



Der herzkranke Diabetiker
Stiftung in der Deutschen Diabetes-Stiftung

Gendermedizin – Besonderheiten in der Behandlung

PD Dr. med. Michael Leutner, MSc PhD, Univ. Prof. Dr. med. Alexandra Kautzky-Willer

Die Prävalenz des Diabetes mellitus steigt seit Jahrzehnten an – im Jahr 2021 hatten etwa 10,5 % der erwachsenen Weltbevölkerung, also 537 Millionen Menschen die Diagnose Diabetes, wobei mehr Männer (10,8 %) als Frauen (10,2 %) betroffen sind (IDF Diabetes Atlas 2021).

In der Diagnostik und in der Therapie von Diabetes mellitus gibt es wichtige geschlechtsspezifische Unterschiede, die in der klinischen Praxis berücksichtigt werden müssen, um eine adäquate Behandlung gewährleisten zu können. Dies ist vor allem auch hinsichtlich der Prä-

valenzzahlen von kardiovaskulären Erkrankungen von großer Relevanz. Diabetes mellitus ist bei Frauen im Vergleich zu Männern mit einem deutlich höheren kardiovaskulären Risiko, mit einem höheren Risiko für Herzinsuffizienz und einer höheren Mortalitätsrate verbunden.

Männer häufiger erhöhte Nüchternblutglukosewerte – Frauen höhere Wahrscheinlichkeit für gestörte Glukosetoleranz

In der Diagnostik von Diabeteserkrankungen gibt es wesentliche geschlechtsspezifische Unterschiede, die mitunter ein Grund für die unterschiedlichen Prävalenzzahlen von Diabetes mellitus sein könnten. Aus früheren Studien geht hervor, dass Männer häufiger erhöhte Nüchternblutglukosewerte im Vergleich zu Frauen haben. Frauen hingegen zeigten vor allem im Rahmen des oralen Glukosetoleranztests (oGTT) häufiger erhöhte stimulierte Glukosewerte. Pathophysiologisch gesehen, dürften die höheren Nüchternblutglukosewerte bei Männern vor allem ein Resultat einer ausgeprägteren Glukoseproduktion in der Leber sein und auch auf eine gestörte Insulinsekretion vor allem in der frühen Phase hinweisen.

Die höhere Wahrscheinlichkeit einer gestörten Glukosetoleranz bei Frauen wird zum einen durch die geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich Körpergröße, Muskelmasse und körperlichem Fitnesszustand erklärt, und zum anderen auf eine verlängerte Glukoseresorption im Darm, sowie eine veränderte Magenentleerung zurückgeführt.

Diese geschlechtsspezifisch variierenden Ergebnisse zeigen, dass Männer bei der Früherkennung von Diabeteserkrankungen durch einfachere Diagnose einer IFG (impaired fasting glucose) bzw. eines erhöhten Nüchternblutglukosewertes im diabetischen Bereich einen Vorteil aufweisen, da die Messung der Nüchternblutglukosewerte im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen und Routinekontrollen häufiger als ein oGTT durchgeführt werden. Deshalb ist es wichtig, zumindest eine zusätzliche HbA_{1c}-Messung beim Screening durchzuführen.

Bei beiden Geschlechtern Reduktion der Diabetesinzidenz durch Lebensstilintervention

