß letzten Endes eben ein insgesamt erniedrigter Glucosespiegel in der psoriatischen Epidermis resultiert. In welchem Umfange in diesem Zusammenhang der in psoriatisch veränderter Epidermis feststellbare erhöhte Glykogenspiegel [15,65] eine Rolle spielt, muß offenbleiben, zumal als Ursache hierfür eine verminderte Phosphorylase-Aktivität diskutiert wird [15].

Einen weiteren Mechanismus, der zu einer Herabsetzung der Glucoseassimilation führen könnte, sehen Sonká u. Mitarb. in einer vermehrten Bildung von NADPH. Ein DHEA-Mangel, wie er vorwiegend u.a. bei fettsüchtigen Diabetikern beobachtet wird, soll über eine Steigerung des PPC und der daraus resultierenden vermehrten Bildung von NADPH zu einer verstärkten Reduktion disulfidischer Bindungen und damit auch zu einer Inaktivierung des Insulins führen. Hieraus könnte eine besonders nach Glucosebelastung zu beobachtende verminderte Glucoseverwertung resultieren, die über den Reiz der Hyperglykämie wiederum zu einer vermehrten Ausschüttung von Insulin führt, das ebenfalls einer rascheren Inaktivierung unterliegt [64]. Inwieweit ein solcher Mechanismus auch bei der Psoriasis vulgaris in Betracht zu ziehen ist, kann vorläufig noch nicht entschieden werden.

Weitere Faktoren, die die Glucosetoleranz und Insulinsekretion beeinflussen, könnten sich aus Veränderungen an den Gefäßen ergeben. So sind beispielsweise Störungen der Glucoseassimilation und eine Steigerung der Insulinsekretion bei Patienten mit Coronarerkrankungen und peripherem Verschußsyndrom bekannt, ohne daß ein bisher manifester Diabetes mellitus die Ursache hierfür wäre [38,62]. Gefäßveränderungen im Sinne einer Verbreiterung der Basalmembran bis zu Basalmembranseen als Ausdruck der sog. unspezifischen Mesenchymreaktion, wie sie sowohl bei der Arteriosklerose als auch beim Diabetes mellitus beobachtet wird [16], finden sich gleichfalls bei dem Krankheitsbild der Psoriasis ([19], s. hierzu auch [20]). Diese strukturellen Veränderungen könnten aber beim Psoriatiker möglicherweise auch für andere Organe gelten, wofür bei der psoriatischen Myopathie Hinweise bestehen [63].

Für eine abweichende Glucosetoleranz und Insulinsekretion könnten allerdings auch noch Veränderungen an der peripheren Zelle selbst diskutiert werden. So haben Untersuchungen mit radioaktiv-markiertem DHEA ergeben, daß beim Psoriatiker die Permeabilität der Erythrocytenmembran für dieses Steroid vermindert ist. Es liegt nahe, diesen Befund auf strukturelle Veränderungen an der Zellmembran zurückzuführen. In diesem Zusammenhang sind Parallelen im Stoffwechsel

verhalten der Glucose und des Insulins, beispielsweise bei der dystrophischen Myotonie, zu diskutieren [12, 41]. Ursächlich könnten für diese Erkrankungen neben den bekannten Membranveränderungen zusätzlich Störungen am Receptormechanismus für Insulin vorliegen. In beiden Fällen müßte der erhöhte Insulinspiegel als Ausdruck einer Kompensation der Stoffwechselstörung angesehen werden.

Vagale Regulationsstörungen, wie sie beim Psoriatiker beobachtet werden ([17, 52, 66], s. hierzu auch [10]), die ebenfalls Insulinsekretion und damit Glucosetoleranz beeinflussen können, sind durch den gleichsinnigen Ausfall von intravenöser und oraler Glucosebelastung wenig wahrscheinlich.

