



Universidade do Porto
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

DIABESIDADE E INFERTILIDADE FEMININA

Ana Manuel Peixoto Lopes Lira

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

Porto, 2017

Orientadora – **Dra. Márcia Sofia Alves Caxide e Abreu Barreiro**

Centro Materno Infantil do Norte - Centro Hospitalar do Porto

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina
Artigo de Revisão Bibliográfica
Ano Letivo 2016/2017

DIABESIDADE E INFERTILIDADE FEMININA

Ana Manuel Peixoto Lopes Lira

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de
Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto
Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº 228, 4050-313 Porto, Portugal

Dra. Márcia Sofia Alves Caxide e Abreu Barreiro

Professora Auxiliar Convidada da Unidade Curricular de Ginecologia do Instituto de
Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.
Diretora do Centro de Procriação Medicamente Assistida do Centro Materno-Infantil do Norte -
Centro Hospitalar do Porto
Largo do Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

If your dreams do not scare you, they are not big enough.

Ellen Johnson-Sirleaf

(Prémio Nobel da Paz 2011; primeira mulher
eleita chefe de estado num país africano)

Agradecimentos

À Dra. Márcia Barreiro por me ter “apresentado” esta área tão fascinante que é a ginecologia, por tudo o que me ensinou enquanto aluna, pela simpatia, carinho e confiança que me depositou.

Aos meus pais, porque sem o apoio incondicional e a força de acreditar deles este percurso não teria sido possível.

Ao meu irmão, que será sempre a minha inspiração.

Aos meus avós, grandes responsáveis pela minha formação pessoal, que estão sempre no meu coração.

Ao Zezé, porque com ele tudo se torna mais simples.

Aos meus amigos, que fizeram esta caminhada de mão-dada comigo.

A todos, um imenso obrigada!

Resumo

Introdução: A obesidade tem vindo a aumentar de forma preocupante nos últimos anos, tendo sido demonstrada uma relação direta entre o Índice de Massa Corporal e Diabetes, o que levou à associação dos termos em Diabesidade. Paralelamente, a fertilidade feminina tem diminuído. Tem sido sugerido que a obesidade e os estados patológicos associados assumem um papel importante numa série de patologias, nomeadamente as que se relacionam com o sistema reprodutor. Contudo, apesar da vasta evidência científica atual, existem ainda muitos pontos controversos.

Objetivos: Este artigo tem por objetivo a realização de uma revisão bibliográfica sobre a diabesidade e infertilidade feminina, procurando reunir a informação mais recente e pertinente dos vários aspetos que compõem esta temática.

Desenvolvimento: A disfunção do tecido adiposo presente na obesidade está relacionada com outros estados patológicos como a resistência à insulina e desenvolvimento de Diabetes. O excesso de peso/obesidade e o estado metabólico alterado têm sido associados à infertilidade feminina, nomeadamente a uma disfunção ovulatória. Os estudos são unânimes ao afirmar que existe uma diminuição da fertilidade em mulheres com excesso de peso, no entanto são discordantes na magnitude do problema. O mecanismo biológico responsável por esta associação mantém-se controverso, sendo os que têm maior relevância na literatura incluem a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, a resistência à insulina com desenvolvimento de hiperandrogenismo, secreção de adipocinas e alteração da qualidade e maturação do ovócito. A obesidade tem, ainda, um impacto negativo nos tratamentos de infertilidade, havendo, contudo, muitos dados contraditórios acerca desta temática.

Conclusão: A evidência existente sugere uma associação negativa entre diabesidade e a fertilidade feminina, permanecendo alguns aspetos controversos com necessidade de estudos adicionais. A patofisiologia desta associação será certamente multifatorial, com a contribuição em maior ou menor grau de diferentes mecanismos. São, também, necessários mais estudos para se entender em que medida aquela condição afeta os tratamentos de infertilidade.

Palavras-chave: diabesidade, índice de massa corporal, diabetes, obesidade, tecido adiposo, infertilidade feminina, distúrbios ovulatórios, técnicas de procriação medicamente assistida.

Abstract

Introduction: Obesity has been an increasing concern in recent years, and a direct relationship between Body Mass Index and Diabetes has been demonstrated, which has led to the association of terms in Diabesity. At the same time, female fertility has declined. It has been suggested that obesity and associated pathological conditions play an important role in a number of pathologies, namely those related to the reproductive system. However, despite the vast scientific evidence produced on this subject, there are still many controversial points.

Objectives: This paper aims to conduct a literature review on obesity and male infertility, trying to gather the most relevant information of the various aspects that make up this theme.

Development: The dysfunction of adipose tissue present in obesity is related to other pathological states such as insulin resistance and development of Diabetes. Overweight / obesity and altered metabolic status have been associated with female infertility, namely, an ovulatory dysfunction. Current evidence agrees with the fact that there is a decrease in fertility in overweight women, however they are discordant in the magnitude of the problema. The mechanisms that underlie this association remains controversial, and those which have greater relevance in the literature includes the hypothalamic-pituitary-ovary axis dysfunction, insulin resistance with development of hyperandrogenism, adipokines secretion, and alteration of quality and maturation of oocyte. Obesity also has a negative impact on fertility treatments, but there are many of contradictory data on this subject.

Conclusion: The available evidence suggests a negative association between diabesity and female fertility, with some controversial aspects still needing additional studies. The pathophysiology of this association is certainly multifactorial, with contributions, to a greater or lesser degree, of different mechanisms. Further studies are also needed to understand how that condition affects infertility treatments.

Key words: diabesity, body mass index, diabetes, obesity, adipose tissue, female infertility, ovulatory disorders, assisted reproductive technology.

Índice

Agradecimentos.....	iv
Resumo	v
<i>Abstract</i>	vi
Lista de abreviaturas	viii
Lista de tabelas	ix
Lista de Figuras.....	x
Introdução	10
Métodos	12
Desenvolvimento.....	13
1- Diabesidade.....	13
1.1 Obesidade e excesso de peso.....	13
1.2 Tecido adiposo.....	15
1.2.1 Tecido adiposo como órgão endócrino.....	16
1.3 Obesidade e resistência à insulina.....	17
2- Diabesidade e Infertilidade feminina.....	18
2.1- Infertilidade Feminina	18
2.2- Relação entre Diabesidade e Infertilidade feminina	21
2.2-1. Mecanismos propostos	24
2.3- Obesidade e PMA	32
Conclusão.....	35
Referências Bibliográficas	37

Lista de abreviaturas

- DMt2 – Diabetes *Mellitus* tipo 2
- DNBC - *Danish National Birth Cohort*
- Eixo HHO - Eixo Hipotálamo- Hipófise-Ovário
- FIV – Fertilização *in vitro*
- FSH – Hormona Folículo Estimulante
- GnRH - *Gonadotropin-Releasing Hormone* (hormona libertadora de gonadotrofinas)
- IC- Intervalo de confiança
- ICSI- *Intracytoplasmic sperm injection* (microinjeção intracitoplasmática de espermatozóides)
- IGF-1- *Insulin-like growth factor-1* (fator de crescimento semelhante à insulina 1)
- IL-6 – Interleucina-6
- IMC- Índice de massa corporal
- LH- Hormona luteínizante
- NEFA - *Non-esterified fatty acid* (ácidos gordos não esterificados)
- NPY- Neuropeptídeo Y
- OMS- Organização Mundial de Saúde
- PCR- Proteína C - reativa
- PET- Tomografia por emissão de positrões
- PMA - Procriação Medicamente Assistida
- SHBG - *Sex hormone-binding globulin* (Globulina de ligação de hormonas sexuais)
- SOCS-3 - Supressor de sinalização de citocinas 3
- SOP- Síndrome do ovário poliquístico
- SPMR - Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução
- TA- Tecido adiposo
- TAB- Tecido adiposo branco
- TAC- Tecido adiposo castanho
- UCP-1 - *Uncoupling protein 1* (proteína de desacoplamento 1)

Lista de tabelas

Tabela I: Classificação Internacional de baixo peso, peso normal, excesso de peso e obesidade em adultos, de acordo com o IMC.

Tabela II: Classificação das disfunções ovulatórias.

Lista de figuras

Figura 1: Anomalias do sistema reprodutor associado à obesidade.

Figura 2: Interação entre o eixo HHO (neurónio GnRH) e obesidade (peptídios e hormonas que regulam a homeostasia energética), de acordo com o *status* estrogénico.

Introdução

Infertilidade é uma doença complexa que reúne questões médicas, psicossociais e económicas significativas [1], tendo a envolvimento do casal como condição médica única, e não de uma pessoa singular [2].

A incidência da infertilidade conduz a consideráveis implicações a nível de saúde e também demográfica [3] pelo que a Organização Mundial de Saúde (OMS) a tem considerado como um problema de saúde pública. [4].

A OMS define infertilidade como “uma doença do sistema reprodutivo traduzida na incapacidade de obter uma gravidez após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares e sem uso de contraceção” [5]. Existe consenso em considerar que após um ano, deve ser iniciado um processo de avaliação de eventuais fatores envolvidos [4], ou após 6 meses nas mulheres com mais de 35 anos [6].