Eine Metaanalyse hat gezeigt, dass Lebensstilinterventionen das Risiko für Diabetes bei Männern ähnlich wie bei Frauen nach einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren um etwa 40 % senken können. Aus den rezenten Follow-up-Daten der Da-Qing Studie [Gong 2019] mit einem Beobachtungszeitraum von 30 Jahren konnte eine Reduktion der Mortalitätsrate um etwa 41 %, sowie eine Reduktion der Inzidenzrate von kardiovaskulären Ereignissen bei Frauen um etwa 30 % in der Gruppe mit Lebensstilmaßnahmen gefunden werden. Obwohl auch bei Männern eine Risikoreduktion dieser beiden Outcomes beobachtet wurde, blieben die Ergebnisse nicht signifikant. Nichtsdestotrotz kam es bei beiden Geschlechtern zu einer vergleichbaren Reduktion der Diabetesinzidenz (Frauen 38 % vs. Männer 39 %). Ergebnisse aus der LOOK-AHEAD-Studie [Wadden 2011] haben gezeigt, dass es bei übergewichtigen bzw. adipösen Männern mit Diabetes mellitus Typ 2 durch veränderte Lebensstilmaßnahmen in einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren zu einer stärkeren Gewichtsreduktion kam.

nissen bei Frauen um etwa 30 % in der Gruppe mit Lebensstilmaßnahmen gefunden werden. Obwohl auch bei Männern eine Risikoreduktion dieser beiden Outcomes beobachtet wurde, blieben die Ergebnisse nicht signifikant. Nichtsdestotrotz kam es bei beiden Geschlechtern zu einer vergleichbaren Reduktion der Diabetesinzidenz (Frauen 38 % vs. Männer 39 %). Ergebnisse aus der LOOK-AHEAD-Studie [Wadden 2011] haben gezeigt, dass es bei übergewichtigen bzw. adipösen Männern mit Diabetes mellitus Typ 2 durch veränderte Lebensstilmaßnahmen in einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren zu einer stärkeren Gewichtsreduktion kam.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der medikamentösen Behandlung

Wichtige geschlechtsspezifische Unterschiede, die im Hinblick auf die Verbesserung des Glukosemetabolismus, hinsichtlich Nebenwirkungen und Outcome berücksichtigt werden sollten, gibt es nicht nur in der Diagnostik, sondern auch in der Therapie des Diabetes mellitus. Im Allgemeinen erreichen Frauen trotz eines höheren Hypoglykämierisikos

seltener die vorgegebenen HbA_{1c}-Zielwerte [Kautzky-Willer 2015]. Nachfolgend werden die einzelnen Diabetesmedikamente hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede näher beleuchtet:

Metformin

Es gibt Evidenz dafür, dass es unter einer Therapie mit Metformin geschlechtsspezifische Unterschiede vor allem hinsichtlich Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil zwischen Frauen und Männern gibt.

Therapieadhärenz ist einer der wichtigsten Faktoren, um die positiven Effekte der Diabetesmedikamente maximal auszuschöpfen. Wie sich die Therapieadhärenz unter der Behandlung mit Metformin geschlechtsspezifisch verhält, wurde in einer randomisiert placebo-kontrollierten Studie untersucht. Dabei hatten Patienten und Patientinnen mit Metformin generell eine schlechtere Therapieadhärenz im Vergleich zur Kontrollgruppe. Interessanterweise konnte in einer geschlechtsspezifischen Analyse eine bessere Therapieadhärenz bei Männern gefunden werden, ein Effekt der wahrscheinlich auf einem geringeren Risiko für Nebenwirkungen und weniger Barrieren in Bezug auf die Metformin-Therapie beruht [Walker 2006].

In einer deutschen Multicenterstudie, die mehr als 9 000 Patienten und Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 2 untersuchte, konnte nach 0,8 Jahren Nachbeobachtungszeit eine effektivere Reduktion des HbA_{1c}-Wertes bei Männern unter einer Metformin-Therapie beobachtet werden. Interessanterweise war der Effekt hinsichtlich Körpergewichtsreduktion bei Frauen stärker [Schütt 2015].

