

Dr. med. Dr. scient. med. Jürg Eichhorn

Allgemeine Innere Medizin FMH

Praxis für Allgemeine und Komplementärmedizin

Traditionelle Chinesische Medizin ASA

Manuelle Medizin SAMM

F.X. Mayr-Arzt (Diplom)

CAS - Genomisch-klinische Medizin

Wissenschaftliches Doktoratsstudium (UFL)

Sportmedizin SGSM

Ernährungsheilkunde SSAAMP

Anti-Aging Medizin

Thermographie (ThermoMed-ISTT)

Neuraltherapie SANTH & SRN

Orthomolekularmedizin SSAAMP

applied kinesiology ICAK-D & ICAK-A

Version 26. März 2026

Adipositas in den Menstruationsjahren - Folgen

Bedeutung der Adipositas von Frauen in jüngeren Jahren, während sie noch menstruieren.

Fon
Adresse
E-Mail

+41 (0)71 350 10 20
Im Lindenhof
drje49@gmail.com

Mobil Praxis
Bahnhofstr. 23
www.ever.ch

+41 (0)79 412 34 26
CH-9100 Herisau

Inhalt

INHALT	1
1 EINLEITUNG	3
2 PRÄMENOPAUSALE ADIPOSITAS	4
2.1 Zentrale Knotenpunkte.....	4
2.1.1 Insulinresistenz als zentraler Treiber.....	4
2.1.2 Aromatase und periphere Östrogenproduktion	4
2.1.3 Anovulation und Progesteronmangel	4
2.1.4 Adipokine und inflammatorische Signalwege	4
2.2 Gewebespezifische Folgen	5
2.2.1 Endometrium.....	5
2.2.2 Brust (vor der Menopause)	5
2.2.3 Klinische Implikationen	5
3 WARUM PRODUZIERT FETTGEWEBE ÖSTROGEN?.....	6
4 HORMONELLE BEDEUTUNG VON ADIPOSITAS BEI MENSTRUIERENDEN FRAUEN.....	7
4.1 Zyklusstörungen	7
4.2 Relativer Progesteronmangel	7
4.3 Brustkrebsrisiko	7
4.4 Stoffwechsel & Entzündung.....	8
4.5 Zusammenfassung.....	8
5 VIER WICHTIGE BEREICHE	9
6 MOLEKULARE EBENE	12
6.1 Hypothalamus–Hypophyse–Ovar-(HHO)-Achse	12
6.2 Aromatase & periphere Östrogensynthese.....	12
6.3 Insulin- und IGF-1-Achse.....	14
6.4 Adipokine.....	15
6.4.1 Leptin.....	15
6.4.2 Im Ovar	15
6.4.3 Adiponektin	15
6.4.4 Resistin & andere Zytokine.....	15
6.5 Chronische Low-Grade-Inflammation	16
6.6 Zusammenfassung.....	16
7 DREI TIEFERE EBENEN	17
7.1 Epigenetische Veränderungen bei Adipositas	17
7.1.1 DNA-Methylierung	17
7.1.2 Histonmodifikation.....	17
7.1.3 Mikro-RNAs	17
7.2 Viszerales vs. subkutanes Fett	18
7.3 Paradoxe Effekte auf Brustkrebs (prämenopausal).....	19
8 INTEGRIERTES PATHOPHYSIOLOGISCHES MODELL.....	20

9	STRUKTURIERTES PATHOPHYSIOLOGISCHES FLUSSMODELL	21
9.1	Adipositas (v. a. viszeral).....	21
9.2	Hyperinsulinämie	21
9.3	Periphere Aromatisierung	21
9.4	Ovulationsstörung	21
9.5	Unproportionierte Östrogenwirkung.....	22
9.6	Epigenetische Verstärkung	22
9.7	Brustgewebe (prämenopausal).....	22
10	KLINISCH-PRAKTISCHE EINORDNUNG - DIAGNOSTIK UND THERAPIEPRINZIPIEN	23
10.1	Typische klinische Konstellationen	23
10.2	Diagnostik (strukturiert)	23
10.3	Therapeutische Prinzipien	24
10.4	Onkologische Prävention	25
10.5	Klinische Kernaussage.....	25
11	ENTSCHEIDUNGSLGORITHMUS.....	26
11.1	Schritt 1: Phänotypisierung.....	26
11.2	Schritt 2: Risikostratifikation Endometrium.....	26
11.3	Schritt 3: Therapiepfade	27
11.3.1	Pfad A – Keine Zyklusstörung, metabolisch stabil	27
11.3.2	Pfad B – Anovulation ohne Kinderwunsch	27
11.3.3	Pfad C – PCOS-Konstellation	27
11.3.4	Pfad D – Kinderwunsch.....	27
11.4	Klinischer Kernpunkt.....	27
12	DETAILLIERTE MOLEKULARE SIGNALWEG-TABELLE	28
13	TABELLEN.....	29
14	LITERATUR	30

1 Einleitung

Die Adipositas bei Frauen im gebärfähigen Alter hat erheblich zugenommen. Im Gegensatz zur Adipositas nach der Menopause, bei der das Fettgewebe zur dominierenden Östrogenquelle wird, wirkt sich die Adipositas vor der Menopause auf ein intaktes endokrines System der Eierstöcke aus. Daher spiegelt die Pathophysiologie eher eine dysregulierte Wechselwirkung als einen einfachen Östrogenüberschuss wider [1].

Metabolisch-endokrine Wechselwirkungen bei prämenopausaler Adipositas: Mechanistische Integration und klinische Implikationen

Prämenopausale Adipositas führt zu einer komplexen metabolisch-endokrinen Dysregulation, die über eine erhöhte Östrogenproduktion hinausgeht. Hyperinsulinämie, Unterdrückung des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG), verstärkte periphere Aromatisierung, chronische Low-Grade-Entzündungen und veränderte Adipokin-Signale fördern gemeinsam die Anovulation und einen relativen Progesteronmangel.

Dieses hormonelle Milieu führt zu einer ungehinderten östrogenen Stimulation des Endometriums und zur Aktivierung proliferativer Signalwege, darunter PI3K/Akt/mTOR und JAK/STAT¹. Während das Risiko für Endometriumkarzinome dosisabhängig mit der Adipositas zunimmt, bleibt der Zusammenhang mit Brustkrebs bei Frauen vor der Menopause paradox, mit einer potenziell geringeren Inzidenz, aber einer aggressiveren Tumorbiologie. Therapeutische Strategien sollten eher auf eine Normalisierung des Stoffwechsels als auf eine isolierte hormonelle Unterdrückung abzielen.

