

Frauen und Männer im Vergleich: Geschlechtsspezifische Aspekte kardiometabolischer Erkrankungen

I. Kopaliani

Einleitung

Kardiometabolische Erkrankungen umfassen eng miteinander verbundene Störungen, insbesondere Adipositas und Typ-2-Diabetes, die mit kardiovaskulären Komplikationen assoziiert sind.* Adipositasbedingte Risikofaktoren bündeln sich in Hypertonie, gestörter Glukoseregulation und Dyslipidämie und werden als Metabolisches Syndrom bezeichnet. Diese Faktoren fördern Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern.

Risikofaktoren und Krankheitsprävalenz zeigen ausgeprägte geschlechtsspezifische Unterschiede. Sexualhormone, Genexpression und deren Einfluss auf Stoffwechsel, Immunsystem und Herzfunktion gelten als zentrale Determinanten, während das tiefe mechanistische Verständnis weiterhin begrenzt ist.

Geschlechtsunterschiede bei kardiometabolischen Risikofaktoren Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist ein zentraler kardiometabolischer Risikofaktor mit ausgeprägten geschlechts- und altersabhängigen Mustern. Männer sind in jüngeren Jahren häufiger betroffen, während die Prävalenz im Alter bei

Frauen zunimmt [1]. Diese Verschiebung spiegelt hormonelle Einflüsse auf Gefäßsteifigkeit, renale Natriumregulation und neurohumorale Aktivierung wider. Adipositas verstärkt diese Mechanismen und erhöht das Hypertonierisiko deutlich [2, 3].

Adipositas

Adipositas zeigt nicht nur Unterschiede in der Prävalenz, sondern vor allem in der Fettverteilung. Während Frauen bevorzugt subkutanes Fett speichern, entwickeln Männer häufiger viszerale Adipositas [4–7]. Viszerales Fett wirkt als metabolisch aktives Organ, fördert inflammatorische Prozesse und trägt wesentlich zur Entwicklung von Insulinresistenz, Hypertonie und metabolischem Syndrom bei.

Diabetes

Beim Typ-2-Diabetes bestehen geschlechtsspezifische Unterschiede insbesondere in der kardiovaskulären Konsequenz. Der protektive Effekt des weiblichen Geschlechts geht mit Auftreten des Diabetes verloren, sodass Frauen ein deutlich höheres relatives Risiko für koronare Herzkrankheit und Schlaganfall aufweisen [8, 9]. Dies dürfte auf eine Kombination aus hormonellen Einflüssen, stärkerer Komorbiditätslast und Unterschieden in Therapie und Adhärenz zurückzuführen sein [10, 11].

Geschlechtsunterschiede bei kardiometabolischen Erkrankungen Ischämische Herzkrankheit

Die ischämische Herzkrankheit manifestiert sich geschlechtsspezifisch unterschiedlich. Frauen weisen häufiger eine nicht-obstruktive koronare Herzkrankheit (KHK) und mikrovaskuläre

Dysfunktion auf, während bei Männern obstruktive Formen dominieren [12, 13]. Entsprechend wird die Prognose bei Männern stärker durch das Ausmaß der Koronarstenosen bestimmt, bei Frauen hingegen durch die koronare Flussreserve [14].

Herzinsuffizienz

Auch die Herzinsuffizienz zeigt ausgeprägte geschlechtsspezifische Phänotypen. Frauen entwickeln häufiger eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF), Männer eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF). Diese Unterschiede sind eng mit divergierenden Mechanismen verknüpft, insbesondere mit metabolischer Dysfunktion, Inflammation und strukturellem Remodeling. Myokardiale Lipidakkumulation und epikardiales Fett spielen hierbei eine zentrale Rolle und verbinden kardiometabolische Risikofaktoren mit diastolischer Dysfunktion [15, 16] (Abb. 1).