É comum afirmar-se que 10 a 15% dos casais em idade reprodutiva se enquadram na definição acima referida [4]. As causas de infertilidade são múltiplas e podem, ou não, estar associadas a anomalias do sistema reprodutor masculino ou feminino. As percentagens relativas dos fatores de infertilidade presentes não são universais [4], no entanto, e segundo a Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução (SPMR), globalmente é possível identificar um fator masculino em 20-30% dos casos. Em 30-40% dos casos, os fatores são femininos (sendo o mais frequente a disfunção ovulatória, seguido de doença tubária e doenças uterinas ou peritoneais). Em cerca de 30% dos casais inférteis ambos contribuem, em maior ou menor grau, para o problema. Em aproximadamente 10% dos casais não é possível estabelecer uma causa (infertilidade idiopática). [7]

Em 2014, mais de 600 milhões de adultos e 15% das mulheres em todo o mundo foram reconhecidos como obesos, números que refletem o dobro dos valores reportados em 1980 [8]. O aumento da prevalência da obesidade, particularmente na infância e no início da idade adulta, juntamente com os comportamentos sedentários, são as principais causas para o aumento da prevalência da Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DMt2) [9]. O termo "Diabesidade" foi primeiramente aplicado por Sims e colaboradores em 1970, para destacar a estreita relação entre a Diabetes *Mellitus* tipo 2 e obesidade [10]. Considerada uma epidemia moderna, a Diabesidade apresenta ligação entre vários mecanismos fisiopatológicos, que estão relacionados com a resistência à insulina e hiperinsulinemia, e tem importantes implicações diagnósticas e terapêuticas. [11]

Mais de metade das mulheres e homens em idade reprodutiva têm excesso de peso ou são obesos. Os estados fisiológicos de resistência à insulina, como a obesidade e diabetes, têm sido associados a anomalias na função reprodutora feminina. No entanto, é difícil distinguir se os efeitos diretos da sinalização comprometida da insulina são devidos à

obesidade ou à hiperglicemia, porque estas condições normalmente coexistem [12]. Vários estudos têm confirmado que as mulheres obesas têm menor probabilidade de ter uma gravidez espontânea e de engravidarem após tratamentos de procriação medicamente assistida (PMA), quando comparadas com homólogas de peso considerado normal [13]. Além disso, também tem sido relatados que as complicações maternas, perinatais e neonatais são superiores nas mulheres grávidas obesas [14].

Métodos

A pesquisa bibliográfica realizou-se entre Setembro de 2016 e Março de 2017, recorrendo-se aos motores de busca de publicações científico-médicas: *PubMed*, *Web of Science* e *Scopus*, bem como a pesquisa direta em revistas das áreas de ginecologia-obstetrícia, endocrinologia e medicina reprodutiva.

As palavras-chave utilizadas foram: “*diabesity*”, “*body mass index*”, “*diabetes*”, “*obesity*”, “*adipose tissue*”, “*female infertility*”, “*ovulatory disorders*”, “*assisted reproductive technology*”. Procedeu-se posteriormente à seleção dos artigos mais relevantes disponíveis em língua inglesa, portuguesa e francesa, sem restrições temporais mas com particular ênfase às publicações dos últimos 10 anos.

Para a realização deste trabalho foram incluídos artigos de revisão, estudos de *coorte*, caso-controle e estudos experimentais, perfazendo um total de 121 referências bibliográficas.

1- Diabesidade

Diabesidade é o termo que designa diabetes no contexto de obesidade [15].

A obesidade e o excesso de peso atingiram proporções epidémicas globais, afetando quer países industrializados quer países em desenvolvimento. As últimas estatísticas da OMS referem que, em 2014, mais de 1,9 biliões de adultos (idade superior a 18 anos) tinham excesso de peso, destes mais de 600 milhões eram obesos. Em termos percentuais, estes valores indicam que, em 2014, 39% dos adultos tinham excesso de peso (38% de homens e 40% de mulheres); cerca de 13% da população adulta do mundo eram obesos (11% de homens e 15% de mulheres), sendo que esta prevalência duplicou entre 1980 e 2014 [16]. Estes números indicam que mais de metade das mulheres e homens em idade reprodutiva apresentam excesso de peso ou são obesos [13].

Ao longo dos anos vários autores realizaram estudos para estimar a prevalência da diabetes atual e futura. No geral, e apesar de se terem obtidos resultados distintos devido às diferentes metodologias usadas, estes estudos projetaram que o número de adultos com diabetes irá duplicar entre o ano 2000 e 2030 [17]. Outra conclusão retirada dos vários estudos prende-se com o fato dos resultados mostrarem que a prevalência atual da Diabetes é superior aos números projetados anteriormente, inferindo uma situação similar nas estimativas atuais para 2030 [18] [15]. Os achados supra citados têm sido atribuído não só à genética e à hereditariedade, a falta de exercício físico e os hábitos alimentares pouco saudáveis também têm sido apontados como fatores cada vez mais importantes [19].

A literatura aponta ainda para uma relação direta entre o IMC e Diabetes [20], sendo que o aumento da prevalência da DMt2 está intimamente ligada ao aumento da prevalência da obesidade [21]. De fato, a DMt2 anteriormente considerada uma doença com início na idade adulta, tem-se acentuado entre crianças e jovens em simultâneo com o aumento da obesidade [22]. De acordo com vários autores, a Diabesidade irá tornar-se na pandemia de crescimento mais rápido da história, e, de acordo com estatísticas atuais, em 2020 poderá ser a principal causa de doença crónica e mortalidade do mundo [19] [23].

1.1 Obesidade e excesso de peso

A obesidade e o excesso de peso podem ser definidos como o excesso ou anormal acumulação de gordura que apresenta riscos para a saúde [16]. A OMS classifica o excesso de peso e obesidade nos adultos através do cálculo do IMC, que é um índice simples definido pela razão entre o peso, em quilograma, e o quadrado da altura, em metros [16].

A tabela I mostra a classificação internacional de baixo peso, peso normal, excesso de peso e obesidade de acordo com o IMC.

Tabela I: Classificação Internacional de baixo peso, peso normal, excesso de peso e obesidade em adultos, de acordo com o IMC.

CLASSIFICAÇÃO	IMC (Kg/m ²)
	Pontos de <i>cut-off</i>
Baixo Peso	<18,50
Magreza severa	<16,00
Magreza moderada	16,00-16,99
Magreza média	17,00-18,49
Peso normal	18,5 – 24,99
Excesso de peso	≥ 25,00
Pré-obesidade	25,00 – 29,99
Obesidade	> 30,00
Obesidade classe I	30,00 – 34,99
Obesidade classe II	35,00 – 39,99
Obesidade classe III	≥ 40,00

Fonte: Adaptado de OMS 2017 [24]

É reconhecido que a obesidade resulta de um conjunto heterogêneo de condições com múltiplas causas, na qual se interligam a suscetibilidade genética, o aumento da disponibilidade de alimentos calóricos e a diminuição da exigência de atividade física da sociedade moderna [25].

A etiologia da obesidade consiste no desequilíbrio entre a energia ingerida através dos alimentos e a energia gasta. O excesso de energia é armazenada nos adipócitos que aumentam de tamanho e/ou de número. É o resultado desta hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos que representa a lesão patológica da obesidade, uma vez que os adipócitos alterados provocam problemas clínicos quer devido ao seu peso ou acúmulo de massa gorda em excesso, ou devido ao aumento de secreção de ácidos gordos livres e inúmeros peptídeos e moléculas inflamatórias por parte destes.[26] [27]. A consequência destes mecanismos é o desenvolvimento de outras patologias como Diabetes *Mellitus*, doenças cardio e cerebrovasculares, patologia hepática e da vesícula biliar, osteoartrite, certos tipos de neoplasias, asma, apneia obstrutiva do sono, infertilidade, entre outras [26] [28].

1.2 Tecido adiposo

O tecido adiposo (TA) é um tecido conjuntivo com uma vasculatura altamente organizada maioritariamente constituído por adipócitos, mas também por outras células nomeadamente células endoteliais, fibroblastos e macrófagos. Além disso, é um órgão complexo e altamente metabólico e endócrino [29].

Nos mamíferos, podem ser distinguidos, pelo menos, dois tipos de TA, que diferem substancialmente na morfologia, distribuição, expressão genética e função [30]:

- Tecido adiposo branco (TAB): este tipo de TA compreende 20% a 25% do peso corporal total de adultos, com peso considerado normal segundo o IMC [31]. Está distribuído pelo corpo todo e tem diferentes compartimentos que variam no tamanho das células, atividade metabólica e no potencial papel na resistência à insulina e outras complicações vasculares associadas à obesidade. No homem são distinguidos dois depósitos de TAB: o subcutâneo (80% da gordura total), e o depósito visceral, que é de dois tipos: mesentérica e “omental” [30]. Tem como principal função armazenar o excesso de energia na forma de triglicéridos, e, além disso, funciona como um isolante térmico e ainda como uma “almofada” contra choques mecânicos em certos locais [31]. O TAB secreta ainda um grande número de hormonas e citocinas que regulam o metabolismo e a resistência à insulina [30].
- Tecido adiposo castanho (TAC): trata-se de um TA altamente especializado encontrado nos mamíferos recém-nascidos e em alguns animais hibernantes, nos quais tem um papel importante na termorregulação [31] mediada pela expressão da *Uncoupling protein 1* (UCP-1) [32], o marcador imunohistoquímico do TAC [33]. Pequenas quantidades de TAC são encontradas nos adultos e, apesar de anteriormente se pensar que regredia imediatamente após o nascimento e que não tinha relevância fisiológica nos adultos [31], há cada vez mais evidências que os adultos mantêm depósitos de TAC metabolicamente ativos que respondem ao frio e à ativação simpática do sistema nervoso [30], podendo ter um papel importante na homeostasia da energia nos adultos [33]. Atualmente, estes depósitos têm sido encontrados nas regiões cervical, supraclavicular, paravertebral, mediastínica, para-aórtica, axilar e adrenal de adultos, são UCP-1 positivos [30][33]. Do ponto de vista clínico o TAC tem, portanto, um grande interesse como potencial alvo para tratar a obesidade e os distúrbios metabólicos associados. Assim, nos últimos anos vários autores, Cypess *et al*, van Marken *et al*, Virtanen *et al* [32] [34] [35] têm-se dedicado a esta investigação, tendo os seus estudos demonstrado que o TAC está presente e é ativo nos adultos, e que a sua presença e atividade está inversamente associada com a adiposidade e índices de síndrome metabólico [36].