Die vielfältigen Mechanismen, die die Glucosetoleranz und die Insulinsekretion beim Psoriatiker beeinflussen können sowie die relativ diskreten Änderungen beider gemessener Parameter unter der intravenösen und oralen Glucosebelastung, lassen daran denken, daß Blutzucker und Seruminsulin nur indirekt, als Folge einer anderweitigen Störung, im Rahmen der Psoriasis beeinflußt werden. Die eindrucksvollsten Befunde hierzu bieten die Veränderungen im DHEA-Stoffwechsel mit den nachfolgenden Änderungen im Durchsatz durch den PPC, die schließlich vielenorts, auch extracutan (s. hierzu [20]), eine gesteigerte Proliferationstendenz bewirken, die sich an der Epidermis morphisch in einer unausgereiften überstürzten Verhornung (Parakeratose) ausdrückt.

Da die Entstehung eines manifesten Diabetes mellitus als Folge einer Psoriasis ausgeschlossen werden kann, muß angenommen werden, daß das Inselzellsystem selbst bis auf die Veränderungen, die durch den DHEA-Mangel möglicherweise am Inselzellsystem ausgelöst werden, über eine Steigerung der funktionellen Aktivität hinaus von dem Krankheitsprozeß nicht befallen ist. Hyperinsulinismus und Einschränkung der Glucosetoleranz müssen als allgemeine Reaktionen des Stoffwechsels auf die oben diskutierten Mechanismen angesehen werden.

Literatur

1. Bagdade, J. D., Biermann, E. L., Porte, D.: Influence of obesity on the relationship between insulin and triglyceride levels in endogenous hypertriglyceridemia. *Diabetes* **20**, 664—672 (1971).
2. Benton, J. M., Brown, P. E., Church, R. E.: The serum-cholesterol in psoriasis. *Lancet* **1963 I**, 583—584.
3. Bergmeyer, H. U., Bernt, E.: D-Glucose. Bestimmung mit Glucose-Oxydase und Peroxydase. In: H. U. Bergmeyer (Hrsg.): *Methoden der enzymatischen Analyse*, 2. Aufl. Weinheim: Verlag Chemie 1970.
4. Bo Hellmann: Methodological approaches to studies on the pancreatic islets. *Diabetologia* **6**, 110—120 (1970).