Mechanismen geschlechtsspezifischer Unterschiede bei kardiometabolischen Erkrankungen

Hormonelle Regulation und Renin-Angiotensin-System

Obwohl zahlreiche Daten zu geschlechtsspezifischen Unterschieden bei kardiometabolischen Erkrankungen vorliegen, ist das mechanistische Verständnis weiterhin begrenzt. Zentrale Unterschiede betreffen hormonelle Signalwege, den kardialen Energiestoffwechsel sowie inflammatorische und fibrotische Prozesse. Sexualhormone greifen dabei direkt in kardiale Zellfunktionen ein: Östrogene fördern protektive, antioxidative und vasodilatatorische Signalwege, während Androgene

* Dieser Beitrag beruht auf einer Ringvorlesung für Geschlechtersensible Medizin, die 2024 im Rahmen des Modellstudiengangs MEDiC entwickelt wurde. Die Ringvorlesung will für das Thema sensibilisieren und Anregungen geben, über die Relevanz von Geschlechterforschung in der Medizin zu diskutieren.

kontextabhängig prohypertensive, proinflammatorische und profibrotische Mechanismen verstärken. Zudem modulieren sie das Renin-Angiotensin-System (RAS), die sympathische Aktivierung und die Natriumrückresorption und tragen so zu geschlechtsspezifischen hämodynamischen Belastungsmustern bei [17, 18].

Im Kontext der Hypertonie zeigt sich eine geschlechtsspezifisch unterschiedliche Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS): Während bei Männern die ACE/Angiotensin-II/AT₁-Rezeptor-Achse mit vasokonstriktorischen, proinflammatorischen und profibrotischen Effekten dominiert, ist bei Frauen verstärkt die ACE2/Angiotensin-(1–7)/Mas-Achse aktiv, die vasodilatatorisch und protektiv wirkt. Zusätzlich ist die Expression des AT₂-Rezeptors bei Frauen höher, wodurch antihypertrophe, antifibrotische und vasodilatatorische Signalwege weiter begünstigt werden. Östrogene fördern die ACE2-Expression, hemmen AT₁-vermittelte Signalwege und modulieren zugleich die AT₂-Rezeptoraktivität, sodass Gefäßtonus, Entzündungsprozesse und strukturelles Remodeling geschlechtsspezifisch reguliert werden [17, 18].

Mitochondriale Funktion und kardialer Energiestoffwechsel

Auf kardialer Ebene zeigen sich deutliche Unterschiede in mitochondrialer Funktion und Energiestoffwechsel. Weibliche Herzen erhalten unter Druckbelastung oder Ischämie die mitochondriale Atmung besser aufrecht, begleitet von erhöhter Expression von Atmungskettenproteinen, Citratzyklusenzymen und antioxidativen Systemen [17, 18]. Östrogenrezeptoren können direkt an mitochondriale DNA binden und die Expression mitochondrienkodierter Gene regulieren; zugleich steigern Östrogene die Aktivität von Glutathionperoxidase und mitochondrialer Superoxiddismutase und begrenzen so

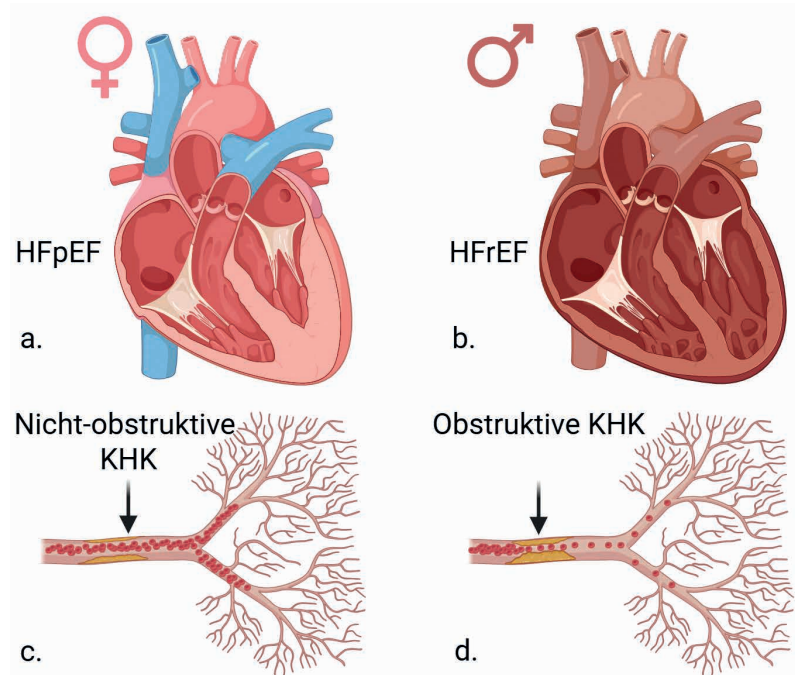


Abb. 1: Charakteristika kardiometabolischer Erkrankungen bei Frauen und Männern.
 a. Schematische Darstellung der HFpEF – Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
 b. Schematische Darstellung der HFrEF – Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
 c. Nicht-obstruktive KHK – koronare Herzkrankheit
 d. Obstruktive KHK – koronare Herzkrankheit