Sulfonylharnstoffe, Glitazone und DPP-4-Inhibitoren

Unter Therapien mit Sulfonylharnstoffen und Glitazonen konnten in einer Datenbankanalyse aus U.K., in der mehr als 22 000 Patienten und Patientinnen beobachtet wurden, wesentliche geschlechtsspezifische Unterschiede in den Effekten auf den Glukosemetabolismus gezeigt werden. Sulfonylharnstoffe hatten vor allem bei nicht-adipösen Männern die

maximalsten blutzuckersenkenden Effekte. Bei adipösen Frauen hingegen zeigte eine Therapie mit Glitazonen die größten Effekte, jedoch unter der Prämisse eines höheren Risikos für eine Gewichtszunahme und der Entwicklung von Ödemen [Dennis 2018]. Außerdem wurde über ein erhöhtes Frakturrisiko unter Glitazonen bei Frauen, sowie über eine höhere Mortalitätsrate unter Rosiglitazon berichtet [Kautzky-Willer 2017]. Bei Männern mit einer Glitazon-Therapie konnte ein diskret erhöhtes Blasenkrebsrisiko nachgewiesen werden [Campesi 2017].

Bei DPP-4-Inhibitoren fehlt die klare Evidenz dafür, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Verbesserung des Glukosemetabolismus gibt [Esposito 2015].

GLP-1-Rezeptoragonisten

Die Wirkungen von Inkretinmimetika (GLP-1-Rezeptoragonisten) sind weitreichend. Neben einer Verbesserung des Glukosemetabolismus findet die Therapie auch Anwendung bei Adipositas. Die Behandlung mit GLP-1-Rezeptoragonisten hat vor allem bei kardiovaskulären Endpunkten hervorragende Ergebnisse gezeigt.

In einer gepoolten Analyse der sieben randomisiert kontrollierten klinischen AWARD-Studien, deren Beobachtungszeitraum zwischen 24 und 104 Wochen lag, konnten hinsichtlich Reduktion des HbA_{1c}-Wertes unter Therapie mit Dulaglutid weder in der niedrigeren noch in der höheren Dosisgruppe geschlechtsspezifische Unterschiede gefunden werden. Dennoch hatten Frauen unter einer Therapie mit Dulaglutid eine stärkere Gewichtsreduktion im Vergleich zu Männern [Gallwitz 2018]. Aus zwei Meta-Analysen, in denen untersucht wurde, ob es einen geschlechtsspezifischen Unterschied hinsichtlich MACE (major adverse cardiac event) gab, wurde bei beiden Geschlechtern eine ähnliche und sehr ausgeprägte Risikoreduktion für das kardiovaskuläre Outcome beobachtet [D'Andrea 2020; Singh 2020]. Es gibt Evidenz dafür, dass Frauen unter einer Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen haben [Joung 2020].

SGLT-2-Inhibitoren

Der breite Wirkmechanismus von SGLT-2-Inhibitoren reicht von Verbesserung des Glukosemetabolismus über Nephroprotektion, Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse, bis hin zu der rezenter Zulassung in der Therapie von Herzinsuffizienz. Vor allem Adipositas bei Frauen, aber auch Glukosestoffwechselstörungen im Allgemeinen sind mit einem gesteigerten Risiko für Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF: Heart Failure with preserved Ejection Fraction) verbunden [Savji 2018]. Die Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren verspricht eine neue und effektive Anwendung in der Therapie der Herzinsuffizienz.

Aus einer Meta-Analyse unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus EMPA-REG OUTCOME, CANVAS und DECLARE-TIMI, konnte tendenziell eine stärkere Risikoreduktion von kardiovaskulären Outcomes bei Männern festgestellt werden [Singh 2020]. In einer amerikanischen Studie, bei der Versicherungsdaten der Bevölkerung analysiert wurden, zeigte sich, dass Frauen generell seltener SGLT-2-Inhibitoren verschrieben bekommen und dadurch auch weniger von den positiven Effekten dieser Therapie profitieren [Eberly 2021]. Eine unerwünschte Nebenwirkung unter einer Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren sind Ketoazidosen, die mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit bei Männern auftritt [Fadini 2017]. Neben einem erhöhten Risiko für Frakturen vor allem unter einer Therapie mit Canagliflozin [Zhou 2019] dürften Frauen zusätzlich auch ein höheres Risiko für Harnwegsinfekte und Genitalinfektionen haben [Raparelli 2020], wohingegen Männer einem höheren Risiko einer Fournier-Gangrän ausgesetzt sind [Bersoff-Matcha 2019].