5. Boeuf, G., Vague, Ph.: Le dosage radio-immunologique de l'insuline plasmatique dans le diabète et les obésités. *Diabète* **15**, 185—195 (1967).
6. Bottermann, P., Schwarz, K., Schulze-Sölde, R., Dambacher, M.: Untersuchungen über den Fettstoffwechsel bei der Fettsucht. *Diabetologia* **1**, 180—186 (1965).
7. Brownstein, M. H.: Psoriasis and diabetes mellitus. *Arch. Derm. Syph. (Chic.)* **93**, 654—655 (1966).
8. Chibowska, M.: The role of serum lipids in psoriasis. *Przegl. dermat.* **57**, 255—260 (1970).
9. Conard, V., Franckson, J. R. M., Bastenie, P. A., Kestens, J., Kovaks, L.: Etude critique du triangle d'hyperglycémie intraveineux chez l'homme normal et détermination d'un coefficient d'assimilation glucidique. *Arch. int. Pharmacodyn.* **93**, 277—285 (1953).
10. Denk, R.: Elektrokardiographische Untersuchungen bei Hautkranken. *Arch. Kreisl.-Forsch.* **60**, 33—114 (1969).
11. Froesch, E. R.: The physiology and pharmacology of adipose tissue lipolysis: Its inhibition and implications for the treatment of diabetes. *Diabetologia* **3**, 475—487 (1967).
12. Gorden, P., Griggs, R. C., Nisseley, S. P., Roth, J., Engel, K.: Studies on plasma insulin in myotonic dystrophy. *J. Endocr.* **20**, 684—690 (1969).
13. Grüneberg, Th.: Erythemato-squamöse Dermatosen. I. Psoriasis vulgaris. In: Gottron u. Schönfeld: *Dermatologie und Venerologie*, Bd. II/1, S. 472—493. Stuttgart: G. Thieme 1958.
14. Hales, C. M., Randle, P. J.: Effects of low carbohydrate diet and diabetes mellitus on plasma concentrations of glucose, non-esterified fatty acids and insulin during oral glucose tolerance tests. *Lancet* **1963 I**, 790—793.
15. Halprin, K. M., Ohkawara, A.: Carbohydrate metabolism in psoriasis: An enzymatic study. *J. invest. Derm.* **46**, 51—69 (1966).
16. Hauss, W. H., Junge-Hülsing, G., Gerlach, U.: Die unspezifische Mesenchymreaktion. Stuttgart: G. Thieme 1968.
17. Helmeczi, L., Kiss, E., Szücs, E.: Vom Acetyl-Cholinesterase-Gehalt der psoriatischen Haut. *Derm. Wschr.* **133**, 365—370 (1956).
18. Hoffmann, G., Morsches, B., Döhler, U., Holzmann, H., Oertel, G. W.: Steroide und Haut. VIII. In vitro-Versuche mit 7α - 3 H-Dehydroepiandrosteron und seinen Sulfokonjugaten an intakten Erythrocyten bei Psoriasis vulgaris. *Arch. Derm. Forsch.* **243**, 18—30 (1972).
19. Holzmann, H., Hoede, N.: Betrachtungen und Befunde zur multifaktoriellen Genese der Psoriasis vulgaris. *Arch. klin. exp. Derm.* **236**, 15—25 (1969).
20. Holzmann, H., Hoede, N.: Das Psoriasis-Problem in heutiger Sicht. *Hippokratès* **43**, 73—94 (1972).
21. Holzmann, H., Krapp, R., Morsches, B., Hoffmann, G., Oertel, G. W.: Zur Therapie der Psoriasis mit Dehydroepiandrosteron-Sulfat. *Ärztl. Forsch.* **25**, 345—353 (1971).
22. Holzmann, H., Morsches, B.: Kohlenhydratstoffwechsel bei der Psoriasis vulgaris. *Dtsch. med. Wschr.* **47**, 2386—2392 (1970).
23. Holzmann, H., Morsches, B., Gebhardt, R., Hoffmann, G., Menzel, P., Oertel, G. W.: Untersuchungen zum DHEA-Gehalt im Plasma von Psoriatikern. *Z. Haut- u. Geschl.-Kr.* **45**, 579—590 (1970).
24. Holzmann, H., Morsches, B., Krapp, R., Hoffmann, G., Oertel, G. W.: Zur Therapie der Psoriasis mit Dehydroepiandrosteron-Oenanthat. *Z. Haut- u. Geschl.-Kr.* **47**, 99—110 (1972).