oxidativen Stress [19, 20]. Männliche Herzen zeigen dagegen eine stärkere Herunterregulation energie- und lipidstoffwechselrelevanter Gene. Zusätzlich wird bei weiblichen Herzen unter Druckbelastung eine peroxisomenabhängige Fettsäureoxidation aktiviert, die zur Stabilisierung der Energieversorgung beiträgt [21, 22]. Der LDL-Rezeptor-Regulator MYLIP wird nach Estradiolexposition selektiv im männlichen Myokard induziert und ist mit verminderter Kontraktilität assoziiert, was auf eine Verknüpfung von Lipidstoffwechsel und kardialer Funktion hinweist [23, 24].

Fibrotisches Remodeling und strukturelle Anpassung

Diese metabolischen Unterschiede gehen in unterschiedliche Formen des kardialen Remodelings über. Männliches Myokard aktiviert unter Druckbelastung stärker profibrotische und RAS-abhängige Signalwege, was zu vermehrter Kollageneinlagerung und struktureller Versteifung führt. In weib-

lichem Gewebe wirken Östrogene diesen Prozessen entgegen. Estradiol reguliert die Kollagensynthese in kardialen Fibroblasten geschlechtsspezifisch: In weiblichen Zellen wird sie gehemmt, in männlichen stimuliert. Diese Effekte beruhen unter anderem auf unterschiedlicher Phosphorylierung von ER α und ER β sowie einer sexuell dimorphen Bindung an Kollagenpromotoren. Auch microRNA-abhängige Mechanismen sind beteiligt und beeinflussen mitochondriale Funktionen und hypertrophes Remodeling. Insgesamt begünstigen diese Prozesse bei Frauen eher diastolische Dysfunktion (HFpEF), während bei Männern systolische Funktionsstörungen (HFrEF) überwiegen [25].

Inflammation als integrativer Mechanismus

Ein zentraler, verbindender Mechanismus geschlechtsspezifischer Unterschiede ist die Inflammation. Die sogenannte Metaflammation beschreibt einen chronisch niedriggradigen Entzündungszustand, der früh durch kalo-

rischen Überschuss ausgelöst wird und Stoffwechsel, Gefäßfunktion und kardi-ales Remodeling miteinander verknüpft. Aktivierte Makrophagen und T-Zellen sowie NFκB- und JNK-Signalwege stören die Insulinsignalübertragung über die IRS/PI3K/AKT-Achse und fördern gleichzeitig endotheliale Dysfunktion und fibrotische Prozesse. Proinflammatorische Zytokine wie IL-6 und IL-1β sowie Chemokine verstärken die Rekrutierung weiterer Immunzellen und koppeln metabolische Dysregulation an strukturelle Organveränderungen.

Diese Prozesse sind ausgeprägt geschlechtsabhängig. Männliche Organismen zeigen unter hochfettreicher Ernährung eine stärkere Akkumulation CD11c-positiver Makrophagen und dendritischer Zellen sowie eine erhöhte Expression von TLR4 und CD14. Entsprechend produzieren männliche Makrophagen nach Stimulation höhere Mengen an IL-6, IL-1β und IP-10. Weibliche Systeme weisen demgegenüber häufiger antiinflammatorische und gewebereparative Prozesse auf, einschließlich effizienterer Lipidstoffwechsel und begrenzter Immunzellinfiltration. Damit fungiert die Inflammation als integrativer Mechanismus, der hormonelle Signale, metabolische Prozesse und strukturelle Veränderungen im Herzen zusammenführt und wesentlich zur geschlechtsspezifischen Ausprägung kardiometabolischer Erkrankungen beiträgt [26, 27] (Abb. 2).