Insulin

Der Einsatz von Basalinsulinen in der Therapie wurde in früheren Studien mit einem geringeren glukosesenkenden Effekt und einem höheren Hypoglykämierisiko, inklusive klinisch signifikanten Hypoglykämien bei Frauen in Verbin-

dung gebracht [Kautzky-Willer 2015, 2017; Owens 2017].

Literatur:

1. FEDERATION ID. IDF Diabetes Atlas. 10th edition ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021.
2. Peters SA, Huxley RR, Woodward M: Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia*. 2014; 57:1 542-51
3. Appelman Y, Van Rijn BB, Ten Haaf ME, Boersma E, Peters SA: Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis*. 2015; 241: 211-8
4. Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, Woodward M: Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia*. 2019; 62: 1550-60
5. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP: Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974; 34: 29-34
6. Wang Y, O'Neil A, Jiao Y, Wang L, Huang J, Lan Y, Zhu Y, Yu C: Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and meta-analysis of 5,162,654 participants. *BMC Med*. 2019; 17: 136
7. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G: Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2016; 37: 278-316
8. Tramunt B, Smati S, Grandgeorge N, Lenfant F, Arnal JF, Montagner A, Gourdy P: Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. *Diabetologia*. 2020; 63: 453-61
9. Anderwald C, Gastaldelli A, Tura A, Krebs M, Promintzer-Schifferl M, Kautzky-Willer A, Stadler M, DeFronzo RA, Pacini G, Bischof MG: Mechanism and effects of glucose absorption during an oral glucose tolerance test among females and males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 515-24
10. Glechner A, Harreiter J, Gartlehner G, Rohleder S, Kautzky A, Tuomilehto J, Van Noord M, Kaminski-Hartenthaler A, Kautzky-Willer A: Sex-specific differences in diabetes prevention: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2015; 58: 242-54
11. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, Zhang B, Feng X, Li H, Chen X, Cheng YJ, Gregg EW, Hu Y, Bennett PH, Li G; Da Qing Diabetes Prevention Study Group: Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 452-461
12. Wadden TA, Neiberg RH, Wing RR, Clark JM, Delahanty LM, Hill JO, Krakoff J, Otto A, Ryan DH, Vitolins MZ; Look AHEAD Research Group: Four-year weight losses in the Look AHEAD study: factors associated with long-term success. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19: 1987-98
13. Kautzky-Willer A, Kosi L, Lin J, Mihaljevic R: Gender-based differences in glycaemic control and hypoglycaemia prevalence in patients with type 2 diabetes: results from patient-level pooled data of six randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17: 533-40
14. Walker EA, Molitch M, Kramer MK, Kahn S, Ma Y, Edelstein S, Smith K, Johnson MK, Kitabchi A, Crandall J: Adherence to preventive medications: predictors and outcomes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1997-2002
15. Schütt M, Zimmermann A, Hood R, Hummel M, Seufert J, Siegel E, Tytko A, Holl RW; DPV initiative; German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus: Gender-specific effects of treatment with lifestyle, metformin or sulfonylurea on glycemic control and body weight: a german multicenter analysis on 9 108 patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015; 123: 622-6
16. Dennis JM, Henley WE, Weedon MN, Loneragan M, Rodgers LR, Jones AG, Hamilton WT, Sattar N, Janmohamed S, Holman RR, Pearson ER, Shields BM, Hattersley AT; MASTERMIND Consortium: Sex and BMI alter the benefits and risks of sulfonylureas and thiazolidinediones in type 2 diabetes: a framework for evaluating stratification using routine clinical and individual trial data. *Diabetes Care*. 2018; 41: 1844-53
17. Kautzky-Willer A, Harreiter J: Sex and gender differences in therapy of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017; 131: 230-41