Zentrale Pathophysiologie

Adipositas erzeugt metabolische Überstimulation

- Hormonelle Entkopplung: Östrogen< / Progesteron>
- Inflammatorische Aktivierung: Entzündung<
- Epigenetische Veränderungen: Krebsrisiko<

→ Proliferatives Milieu mit Endometriumvulnerabilität → Risiko für Endometriumkarzinom<

¹ Diese Begriffe stehen für zentrale zelluläre Signalwege, die steuern, wie Zellen wachsen, überleben, sich teilen oder auf äussere Reize reagieren. Sie sind in der Biologie, Immunologie und Onkologie extrem wichtig.

2 Prämenopausale Adipositas

Eher metabolisch verstärkte endokrine Dysregulation als ein isolierter Östrogenüberschuss

Prämenopausale Adipositas stellt eher eine metabolisch verstärkte endokrine Dysregulation als einen isolierten Östrogenüberschuss dar. Die Insulinresistenz dient als zentraler Integrationsknotenpunkt, der reproduktive Dysfunktion und Proliferationsrisiko miteinander verbindet

2.1 Zentrale Knotenpunkte

2.1.1 Insulinresistenz als zentraler Treiber

Hyperinsulinämie unterdrückt die hepatische SHBG-Produktion und erhöht das freie Östradiol und Testosteron (11). Gleichzeitig wirkt Insulin synergistisch mit LH auf die Thekazellen der Eierstöcke, um die Androgensynthese zu verstärken [3]. Ein verringertes IGFBP-1 erhöht das bioverfügbare IGF-1 und fördert die proliferative Signalübertragung über PI3K/Akt- und MAPK-Signalwege [2].

2.1.2 Aromatase und periphere Östrogenproduktion

Das Fettgewebe exprimiert CYP19A1 (Aromatase) und wandelt Androgene in Östron (E1) um. Proinflammatorische Zytokine wie IL-6 und TNF- α regulieren die Aromatase-Expression weiter hoch. Ein verringertes SHBG verstärkt biologisch aktive Östrogenfraktionen [5].

2.1.3 Anovulation und Progesteronmangel

Metabolischer Stress und Hyperandrogenismus stören die Follikelbildung, was zu Anovulation führt. Das Ausbleiben der Gelbkörperbildung eliminiert die Gegenregulation durch Progesteron, wodurch eine ungehinderte östrogene Stimulation des Endometriums entsteht [6].

2.1.4 Adipokine und inflammatorische Signalwege

Leptin ist bei Adipositas erhöht und aktiviert die JAK/STAT- und MAPK-Signalwege, wodurch die Proliferation gefördert wird. Adiponectin ist reduziert, wodurch die AMPK-vermittelte antiproliferative Signalübertragung verringert wird. Die chronische Aktivierung von NF- κ B und STAT3 stabilisiert die Transkription entzündlicher Gene und erhöht das tumorogene Potenzial [7,8].

Leptin hemmt Hungergefühl, aber nicht bei Adipositas: Hemmt Lipolyse in der Leber, fördert so die NAFLD, erhöht Fettsäuresynthese, fördert Insulinresistenz.

2.2 Gewebespezifische Folgen

2.2.1 Endometrium

Starker, dosisabhängiger Zusammenhang mit dem BMI. Zu den Mechanismen gehören:

- Ungehinderte Östrogenwirkung
- IGF-1-Aktivierung² → Tumorwachstum
- Epigenetische Modulation

2.2.2 Brust (vor der Menopause)

Epidemiologische Studien deuten auf einen umgekehrten oder schwachen Zusammenhang mit der Inzidenz hin, weisen jedoch auf eine schlechtere Prognose hin, wenn sich Krebs entwickelt [9,10].

2.2.3 Klinische Implikationen

Die Behandlung sollte sich auf Folgendes konzentrieren:

- Gewichtsreduktion (5–10% stellen in vielen Fällen den Eisprung wieder her)
- Verbesserung der Insulinsensitivität
- Schutz des Endometriums bei chronischer Anovulation
- Risikostratifizierte Überwachung

Schlussfolgerung

Prämenopausale Adipositas stellt eher eine metabolisch verstärkte endokrine Dysregulation als einen isolierten Östrogenüberschuss dar. Die Insulinresistenz dient als zentraler Integrationsknotenpunkt, der reproduktive Dysfunktion (Anovulation) und Proliferationsrisiko (Tumorwachstum) miteinander verbindet.

² Wachstumsfaktoren spielen im Rahmen der autokrinen Sekretion von Mammakarzinomzellen eine wichtige Rolle. Sie sezernieren IGF-1 in grossen Mengen und begünstigen als Proliferationsfaktor das weitere Tumorwachstum [27].

3 Warum produziert Fettgewebe Östrogen?

- Fettzellen enthalten das Enzym **Aromatase**
- Dieses wandelt Androgene (z. B. Testosteron) in **Östrogene** um
- Mehr Fettgewebe = mehr Aromatase = höhere periphere Östrogenproduktion
- Bei Frauen **nach der Menopause** ist das besonders relevant, weil die Eierstöcke kaum noch Östrogen produzieren
- Bei jüngeren Frauen spielen aber weiterhin die Eierstöcke die Hauptrolle

4 Hormonelle Bedeutung von Adipositas bei menstruierenden Frauen

4.1 Zyklusstörungen

Adipositas kann: -unregelmässige Zyklen verursachen
 -zu Anovulation (kein Eisprung) führen
 -das Risiko für PCOS erhöhen

→ Insulinresistenz und erhöhte Androgene stören die feine hormonelle Rückkopplung zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Eierstock

→ Mehr Östrogen heisst also nicht automatisch „bessere Fruchtbarkeit“

4.2 Relativer Progesteronmangel

Wenn kein Eisprung stattfindet: -wird kein Gelbkörper gebildet
 -es fehlt Progesteron

→ Es entsteht ein Zustand von zuviel Östrogen
 Das bedeutet: Östrogen wirkt auf die Gebärmutterschleimhaut, aber ohne den ausgleichenden Effekt von Progesteron.

