

Gender-Aspekte in der Diabetologie



Dr. Yvonne Winhofer PhD

Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien

Mit dem Streben nach einer individualisierten Therapie drängt sich die Frage auf, ob wir Frauen und Männer mit Diabetes gleich (gut) behandeln. Neben der anti-hyperglykämischen Therapie sollten hier vor allem Diagnose/Screening und kardiovaskuläre Folgeerkrankungen Berücksichtigung finden.

Die rasant zunehmende Prävalenz des Diabetes mellitus, hier vor allem des Typ-2-Diabetes (DM 2), und das Streben nach einer individualisierten Medizin haben zur Folge, dass geschlechtsspezifische Aspekte nicht außer Acht gelassen werden können. Zumal – nach dem heutigen Stand des Wissens – Frauen mit Diabetes ein überdurchschnittlich hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität die gefürchtetsten Komplikationen bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes darstellen.

Der derzeitige Stand des Wissens beruht jedoch vorrangig auf retrospektiven Analysen von Studien, die primär nicht hinsichtlich ihrer geschlechtsspezifischen Analyse geplant waren. Obwohl heutzutage Frauen und Männer im gleichen Verhältnis in Studien eingeschlossen werden, stellt die geschlechtsspezifische Analyse meist nur ein nachrangiges Studienziel dar.

Nach einem kurzen Ausflug zum Typ-1-Diabetes (DM 1) werde ich Gender-Aspekte des Typ-2-Diabetes näher betrachten und eine spezifische Diabetesform vorstellen, bei der Gender-Aspekte eine klinisch relevante Rolle spielen.

Typ-1-Diabetes

Obwohl Frauen häufiger zu Autoimmunerkrankungen neigen als Männer, scheint der DM 1 hier eine klare Ausnahme darzustellen. Während es in der Altersgruppe der Unter-15-Jährigen keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in der DM-1-Neumanifestation gibt, dürften Männer ab der Pubertät etwas häufiger betroffen sein als Frauen. Wenn man sich die verfügbare Literatur ansieht, ergibt sich der Eindruck, dass Frauen im gebärfähigen Alter ein geringeres Risiko, man könnte auch meinen, einen „gewissen Schutz“ gegenüber der Entwicklung eines DM 1, haben, wobei es regionale Unterschiede gibt. Was man weiß, ist, dass Väter den Typ-1-Diabetes häufiger an ihre Nachkommen (vor allem ihre Töchter) vererben als Mütter.

Typ-2-Diabetes

Der heutige Lebensstil, gekennzeichnet durch Bewegungsmangel und inadäquat hohe Kalorienzufuhr, betrifft Männer und Frauen in gleichem Maße. Deshalb sehen wir kaum Unterschiede in der Prävalenz des DM 2 bei Männern und Frauen. Mögen Männer in jüngeren Jahren zahlenmäßig überwiegen, holen Frauen diesen Anteil durch die höhere Lebenserwartung auf. Dass sich Frauen mit zunehmendem Alter und dem Beginn der Menopause dem metabolischen Profil der Männer nähern, erklärt das postmenopausal deutlich erhöhte Risiko für Diabetes und kardiovaskuläre Folgeerkrankungen.

Männlicher versus weiblicher Fettverteilungstyp: Während Männer zu einem zentralen Fettverteilungstyp („Apfeltyp“) mit hohem Anteil an viszeralem und hepatischem Fettgewebe

Diabetes Forum Seite 23, 06.05.2015

neigen, weisen Frauen prämenopausal den sog. peripheren („Birnen-“)Typ mit einem höheren Anteil an metabolisch „vorteilhaftem“ subkutanem Fettgewebe auf. Dieser hormonell bedingte Fettverteilungstyp ändert sich mit dem Beginn der Menopause zugunsten des männlichen Typs und führt zu einer Zunahme des metabolisch „ungünstigeren“ viszeralen Fettgewebes. Die Zunahme des viszeralen Fettgewebes begünstigt die Entstehung metabolischer Veränderungen, die man unter dem Sammelbegriff „metabolisches Syndrom“ kennt. In dessen Zentrum steht die so genannte Insulinresistenz, deren Folgen gestörte Glukosetoleranz, Hyperlipidämie und arterielle Hypertonie sowie – nicht zu unterschätzen – subklinische inflammatorische Prozesse darstellen, die letztendlich das typische kardiometabolische Risikoprofil kennzeichnen. Besteht eine Insulinresistenz schon vor der Menopause, zeigen sich diese metabolischen Alterationen verfrüht, was erklärt, warum Frauen mit Diabetes den kardioprotektiven Effekt der weiblichen Geschlechtshormone verlieren.