Assim, o desenvolvimento da obesidade depende não só do equilíbrio entre a energia consumida e despendida, mas também no balanço entre TAB, como principal reserva de energia, e TAC, especializado no gasto de energia através da termogênese via UCP-1 mitocondrial[30].

Desde há muitos anos que é reconhecida a existência de adipócitos “*Brown-like*”, que expressam UCP-1, no seio do TAB. As células beges têm um padrão de expressão genética distinta quer do TAB quer do TAC e são sensíveis à hormona Irisina [37]. Neste sentido, foi recentemente demonstrado que estas células beges podem ser induzidas pelo frio e por um amplo espectro de substâncias farmacológicas, que produzem o “acastanhamento” do TAB subcutâneo [38]. O aumento da massa gorda bege tem sido associada a uma melhoria significativa da homeostasia dos lípidos e da glucose [39], e é um potencial alvo para novas abordagens terapêuticas para o tratamento da obesidade e das doenças associadas a ela [38].

1.2.1 Tecido adiposo como órgão endócrino

Atualmente é reconhecido que o TA é um órgão complexo e metabolicamente ativo [29]. Estudos recentes demonstraram que o TA é o maior órgão endócrino e parácrino do corpo humano [40] uma vez que secreta uma variedade de proteínas, tanto hormonas como citoquinas (designadas adipocinas), que desempenham um papel funcional importante a nível local e sistémico no metabolismo, resposta imune, sistema reprodutor e cardiovascular [41]. A disfunção do TA e dos adipócitos pertencem aos problemas primários da obesidade, e relacionam esta condição a outras patologias como a resistência à insulina e DM2 [42]. Na obesidade, os adipócitos hipertróficos aumentam a produção e secreção de adipocinas, e a expressão destas correlaciona-se com o tamanho dos adipócitos [43]. Tanto o TAB como o TAC, ainda que com algumas diferenças entre eles, secretam estas moléculas, sendo que as que mais se relacionam com a regulação do peso corporal são a Leptina e Adiponectina [30]. Estas moléculas, principalmente a Leptina, foram das primeiras a ser descobertas como moléculas sinalizadoras derivadas dos adipócitos, e sobre as quais há mais estudos [44].

A Leptina é uma hormona secretada principalmente pelos adipócitos que tem uma importante função na regulação do peso corporal através dos seus efeitos centrais no apetite e efeitos periféricos na regulação do gasto de energia [30]. A obesidade está relacionada com um aumento da produção de Leptina associada a níveis sanguíneos elevados, indicativos de uma “resistência à Leptina” [41]. A concentração de Leptina varia numa proporção direta com o grau de adiposidade e hiperinsulinemia, sendo que a hiperleptinemia tem sido também implicada na resistência à insulina observada nos indivíduos obesos [30]. Muitos dos efeitos da Leptina, particularmente na ingestão e gasto de energia, são mediados

pelas vias hipotalâmicas, enquanto que outros efeitos são mediados por ação direta nos tecidos periféricos. Além dos efeitos a nível da homeostase, a Leptina regula ainda a função neuroendócrina e sistemas endócrinos tradicionais, como o reprodutor [29].

A Adiponectina é secretada exclusivamente no TA e é uma abundante proteína plasmática [44]. É descrita como uma hormona insulina-sensibilizante com um papel importante no metabolismo energético [45]. De fato, há uma forte correlação negativa entre os níveis plasmáticos de Adiponectina e a massa gorda [44], com a resistência à insulina e ainda com os estados inflamatórios [29]. Assim, a concentração de Adiponectina é mais baixa em pessoas obesas e com DMt2, sendo que esta baixa concentração está associada com a resistência à insulina e hiperinsulinemia [46].

A resistina e a proteína de ligação ao retinol 4 são também secretadas nos adipócitos, porém menos bem descritas. A sua expressão está positivamente correlacionada com a adiposidade e estão ambas implicadas no desenvolvimento da resistência à insulina [44].

1.3 Obesidade e resistência à insulina

Insulina é uma hormona que está envolvida na regulação do metabolismo dos hidratos de carbono e lípidos. A insulina circulante facilita a supressão da gluconeogénese hepática e modula a entrada e a recaptação de glicose através do principal transportador de glicose no fígado, músculo e TA - GLUT4 -, para conversão em glicogénio e seu armazenamento [47].

Vários estudos têm confirmado que o TA tem um papel importante na regulação da homeostasia da glicose em estados saudáveis e na doença [48].

Na obesidade, o mecanismo normal de deteção da insulina está desregulado e pensa-se que esta deficiência de resposta à hormona é devido à diminuição de GLUT4 em todos os tecidos que lhe são sensíveis [47]. Além disso, está aumentada a libertação de ácidos gordos livres e glicerol, algumas adipocinas e citocinas pro-inflamatórias[49]. Alguns autores afirmam que a libertação dos ácidos gordos livres (lipotoxicidade) é o ponto crítico da modulação da sensibilidade à insulina, uma vez que prejudica a função das células β , e são também os responsáveis pela resistência à insulina primária que ocorre no músculo esquelético [49] [48]. Além disso, a resistência à insulina no tecido hepático, muscular e adiposo está associada com a produção aumentada de uma ampla variedade de células inflamatórias, incluindo o TNF- α e a interleucina-6 (IL-6) entre outros [50] [49]. Esta situação é devida à infiltração por macrófagos no TAB de obesos, que se torna uma fonte local de produção de citocinas pró-inflamatórias. Tanto o TNF- α como a IL-6, além de atuarem diretamente em células inflamatórias e contribuírem indiretamente na inflamação (produção de proteínas de fase aguda no fígado), alteram a sensibilidade à insulina por afetar

diferentes passos chave na via de sinalização desta, nomeadamente ao induzirem o supressor de sinalização de citoquinas 3 (SOCS-3), que é uma molécula intracelular que afeta a sinalização quer da insulina quer da Leptina. Os níveis de SOCS-3 estão elevados na obesidade e provavelmente representam a via final comum da resistência à insulina e Leptina associadas à obesidade [51] [50].

Adicionalmente, os níveis de Adiponectina, que inibe a neoglicogénese hepática e promove a oxidação de ácidos gordos no músculo-esquelético, estão diminuídos em pessoas com resistência à insulina associada a obesidade e DMt2 [50].

Vários fatores contribuem para o estado de inflamação crónico que culmina, então, com o desenvolvimento de DMt [20].

2- Diabetes e Infertilidade feminina

2.1- Infertilidade Feminina

A Infertilidade é, como já referido, definida pela OMS como uma doença do sistema reprodutivo traduzida na incapacidade de obter uma gravidez após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares e sem uso de contraceção. Importa também definir os termos fecundabilidade, fecundidade e fertilidade. A fecundabilidade é a probabilidade de conseguir uma gravidez num ciclo menstrual [52]. Ao utilizar os termos fecundidade e fertilidade é necessário ter presente que na literatura inglesa “*fertility*” significa fecundidade, e “*fecundity*” significa fertilidade na língua portuguesa, francesa e línguas românicas [53]. A fecundidade designa o desempenho reprodutivo real da mulher que completou o período de idade fértil [52]. Para que uma mulher seja considerada fecunda significa que tem de obter uma gravidez com obtenção de um nado vivo. A fertilidade é definida como a aptidão para a reprodução, dependendo essencialmente da produção de espermatozóides pelas gónadas masculinas e de óvulos pelas gónadas femininas, isto é, reflete a capacidade para conceber e ter um nado-vivo [54][6].

A prevalência da infertilidade é difícil de determinar, uma vez que a tradução numérica desta condição depende não só das metodologias de avaliação mas também das características organizativas dos sistemas de saúde onde as populações estudadas se inserem[4]. Thomas *et al* realizaram um estudo transversal para comparar as diferenças na estimativa da prevalência de infertilidade através de duas abordagens distintas: uma medida (*traditional constructed approach*) derivada de questões sobre a atividade sexual, contraceção, estado de relacionamento e gravidez, e outra, baseada no tempo estimado para uma gravidez derivada da duração atual de tentativa de engravidar das entrevistadas (*current duration approach*). Do estudo resultou que a prevalência da infertilidade foi duas vezes superior usando a abordagem de duração atual (15,5%; 95% intervalo de confiança - IC) *versus* a abordagem tradicional (7%; 95% IC). Estes resultados

vieram corroborar a importância da definição e da metodologia de avaliação na estimativa da prevalência da infertilidade [56]. É comum afirmar-se que 10 a 15% dos casais em idade reprodutiva se enquadram na definição acima referida [4]. Em todo mundo, e segundo a análise e avaliação de dados recolhidos entre 1990 e 2010, 1,9% (95% IC) das mulheres entre os 20-44 anos que queriam engravidar foram incapazes de ter o seu primeiro nado vivo (infertilidade primária), e 10,5% (95% IC) das mulheres já com um nado vivo anterior, não conseguiu ter outro filho (infertilidade secundária) [56]. Em Portugal, só no ano de 2010 foi publicado a primeira investigação caracterizadora da infertilidade, intitulado “Estudo Afrodite: Caracterização da Infertilidade em Portugal”. Este estudo concluiu que em Portugal a prevalência da infertilidade ao longo da vida se situa entre os 7,9%-9,9%, estimando-se que entre 266 088 e 292 996 mulheres (casais) sofram de infertilidade [121].

Segundo a SPMR, o fator feminino é reportado em 30-40% dos casos de infertilidade, sendo as causas mais frequentemente identificáveis as seguintes: distúrbios ovulatórios (25%), endometriose (15%), aderências pélvicas (12%), obstrução tubária (11%), outras anomalias tubárias (11%) e hiperprolactinemia (7%); o que representa 81% da infertilidade feminina [1]. Há ainda um importante valor atribuído a causas desconhecidas (infertilidade idiopática).

