

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

PILZ H

Das kardiovaskuläre Risiko der Frau – Endokrinologische Aspekte

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2005;
9 (2), 14-17*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Das kardiovaskuläre Risiko der Frau – Endokrinologische Aspekte

H. Pilz

In Industrieländern ist inzwischen die kardiovaskuläre Erkrankung auch bei Frauen zur führenden Todesursache geworden, Besonders bei postmenopausalen Frauen wurde die koronare Herzkrankheit zum Problem. Bei Frauen wie bei Männern sind Risikofaktoren wie Alter, Familienanamnese bezüglich koronarer Herzkrankheiten, Rauchen, Hochdruck und Lipidstoffwechselstörungen mit hohem Risiko einer koronaren Herzkrankheit assoziiert, aber ihre Wertigkeit unterscheidet sich zwischen Mann und Frau. Grund dafür mag der Östrogen-Abfall der postmenopausalen Frau sein, das Östrogen-Defizit hat ja negative Auswirkungen auf die meisten Risikofaktoren wie Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Lp(a), PAI, oxidativer Stress, NO-Produktion und Blutdruck. Der Östrogenmangel-induzierte Wechsel der gynoiden Fettverteilung zur androiden mit Akkumulation von viszeralem Fett, auch ein Hormon-Effekt mit Zunahme der Insulinresistenz steht im Zentrum der Triggerfaktoren kardiovaskulärer Ereignisse.

In industrialized countries, cardiovascular disease is among the leading causes of death in both women and men. Especially in postmenopausal women, coronary heart disease has become a major problem. In women as well as in men, risk factors like age, family history of coronary heart disease, smoking, hypertension and dyslipidemia are associated with high risk of coronary heart disease, but their importance differs between men and women. The estrogen-deprivation in postmenopausal women might cause this difference, because estrogen deficiency has a negative impact on most cardiovascular risk factors like total cholesterol, LDL, Lp(a), PAI, oxidative stress, NO production and blood pressure. The change from gynoid to android body shape with abdominal obesity, induced by estrogen deficiency, seems to be a main trigger factor of cardiovascular disease in women via metabolic syndrome. J Hypertonie 2005; 12 (2): 14–17.

Vordergründig ist das kardiovaskuläre Risiko der Frau eine Funktion etablierter Risikofaktoren wie Hypertonie, Übergewicht, Diabetes, Fettstoffwechselstörungen, Rauchen usw. Eine Risikostratifizierung diesen Triggerfaktoren atherosklerotischer, also den kardiovaskulären Events zugrunde liegenden Gefäßveränderungen entsprechend bringt allerdings keine Erklärung bezüglich der Altersdifferenz zwischen Frauen und Männern hinsichtlich des Auftretens von Angina pectoris (AP) und Myokardinfarkt (MCI). Bei Frauen tritt eine AP durchschnittlich 10 Jahre und ein MCI 20 Jahre später auf als beim männlichen Patienten [1]. Somit ist eine Modulation der Wertigkeit der Risikofaktoren auf übergeordneter physiologischer Ebene anzunehmen. Mit zunehmendem endokrinologischem Wissen können nun auch neben den auf Reproduktion gerichteten die extragenitalen Wirkungen geschlechtsspezifischer Hormonprofile erfaßt und interpretiert werden. Im Laufe der letzten Jahre und Jahrzehnte konnte insbesondere der Einfluß [2] der weiblichen Sexualsteroiden auf Körpergewicht und Fettverteilung, Lipidstoffwechsel, Vasomotorik, Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivität (Tab. 1), aber auch auf metabolische Veränderungen, immunologische Vorgänge und das ZNS erfaßt werden. Bezüglich des Einflusses des Hormonstatus auf das Gefäßsystem sind allerdings noch viele Fragen offen, wie z. B. im Rahmen der HRT (Hormone Replacement Therapie).