Diagnostische und therapeutische Implikationen

Geschlechtsspezifische Unterschiede sollten sich nicht nur in der Beschreibung kardiometabolischer Erkrankungen, sondern auch in der Diagnostik widerspiegeln. Bei Frauen mit ischämischer Symptomatik stehen häufiger atypische Beschwerden, nicht-obstruktive koronare Veränderungen und mi-

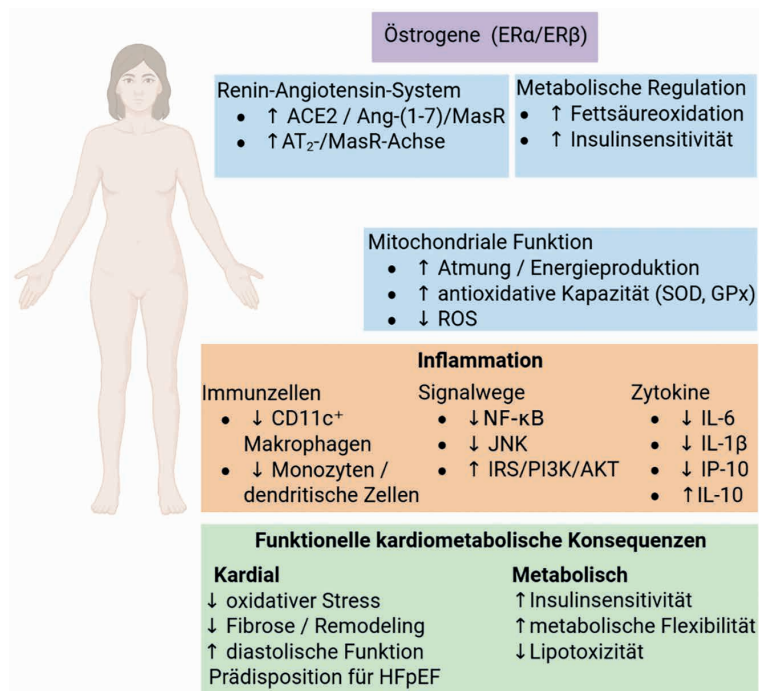


Abb. 2: Geschlechtsspezifische protektive Mechanismen bei Frauen.

Östrogene wirken über Estrogenrezeptoren (ERα/ERβ) und modulieren zentrale Signalachsen, darunter das Renin-Angiotensin-System (RAS; ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme, Ang II = Angiotensin II, AT1R/AT2R = Angiotensin-Rezeptoren Typ 1/2), die mitochondriale Funktion sowie immunmetabolische Signalwege (u.a. NFκB/JNK). Dies führt zu verminderter proinflammatorischer Aktivierung, reduzierter oxidativer Stressbelastung und abgeschwächtem fibrotischem Remodeling. Funktionell resultieren daraus eine verbesserte Insulinsensitivität, geringere Fibrose und eine erhaltene diastolische Funktion.

krovaskuläre Dysfunktion im Vordergrund; entsprechend reichen konventionelle Koronarangiographie und klassische Symptomkonstellationen oft nicht aus [12, 13]. Neben der Echokardiographie als Basisdiagnostik gewinnen daher funktionelle und phänotypische Marker an Bedeutung, darunter linksatriale Dilatation, diastolische Dysfunktion, koronare Flussreserve sowie geschlechtsspezifische Biomarkerprofile. NT-proBNP ist bei Frauen höher, hs-cTnT bei Männern häufiger erhöht; geschlechtsspezifische Grenzwerte könnten hier die diagnostische Treffsicherheit verbessern [28–31]. Auch weiterführende Verfahren wie Strain-Analysen, kardi-ale MRT und die Quantifizierung von epikardialen Fett oder myokardialen Triglyzeridgehalt könnten helfen, geschlechtsspezifische kardi-ale Phänotypen früher zu erfassen [14–16]. Auch therapeutisch sind geschlechtsspezifische Unterschiede klinisch relevant. Frauen entwickeln häufiger HF-

pEF, Männer häufiger HFrEF, was bereits auf unterschiedliche pathophysiologische Zielstrukturen hinweist [25, 15, 16]. Hinzu kommen Unterschiede in Therapieansprechen und Nebenwirkungsprofilen: Frauen berichten unter Metformin und GLP-1-Rezeptoragonisten häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen, während Männer zum Teil stärkere HbA1c-Senkungen zeigen [32–35]. SGLT2-Inhibitoren weisen eine vergleichbare Wirksamkeit, aber unterschiedliche Nebenwirkungsmuster auf [36, 37]. Perspektivisch spricht dies für eine stärker phänotyp- und geschlechtsspezifische Diagnostik und Therapie kardiometabolischer Erkrankungen. ■

Literatur unter
www.slaek.de/aerzteblatt-sachsen

Prof. Dr. Irakli Kopaliani
Institut für Physiologie
Medizinische Fakultät der
Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
E-Mail: irakli.kopaliani@tu-dresden.de