25. Holzmann, H., Morsches, B., Krapp, R., Oertel, G. W., Menzel, P.: Kann die Schuppenflechte als DHEA-Mangelsyndrom aufgefaßt werden? *Z. Haut- u. Geschl.-Kr.* **46**, 785—794 (1971).
26. Holzmann, H., Morsches, B., Kunz, J.: Zum Sauerstoffverbrauch der Erythrocyten von Psoriatikern. *Klin. Wschr.* **48**, 246—247 (1970).
27. Illig, R., Ziegler, W. H.: Glucose tolerance and immunoreactive insulin in patients with pheochromocytoma: the effect of α receptor blocking agents. *Acta endocr. (Kbh.)* **66**, 368—378 (1971).
28. Kansky, A.: Über den Glukosegehalt in der Haut von Psoriasis-vulgaris-Kranken und Normalpersonen. *Derm. Wschr.* **172**, 239—246 (1966).
29. Knick, B.: *Diabetes Diagnostik*. Mannheim: Boehringer & Soehne 1967.
30. Levi, L., Giovanelli, C. A., Tomasini, C.: La glicoregolazione nella psoriasi. Rapporti clinicopatogenetici tra psoriasi e diabete. *G. ital. Derm.* **106**, 535—550 (1965).
31. Longhi, A.: Rilievi sui metabolismo lipidico nella psoriasi. *Arch. ital. Derm.* **34**, 100—105 (1966).
32. Lynch, P. J.: Psoriasis and blood sugar levels. *Arch. Derm. Syph. (Chic.)* **95**, 255—258 (1967).
33. Malaisse, W. J., Malaisse-Lagae, F., Mayhew, D.: A possible role for the adenylcyclase system in insulin secretion. *J. clin. Invest.* **46**, 1725—1734 (1967).
34. Malina, L.: Enzymatische Untersuchungen des Glycid-Metabolismus bei der Schuppenflechte. (Tschechisch.) *Čs. Derm.* **36**, 387—395 (1961).
35. Malina, L., Volek, V., Bielicky, T., Papežová, R.: Isoenzyme changes of lactate dehydrogenase in psoriatic erythrocytes. *Brit. J. Derm.* **81**, 352—355 (1969).
36. Marks, P. A., Banks, J.: Inhibition of mamalian glucose-6-phosphate-dehydrogenase by steroids. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **46**, 447—452 (1960).
37. Melani, F., Lawecki, J., Bartelt, K. M., Pfeiffer, E. F.: Immunologisch meßbares Insulin (IMI) bei Stoffwechselgesunden, Fettsüchtigen und adipösen Diabetikern nach intravenöser Gabe von Glucose, Tolbutamid und Glucagon. *Diabetologia* **3**, 422—426 (1967).
38. Mitchell, F. L., Pearson, J., Strauss, W. T.: Plasma lipids and glucose in normal health, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* **4**, 105—108 (1968).
39. Moretti, G., Rampini, E., Nunzi, E.: Incidenza del diabete mellito negli psoriasici; studio statistico sui risultati del test endovenoso alla Tolbutamide. *Rass. Derm. Sif.* **21**, 379—385 (1968).
40. Morsches, B., Holzmann, H., Oertel, G. W., Bregenzer, M.: Steroide und Haut. VI. Ausscheidung von C_{19} -Steroiden im Harn bei Psoriasis vulgaris. *Arch. Derm. Forsch.* **240**, 204—211 (1971).
41. Neubauer, M., Beyer, J., Jerusalem, F., Schöffling, K.: Über die endokrinen Störungen beim Curschmann-Steinert-Syndrom (dystrophische Myotonie). *Therapiewoche* **18**, 2079—2080 (1968).
42. Neumann, E., Blazková-Jandova, B.: Glycose, pyruvic and lactic acid in psoriasis and endogenous forms of eczema. *Acta derm.-venereol. (Stockh.)* **43**, 286—292 (1963).
43. Oakley, M. W., Jacobs, H. S., Turner, R. C.: The effect of hypoglycaemia on oral glucose tolerance in normal subjects and patients with pituitary and adrenal disorders. *Clin. Sci.* **39**, 663—674 (1970).
44. Oertel, G. W., Hoffmann, G., Morsches, B., Holzmann, H.: Steroide und Haut. IX. Zum Stoffwechsel von 7α - 3H -DHEA-sulfat bei Psoriasis vulgaris. *Steroidologia* **2**, 175—182 (1972).
45. Oertel, G. W., Menzel, P.: Dehydroepiandrosteron, Androsteron und Ätiocholanolon in Plasma und Harn nach Gabe von Dehydroepiandrosteronsulfat. *Arzneimittel-Forsch.* **20**, 417—418 (1970).