Sexualsteroiden – Synthese, Wirkmodus

Sexualsteroiden wie Östrogen, Progesteron und Testosteron werden hauptsächlich in den Ovarien/Testes und Nebennieren, und zwar im endoplasmatischen Retikulum der Zelle unter Einbeziehung der Mitochondrienwand, aus Acetyl-CoA über diverse Zwischenstufen wie z. B. Cholesterin, Pregnenolon, Dehydroepiandrosteron (DHE) synthetisiert (Tab. 2), auch Cholesterin kann als Ausgangssubstanz verwendet werden. Im Fettgewebe, in Haut und ZNS werden mittels des Enzyms Aromatase Androgene zu Östrogenen konvertiert – ein Stoffwechselweg, der bei adipösen Frauen von klinischer Bedeutung ist.

Korrespondenzadresse: Dr. Heidemarie Pilz, FA für Innere Medizin, 1. Med. Abteilung, Kaiserin Elisabeth-Spital, A-1150 Wien, Huglgasse 1–3, E-mail: heidemarie.pilz@gmx.at

Tabelle 1: Mögliche protektive Effekte der Östrogene

Lipide, Lipoproteine

↓LDL
↑HDL
↑Apolipoprotein A1
↓Apolipoprotein B100
↓Lipoprotein(a)
↓LDL-Suszeptibilität zur Oxidation

Vasomotorische Antwort

↑iNOS-Transkription
↑eNOS-Aktivierung
↑Prostazyklin
↑Endothelin-1
↓ACE-Aktivierung
↓Renin
↓ATII-Rezeptor-Typ I

Entzündungsantwort

↓Circulating adhesion molecules (E-Selektin, VCAM-1, ICAM-1), MCP-1

Gerinnung / Fibrinolyse

↓Fibrinogen
↓Faktor XII
↓PAI-1
↑Tissue plasminogen activator
↑D-Dimer

Ihre Wirkung entfalten Steroidhormone primär über eine Bindung an ein zytoplasmatisches Rezeptorprotein, der Hormon-Rezeptor-Komplex tritt dann in den Zellkern, bindet über ein Akzeptorprotein an bestimmte DNA-Sequenzen, die zur Induktion oder Suppression spezifischer Gene führen [3]. Über „non-genetic effects“ können Sexualsteroiden ohne Gen-Expression rasche Wirkungen hervorrufen, wie z. B. die Vasodilatation durch Aktivierung der NOS (NO-Synthase).

Wirkung der weiblichen Sexualsteroiden auf Körpergewicht und Fettverteilungsmuster

Sexualsteroiden wie Östrogen, Progesteron, aber auch Androgene, haben bei der Frau einen ausgeprägten Effekt

Tabelle 2: Übersicht Sexualsteroid-Synthese – Wirkung

| Hormon | Synthese | Wirkung |
|------------------------------|----------------------|---|
| Östrogen (Estradiol) | Ovar, NN, Fettgewebe | Endometriumproliferation, Ca-Resorption und Einbau↑, Vasodilatation, Serotoninempfindlichkeit↑, Endothelfunktion↑ |
| Gestagene (Progesteron) | Corpus luteum, NN | Endometriumumwandlung, sedierend (GABA-Rezeptor) |
| DHEA (Dehydroepiandrosteron) | NN | Vorstufe der Sexualhormone |
| Androgene (Testosteron) | Leydig-Zellen, NN | Sexualspezifische Wirkung, Knochenreifung |

auf Fettspeicherung und somit Körpergewicht, aber besonders auch auf das Fettverteilungsmuster [4], wobei die Fettspeicherung im Femorogluteal-Bereich (gynoider Typ) von der abdominal-periumbilikalen Speicherung (androider Typ) hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutung strikt unterschieden werden muß.