Mögliche Folgen: -starke oder unregelmässige Blutungen
 -erhöhtes Risiko für Endometriumhyperplasie
 -langfristig erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinom

4.3 Brustkrebsrisiko

Bei prämenopausalen Frauen ist der Zusammenhang weniger eindeutig als nach der Menopause.

Aber:

- chronisch erhöhte Östrogenspiegel
- Insulinresistenz
- chronische Entzündung durch viszerales Fett

können das Brustkrebsrisiko langfristig beeinflussen.

4.4 Stoffwechsel & Entzündung

Adipositas bedeutet nicht nur „mehr Fett“, sondern: -chronische Low-Grade-Inflammation
 -erhöhte Insulinspiegel
 -erhöhte IGF-1 Aktivität³

Diese Faktoren wirken hormonell mit und beeinflussen:

- Eierstockfunktion
- Zyklus
- Krebsrisiko
- Schwangerschaftsverlauf

Wichtig: Mehr Östrogen heisst nicht hormonell gesund

Bei jungen Frauen ist das Problem meist nicht „zu wenig Östrogen“, sondern:

- Dysregulation
- fehlender Eisprung
- gestörtes hormonelles Gleichgewicht

→ Der Körper ist ein Regelkreis – nicht nur ein Hormonwert

4.5 Zusammenfassung

Bei adipösen, menstruierenden Frauen kann es zu:

- erhöhtem peripherem Östrogen
- Anovulation
- Progesteronmangel
- stärkeren Blutungen
- erhöhtem Endometriumrisiko
- Stoffwechselproblemen

kommen

→ Der entscheidende Punkt ist weniger die absolute Östrogenmenge, sondern das hormonelle Ungleichgewicht.

³ Somatomedin-C (IGF-I), Insulin-like Growth Factor 1, wird unter dem Einfluss von Wachstumshormon (HGH) v.a. von der Leber gebildet. Über dieses Hormon entfaltet HGH somit seine vielfältigen biologischen Wirkungen.

5 Vier wichtige Bereiche

1. Hormonelle Unterschiede normalgewichtig vs. adipös
2. Zusammenhang mit PCOS
3. Bedeutung für Kinderwunsch und Schwangerschaft
4. Krebsrisiken (Endometrium, Brust)

1. Hormonelle Unterschiede: Normalgewichtig vs. adipös

a) Östrogenproduktion

Adipöses Fettgewebe exprimiert vermehrt Aromatase, wodurch Androgene in Östrogene (v. a. Estron) umgewandelt werden. Bei prämenopausalen Frauen tragen zwar weiterhin die Ovarien die Hauptproduktion, *aber adipöses Gewebe erhöht die periphere Östrogenlast signifikant [5,9,10].*

Besonders relevant: -Erhöhtes Estron (E1)

- Erniedrigtes SHBG → mehr freies biologisch aktives Östrogen
- Insulinresistenz senkt SHBG zusätzlich [11]

b) Anovulation und Progesteronmangel

Adipositas ist mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für Anovulation assoziiert [17].

Fehlender Eisprung bedeutet: -kein Corpus luteum

- verminderte Progesteronproduktion
- unopponierte Östrogenwirkung auf das Endometrium

→ Dies erhöht das Risiko für Endometriumhyperplasie [2]

2. Zusammenhang mit PCOS

Adipositas verstärkt die metabolischen und reproduktiven Störungen beim **Polyzystischen Ovarialsyndrom (PCOS)**.

..

Mechanismen:

- Hyperinsulinämie → verstärkte ovarielle Androgenproduktion
- Insulin hemmt SHBG → mehr freie Androgene
- Hyperandrogenämie → Follikelreifungsstörung

Adipositas ist kein notwendiger Bestandteil von PCOS, verschlechtert aber Symptomatik und Ovulationsrate deutlich [3,18,24].

Gewichtsreduktion von 5–10% kann Ovulationen wiederherstellen [18,20,21].

3. Bedeutung für Kinderwunsch und Schwangerschaft

a) Fertilität

Adipositas: -verlängert Zeit bis zur Konzeption
 -erhöht Risiko für Anovulation
 -reduziert Erfolgsraten bei assistierter Reproduktion

[23,26]

b) Schwangerschaftskomplikationen

Erhöhtes Risiko für: -Gestationsdiabetes
 -Präeklampsie
 -Sectiorate
 -Makrosomie

[19]

→ Mechanistisch spielen Insulinresistenz, Entzündung und Lipotoxizität eine Rolle.

4. Krebsrisiken

a) Endometriumkarzinom

- Der stärkste Zusammenhang besteht hier
- Adipositas ist einer der bedeutendsten Risikofaktoren für Endometriumkarzinom

Mechanismen: -Unopponiertes Östrogen
 -Hyperinsulinämie
 -IGF-1-Aktivierung

→ Risiko steigt mit BMI dosisabhängig [7,8]

b) Brustkrebs

Bei prämenopausalen Frauen ist der Zusammenhang komplexer:

- *leicht reduziertes Risiko in manchen Studien*
- *aber ungünstigere Tumorbiologie bei Erkrankung*
- *Nach der Menopause steigt das Risiko eindeutig [6,9,8]*

Gesamtsynthese

Bei menstruierenden Frauen führt Adipositas nicht einfach zu „mehr Östrogen“, sondern zu:

- erhöhter peripherer Östrogenproduktion
- erniedrigtem SHBG
- Insulinresistenz
- Anovulation
- Progesteronmangel
- chronischer subklinischer Entzündung

→ Das Resultat ist eine hormonelle Dysregulation, die Fertilität, Endometrium und langfristig auch onkologische Risiken beeinflusst.

[2,3,5,7,10,18,20,21,23,24,25,26]

6 Molekulare Ebene

[2,3,5,7,8,22,25]

Fünf Ebenen:

1. Hypothalamus–Hypophyse–Ovar-Achse
2. Aromatase und periphere Östrogensynthese
3. Insulin/IGF-1-Achse
4. Adipokine (Leptin, Adiponektin, Resistin)
5. Chronische Inflammation und onkogene Signalwege

6.1 Hypothalamus–Hypophyse–Ovar-(HHO)-Achse

Adipositas beeinflusst die Pulsatilität von GnRH über metabolische Signale.