Prävention: Hinsichtlich der Diabetesprävention gab es in den letzten Jahren eine Reihe gut geplanter prospektiver Studien, die keinen – klinisch relevanten – Unterschied in der Effektivität zwischen Männern und Frauen zeigten, jedoch für beide Geschlechter den enormen Benefit von Präventionsmaßnahmen nochmals unterstreichen konnten.

Geschlechterspezifische Risikofaktoren: Nach wie vor geht man davon aus, dass der Typ-2-Diabetes 5–7 Jahre zu spät und oft erst im Rahmen einer Spätkomplikation (Beispiel: Myokardinfarkt) diagnostiziert wird. Man sollte also annehmen, dass diese durch die frühzeitige Erkennung verhindert werden könnten. Diesbezüglich haben Frauen einen wesentlichen Vorteil: In ihrer reproduktiven Phase gibt es zwei metabolische Entitäten, die sie als Hochrisikokollektiv für die spätere Entwicklung eines DM 2 identifizieren: das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS), ein Insulinresistenz-Äquivalent, und den Gestationsdiabetes (GDM), eine erstmals in der Schwangerschaft diagnostizierte Glukoseintoleranz. Obwohl > 90 % der Frauen mit GDM nach der Geburt eine normale Glukosetoleranz aufweisen, entwickeln rund 50 % einen manifesten DM 2 innerhalb der ersten 5–10 Jahre nach der Geburt. Deshalb wird die regelmäßige (alle 2 Jahre) Kontrolle durch einen oralen Glukosetoleranztest empfohlen.

Dass auch Männer von solch einem „Screening“ profitieren würden, möchten wir mit einer derzeit noch laufenden Studie beweisen, in der wir Männer mit einem kardiovaskulären Risikofaktor (arterielle Hypertonie oder Dyslipidämie) ohne bekannten Prä-/Diabetes untersuchen. Bisher haben wir die Daten von 29 Männern (Alter: 44 ± 8 Jahre) analysiert und fanden bei 62 % eine normale Glukosetoleranz, 31 % wiesen eine gestörte Glukoseregulation (gestörte Glukosetoleranz oder erhöhte Nüchtern-Glukose) und 7 % einen manifesten DM 2 auf (Winhofer, ►

Diabetes Forum Seite 24, 06.05.2015

Kautzky-Willer; unpublished data). Ein Prä-Diabetes oder manifester Diabetes kommt somit häufig bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren vor, ohne dass die Betroffenen davon wissen.

Gender-Aspekte in der Pathophysiologie: Immer wieder wird postuliert, dass bei Männern die Insulinresistenz, bei Frauen der Insulinsekretionsdefekt im Vordergrund steht. Diese Annahmen kommen vor allem daher, dass Männer öfter durch eine erhöhte Nüchtern glukose, Frauen durch erhöhte postprandiale Werte (2-Stunden-Wert beim OGTT) auffallen. Rezente Studien legen nahe, dass diese Annahmen durch die gleiche Menge an verabreichter Glukose (75 g) bei jedoch unterschiedlicher Körpergröße zustande kommen. Unterstützt werden diese rezenten Erkenntnisse auch durch die Tatsache, dass bisher keine klinisch relevanten Unterschiede im Ansprechen auf verschiedene orale Antidiabetika nachgewiesen werden konnte. Durch eine Vielzahl neuer Antidiabetika, die gezielt unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen angreifen, müsste eine genderrelevante pathophysiologische Differenz auffallen; bisher sind jedoch keine (klinisch relevanten) Unterschiede im antihyperglykämischen Potenzial der oralen Antidiabetika bekannt. Auch hinsichtlich der Nebenwirkungen kennen wir nur wenige geschlechtsspezifische Unterschiede, die jedoch auch aufgrund ihrer Seltenheit kaum einen Einfluss auf die Verordnung der einzelnen Substanzklassen haben. Erwähnenswert sind in diesem Zusammenhang die erhöhte Frakturrate bei Frauen unter Glitazon-Therapie und erhöhte Raten an genitalen Mykosen unter SGLT-2-Inhibitoren, wobei aufgrund der rezenten Einführung dieser Substanzklasse endgültige Daten erst abgewartet werden müssen.