Gynoides und androides Fettverteilungsmuster entsprechen unterschiedlichen physiologischen Anforderungen bzw. Situationen:

- Um die Deckung des Energiebedarfs von Schwangerschaft und Laktogenese sicherzustellen, wird unter dem Einfluß von Östrogen und Progesteron die Lipoproteinlipase im Femorogluteal-Bereich aktiviert. Dieses Enzym spaltet aus zirkulierenden Fettpartikeln freie Fettsäuren (FFS), so daß diese lokal in Adipozyten als Energiedepot bereitgestellt werden können (gynoider Körperform) (Abb. 1). Die Entspeicherung erfolgt in dieser Körperregionen u.a. unter Oxytocineinfluß im Rahmen der Laktation.
- Unter postmenopausalem Hormonstatus aktivieren Nahrungsaufnahme und Kortisol die abdominal-periumbilikale Lipoproteinlipase, so daß nun in diesem Bereich FFS zur Speicherung zur Verfügung stehen. Progesteron bremst hier die Aktivität der Lipoproteinlipase. Im abdominal-umbilikalischen Bereich wird das eingelagerte Fett über β_3 -adrenerge Rezeptoren mobilisiert, deren Expression durch Kortisol und Androgene hinaufreguliert wird. Progesteron und Androgene halten also die abdominelle Adipositas hinten.

Die unterschiedliche Verteilung des Körperfettes prä- und postmenopausal (gynoid → android) ist also u.a. eine Folge sinkender Sexualhormonspiegel. Somit ist die Zunahme der Prävalenz der abdominellen Adipositas im mittleren Lebensalter auch ein Indikator der nachlassenden reproduktiven Fähigkeit der Frau.

Oft ist die Zunahme an Körpergewicht in der zweiten Lebenshälfte Ausdruck eines „sedentary life-style“ mit konsekutivem Muskelabbau [5], dementsprechend reduziertem Grundumsatz und Gesamtkalorienverbrauch. Eine relative Hyperalimentation, die wiederum die viszerale Fetteinlagerung fördert, kann die Folge sein. Charakterisiert wird die viszerale Adipositas [6] wohl am besten über den Taillenumfang; sie ist ein bedeutender prädiktiver Parameter hinsichtlich der Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz und eines Typ II-Diabetes.

Die pathophysiologische Bedeutung des catecholaminsensitiven viszeralen Fettes liegt u.a. in seinem raschen Turnover: FFS werden vermehrt in die Zirkulation abgegeben, sie hemmen die Glukoseaufnahme in die Muskulatur über eine erhöhte Insulinresistenz [7], andererseits findet in der Leber eine gesteigerte Glukose-neogenese bei reduzierter Insulin-clearance statt. Aber auch die endokrine Aktivität des viszeralen Fettes (Abb. 2)

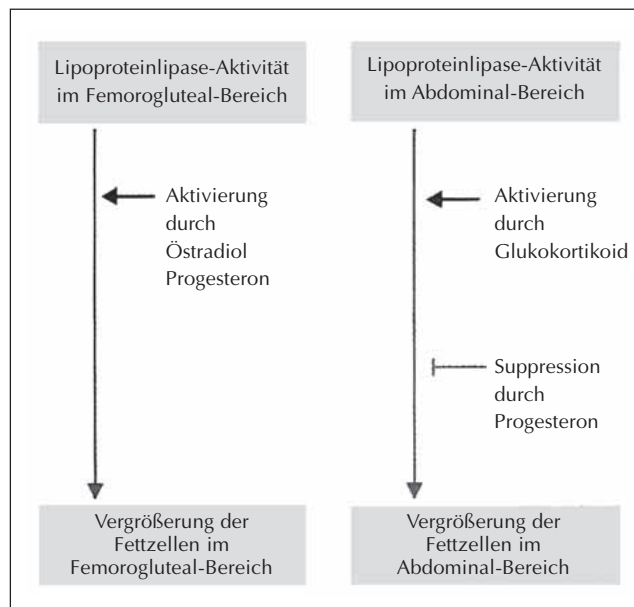


Abbildung 1: Hormoneinfluß auf lokale Fettspeicherung (mod. nach [4])