Mechanismen: -Hyperinsulinämie verändert LH/FSH-Ratio
 -Leptin wirkt zentral auf hypothalamische Neurone
 -Chronische Entzündung moduliert Kisspeptin-Neurone

Ergebnis: -erhöhte LH-Pulsfrequenz
 -relative FSH-Reduktion
 -gestörte Follikelreifung
 -Anovulation

[3,22]

6.2 Aromatase & periphere Östrogensynthese

Fettgewebe exprimiert CYP19A1 (Aromatase)

Die Aromatase ist ein Enzym, das die endogene Umwandlung von Androgenen in Östrogene katalysiert. [28]. Induktoren wirken sich ungünstig aus, wogegen Inhibitoren in der Therapie verwendet werden.

Regulation:

- Insulin
- Prostaglandin E2
- TNF- α
- IL-6

Adipöse Frauen zeigen:

- erhöhte Estronspiegel
- erniedrigtes SHBG
- erhöhtes freies Estradiol

→ Insulin hemmt hepatische SHBG-Synthese → mehr bioverfügbares Östrogen [5,11].

→ Wichtig: Estron ist schwächer als Estradiol, kann aber im Endometrium lokal zu Estradiol konvertiert werden.

Aromatase

Während die Aromatase in der Prämenopause grösstenteils in den Ovarien exprimiert wird, findet die Expression des Enzyms in der Postmenopause insbesondere in Fettzellen statt. Aber auch in Haut-, Leber- und Brustzellen kommt es zur Bildung der Aromatase und der damit einhergehenden Östrogenproduktion. Da Östrogen jedoch vor allem hinsichtlich der Brustdrüse als karzinogen wirkendes Hormon betrachtet wird, spielt das Enzym insbesondere für das Mammakarzinom der postmenopausalen Frau eine wichtige Rolle. Hier geht man davon aus, dass die Zunahme an aus dem Fettgewebe produzierten Östrogenen die Brustkrebsbildung fördert [Zitat,28].

Mit dem Wissen um die Funktion der Aromatase lag es nahe, sich im Rahmen der Forschung mit der Inhibition dieses Enzyms zu beschäftigen. Die Entwicklung verschiedener Arzneimittel führte letztendlich zur Entdeckung der heute im Gebrauch befindlichen Aromataseinhibitoren der 3. Generation, zu denen der steroidale Hemmer Exemestan, sowie die nicht-steroidalen Inhibitoren Anastrozol und Letrozol zählen.

Diese Inhibitoren können den Plasma-Östrogenspiegel um rund 90% reduzieren und dadurch die Inzidenz und Mortalität von Brustkrebs signifikant senken. Eingesetzt werden dürfen sie jedoch ausschließlich im Rahmen der Therapie postmenopausaler Patientinnen. Hier ist auch ein Einsatz zur Chemoprävention bei Hochrisiko-Patientinnen denkbar, aber noch nicht Bestandteil der Leitlinien. Auch zur Behandlung der Endometriose sind Aromatasehemmer bislang nicht zugelassen, werden jedoch im Rahmen von Studien untersucht [Zitat,28].

Tabelle 1 Aromatase – Inhibitoren und Induktoren

Inhibitoren	Induktoren
Aminogluthetimide	Betamethason
Anastrozole	Bucladesine
Bifonazole	Buserelin
Clofenotane	Clonidine
Clomifene	Dibutylphthalate
Clotrimazole	Diethylstilbestrol
Cyproterone	Dinoprostone
Danazol	Ethanol
Dopamine	Glutathione
Econazol	Insulin (human)
Etomidate	Isoprenaline
Etretinate	Methyltestosterone
Exemestane	Phenylephrine
Fadrozol	
Fluconazole	
Formestane	
Isoconazole	
Itraconazole	
Letrozole	
Levonorgestrel	
Mefloquine	
Melatonin	
Miconazole	
Norepinephrine	
Oxycodone	
Paclitaxel	
Raloxifene	
Tamoxifen	
Terbinafine	
Testolacton	
Tibolone	
Tinidazole	
Tioconazole	
Trastuzumab	
Troglitazone	
Vorozole	

6.3 Insulin- und IGF-1-Achse

Hyperinsulinämie ist zentral.

a) Ovarial:

- Insulin wirkt synergistisch mit LH auf Thekazellen → erhöhte Androgenproduktion.
Mehr Androgene → mehr periphere Aromatisierung.

b) Endometrium:

Insulin ↓ IGFBP-1 → ↑ freies IGF-1

IGF-1 aktiviert: -PI3K/Akt
-MAPK

- Zellproliferation
- Antiapoptose

→ Das erklärt das hohe Endometriumkarzinomrisiko bei Adipositas [2]

IGFBP-1

IGFBP1-Spiegel steigt während Schwangerschaft

Ein Studienteam führte eine genomweite RNA-Sequenzierung an mütterlichen Plazentagewebeproben durch und mass die identifizierten Proteine im Blut, das in mehreren Schwangerschaftskohorten mit unterschiedlichem Hintergrund gesammelt wurde. Das Team identifizierte 14 Gene, deren RNA-Expressionsniveau in der Plazenta mit der Insulinresistenz in Zusammenhang stand, wobei der stärkste Zusammenhang mit dem Gen IGFBP1 festgestellt wurde. Durch Messung der IGFBP1-Proteinspiegel im Blutkreislauf stellten sie fest, dass die IGFBP1-Spiegel im Laufe der Schwangerschaft ansteigen und bei schwangeren Frauen fünfmal höher sind als ausserhalb der Schwangerschaft, was dafürspricht, dass die Plazenta eine der Hauptquellen dieses Proteins während der Schwangerschaft ist.

Die Ergebnisse zeigen auch, dass niedrige IGFBP1-Spiegel in der Frühschwangerschaft vorhersagen könnten, wer im späten zweiten Schwangerschaftsdrittel wahrscheinlich an Schwangerschaftsdiabetes erkranken wird. Schliesslich stellte das Team fest, dass sich der Verlauf der IGFBP1-Spiegel während der Schwangerschaft bei Personen mit einem Subtyp von Schwangerschaftsdiabetes unterscheidet, der durch Insulinresistenz gekennzeichnet ist und bei dem sich zuvor gezeigt hatte, dass er eher zu Schwangerschaftskomplikationen führt [Zita,13].

6.4 Adipokine⁴

Fettgewebe ist ein endokrines Organ.