A disfunção ovulatória é traduzida como a irregularidade ou ausência de ovulação por deficiente funcionamento do ovário, e são uma das principais causas de infertilidade [59]. A infertilidade anovulatória é uma condição heterogénea com várias causas subjacentes, que podem ser classificadas, segundo a OMS, com base no local de deficiência no eixo hipotálamo-hipófise-ovário (eixo HHO) [60], considerando a hiperprolactinemia e outras endocrinopatias como um 4.º grupo distinto [61] (Tabela II). A disfunção ovulatória resulta não só de distúrbios no sistema reprodutor, mas também nas glândulas endócrinas não reprodutoras (tiroide, suprarrenais e pâncreas) e órgãos não endócrinos (fígado e rins). Estes órgãos não endócrinos estão envolvidos na *clearance* e metabolismo das hormonas reprodutoras. Se o seu funcionamento estiver alterado, os mecanismos normais de *feedback* do eixo HHO são perturbados, resultando na desregulação da maturação do ovócito, distúrbio da ovulação e, por fim, infertilidade. No seu conjunto, estas podem ser designadas como causas hormonais de infertilidade feminina [61].(Tabela II)

Tabela II: Classificação das disfunções ovulatórias.

Hipogonadismo Hipogonadotrófico (Grupo I OMS)
Idiopático
Síndrome de <i>Kallmann</i>
Disfunção hipotalâmica funcional (ex.: perda de peso excessiva, exercício físico, stress,...)
Tumor ou isquemia da Hipófise
Disfunção ovárica normogonadismo normogonadotrófico (Grupo II OMS)
Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP)
Hipogonadismo Hipergonadotrófico (Grupo III OMS)
Causas genéticas
Causas auto-imunes
Infeção
Iatrogenia
Causas idiopáticas
Outras endocrinopatias: hiperprolactinemia, disfunção tiroideia, condições com excesso de androgénios,...

Fonte: adaptado de Li and Ng [60]

Os distúrbios ovulatórios podem ser identificados através de uma história clínica cuidada, exame físico e exames complementares de diagnóstico apropriados. A otimização do peso corporal é essencial quer na mulheres com baixo peso quer nas com excesso de peso ou obesas [60], uma vez que na maioria dos estudos um IMC superior a 27kg/m² ou inferior a 17kg/m² está associado com aumento da disfunção ovárica [62].

No grupo II - normogonadismo normogonadotrófico - que reúne 75-85% das mulheres com anovulação, os níveis de Hormona Folículo Estimulante (FSH) e estrogénio são normais e os de Hormona Luteínizante (LH) podem estar elevados [61]. O SOP é responsável por 90% dos casos sendo, portanto, o distúrbio mais comum deste grupo e ainda o distúrbio endócrino mais frequente nas mulheres em idade reprodutiva [63][61]. O SOP é um distúrbio com um amplo espectro de características clínicas, cujo diagnóstico segundo os 'Critérios de Roterdão', se define pela existência de dois dos três critérios seguintes: Oligo ou anovulação, hiperandrogenismo clínico ou bioquímico inexplicado por outras causas e/ou presença de ovários poliquísticos [55]. Outra característica clínica frequente é a resistência à insulina, tendo estas mulheres um risco 2-4 vezes superior de desenvolver DMt2 [55], a hiperinsulinemia consequente está presente em cerca de 50% das mulheres com SOP, o que por sua vez exacerba a disfunção ovulatória [64]. Um fator importante a ter em conta antes de se iniciar o tratamento é o peso corporal [61]. A definição de SOP reconhece a obesidade como uma associação e não como um critério de diagnóstico [63]. Uma grande percentagem de mulheres com SOP têm excesso de peso ou

são obesas, no entanto a literatura não é unânime no valor desta percentagem: uns autores afirmam que 90% das mulheres inférteis com SOP têm excesso de peso [55], outros que 40-50% das mulheres com esta síndrome têm excesso de peso [63][65], e ainda um estudo mais abrangente reporta obesidade em 25-70% das mulheres com SOP [66]. Esta disparidade de valores deve-se a diferentes critérios utilizados para o diagnóstico da síndrome e às diferenças nos fatores geográficos e ambientais nos estudos relevantes. Apesar disto, são concordantes no fato de a perda de peso ser o primeiro tratamento a instituir antes de qualquer abordagem no tratamento da infertilidade, isto porque uma perda de 5-10% do peso corporal pode restaurar a ovulação espontânea [55] [60].

2.2- Relação entre Diabetes e Infertilidade feminina

O efeito negativo da obesidade na fertilidade já é reconhecido desde os tempos de Hipócrates, que escreveu num dos seus ensaios: “*As meninas ficam incrivelmente flácidas e rechonchudas... Pessoas de tal constituição não podem ser férteis... a gordura e flacidez são as culpadas. O útero é incapaz de receber o sêmen e elas menstruam raramente e pouco*” [67] [68].

Ao longo das últimas décadas aumentou a evidência que associa obesidade à disfunção reprodutiva [13]. Apesar de muitas mulheres múltiparas serem obesas e muitas mulheres obesas não serem inférteis, as mulheres obesas têm uma probabilidade três vezes superior de sofrer de infertilidade quando comparadas com mulheres com IMC normal [68]. Comparativamente a mulheres com peso normal, as mulheres obesas têm uma probabilidade menor de alcançar uma gravidez clínica ou ter um feto vivo após tratamento de PMA, ou alcançar uma gravidez espontânea. A obesidade também tem sido associada a um aumento do risco de abortamentos e a resultados adversos da gravidez [13], como pré-eclâmpsia e anomalias congénitas dos descendentes [69].

Apesar de terem sido realizados ao longo dos anos vários estudos epidemiológicos e experimentais, ainda não é unânime qual o mecanismo que mais contribui para a infertilidade [13], assim como os mecanismos envolvidos nos maus *outcomes* reprodutivos [69]. Compreender a obesidade e o seu impacto na função reprodutora feminina é importante uma vez que as gerações futuras, nomeadamente os filhos de mulheres obesas, poderão também ser afetados [70].

O *Nurse's Health Study II*, um questionário baseado num estudo de *coorte* prospetivo desenhado para avaliar a associação entre estilos de vida e fatores nutricionais e a ocorrência de cancro da mama e outras doenças importantes [71], comparou 2527 mulheres nulíparas, casadas, com história de infertilidade com 1 ano de evolução por causa anovulatória, com 46 718 mulheres múltiparas, também casadas, sem história de infertilidade [68]. Rich-Edwards et al/ concluíram que o risco relativo de infertilidade foi

estatisticamente significativo para todas as categorias com IMC igual ou superior ou a 23,9 kg/m², e ainda sugeriram que um IMC aumentado aos 18 anos, mesmo que em valores não considerados na faixa da obesidade, é um fator de risco para a subsequente infertilidade ovulatória [71].

Num outro estudo epidemiológico, Gesink Law *et al* analisaram dados de 7327 mulheres grávidas que participaram no Projeto Colaborativo Perinatal, realizado nos EUA entre 1959-1965. O objetivo do estudo foi avaliar a associação entre obesidade e fecundidade relativamente à paridade, regularidade do ciclo menstrual, hábitos tabágicos e idade. Demonstraram que o intervalo de tempo para obter uma gravidez espontânea era maior entre as mulheres com excesso de peso (OR = 0.92, 95% IC) e obesas (OR = 0.82, 95% IC) quando comparadas com mulheres com peso normal, e que a fertilidade reduzida persistia em mulheres obesas com ciclos menstruais regulares. Referiam, ainda, que a perda de peso pode aumentar a fertilidade em mulheres com excesso de peso e obesas independentemente da regularidade dos ciclos menstruais, paridade hábitos tabágicos e idade [72].

Os resultados dos vários estudos realizados levaram a que se promovesse fortemente a perda de peso como um meio eficaz de aumentar a fertilidade. No entanto, a maior parte da evidência da perda de peso como um tratamento eficaz da infertilidade advém de pequenos estudos de intervenção em mulheres obesas antes do tratamento de fertilidade e de estudos observacionais em mulheres submetidas a cirurgia bariátrica [73][74]. Pouco estudos avaliaram o impacto da alteração de peso não como resultado de uma cirurgia ou intervenções clínicas na fertilidade [74]. Neste sentido, Ramlau-Hansen *et al* analisaram dados de 64 167 mulheres grávidas, entre 1996 e 2002, que participaram no *Danish National Birth Cohort* (DNBC). Os autores avaliaram a associação entre o ganho e perda de peso e o tempo necessário para engravidar em 2374 casais que participaram mais do que uma vez no estudo, nos quais as mulheres tinham um IMC ≥ 18,5 kg/m². Assim, concluíram que cada 1 kg perdido entre gravidezes estava associado a menos 5,5 (IC 95%) dias de tempo para engravidar, e que a cada 1 kg de peso aumentado correspondia um aumento de 2,84 dias (IC 95%) [75]. Num estudo prospetivo que incluiu mulheres dinamarquesas que pretendiam engravidar, os autores demonstraram que as mulheres que perderam mais de 5 kg desde os 17 anos tiveram um ligeiro aumento na fecundabilidade (razão de fecundabilidade: 1,05; 95% IC) e mulheres que aumentaram 15kg desde a mesma idade apresentaram uma fecundabilidade inferior (razão fecundabilidade: 0,72; 95% IC) [76].