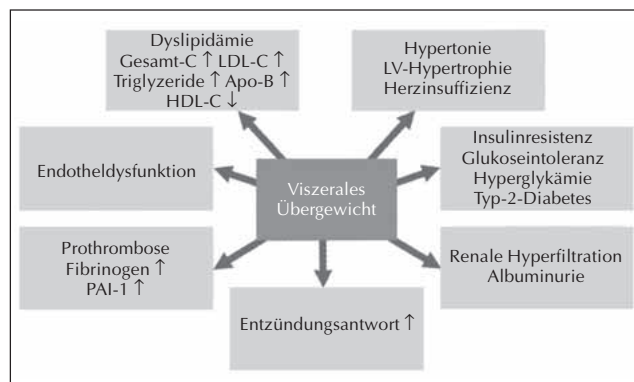


Abbildung 2: Viszerales Fett – Negative Wirkungen (mod. nach [Int J Obes 2002])

mit vermehrter Bildung von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor, IL-6, CRP und TNF α sowie die inverse Relation von viszeralem Fett zu Adiponektin, welches die Insulinsensitivität verbessert und antiinflammatorisch wirkt, ist zu berücksichtigen.

Östrogene und Lipidprofil

Östrogene beeinflussen das Lipidprofil unter dem Aspekt der Substrat- und Energiebereitstellung für eine Gravidität: Cholesterin als Baustein für die Zellsynthese sowie FFS als Energielieferanten müssen für die adäquate Entwicklung des Embryos ausreichend zur Verfügung stehen. Unter Östrogeneinfluß steigt die hepatische VLDL- und Apo-B-Produktion und -Sekretion an. Eine vermehrte zelluläre Aufnahme von Cholesterin über eine gesteigerte LDL-Re-

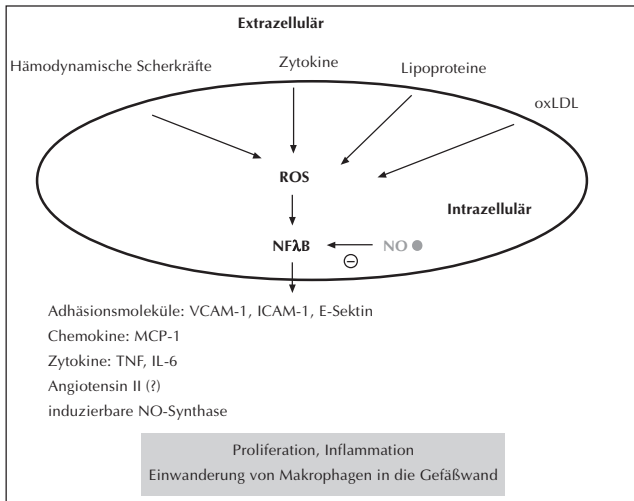


Abbildung 3: Oxidiertes LDL u. Atherosklerose (mod. nach [10])

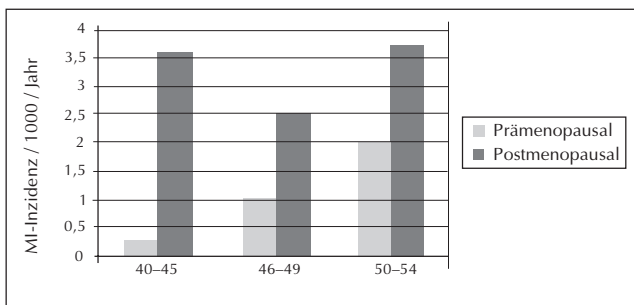


Abbildung 4: Jährliche Inzidenz von Myokardinfarkten vor u. nach der Menopause (mod. nach [1])

zeptor-Expression unter Östrogeneinfluß sowie erhöhte HDL-Spiegel senken jedoch die LDL-Konzentration im Blut. Unter Östrogeneinfluß etabliert sich also einerseits ein kardioprotektives Lipidmuster [8], die Triglyzeridspiegel steigen jedoch andererseits um bis zu 25 % an.

Lp(a), ein aus LDL und Apo-A bestehendes Plasmaplipoprotein, unterdrückt über eine Strukturähnlichkeit mit Plasminogen die lokale Fibrinolyse wandständiger Thromben. Daraus läßt sich seine Bedeutung als kardiovaskulärer Risikofaktor ableiten. Östrogene senken die Lp(a)-Spiegel und damit offenbar auch das kardiovaskuläre Risiko [9].