Diabetes und kardiovaskuläres Risiko

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen nach wie vor die Haupttodesursache bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes dar und beeinflussen wesentlich deren Morbidität. Profitieren prämenopausale Frauen vom kardiovaskulär protektiven Effekt der weiblichen Geschlechtshormone, ist dieser Effekt bei Frauen mit Diabetes nicht nachweisbar, d. h., sie weisen ein vergleichbar hohes kardiovaskuläres Risiko wie Männer in dieser Altersgruppe auf. Zudem war bei Frauen mit Diabetes die Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität – wie sie in der Allgemeinbevölkerung in den letzten Jahrzehnten beobachtet wurde – nicht nachweisbar. Auch scheinen Diabetikerinnen ein schlechteres Outcome nach kardiovaskulären Ereignissen zu haben. Ursachen hierfür wurden vor allem aus retrospektiven

Analysen ermittelt. Es gibt jedoch Hinweise, dass das kardiovaskuläre Risiko bei Frauen mit Diabetes unterschätzt wird, was oft zu einer verzögerten Diagnose und mangelnder Prävention führt. Die Annahme, dass Frauen im Rahmen eines kardiovaskulären Ereignisses „atypische Symptome“ zeigen, ist zwar weit verbreitet, wurde aber bisher noch nicht endgültig bestätigt. Zudem wird angenommen, dass Frauen weniger aggressiv therapiert werden, wenn es um die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren/Begleiterkrankungen geht. Antihypertensiva, lipidsenkende Medikamente und eine plättchenhemmende Therapie scheinen Frauen mit Diabetes seltener und in nicht ausreichender Dosierung im Vergleich zu Männern zu erhalten. Das bedeutet aber auch, dass nicht der Diabetes per se, also die Hyperglykämie, sondern die unzureichend therapierten Begleiterkrankungen das erhöhte kardiovaskuläre Risiko erklären könnten. Will man also seine Patientinnen und Patienten mit Diabetes gleich gut behandeln, sollte man nicht nur die Erreichung des glykämischen (HbA_{1c} -)Ziels, sondern auch die rechtzeitige Diagnose und Therapie von Begleiterkrankungen anstreben und, was nicht vergessen werden sollte, die Patientinnen und Patienten über die Wichtigkeit der multimodalen Therapie aufklären.

Diabetes bei zystischer Fibrose

Zuletzt möchte ich noch kurz auf eine spezifische Diabetesform eingehen, bei der wir – zumindest bis zum heutigen Datum – klinisch relevante geschlechtsspezifische Unterschiede kennen. War diese Erkrankung bis vor Kurzem noch ausschließlich in pädiatrischer Hand, finden wir durch eine deutlich gestiegene Lebenserwartung immer mehr Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (CF) in internistischer Betreuung. Die Diagnose eines Diabetes bei CF („cystic fibrosis related diabetes“, CFRD) bedeutet für Frauen eine deutliche Einschränkung der Lungenfunktion sowie der Lebenserwartung im Vergleich zu Frauen mit CF ohne Diabetes und Männern mit CF und Diabetes; Letzteres wird dadurch erklärt, dass Männer durch die Androgene einen gewissen Schutz vor der katabolen Wirkung des Insulinmangels auf die Atemmuskulatur aufweisen.

Resümee

Wenn wir Frauen und Männern mit Diabetes gleich (gut) behandeln wollen, müssen wir auf die frühzeitige Erkennung des Diabetesrisikos und Screening, am besten mittels OGTT, sowie auf ein kardiovaskulärer Risikomanagement bei beiden Geschlechtern fokussieren. ■