O excesso de gordura corporal durante a adolescência desempenha um papel importante nas irregularidades menstruais e disfunção ovulatória [77]. A relação entre o excesso de peso e distúrbios reprodutivos parece ser mais forte na obesidade de início precoce, particularmente durante a adolescência, apesar de este ser um assunto controverso principalmente devido à heterogeneidade desta população [78]. A idade da

menarca geralmente ocorre mais precocemente em raparigas obesas do que nas homólogas de peso normal, e há evidência que nas adolescentes e mulheres jovens a idade de aparecimento da obesidade e irregularidades menstruais, assim como a oligoanovulação, estão significativamente relacionadas [79]. Dois estudos prospetivos de Jokela *et al*/encontraram uma associação inversa entre o peso corporal na adolescência e o número de filhos na idade adulta [80][81], e um outro estudo de caso-controle alinhado encontrou uma associação positiva entre o peso na adolescência e o risco de infertilidade de causa ovulatória. Os resultados sugerem que um IMC aumentado aos 18 anos, mesmo em valores inferiores aos considerados para obesidade, é um fator de risco para infertilidade ovulatória subsequente [71]. Mais recentemente, Gaskins *et al*, através do *Nurse's Health Study III*, no qual incluíram 1950 mulheres que estavam a tentar engravidar, avaliou a possível associação entre a alteração de peso desde os 18 anos, o IMC naquela idade e o atual com a fertilidade. Do estudo concluiu que o aumento de peso, ter excesso de peso ou ser obesa na idade adulta, e ter baixo peso aos 18 anos, estão associados a uma redução modesta da fertilidade. Os autores consideram que uma mais-valia do seu estudo é terem quantificado a magnitude desta associação numa escala interpretável, e sugerem que o efeito do excesso de peso e obesidade na fertilidade feminina é pequeno, na ordem dos 0,5 meses a 1 mês de atraso, respetivamente. Referem, também, que esta fraca associação com o IMC era esperada, dado que as mulheres reconhecidas como inférteis e que tinham tido interrupções na gravidez antes das 20 semanas foram excluídas do desenho do estudo, sendo que estas são condições conhecidas como associadas a obesidade. De forma similar aos resultados da alteração do peso, os efeitos do IMC atual na fertilidade não sugerem ser completamente mediados pelos distúrbios no ciclo menstrual, SOP ou marcas de hiperandrogenismo como tinha sido demonstrado anteriormente. Ao invés disso, há uma evidência cada vez maior na literatura de que a obesidade exerce os seus efeitos negativos na qualidade dos ovócitos [74].

A distribuição da gordura corporal tem também importantes repercussões reprodutivas, e a obesidade central, definida pelo aumento do perímetro abdominal ou da razão cintura/anca, tem sido referida como tendo um impacto negativo na fertilidade [68]. O fenótipo abdominal da obesidade, isto é a obesidade central tem sido descrito como um fator de risco independente associado à diminuição da probabilidade de engravidar em mulheres adultas saudáveis sem evidência de SOP e outros estados hiperandrogénicos [77]. Independentemente do IMC, a adiposidade central está relacionada com o metabolismo alterado dos estrogénios, resistência à insulina e hiperinsulinemia, oligomenorreia, e um pH baixo do muco endocervical, fatores estes que podem afetar negativamente a fertilidade [76]. No entanto, há poucos estudos que avaliam a influência da obesidade central na fertilidade feminina, e os que existem não apresentam conclusões concordantes. Zaadstra *et al* avaliou o efeito da distribuição da gordura corporal na fecundidade em mulheres na

idade reprodutiva, através de um estudo prospetivo. Do estudo concluiu-se que um aumento da razão cintura/anca está negativamente associado à probabilidade de conceção por ciclo, referindo mesmo que a distribuição da gordura corporal parece ter um maior impacto na fertilidade comparativamente com a idade ou obesidade [82]. Um outro estudo revelou que uma razão Cintura/anca $\geq 0,80$ prejudica a taxa de gravidez na transferência de embriões por Fertilização *in vitro* (FIV) [83]. Contrariamente, no estudo já referido de Wise *et al* [76], foram reportados resultados quase nulos (antes do ajuste ao IMC) ou fracamente positivos (depois de ajustado ao IMC) para a relação do perímetro abdominal e razão cintura/anca com a fecundabilidade.

Além das repercussões fisiológicas, a obesidade na idade jovem pode também trazer consequências sociais na vida reprodutiva das mulheres. Neste contexto, Frisco *et al* analisaram 24 anos de dados de 1658 mulheres participantes no Inquérito Nacional Longitudinal de Jovens de 1979 nos EUA, para avaliar se as mulheres obesas com idades entre 20-25 anos em 1982 tinham uma probabilidade menor de ter filhos e um risco aumentado de subestimar as suas intenções de fertilidade entre 1982 e 2006, quando comparadas com mulheres da mesma idade com peso normal. A amostra foi constituída por mulheres nulíparas com idade compreendida entre 20-25 anos em 1982. Os autores demonstraram que as mulheres jovens que eram obesas no início do estudo tinham maior probabilidade de permanecerem sem filhos e uma probabilidade aumentada de não atingirem as suas intenções de fertilidade comparativamente às homólogas da mesma idade e de peso normal. Os resultados deste estudo devem ser considerados dentro de um contexto apropriado, uma vez que representam as experiências de maternidade numa época em que a obesidade era relativamente rara em comparação com a prevalência atual, sendo portanto expectável que o estigma social fosse atualmente menor. No entanto, isto parece ser improvável dada a abundante investigação clínica que liga a obesidade à infertilidade, e as evidências sugerem que a discriminação de peso é ainda um grande problema que mulheres e adultos jovens obesos americanos enfrentam [84].

2.2-1. Mecanismos propostos

O mecanismo biológico responsável pela associação entre o IMC e a fertilidade ainda é controverso e pouco claro [72][68]. Uma hipótese considerada assume que a obesidade afeta o eixo hipotálamo-hipófise-ovário (eixo HHO). O excesso de estrogénio livre, resultante em parte do aumento da conversão periférica de androgénios em estrogénios no tecido adiposo, combinado com a diminuição da disponibilidade de GnRH (*Gonadotropin-Releasing Hormone*), pode interferir com a regulação da função do ovário pelo hipotálamo-hipófise, causando ciclos irregulares ou anovulatórios. Contudo, verificou-

se que a fertilidade permaneceu reduzida em mulheres com excesso de peso e obesas com ciclos menstruais regulares, o que sugere que a anovulação, apesar de menstruações regulares, ou a ovulação com potencial de fertilização reduzido ou mesmo alterações endometriais, podem ser os mecanismos mais prováveis [72]. Assim, tem sido proposto que a obesidade está associada a várias complicações reprodutivas, que incluem anovulação, foliculogênese alterada, má qualidade e maturação do ovócito, baixa taxa de implantação embrionária, receptividade endometrial pobre, desenvolvimento fetal inapropriado, um elevado risco de abortamento espontâneo, contratilidade fetal inadequada durante o trabalho de parto e aumento da mortalidade e morbidade materna, sendo que estes processos têm provavelmente efeitos cumulativos [13][45] (Figura 1). A obesidade exerce o seu efeito negativo no sistema reprodutor via mecanismos diretos e indiretos: o TA perturba a secreção de hormonas sexuais e a sua biodisponibilidade; indiretamente, a obesidade provavelmente exerce o seu efeito via insulina e várias adipocinas [68].

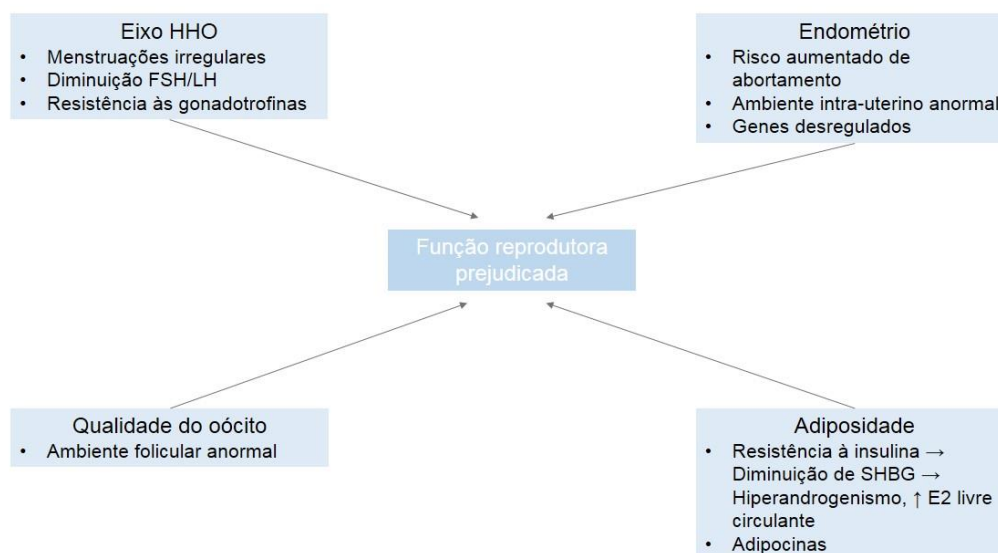


Figura 1: Anomalias do sistema reprodutor associado à obesidade. A obesidade tem efeito sobre vários alvos importantes para a fertilidade e resultados da gestação. Adaptado de Klenov and Jungheim [13].

O sistema reprodutor está sob o controle de mecanismos reguladores complexos, que permitem a máxima eficiência reprodutiva, e também à adaptação a condições ambientais e endógenas. Nos mamíferos estes sinais reprodutivos integram-se em diferentes níveis do eixo HHO, que é primariamente definido pelo conjunto de três fatores: o decapeptídeo hipotalâmico GnRH, as gonadotrofinas hipofisiárias LH e FSH, e as hormonas gonadais. Estes elementos estão ligados por mecanismos de *feedback* e são sensíveis a inúmeros modificadores internos e externos. Assim, a maturação e a função do

eixo HHO é sensível à magnitude das reservas energéticas e está sobre regulação de numerosos fatores nutricionais e metabólicos [85]. A libertação de GnRH e consequentemente a normal função do eixo HHO depende de um balanço energético equilibrado, o que pressupõe uma ingestão alimentar suficiente associada a um consumo razoável de energia. Desta forma, um desequilíbrio energético pode levar a disfunções reprodutoras [46].