6.4.1 Leptin

- erhöht bei Adipositas
- stimuliert Zellproliferation
- aktiviert JAK/STAT, MAPK

6.4.2 Im Ovar

- moduliert Follikulogenese
- hohe Spiegel können Ovulation hemmen [7]

6.4.3 Adiponektin

- erniedrigt bei Adipositas
- wirkt insulin-sensitivierend
- antiproliferativ

→ Niedrige Spiegel korrelieren mit erhöhtem Endometrium- und Brustkrebsrisiko.

6.4.4 Resistin & andere Zytokine

- fördern Insulinresistenz
- proinflammatorisch

⁴ Adipokine sind eine heterogene Gruppe von Verbindungen, die viele verschiedene Prozesse beeinflussen. Dazu gehören der Lipid- und Glukosestoffwechsel, Hunger- und Sättigungsgefühl und Entzündungsprozesse.

6.5 Chronische Low-Grade-Inflammation

Viszerales Fett produziert:

- TNF- α
- IL-6
- MCP-1⁵

Folgen:

- NF- κ B-Aktivierung
- oxidativer Stress
- epigenetische Veränderungen

Diese fördern:

- Endometriumproliferation
- Tumorprogression
- Hormonrezeptor-Modulation
[25]

6.6 Zusammenfassung

Bei prämenopausaler Adipositas entsteht:

1. Hyperinsulinämie
2. SHBG-Reduktion
3. Erhöhte freie Sexualhormone
4. Anovulation → Progesteronmangel
5. Chronische Inflammation
6. Aktivierung proliferativer Signalwege

→ Das Resultat ist kein isolierter „Östrogenüberschuss“, sondern ein **metabolisch-hormonelles Syndrom mit proliferativem Bias**.

⁵ Makrophagen-Chemoattraktorprotein-1, MCP-1. rekrutiert Monozyten, T-Gedächtniszelle und dendritische Zellen zu Infektions- und Entzündungsherden [30].

7 Drei tiefere Ebenen

1. Epigenetische Mechanismen
2. Viszerales vs. subkutanes Fett
3. Paradoxe Effekte der prämenopausalen Adipositas auf Brustkrebs

7.1 Epigenetische Veränderungen bei Adipositas

Adipositas wirkt nicht nur hormonell, sondern auch epigenetisch.

7.1.1 DNA-Methylierung

Chronische Hyperinsulinämie und Inflammation beeinflussen DNA-Methyltransferasen (DNMTs).
Beobachtete Effekte:

- Hypermethylierung von Tumorsuppressorgenen
- Hypomethylierung proliferativer Gene
- Veränderung von Genen der Insulin- und Östrogensignalwege

Im Endometrium adipöser Frauen wurden veränderte Methylierungsmuster in PI3K/Akt-assoziierten Genen beschrieben [2].

7.1.2 Histonmodifikation

- Adipokine und Zytokine aktivieren NF- κ B und STAT3 →
Histonacetylierung proliferativer Promotoren → verstärkte Transkription.

7.1.3 Mikro-RNAs

Adipositas verändert miRNA-Profile (z. B. miR-21, miR-155), die:

- Zellproliferation fördern
- Apoptose hemmen
- Entzündung verstärken

→ Diese epigenetischen Effekte können langfristig Krebsrisiken modulieren [8,25].

7.2 Viszerales vs. subkutanes Fett

Nicht jedes Fett ist metabolisch gleich.

Viszerales Fett

- stärker proinflammatorisch
 - höhere IL-6- und TNF- α -Produktion
 - stärkere Insulinresistenz
 - höhere freie Fettsäuren im Pfortadersystem
- stärkere SHBG-Reduktion: Östrogene<
- stärkere IGF-1-Aktivierung
- höheres Endometrium- und metabolisches Risiko

Subkutanes Fett

- metabolisch weniger aktiv
- geringere Zytokinproduktion
- teilweise protektive Effekte durch Adiponektin

→ Deshalb ist Taillenumfang häufig prognostisch relevanter als BMI allein [7,25].

7.3 Paradoxe Effekte auf Brustkrebs (prämenopausal)

Epidemiologisch:

- Prämenopausale Adipositas ist teilweise mit leicht reduziertem Brustkrebsrisiko assoziiert.
- Postmenopausal steigt das Risiko deutlich.
[7,10,25]

Erklärungsansätze für den protektiven Effekt prämenopausal:

1. Anovulation → geringere kumulative Progesteronexposition
2. Veränderung der Brustdichte
3. Frühere Differenzierung bestimmter Mammagewebeanteile

Aber:

Wenn Brustkrebs auftritt, ist er bei adipösen prämenopausalen Frauen oft:

- aggressiver
- höhergradig
- mit schlechterer Prognose

Mechanismen:

- Hyperinsulinämie
- Leptin-Überexpression
- lokale Aromatase im Mammagewebe
- Aktivierung von PI3K/Akt/mTOR
[7,25]

8 Integriertes Pathophysiologisches Modell

[2,3,5,7,10,25]

Adipositas bei menstruierenden Frauen führt zu:

Metabolische Ebene: -Insulinresistenz
-IGF-1-Aktivierung
-SHBG-Reduktion

Hormonelle Ebene: -periphere Östrogenproduktion
-Anovulation
-Progesteronmangel

Immunologische Ebene: -chronische Low-Grade-Inflammation
-NF- κ B-Aktivierung

Epigenetische Ebene: -veränderte DNA-Methylierung
-miRNA-Dysregulation
-Histonmodifikation

→ Das Resultat ist ein Zustand erhöhter proliferativer Signalgebung, insbesondere im Endometrium.

9 Strukturiertes pathophysiologisches Flussmodell

9.1 Adipositas (v. a. viszeral)

- vermehrte freie Fettsäuren
- chronische Low-Grade-Inflammation (↑ IL-6, TNF-α)
- Insulinresistenz

9.2 Hyperinsulinämie

- ↓ hepatische SHBG-Produktion
- ↑ freie Sexualhormone
- direkte Stimulation ovarieller Thekazellen
- ↑ Androgene
- ↓ IGFBP-1
- ↑ freies IGF-1

Signalwege: -MAPK⁶
 -mTOR⁷
 -PI3K/Akt⁸

9.3 Periphere Aromatisierung

- Adipozyten (CYP19A1):
- Androgene → Estron (E1)

Estron ↔ Estradiol (lokale Konversion im Endometrium)

9.4 Ovulationsstörung

Insulin + Hyperandrogenämie

- gestörte Follikulogenese
- Anovulation
- kein Corpus luteum
- Progesteronmangel

⁶ MAP-Kinasen: Teil von Signalkaskaden, welche die Induktion und Regulation verschiedener Phasen des Zellzyklus steuern, unter anderem die Differenzierung und die Apoptose.