Homocystein entsteht im Rahmen des Methionin-Abbaus und wird selbst in Anwesenheit von Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure verstoffwechselt. Erhöhte Homocysteinspiegel (z. B. bei Vitamin B₆, B₁₂ oder Folsäure-Mangel, Nikotinabusus und oraler Kontrazeption) können durch Bildung freier Radikaler atherosklerotische Veränderungen hervorrufen. Unter Östrogeneinfluß haben Frauen prämenopausal niedrigere Homocysteinspiegel als Männer.

Östrogeneinfluß auf das Gefäßsystem

Eine intakte Endothelfunktion wird heute als *conditio sine qua non* für eine adäquate Hämodynamik, aber auch als Atheroskleroseschutz im weitesten Sinn gesehen. Für das funktionelle Gleichgewicht hinsichtlich Gefäßtonus, intravasaler Gerinnung und Fibrinolyse, lokaler Entzündung der Gefäßwand und vaskulärem Remodelling sind zahlreiche in der Endothelzelle gebildete Faktoren zustän-

dig. NO, ein flüchtiges, in der Endothelzelle aus Arginin unter Einfluß der eNOS (endotheliale NO-Synthase) gebildetes Gas, hat durch seine vasodilatative, antiatherosklerotische und antithrombotische Komponente eine gefäßprotektive Wirkung (Tab. 3). Einflußgrößen auf die lokale NO-Produktion und -Verfügbarkeit sind u.a. die NOS-Aktivität, die L-Arginin-Verfügbarkeit und die Superoxiddismutaseaktivität [10].

Östrogen übt seine vasodilatative Wirkung über eine Aktivierung der NOS aus, wodurch die oben angeführten gefäßprotektiven Effekte des NO entsprechend zum Tragen kommen. Zusätzlich ist dem Östrogen ein endothelunabhängiger, vasodilatativer Effekt im Sinne von Ca-Antagonisten zu eigen, wodurch die optimale Perfusion insbesondere intrauteriner Gefäße sichergestellt wird. Von dieser östrogeninduzierten Wirkung profitiert das gesamte Gefäßsystem, sie ist u.a. für den niedrigeren Blutdruck von prämenopausalen vs. postmenopausalen Frauen verantwortlich.

Östrogene und antioxidative Wirkung

Ein Überwiegen von freien Radikalen mit NNNN wie z. B. Superoxidanion oder Hydroxylradikal, also von Ionen oder Atomen, in deren Außenschale ein Elektron fehlt, führt zu oxidativem Stress. Über eine Kettenreaktion induzieren freie Radikale die Zerstörung von Fettsäuren, Proteinen und DNA-Bausteinen. Oxidierte LDL-Partikel triggern atherosklerotische Gefäßwandveränderungen, indem sie die durch ihre freien Radikale induzierte deletäre Kettenreaktion in den subendothelialen Raum tragen (Abb. 3).

Östrogene beeinflussen diese proatherosklerotischen Veränderungen positiv [11] einerseits durch rascheren LDL-Abbau via vermehrter Expression von u.a. hepatischen LDL-Rezeptoren, so daß die Oxidationswahrscheinlichkeit von LDL durch die kurze Verweildauer im Gefäßsystem sinkt. Andererseits hat Östrogen eine direkte antioxidative Wirkung.

Das kardiovaskuläre Risiko als Funktion des Hormonstatus

Beleuchtet man das kardiovaskuläre Risiko der Frau von endokrinologischer Seite, so tritt der sinkende Spiegel der Sexualsteroiden, insbesondere des Östrogens, als der dominierende Risikofaktor zu Tage (Abb. 4).

Wenn nämlich alle die Reproduktion und damit zugleich das Gefäßsystem begünstigenden Östrogenwirkungen abnehmen, etabliert sich auch bei der Frau ein ähnliches kardiovaskuläres Risikoprofil wie bei Männern. Mit dem Östrogenmangel findet ein Shift von der gluteofemoralen Fettspeicherung zum Aufbau viszeralen Fettes statt [12]. Dieses höchst stoffwechselaktive Fett führt zu Insulinresistenz und Hyperinsulinismus (Tab. 4), somit ist dem Typ II-Diabetes, dem stärksten frauenspezifischen Risikofaktor, der Weg gebahnt. Gleichzeitig treten unter Zunahme des viszeralen Fettes erhöhte Entzündungsparameter auf. Fällt der positive Effekt der Östrogene auf das Lipidprofil, aber auch die direkte antioxidative Wirkung der Östrogene sowie deren positiver Einfluß auf die Endothelfunktion durch gesteigerte NO-Produktion ab, so steigt das Artheroskleroserisiko der Frau an.