As mulheres obesas têm uma probabilidade duas vezes superior de sofrerem irregularidades menstruais, devido em parte ao efeito da obesidade no eixo HHO [13]. Um estudo multicêntrico (*Study of Women's Health Across Nation*) [86] concluiu que um IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ está associado a fases foliculares mais prolongadas e fases lúteas mais curtas, a concentrações mais baixas de FSH, de LH e metabolitos da progesterona [13][69]. Um estudo posterior conduzido pelos mesmos autores demonstrou uma diminuição da amplitude do pico de LH e dos níveis séricos médios de LH em mulheres obesas, possivelmente levando à diminuição da fase lútea [69]. Uma fase lútea mais curta pode ser um parâmetro importante na infertilidade observada em mulheres obesas [76], uma vez que teoricamente pode afetar o desenvolvimento endometrial e a subsequente implantação do embrião. Se este problema existe em mulheres obesas, pode explicar em parte os dados que demonstram que a obesidade pode estar associada com o aumento de abortamentos em concepções espontâneas e diminuição das taxas de implantação de embriões transferidos em mulheres obesas incluídas em programas de doação ovocitária [69].

O tecido adiposo participa no metabolismo dos esteroides sexuais e a obesidade central prejudica a reprodução, mesmo na ausência de SOP. A resistência à insulina e a hiperinsulinemia, conseqüentes da obesidade, provocam a redução da produção hepática de Globulina de ligação de hormonas sexuais SHBG (*Sex hormone-binding globulin*) [13], a principal proteína transportadora de hormonas sexuais [78], e um aumento da produção de androgénios pelos ovários, uma vez que a insulina aumenta a esteroidogénese mediada pelo LH nas células da Teca [46]. A diminuição dos níveis de SHBG conduz a uma alteração na libertação de androgénios, especificamente testosterona, dihidrotestosterona e androstenediol [78], e estrogénios nos tecidos-alvo [77]. Como resultado, há um aumento da concentração de androgénios funcionais [46] e, devido ao aumento da aromatização periférica de androgénios a estrogénios (hiperandrogenismo), há também altos níveis de estrogénios livres circulantes, o que leva a um aumento do *feedback* negativo do eixo HHO [69][46]. A elevação da concentração de androgénios circulantes leva a um aumento da *clearance* metabólica destas hormonas. Como resposta compensatória há um aumento da síntese, o que cria uma condição de hiperandrogenismo funcional relativo [77][68]. Este hiperandrogenismo funcional relativo observado nas mulheres obesas parece ter um efeito

patofisiológico sobre a função ovárica promovendo a apoptose das células da granulosa, o que contribui para os distúrbios menstruais e anovulação [87] [68] [46].

Como já referido, o excesso de insulina na obesidade abdominal exerce um papel determinante na secreção modificada e no metabolismo dos androgénios (Pasquali and Gambineri [78]). Ao nível do ovário, a insulina atua interagindo com o seu próprio recetor e com o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). Já foi demonstrado que a insulina estimula a esteroidogénese ovárica nas células granulosas e da teca e nas células do estroma [78] [68]. Adicionalmente, a insulina parece aumentar a sensibilidade das gonadotrofinas hipofisiárias à ação da GnRH, por um mecanismo provavelmente relacionado com aumento dos recetores LH [78] [46]. Além disso, o metabolismo alterado da insulina conduz, além dos efeitos da síntese de SHBG e hiperandrogenismo, a uma perturbação no sistema IGF (a insulina tem um efeito negativo na síntese hepática e ovárica da proteína de ligação de IGF, que liga os esteroides sexuais à IGF-1), aumentando deste modo a probabilidade de distúrbios menstruais e ovulatórios nas mulheres obesas [78] [68].

Tem sido extensivamente descrito ao longo dos últimos anos que as adipocinas estão funcionalmente implicadas em todos os níveis do eixo reprodutivo, incluindo nas gónadas e no eixo HHO [46] [88](Figura2).

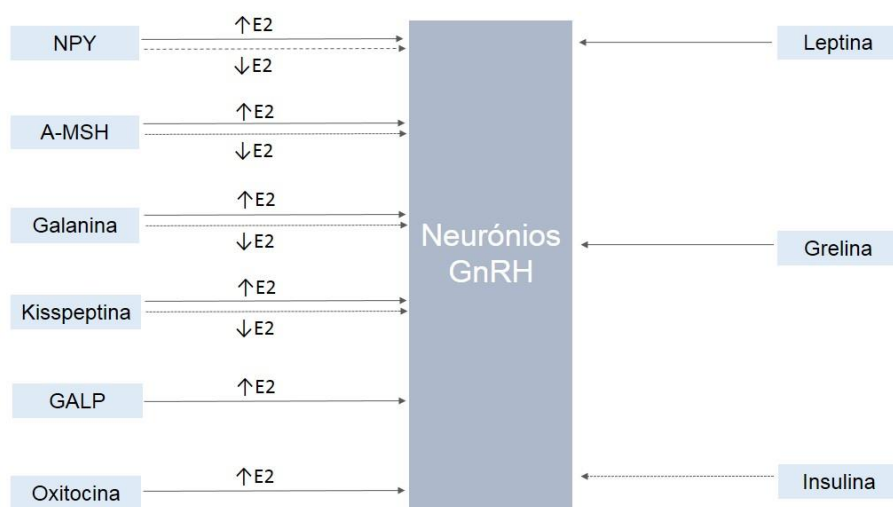


Figura 2: Interação entre o eixo HHO (neurónio GnRH) e obesidade (peptídeos e hormonas que regulam a homeostasia energética), de acordo com o *status* estrogénico. Setas sólidas: estimulação; Setas pontilhadas: inibição ou redução da atividade. Adaptado de Michalakis, Mintziori [46].

As adipocinas têm sido consideradas como o elo de ligação entre o metabolismo reprodutor e energético, e podem em parte explicar a infertilidade relacionada com a

obesidade e SOP [88]. Apesar disto, mantém-se pouco claro se as adipocinas têm um papel significativo na patogênese dos resultados adversos reprodutivos nos indivíduos obesos e, se assim for, se estas citocinas atuam direta ou indiretamente no tecido reprodutor periférico [89].

O efeito das adipocinas sob a fertilidade resulta dos seus efeitos centrais no hipotálamo ou periféricos nos ovários, no desenvolvimento endometrial ou implantação do embrião [45], não sendo então claro se este efeito deletério se deve a uma ação direta ou indireta [89]. A Leptina e a Adinopectina são as adipocinas mais bem estudadas a este respeito [45] e sobre as quais existem estudos significativos [89], estando atualmente a conhecer-se cada vez mais os efeitos de outras, como a resistina e a grelina [46].

A Leptina é uma proteína mensageira secretada nos adipócitos produto do gene *ob* [68]. Não é apenas uma proteína sinalizadora para o cérebro da quantidade de energia armazenada, mas também sinaliza para um inúmero de processos fisiológicos, incluindo a função gonadal e reprodutora [78]. O recetor da Leptina foi identificado em vários tecidos: hipotálamo, porção endócrina do pâncreas, ovários e testículos, nas células da camada granulosa do *cumulos ooforos*, no útero, e ainda nos rins, coração e fígado [90].

O hipotálamo parece ser o primeiro local de ação, uma vez que os recetores da Leptina estão localizados em áreas hipotalâmicas que controlam o apetite, reprodução e crescimento. Os alvos da Leptina no hipotálamo incluem o neuropeptídeo Y (NPY), pro-opiomelanocortina e kisspeptina [91]. Apesar de ter sido proposto que a Leptina atuava diretamente nas GnRH, evidências mais recentes não o indicam, sendo mais provável que seja um efeito indireto provocado pelos neuropeptídeos referidos, mediados pela ação da Leptina [40]. A co-localização do recetor da Leptina e do gene que expressa o NPY é uma evidência de que este último é um potencial alvo da Leptina. Adicionalmente, o NPY tem sido implicado na regulação da GnRH e da secreção de LH em roedores, ovelhas, vacas e porcos [40], uma vez que a administração central de NPY suprimiu a secreção de LH e estimulou a ingestão de alimentos, revertendo a ação inibitória da Leptina na alimentação [91]. No entanto, é provável que outros sistemas neuronais mediem a ação da Leptina, uma vez que a fertilidade apenas foi parcialmente restaurada pelo tratamento com Leptina em ratinhos *ob/ob* com mutação homocigótica nula para NPY [91] [40]. A Kisspeptina é um potente estimulante do eixo GnRH/LH [91]. A restrição calórica e o jejum reduzem a expressão hipotalâmica de Kisspeptina em várias espécies. A normal secreção de LH sob estas condições é restaurada pelo tratamento com Kisspeptina, que também resgata a secreção de LH em ratinhos *ob/ob knockout* para a Leptina. Os neurónios de Kisspeptina são fundamentais no mecanismo central pelo qual a Leptina afeta a secreção de gonadotrofina, uma vez que esta medeia a regulação daquele neuropeptídeo, podendo contribuir para a infertilidade que surge nos vários estados metabólicos patológicos como a obesidade e diabetes [46] [91] [40].

Outro dado a favor de que a Leptina deverá exercer um efeito indireto e não direto é o fato de que defeitos genéticos da Leptina e do seu recetor são causas raras de obesidade e não explicam a puberdade tardia, oligo-anovulação ou sub-fertilidade na maioria das populações humanas [92].

Os níveis séricos de Leptina variam com as fases do ciclo menstrual tendo o seu pico na fase lútea [90]. Há estudos que sugerem que a Leptina é expressa no ovário, ovócito e inicialmente no embrião, no entanto, estudos mais recentes com coloração imunofluorescente/ imunohistoquímica não conseguiram determinar a fonte de Leptina [93]. Assim, embora seja possível que a Leptina seja secretada no ovário / corpo lúteo, nenhum estudo recente confirmou a sua importância clínica [89].