⁷ mTOR: Gilt als zentraler Regulator verschiedener Prozesse und beeinflusst die Proliferation, Differenzierung und Vermehrung von Zellen. Unterstützt auch die Signalkaskade einer Immunantwort. Rapamycin hemmt die Aktivität von mTOR, wodurch es zu einer Abschwächung des Immunsystems kommt.

⁸ Der PI3K/Akt: Wichtiger intrazellulärer Signalweg, der bei vielen Zellvorgängen eine Rolle spielt, die das Wachstum, die Proliferation und den Stoffwechsel der Zellen regulieren.

9.5 Unproportionierte Östrogenwirkung

Es fehlt der Widerstand gegen zu hohes Östrogen

Endometrium:

↑ Proliferation

↓ Apoptose: Programmierter Zelltod = Schutz vor Krebs. Erniedrigte Werte erhöhen das Krebsrisiko!

↑ IGF-1-Sensitivität

→ Hyperplasie

→ langfristig erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko

[2]

9.6 Epigenetische Verstärkung

Inflammation + metabolischer Stress:

→ DNA-Methylierungsänderungen

→ Histonacetylierung

→ miRNA-Dysregulation

→ Stabilisierung proliferativer Programme

[25]

9.7 Brustgewebe (prämenopausal)

Komplexe Interaktion:

Anovulation ↓ kumulative Progesteronexposition

Aber

Hyperinsulinämie + Leptin + lokale Aromatase → aggressivere Tumorbiologie bei Erkrankung [10]

10 Klinisch-praktische Einordnung - Diagnostik und Therapieprinzipien

10.1 Typische klinische Konstellationen

Bei menstruierenden adipösen Frauen sieht man häufig:

- Oligomenorrhoe oder unregelmässige Zyklen
- Hypermenorrhoe
- Infertilität
- PCOS-ähnliche Konstellationen
- metabolisches Syndrom

10.2 Diagnostik (strukturiert)

Basis

- BMI + Taillenumfang
- Nüchterninsulin + Glukose (HOMA-IR)
- HbA1c
- Lipidprofil

Hormonell

- LH / FSH
- Gesamt- und freies Testosteron
- SHBG
- DHEAS
- Progesteron (Lutealphase)
- ggf. Estradiol

Bei Blutungsstörungen:

- Transvaginalsonographie (Endometriumdicke)

Bei persistierender Hyperplasie:

- Endometriumbiopsie

10.3 Therapeutische Prinzipien

Wichtig: Das Ziel ist nicht primär „Östrogen senken“, sondern metabolische Normalisierung.

a) Gewichtsreduktion

5–10% Gewichtsverlust kann:

- Insulinresistenz verbessern
- Ovulation wiederherstellen
- SHBG erhöhen
- Zyklus normalisieren

[18,20,21]

b) Metformin

Wirkt über:

- ↓ hepatische Glukoseproduktion
- ↑ Insulinsensitivität
- ↓ Androgenspiegel

→ Besonders bei PCOS sinnvoll [3]

c) Zyklusschutz

Bei chronischer Anovulation:

- zyklische Progesterongabe (keine Gestagene = künstliches Progesteron)
oder
- kombinierte hormonelle Kontrazeptiva

Ziel: Endometriumprotektion gegen unopponiertes Östrogen.

d) Bei Kinderwunsch

- Gewichtsreduktion first-line
- Ovulationsinduktion (z. B. Letrozol)
- metabolische Optimierung

10.4 Onkologische Prävention

[2,3,10,21,25]

Besonders wichtig bei:

- BMI > 30
- chronischer Anovulation
- Diabetes

→ Hier ist die Endometriumüberwachung entscheidend.

10.5 Klinische Kernaussage

Adipositas bei prämenopausalen Frauen ist:

- kein isoliertes Hormonproblem, sondern ein metabolisch-hormonelles Regulationssyndrom

→ Das höchste Risiko betrifft das Endometrium.

→ Die Brust ist komplexer und altersabhängig unterschiedlich betroffen.

11 Entscheidungsalgorithmus

Klinischer Entscheidungsalgorithmus bei adipösen prämenopausalen Frauen

11.1 Schritt 1: Phänotypisierung

A. Zyklus

- Regelmässig ovulatorisch
- Oligo-/Amenorrhoe
- Dysfunktionelle Blutung

B. Metabolik

- BMI
- Taillenumfang
- HOMA-IR
- HbA1c
- Lipidstatus

C. Hyperandrogenismus?

- Klinik (Akne, Hirsutismus)
- Testosteron
- SHBG

11.2 Schritt 2: Risikostratifikation Endometrium

Hohes Risiko:

- BMI ≥ 30
- Chronische Anovulation
- Diabetes/Insulinresistenz
- Persistierende Hypermenorrhoe

→ Transvaginalsonographie

→ ggf. Endometriumbiopsie

[2]

11.3 Schritt 3: Therapiepfade

11.3.1 Pfad A – Keine Zyklusstörung, metabolisch stabil

- Lebensstilintervention
- Gewichtsstabilisierung
- Verlaufskontrolle

11.3.2 Pfad B – Anovulation ohne Kinderwunsch

Primär: -Gewichtsreduktion (5–10%)

Sekundär: -Zyklische Progesterongabe (keine Gestagene, s. oben)
oder
-kombinierte hormonelle Kontrazeptiva

Ziel: Endometriumprotektion

11.3.3 Pfad C – PCOS-Konstellation

- Metformin bei Insulinresistenz
- Lebensstilmodifikation
- ggf. Ovulationsinduktion bei Kinderwunsch

11.3.4 Pfad D – Kinderwunsch

1. Metabolische Optimierung
2. Gewichtsreduktion
3. Letrozol first-line
4. Reproduktionsmedizin bei Versagen

11.4 Klinischer Kernpunkt

Adipositas ist nicht nur ein Risikofaktor, sondern ein **pathophysiologischer Verstärker bestehender hormoneller Vulnerabilitäten**.