46. Oertel, G. W., Menzel, P., Bauke, D.: Effects of DHEA and its conjugates upon the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase II. *Clin. chim. Acta* **27**, 197—201 (1970).
47. Oertel, G. W., Menzel, P., Hoffmann, G., Holzmann, H., Morsches, B., Gebhardt, R.: Steroide und Haut. V. Dehydroepiandrosteron in Plasma und Glucose-6-P-Dehydrogenaseaktivität in Erythrocyten von Psoriatikern vor und nach Gabe von DHEA-Sulfat. *Z. klin. Chem. Biochem.* **9**, 28—30 (1971).
48. Oertel, G. W., Rebelein, I.: Effects of dehydroepiandrosterone and its conjugates upon the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase in human erythrocytes. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **184**, 459—460 (1969).
49. Ollendorf-Curth, H.: Psoriasis and diabetes mellitus. *Arch. klin. exp. Derm.* **227**, 240—247 (1966).
50. Perley, M., Kipnis, D. M.: Plasma insulin responses to glucose and tolbutamid of normal weight and obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes* **15**, 867—874 (1966).
51. Perrano-Rios, M., Ramos, F., Rodriguez-Miñón, J. C., Vivanco, F.: Studies in prediabetes. Insulin response to oral glucose, intravenous tolbutamide and rapide intravenous glucose infusion in genetic prediabetics. *Diabetologia* **6**, 392—398 (1970).
52. Petruzellis, V., Cainelli, T.: Segni elettocardiografici di neurodistonia nella psoriasi. *Minerva dermat.* **39**, 216—222 (1964).
53. Randle, P. J.: Carbohydrate metabolism and lipid storage and breakdown in diabetes. *Diabetologia* **2**, 237—247 (1966).
54. Randle, P. J., Newsholme, E. A., Garland, P. B.: Regulation of glucose uptake by muscle. 8. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, and diabetes and starvation on uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscle. *Biochem. J.* **93**, 652—664 (1964).
55. Rassner, G.: Aktivitätsmuster von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels in normaler menschlicher Epidermis und bei Psoriasis vulgaris. II. Mitteilung: Enzymaktivitätsbestimmungen in klinisch veränderter Epidermis bei Psoriasis vulgaris. *Arch. klin. exp. Derm.* **226**, 111—120 (1966).
56. Reeds, R. E., Jr., Fusaro, R. M., Fisher, I.: Psoriasis vulgaris. I.A. clinical survey of the association with diabetes mellitus. *Arch. Derm.* **89**, 205—208 (1964).
57. Renauld, A., Pinto, B., Sverdlik, R. C.: Studies on the effect of hyperthyroidism on the insulin response to hyperglycemia in the dog. *Horm. metab. Res.* **3**, 247—251 (1971).
58. Ribuffo, A.: Correlazione sulla "psoriasi". XXXVIII. Congr. Soc. Ital. Dermatol. Sifilogr., Catania e Taormina 1951.
59. Ribuffo, A.: Biochimica della psoriasi: dati recenti e problemi attuali. *G. ital. Derm.* **105**, 101—118 (1964).
60. Sailer, S., Sandhofer, F., Braunsteiner, H.: Diabetes mellitus und Hyperlipaemie. In: E. F. Pfeiffer (Hrsg.): *Handbuch des Diabetes mellitus*, Bd. II, S. 307. München: Lehmanns 1971.
61. Sartoris, S., Martina, G.: Il comportamento del quadro lipidico serico nei vari stadi evolutivi della psoriasi. *Minerva dermat.* **42**, 15—17 (1967).
62. Sloan, J. M., Mackay, J. S., Sheridan, B.: Glucose tolerance and insulin response in atherosclerosis. *Brit. med. J.* **1970**, 586—588.
63. Sönnichsen, N., Wätzig, V.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Muskulatur bei Psoriasis arthropathica. *Derm. Mschr.* **157**, 326—329 (1971).
64. Sonká, J., Gregorová, I., Jiránek, M., Kölbel, F., Matys, Z.: Defekt des Dehydroepiandrosteron — Ein neues Syndrom? *Endokrinologie* **47**, 152—161 (1965).

65. Stüttgen, G.: Die normale und pathologische Physiologie der Haut, S. 32. Stuttgart: Fischer 1965.
66. Szodoray, L.: Über die neuralen Faktoren bei der Psoriasis. *Bőrgyógy, vener. Szle* 8, 10 u. dtsh. Zus.fass. 16 (1954) (Ungarisch). Ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. **90**, 143 (1955).
67. Vonkennel, J., Zingsheim, M.: Psoriasis vulgaris. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Hrsg.: H. A. Gottron: Jadassohn Ergänzungswerk, Bd. III/1, S. 836—936. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963.
68. Weinges, K. F., Biro, G., Plischke, V.: Diabetes: Glukosetoleranz und Plasma-insulin bei fettsüchtigen Personen. *Therapiewoche* **20**, 1501—1509 (1970).
69. Williamson, J. R.: Glycolytic control mechanism. I. Inhibition of glycolysis by acetate and pyruvate in the isolated perfused heart. *J. biol. Chem.* **240**, 2308—2331 (1965).

Prof. Dr. med. H. Holzmann
Hautklinik der Johannes Gutenberg-
Universität
D-6500 Mainz, Langenbeckstraße 1
Bundesrepublik Deutschland