Vários autores têm demonstrado que a Leptina exerce efeitos sobre as células da teca e da granulosa, bem como sobre células no oviduto, endométrio e no embrião em desenvolvimento. Especificamente, a Leptina mostrou modular a esteroidogênese e influenciar o desenvolvimento embrionário. No entanto, muitos estudos usaram uma dosagem suprafisiológica de Leptina e os achados eram amplamente inconsistentes [94] [95]. A importância destes efeitos da Leptina relativamente ao desempenho reprodutivo humano permanece incerta. Além disso, os ciclos de doação de ovócitos bem sucedidos em mulheres ooforectomizadas indicam que Leptina derivada de células granulosa/ teca é dispensável para o sucesso da gravidez quando são fornecidos suplementos de estrogênio e progesterona às recetoras de ovócitos / embriões [89]. Outros estudos afirmam que a Leptina é expressa no endométrio e aumenta de forma variável ou prejudica a implantação do embrião [96], no entanto, não há suficiente evidência científica que apoie esta produção local de Leptina [89].

A Adiponectina, proteína derivada exclusivamente dos adipócitos do TAB, medeia a sua ação nos tecidos periféricos através de 3 recetores: AdipoR1, AdipoR2 e t-caderina [46]. Tanto o AdipoR1 como o AdipoR2 são expressos na hipófise e no hipotálamo dos humanos. À periferia vários estudos têm confirmado a presença da expressão dos recetores desta adipocina nos ovários, células da teca e da granulosa, e também no endométrio [97] [46] [45]. A Adiponectina regula a secreção hormonal e a expressão génica em dois tipos de células endócrinas da hipófise envolvidas na reprodução, as somatotróficas e gonadotróficas, inibindo a libertação de LH e GnRH, sem impacto na concentração de FSH [46].

O papel da Adiponectina no tecido reprodutor periférico permanece pouco claro [89]. Vários estudos afirmam que ratinhos *knockout* de Adiponectina são viáveis e são férteis. Na maioria dos estudos, a deleção genética dos recetores de Adiponectina (AdipoR1, AdipoR2, ou ambos) não está associada à infertilidade. A observação de que os ratinhos *knockout* de Adiponectina machos e fêmeas podem produzir descendência viável também *knockout* de Adiponectina, indica que o ovário, testículo, útero, placenta e os embriões pode funcionar

na ausência de sinalização de Adiponectina [98] [99]. Tem sido proposto em vários estudos que a Adiponectina modula a esteroidogênese nas células granulosas e da teca em várias espécies animais, incluindo a humana. No entanto, estes dados são inconsistentes uma vez que apresentam resultados tão díspares como aumento, a supressão ou mesmo efeito neutro quando se referem àquele processo de produção hormonal [100] [101] [89]). Células da granulosa expressam AdipoR1 e AdipoR2, mas pouca ou mesmo nenhuma Adiponectina [97]. Em humanos com ciclos estimulados com gonadotrofinas, demonstrou-se que a LH aumenta a concentração de Adiponectina no fluido folicular [102]. Em conjunto estes dados sugerem um potencial efeito endócrino, parácrino ou autócrino da Adiponectina na modulação da função ovárica. No entanto, alguns resultados são inconsistentes fazendo com que os referidos efeitos se mantenham controversos e com significado clínico indeterminado [89]. A Adiponectina e os seus recetores são expressos no endométrio de mulheres e o nível de transcrição ocorre durante a fase lútea, indicando um possível papel na implantação do embrião. No entanto é necessária mais investigação para determinar o papel da Adiponectina na função endometrial [89] [103].

Em suma, embora a Leptina e a Adiponectina possam modular diretamente o tecido reprodutor periférico, as evidências atuais indicam que os principais efeitos destas adipocinas relativamente ao *outcome* reprodutivo são efeitos indiretos [89].

Muitos estudos têm observado que o excesso de peso ou obesidade pode ter um efeito prejudicial na qualidade do ovócito e/ou da sua maturação [68]. No entanto, os possíveis efeitos da obesidade na qualidade ovocitária ainda não estão completamente compreendidos [104].

Hou *et al* estudaram os efeitos da dieta e da mutação genética indutora de obesidade (ob/ob) sobre o efeito na polarização do ovócito, *stress* oxidativo e modificações epigenéticas no rato. Os resultados mostraram que uma dieta rica em lípidos e a mutação genética ob/ob afeta a maturação do ovócito, e que a apoptose precoce induzida pelo *stress* oxidativo e modificações epigenéticas podem ser as razões para a redução da qualidade do ovócito em ratos obesos [104].

Para investigar a disfunção ovárica induzida pela obesidade, Newell-Fugate *et al* caracterizaram parâmetros metabólicos, de esteroidogênese e foliculogênese em miniporcões *Ossabaw* fêmeas obesas e magras. Os autores consideram que este modelo animal quando alimentado com uma dieta rica em gordura/colesterol/ frutose durante um curto período de tempo imita muitas das características de disfunção metabólica e reprodutivas observadas em mulheres obesas. Concluíram que as fêmeas *Ossabaw* obesas aumentaram os níveis de transcrição e a função das enzimas ováricas na via esteroidogénica- $\Delta 4$. As alterações na LH, FSH e progesterona associadas à disfunção das células da teca,

provavelmente contribuem para a hiperandrogenemia e distúrbios na foliculogênese observados em suínos fêmeas obesos [105].

Valckx *et al* estudaram o efeito da exposição a longo prazo de altas concentrações de NEFA (*non-esterified fatty acid*), típicas de distúrbios metabólicos como obesidade e DMt2, sobre a oogênese, a foliculogênese, qualidade do folículo e a subsequente capacidade de desenvolvimento do ovócito em murinos. Os dados demonstram que tal exposição a longo prazo afeta apenas moderadamente o crescimento folicular e a formação do antro, mas altera substancialmente a síntese de esteroides foliculares pré-ovulatórios, a resposta ao estímulo ovulatório e os padrões de expressão de genes de células de granulosa luteínizada. Estas alterações resultaram numa capacidade prejudicada de desenvolvimento de ovócitos. Do ponto de vista clínico, concluem que os dados ajudam a entender as vias pelas quais as concentrações elevadas de NEFA associadas à lipólise podem contribuir (pela alteração da fisiologia folicular e da competência de desenvolvimento do ovócito) para um quadro de subfertilidade em mulheres comprometidas metabolicamente [106].

Há uma variedade de fatores que podem prejudicar a maturação do ovócito em mulheres obesas, incluindo anomalias no recrutamento folicular ovárico e desenvolvimento devido à amplitude diminuída de LH. Por outro lado, há evidências de que o ambiente folicular em que o ovócito se desenvolve e amadurece é alterado em mulheres obesas em comparação com mulheres não obesas [69]. Uma vez que estas diferenças são observadas em mulheres submetidas a FIV, durante as quais são utilizadas as gonadotrofinas exógenas para conseguir o recrutamento e desenvolvimento folicular, é improvável que as anomalias sejam resultado da disfunção do eixo HHO relacionada com obesidade. Em vez disso, pode ser que algum componente relacionado com a obesidade altere a composição do fluido folicular diretamente, o que poderia influenciar o metabolismo do ovócito ou o metabolismo das células que suportam o ovócito em desenvolvimento e o folículo incluindo as células da granulosa, *cumulus* e teca. Alterações no metabolismo destas células podem alterar ainda mais a composição do fluido folicular. As alterações observadas no fluido folicular de mulheres obesas incluem aumento da insulina, glicose lactato, lípidos, aumento da atividade androgénica, aumento da proteína C-reativa (PCR) e diminuição dos níveis de gonadotrofina coriônica humana (hCG) (estudos sugerem que uma redução na libertação de hCG aos folículos pode comprometer a maturação dos ovócitos observada em mulheres obesas [68]). A existência de concentrações mais elevadas de algumas destas moléculas (PCR, glucose, lípidos) no fluido folicular indica que o ambiente metabólico materno tem um efeito direto no micro-ambiente folicular. É necessária mais investigação para esclarecer os efeitos da obesidade na função ovárica e/ou qualidade do ovócito, e como esta influencia o *outcome* da gravidez em mulheres obesas [107] [69].

2.3- Obesidade e PMA

Aproximadamente 15% das mulheres submetidas a tratamentos de PMA têm excesso de peso ou são obesas [67]. A obesidade não é só um fator de risco para a infertilidade, mas parece ter também um impacto negativo nos tratamentos [108]. No entanto, este é um tema que está longe de ser consensual. Numerosos estudos têm mostrado resultados controversos sobre o efeito da obesidade nos ciclos de PMA [108] [109]. Relativamente à estimulação ovárica, alguns autores demonstraram um aumento nos dias de estimulação desta, doses mais altas de gonadotrofinas administradas, uma resposta ovárica à estimulação diminuída com um menor número de ovócitos recuperados, menores taxas de fertilização e pior qualidade do embrião em mulheres obesas submetidas a FIV [107][111][109]. Contudo, a evidência é contraditória quando se refere ao efeito da obesidade nas taxas de nados-vivos como resultado de técnicas de PMA. Vários estudos mostram taxas inferiores de gravidezes clínicas, maiores taxas de abortamento e diminuição da taxa de nados-vivos em mulheres com um IMC elevado [112][111] [108]. Outros estudos, pelo contrário, não encontraram diferenças estatisticamente significativas nas taxas de natalidade quando compararam os *outcomes* da FIV entre mulheres de peso normal e obesas, nem uma maior taxa de complicações no pós PMA em mulheres subférteis com excesso de peso ou obesas quando comparada com homólogas de peso normal [113][114] [108] [115].