Tabelle 3: Wirkungen von NO – klinisches Korrelat

| | Effekt von NO | Klinisches Korrelat |
|------------|--|---|
| Tonus | Relaxation glatter Muskelzellen | Vasodilatation, Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes |
| Gerinnung | Inhibierung der Plättchenaktivität | antithrombotisch |
| Entzündung | Inhibierung der Monozytenadhäsion und der Infiltration | anti-atherosklerotisch |
| Wachstum | Inhibierung der Migration und der Proliferation glatter Muskelzellen | anti-atherosklerotisch, Inhibierung des vaskulären Remodellings |

Tabelle 4: Diabetes mellitus als Risikofaktor (stärkster frauenspezifischer Risikofaktor)

Diabet. Frau : gesunde Frau – 8faches koronares Risiko

Diabet. Mann : gesunder Mann – 3faches koronares Risiko

(Metaanalyse: kardiovask. Mortalität diabet. Frau : diabet. Mann = 2,85 : 1,85)

- Insulinresistenz erhöht bei Frauen mehr als bei Männern die „arterial stiffness“
- Östrogenmangel → Endothelfunktionsstörung

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das kardiovaskuläre Risiko der Frau mit dem Abfall der Östrogenspiegel und deren positiven Einflüssen auf zahlreiche Risikofaktoren korreliert. Gerade aus diesem Blickwinkel ist auch eine fundierte, objektive Bewertung und Evaluierung der HRT in ihren unterschiedlichen Facetten wünschenswert, hat doch die diesbezüglich sehr kontroverse Interpretation relevanter Studien, wie z. B. der WHI (Women's Health Initiative), zu großer Verunsicherung bei Ärzten und Patienten geführt.

Literatur:

1. von der Lohe E. Coronary Heart Disease in Women: Prevention, diagnosis, therapy. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2003.
2. Ho JE, Mosca L. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 387–95.

3. Campbell NA. Biologie. Spektrum Verlag, Heidelberg-Berlin-Oxford, 1977.
4. Huber J. Endokrine Gynäkologie: Einführung in die frauenspezifische Medizin. Verlag Wilhelm Maudrich, Wien, 1998.
5. Sjöberg S, Kaaja R. Epidemiology of postmenopausal hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2004; 139: 4–12.
6. Okosun IS, Prewitt TE, Cooper RS. Abdominal Obesity in the United States: Prevalence and attributable risk of hypertension. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 425–30.
7. Diem C, Schettler G (Hrsg). Das Metabolische Syndrom. Medikon, München, 1995.
8. Heymanek G. Klimakterium – Lipidstoffwechsel und kardiovaskulärer Benefit. *Labor Aktuell* 1991; 7: 16.
9. Husman F. Die Wirkung von 17 α -Östrogenen. *Menopause-Praxis* 2003; 8: 2–11.
10. Drexler H. Endothelfunktion bei vaskulären Erkrankungen. Uni-Med Verlag, Bremen, 2000.
11. Julian D, Wenger N. Women and Heart Disease. Martin Dunitz, 1997.
12. Fischl F, Huber JC. Menopause: Die Hormonsubstitution im Wandel der Zeit. Krause und Pachernegg, Gablitz, 2000.

Dr. med. Heidemarie Pilz

Fachärztin für Innere Medizin, Ärztin für Allgemeinmedizin, Klinische Prüfärztin. Arbeitsschwerpunkte: Intensivierte Diagnostik von Blutdruckregulationsstörungen, ambulantes Blutdruckmonitoring, Pathophysiologie der essentiellen Hypertonie, Endothelfunktion, Gender Medicine. Vorstandsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie.



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)