Die Priorität liegt bei:

- Insulinreduktion
- Endometriumprotektion
- Ovulationswiederherstellung

12 Detaillierte Molekulare Signalweg-Tabelle

Tabelle 2 Metabolische Achse

Faktor	Quelle	Primärer Effekt	Downstream-Signalweg	Klinische Folge
Insulin	Pankreas	↓ SHBG	indirekt ↑ freies E2/Testo	hormonelle Dysregulation
Insulin	Pankreas	↑ Thekazell-Androgene	PI3K	PCOS-ähnliche Störung
IGF-1	Leber	↑ Zellproliferation	PI3K/Akt/mTOR	Endometriumrisiko
IGF-1	Leber	↓ Apoptose	MAPK	Tumorprogression

Tabelle 3 Adipokine

Adipokin	Veränderung bei Adipositas	Rezeptor	Signalweg	Wirkung
Leptin	↑	Ob-R	JAK/STAT, MAPK	Proliferation
Adiponectin	↓	AdipoR1/2	AMPK	Antiproliferativ
TNF- α	↑	TNFR	NF- κ B	Inflammation
IL-6	↑	IL-6R	STAT3	Proliferation

Tabelle 4 Ovarielle Achse

Struktur	Stimulus	Effekt
Thekazelle	Insulin + LH	↑ Androgene
Granulosazelle	↓ FSH	gestörte Aromatisierung
Corpus luteum	Anovulation	↓ Progesteron

Tabelle 5 Endometrium

Stimulus	Molekularer Effekt	Ergebnis
Freies Estradiol	ER- α Aktivierung	Proliferation
IGF-1	PI3K/Akt	Zellwachstum
Leptin	STAT3	Antiapoptose
NF- κ B	Transkriptionsaktivierung	chronische Inflammation

13 Tabellen

Tabelle 1 Aromatase – Inhibitoren und Induktoren.....	13
Tabelle 2 Metabolische Achse.....	28
Tabelle 3 Adipokine.....	28
Tabelle 4 Ovarielle Achse	28
Tabelle 5 Endometrium.....	28

14 Literatur

1. Priya Bhardwaj, CheukMan C Au, Alberto Benito-Martin, Heta Ladumor, Sofya Oshchepkova, Ruth Moges, Kristy A Brown. Estrogens and breast cancer: mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression- Published in final edited form as: J Steroid Biochem Mol Biol. 2019 Mar 6;189:161–170. [Internet]. [zitiert am 23. Januar 2026]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6502693/>
2. Rudolf Kaaks, Annekatrin Lukanova, Mindy S. Kurzer. Obesity, Endogenous Hormones, and Endometrial Cancer Risk: A Synthetic Review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev (2002) 11 (12): 1531–1543. [Internet]. [zitiert am 23. Januar 2026]. <https://aacrjournals.org/cebpa/article/11/12/1531/252984/Obesity-Endogenous-Hormones-and-Endometrial-Cancer>
3. Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implication for Pathogenesis. 1997. Endocrine Reviews, 18, 774-800. [Internet]. [zitiert am 23. Januar 2026]. <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=1370843>
4. Was wechselt in den Wechseljahren? International Menopause Society. 2017. [Internet]. [zitiert am 23. Januar 2026]. <https://www.imsociety.org/wp-content/uploads/2020/07/wmpd-2017-leaflet-german.pdf>
5. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. J Steroid Biochem Mol Biol. 2003 Sep;86(3-5):225-30. [Internet]. [zitiert am 23. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14623515/>
6. France Bianchini, Rudolf Kaaks, Harri Vainio. Overweight, obesity, and cancer risk. Lancet Oncol. 2002 Sep;3(9):565-74. [Internet]. [zitiert am 23. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12217794/>
7. Eugenia E Calle, Rudolf Kaaks. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nat Rev Cancer. 2004 Aug;4(8):579-91. [Internet]. [zitiert am 23. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15286738/>
8. Andrew G Renehan, Isabelle Soerjomataram, Margaret Tyson, Matthias Egger, Marcel Zwahlen, Jan Willem Coebergh, Iain Buchan. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. Int J Cancer. 2010 Feb 1;126(3):692-702. [Internet]. [zitiert am 23. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19645011/>
9. T J Key, P N Appleby, G K Reeves, R C Travis, A J Alberg, A Barricarte, F Berrino, V Krogh, S Sieri, L A Brinton, J F Dorgan, L Dossus, M Dowsett, A H Eliassen, R T Fortner, S E Hankinson, K J Helzlsouer, J Hoff man-Bolton, George W Comstock, R Kaaks, L L Kahle, P Muti, K Overvad, P H M Peeters, E Riboli, S Rinaldi, D E Rollison, F Z Stanczyk, D Trichopoulos, S S Tworoger, P Vineis. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. Lancet Oncol. 2013 Sep;14(10):1009-19. [Internet]. [zitiert am 23. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2389078>