18. Campesi I, Fanconi F, Seghieri G, Meloni M: Sex-gender-related therapeutic approaches for cardiovascular complications associated with diabetes. *Pharmacol Res*. 2017; 119: 195-207
19. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Capuano A, Cozzolino D, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D: A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. *BMJ Open*. 2015; 5: e005892
20. Gallwitz B, Dagogo-Jack S, Thieu V, Garcia-Perez LE, Pavo I, Yu M, Robertson KE, Zhang N, Giorgino: Effect of once-weekly dulaglutide on glycated haemoglobin (HbA1c) and fasting blood glucose in patient subpopulations by gender, duration of diabetes and baseline HbA1c. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20: 409-18
21. D'Andrea E, Kesselheim AS, Franklin JM, Jung EH, Hey SP, Paterno E: Heterogeneity of antidiabetic treatment effect on the risk of major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2020; 19: 154
22. Singh AK, Singh R: Gender difference in cardiovascular outcomes with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonist in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardio-vascular outcome trials. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14: 181-7
23. Joung KI, Jung GW, Park HH, Lee H, Park SH, Shin JY: Gender differences in adverse event reports associated with antidiabetic drugs. *Sci Rep*. 2020; 10: 17545
24. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, Bhamhani V, Cushman M, Naylor M, Kizer JR, Sarma A, Blaha MJ, Gansevoort RT, Gardin JM, Hillege HL, Ji F, Kop WJ, Lau ES, Lee DS, Sadreyev R, van Gilst WH, Wang TJ, Zanni MV, Vasan RS, Allen NB, Psaty BM, van der Harst P, Levy D, Larson M, Shah SJ, de Boer RA, Gottdiener JS, Ho JE: The association of obesity and cardiometabolic traits with incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail*. 2018; 6: 701-9
25. Eberly LA, Yang L, Eneanya ND, Essien U, Julien H, Nathan AS, Khatana SAM, Dayoub EJ, Fanaroff AC, Giri J, Groeneveld PW, Adusumalli S: Association of race/ethnicity, gender, and socioeconomic status with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use among patients with diabetes in the US. *JAMA Netw Open*. 2021; 4: e216139
26. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A: SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia*. 2017; 60: 1385-9
27. Zhou Z, Jardine M, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Desai M, Oh R, Simpson R, Watts NB, Neal B: Canagliflozin and fracture risk in individuals with type 2 diabetes: results from the CANVAS Program. *Diabetologia*. 2019; 62: 1854-67
28. Raparelli V, Elharram M, Moura CS, Abrahamowicz M, Bernatsky S, Behloul H, Pilote L: Sex differences in cardiovascular effectiveness of newer glucose-lowering drugs added to metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9: e012940
29. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortpeter C, Chong WH: Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a review of spontaneous postmarketing cases. *Ann Intern Med*. 2019; 170: 764-9
30. Owens DR, Bolli GB, Charbonnel B, Haak T, Landgraf W, Porcellati F, Traylor L, Kautzky-Willer A: Effects of age, gender, and body mass index on efficacy and hypoglycaemia outcomes across treat-to-target trials with insulin glargine 100 U/mL added to oral antidiabetes agents in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19: 1546-54.



MedUni Wien/faceimage

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Michael Leutner, MSc PhD,
michael.leutner@meduniwien.ac.at
Universitätsklinik für Innere Medizin 3,
Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,
Medizinische Universität Wien, Österreich

Univ. Prof. Dr. med. Alexandra Kautzky-Willer
Universitätsklinik für Innere Medizin 3,
Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,
Medizinische Universität Wien, Österreich
Gender Institut Gars am Kamp, Österreich