10. T J Key, P N Appleby, G K Reeves, A Roddam, J F Dorgan, C Longcope, F Z Stanczyk, H E Stephenson Jr, R T Falk, R Miller, A Schatzkin, D S Allen, I S Fentiman, T J Key, D Y Wang, M Dowsett, H V Thomas, S E Hankinson, P Toniolo, A Akhmedkhanov, K Koenig, R E Shore, A Zeleniuch-Jacquotte, F Berrino, P Muti, A Micheli, V Krogh, S Sieri, V Pala, E Venturelli, G Secreto, E Barrett-Connor, G A Laughlin, M Kabuto, S Akiba, R G Stevens, K Neriishi, C E Land, J A Cauley, L H Kuller, S R Cummings, K J Helzlsouer, A J Alberg, T L Bush, G W Comstock, G B Gordon, S R Miller, C Longcope. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Aug 20;95(16):1218-26. [Internet]. [zitiert am 23. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12928347/>
11. John E. Nestler , Linda P. Powers , Dennis S W. Matt , Kenneth A. Steingold , Stephen R. Plymate , Roger S. Rittmaster , John N. Clore , William G. Blackard. A Direct Effect of Hyperinsulinemia on Serum Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Obese Women with the Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 72, Issue 1, 1 January 1991. [Internet]. [zitiert am 24. Januar 2026]. https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/72/1/83/2653418?redirectedFrom=fulltext&login=false&utm_source=chatgpt.com
12. Pei Chia Eng, Maria Phylactou, Ambreen Qayum, Casper Woods, Hayoung Lee, Sara Aziz, Benedict Moore, Alexander D Miras, Alexander N Comninou, Tricia Tan, Steve Franks, Waljit S Dhillon, Ali Abbara. Obesity-Related Hypogonadism in Women. *Endocr Rev.* 2024 Mar 4;45(2):171-189. doi: 10.1210/edrev/bnad027. [Internet]. [zitiert am 24. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37559411/>
13. Piotr Szkodziak, Filip Szkodziak, Kamila Trzeciak, Sławomir Woźniak, Margaret Mlynarczyk, Tomasz Paszkowski. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome phenotypes and the vicious cycle model in its etiology. *Scientific Reports* volume 15, Article number: 42649 (2025). [Internet]. [zitiert am 24. Januar 2026]. https://www.nature.com/articles/s41598-025-26718-2?utm_source=chatgpt.com
14. Michaël R. Laurent, Geoffrey L. Hammond, Marco Blokland, Ferran Jardí, Leen Antonio, Vanessa Dubois, Rougin Khalil, Saskia S. Sterk, Evelien Gielen, Brigitte Decallonne, Geert Carmeliet, Jean-Marc Kaufman, Tom Fiers, Ilpo T. Huhtaniemi, Dirk Vanderschueren, Frank Claessens. Sex hormone-binding globulin regulation of androgen bioactivity in vivo: validation of the free hormone hypothesis. *Scientific Reports* volume 6, Article number: 35539 (2016). [Internet]. [zitiert am 24. Januar 2026]. https://www.nature.com/articles/srep35539?utm_source=chatgpt.com
15. SYNLAB. SHBG. [Internet]. [zitiert am 24. Januar 2026]. https://leistungsverzeichnis.synlab.de/shbg_an_de_5928?utm_source=chatgpt.com
16. László Túű, Katalin Nas, Marianna Török, Szabolcs Várbió. SHBG Levels Do Not Correlate with Insulin Levels in PCOS with Appropriate Fasting Insulin Sensitivity. *J. Clin. Med.* 2024, 13(3), 838; [Internet]. [zitiert am 24. Januar 2026]. https://www.mdpi.com/2077-0383/13/3/838?utm_source=chatgpt.com
17. Janet W. Rich-Edwards, Donna Spiegelman, Miriam Garland, Ellen Hertzmark, David J. Hunter, Graham A. Colditz, Walter C. Willett, Handan Wand, JoAnn E. Manson. Physical Activity, Body Mass Index, and Ovulatory Disorder Infertility. *Epidemiology*. Vol. 13, No. 2 (Mar., 2002), pp. 184-190 (7 pages). [Internet]. [zitiert am 24. Januar 2026]. <https://www.jstor.org/stable/3703911>
18. Siew S Lim, Samantha K Hutchison, Emer Van Ryswyk, Robert J Norman, Helena J Teede, Lisa J Moran. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 28;2019(3):CD007506. [Internet]. [zitiert am 24. Januar 2026]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6438659/>

19. Lucilla Poston, Rishi Caleyachetty, Sven Cnattingius, Camila Corvalán, Ricardo Uauy, Sharron Herring, Matthew W Gillman. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Dec;4(12):1025-1036. [Internet]. [zitiert am 24. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27743975/>
20. Robert Norman. Polycystic ovary syndrome. *MJA.* 02 February 2004. [Internet]. [zitiert am 24. Januar 2026]. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/j.1326-5377.2004.tb05838.x?utm_source=chatgpt.com
21. Robert Norman, Lisa Moran. Lifestyle factors in the etiology and management of polycystic ovary syndrome. Published online by Cambridge University Press: 29 September 2009. [Internet]. [zitiert am 24. Januar 2026]. https://www.cambridge.org/core/books/abs/polycystic-ovary-syndrome/lifestyle-factors-in-the-etiology-and-management-of-polycystic-ovary-syndrome/52763EB05527702EF6FA55D5866614D0?utm_source=chatgpt.com
22. RL Barbieri. The initial fertility consultation: recommendations concerning cigarette smoking, body mass index, and alcohol and caffeine consumption. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Nov;185(5):1168-73. [Internet]. [zitiert am 24. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11717652/>
23. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction.* 2010 Sep;140(3):347-64. [Internet]. [zitiert am 25. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20395425/>
24. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012 Nov-Dec;18(6):618-37. [Internet]. [zitiert am 25. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22767467/>
25. Andrew G Renehan, Margaret Tyson, Matthias Egger, Richard F Heller, Marcel Zwahlen. Body-Mass Index and Incidence of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Observational Studies. *Lancet.* 2008 Feb 16;371(9612):569-78. [Internet]. [zitiert am 25. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18280327/>
26. J W Rich-Edwards 1, M B Goldman, W C Willett, D J Hunter, M J Stampfer, G A Colditz, J E Manson. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Jul;171(1):171-7. [Internet]. [zitiert am 25. Januar 2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8030695/>
27. Simon Schuckel, Norbert Ostendorf, Frank Antwerpes, Carina Günther, Natascha van den Höfel, Hoda Rezaie, Daniel Böttchers, Anton-Martin Christof. Insulin-like growth factor 1. DocCheck Flexikon. 2021. [Internet]. [zitiert am 14. März 2026]. https://flexikon.doccheck.com/de/Insulin-like_growth_factor_1
28. Frank Antwerpes, David Ekert, Ralf Huch, Naiba Nabieva. Aromatase. DocCheck Flexikon. 2024. [Internet]. [zitiert am 14. März 2026]. <https://flexikon.doccheck.com/de/Aromatase>
29. DocCheck, 2024. Gestationsdiabetes: Früherkennung durch Schlüssel-Protein? [Internet]. [zitiert am 14. März 2026]. <https://www.doccheck.com/de/detail/articles/47845-gestationsdiabetes-frueherkennung-durch-schluessel-protein>
30. Frank Antwerpes, Fabienne Reh, Miriam Dodegge, Timo Goetzenich, Lars Gerlach, Timo Freyer. CC-Chemokin-Ligand-2. DocCheck Flexikon. 2026. [Internet]. [zitiert am 14. März 2026]. <https://flexikon.doccheck.com/de/CC-Chemokin-Ligand-2>