Uma análise a 45.163 ciclos de PMA da base de dados da *Society for Assisted Reproductive Technology* encontrou uma associação inversa significativa entre obesidade e taxa de gravidez com o uso de ovócitos autólogos, mas nenhuma diferença com o uso de ovócitos doados, sugerindo um efeito adverso da obesidade sobre o número e qualidade dos ovócitos [116]. A mesma conclusão foi obtida por Jungheim *et al* numa revisão sistemática e meta-análise, na qual concluíram ainda que será a qualidade do ovócito e não a receptividade endometrial o fator primordial que influencia os resultados da FIV em mulheres obesas que utilizam ovócitos autólogos [117].

No maior estudo na literatura sobre parâmetro de ovócitos e embriões [108], Shah *et al* avaliaram retrospectivamente um *coorte* de 1721 mulheres submetidas ao primeiro ciclo de FIV com embriões autólogos entre 2007 e 2010. Observaram que a obesidade feminina estava associada a menos embriões, menores taxas de gravidez clínica e menores taxas de nados-vivos em comparação com as mulheres com IMC normal, não tendo encontrado associação entre obesidade e a qualidade do embrião no dia 3. As probabilidades de gravidez clínica e de nados-vivo foram até 50% mais baixas em mulheres com obesidade classe III em comparação com participantes de peso normal. Concluíram também que o

principal fator limitante do *outcome* da FIV em mulheres obesas será ao nível do ovário [118].

Para avaliar o efeito do IMC na mulher e a disfunção metabólica na taxa de formação de blastocistos em mulheres submetidas a FIV, Comstock *et al* realizaram um estudo *coorte* retrospectivo. Tiveram como resultado uma taxa de blastocistos significativamente melhor nas mulheres com peso normal *versus* mulheres com excesso de peso/obesas (57,2% *versus* 43,6%). Não encontraram diferenças na taxa de blastocistos entre mulheres com IMC 25-29,9 kg/m² com disfunção metabólica e aquelas com IMC \geq 30kg/m². Com este estudo os autores concluíram que o ambiente metabólico materno tem um impacto significativo na qualidade do embrião avaliado pela formação de blastocisto, e que uma taxa de blastocistos diminuída é provavelmente um fator contribuinte significativo para os piores *outcomes* reprodutivos em mulheres com excesso de peso/obesas inférteis [108].

Bellver *et al* conduziram um estudo *coorte* retrospectivo de 12 anos no qual avaliaram 9587 primeiros ciclos de doação de ovócitos de mulheres dadoras com IMC normal. Os parâmetros laboratoriais de FIV não diferiram de acordo com o IMC, no entanto a implantação, gravidez, gravidez clínica, gravidez de gémeos e taxa de nado-vivos foram significativamente menores à medida que o IMC aumentou. Contudo, as taxas de abortamento clínico foram semelhantes em todos os grupos. Com estes resultados, os autores concluíram que as menores taxas de implantação, gravidez e nados vivos podem ser atribuídos a uma alteração da recetividade uterina observada nas mulheres obesas, uma vez que as dadoras não apresentavam quaisquer diferenças nas características basais ou de estimulação ovárica. Os autores consideram que o estudo fornece a evidência clínica de redução da recetividade uterina em mulheres obesas, que até então não tinha sido elucidado [119].

A maioria dos estudos que abordam este tema refere-se à população dos EUA, que é diferente da população europeia. Com base neste pressuposto, Sarais *et al* avaliaram os *outcomes* da FIV em mulheres obesas italianas, que segundo os autores representam uma população única em termos de estilo nutricional e padrão alimentar [120]. Podem ser encontradas algumas semelhanças na população portuguesa relativamente à italiana, nomeadamente no que se refere à dieta mediterrânica. Assim, analisaram retrospectivamente dados de 1602 mulheres submetidas ao primeiro ciclo de FIV, com o objetivo de compreender melhor os mecanismos subjacentes ao potencial efeito deletério de um aumento do IMC nos resultados de FIV. Foram avaliados os efeitos do IMC feminino sobre o número e qualidade dos ovócitos recuperados, taxa de fertilização, *score* embrionário e incidência de gravidez e nados vivos entre os casais submetidos à FIV. Após ajuste da idade materna e outros fatores de confusão, não encontraram diferença significativamente estatística entre os grupos de IMC nas doses totais de FSH, número de ovócitos recuperados e qualidade dos embriões obtidos, nem nas taxas de gestação em curso.

Contudo, obtiveram uma percentagem significativamente reduzida de ovócitos maduros em mulheres obesas *versus* peso normal, resultando num número significativamente menor de ovócitos utilizados em procedimentos de PMA, e observou-se um aumento significativo do *odds ratio* na taxa de abortamento em mulheres com $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$. Neste estudo, não houve necessidade de usarem doses superiores de FSH nas mulheres com excesso de peso/obesas, contrariamente ao descrito em outros. Neste ponto, os autores chamam mais uma vez a atenção da importância que os fatores genéticos e estilos de vida desempenham, uma vez que: a maioria dos estudos realizados até então referem-se principalmente a mulheres norte-americanas, havendo uma grande diferença no IMC médio entre a população italiana e dos EUA; a frequência do SOP entre as duas etnias é bastante diferente, sendo possível que a prevalência de obesidade entre mulheres com SOP possa ser maior nos EUA, o que influencia o *outcome* da PMA [120].

Conclusão

De acordo com vários autores, a Diabetes irá tornar-se na pandemia de crescimento mais rápido da história. Por sua vez, a Infertilidade já é considerada, pela OMS, um problema de saúde pública devido às implicações ao nível demográfico e da saúde das populações.

O tecido adiposo tem sido reconhecido como o maior órgão endócrino e parácrino do corpo humano, sendo que a disfunção deste e das suas células são responsáveis pelo desenvolvimento da obesidade, e relacionam esta patologia com outras como a resistência à insulina e DMt2.

Ao longo das últimas décadas aumentou a evidência que associa obesidade à disfunção reprodutiva tanto feminina como masculina. Tem sido descrito na literatura que as mulheres obesas têm uma probabilidade superior de serem inférteis do que as suas homólogas com IMC normal. Adicionalmente, obesidade também tem sido associada a um aumento do risco de abortamento e a *outcomes* adversos da gravidez. No sentido de validar estas hipóteses, diversos estudos têm sido realizados, tentando objetivar quais os efeitos da obesidade e condições associadas, nomeadamente a resistência à insulina e hiperinsulinemia, na infertilidade feminina, bem como para melhor compreender os mecanismos subjacentes e assim poder implementar potenciais terapêuticas dirigidas eficazes.

Na literatura analisada, um IMC elevado parece estar relacionado com infertilidade, havendo, no entanto, estudos que referem que o excesso de peso/obesidade está associado a uma redução modesta da fertilidade. A idade de aparecimento do excesso de peso/obesidade constitui um parâmetro importante a ter em conta, parecendo haver uma associação mais forte entre distúrbios reprodutivos e obesidade quando esta aparece mais precocemente, estando ainda descritas consequências sociais desta condição. Tem sido proposto que o fenótipo abdominal da obesidade é um fator de risco independente para infertilidade, no entanto os estudos não são concordantes nos seus resultados. Poucos estudos têm avaliado o impacto da perda de peso na fertilidade em mulheres que não estão incluídas em tratamentos de clínicas de fertilidade. Os estudos epidemiológicos analisados demonstraram um efeito positivo da perda de peso ao longo da vida na fecundabilidade e/ou fecundidade.

Apesar de terem sido realizados ao longo dos anos vários estudos epidemiológicos e experimentais, ainda não está claro qual o mecanismo responsável pela associação entre o IMC e infertilidade. Tem sido proposto que o TA exerce o seu efeito negativo no sistema reprodutor via mecanismos diretos e indiretos, levando a várias complicações reprodutivas, com prováveis efeitos cumulativos: anovulação, foliculogénese alterada, má qualidade do ovócito e/ou da sua maturação, baixa taxa de implantação embrionária, recetividade

endometrial precária, e ainda piores *outcomes* durante a gravidez e parto. Uma das primeiras hipóteses consideradas foi a de que a obesidade afeta o eixo HHO, uma vez que este é sensível e depende de um balanço energético equilibrado. Estudos referem que um IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$ está associado a alteração das fases folicular e lútea, assim como das concentrações de FSH, LH e metabolitos da progesterona, causando ciclos irregulares ou anovulatórios. A resistência à insulina e hiperinsulinemia consequentes da obesidade provocam redução da produção de SHBG, que em última análise parece ser a responsável pelo hiperandrogenismo funcional relativo que terá efeitos deletérios ao nível das células da granulosa, contribuindo assim para os distúrbios menstruais e anovulação. Mais ainda, ao nível do ovário a insulina estimula a esteroidogénese nas células da granulosa e do estroma, aumenta a sensibilidade das gonadotrofinas à ação da GnRH, e o seu metabolismo alterado leva a uma perturbação do sistema IGF, o que aumenta a probabilidade de distúrbios menstruais e ovulatórios em mulheres obesas. As adipocinas, principalmente Leptina e Adiponectina, têm sido exaustivamente investigadas como sendo o elo de ligação entre o metabolismo reprodutor e energético. Apesar da vasta evidência científica já publicada, os resultados são controversos e com significado clínico indeterminado. Mais recentemente, vários estudos apontam para que a disfunção reprodutora observada em mulheres obesas seja consequência do efeito prejudicial na qualidade do ovócito e/ou sua maturação, e não tanto resultado da disfunção no eixo HHO. No entanto, é necessária mais investigação para esclarecer como a obesidade pode afetar a o meio ovárico e quais as repercussões nos *outcomes* da gravidez.

A obesidade parece ter também um impacto negativo nas mulheres sujeitas a tratamentos de infertilidade, e mais uma vez a evidência científica atual é controversa. A maioria dos estudos é convergente ao afirmar que em mulheres obesas há necessidade de mais tempo de estimulação ovárica, doses mais altas de gonadotrofinas, uma resposta ovárica diminuída, menores taxas de fertilização e pior qualidade embrionária. Os resultados são contraditórios quando se refere às taxas de abortamento, gravidez clínica e taxa de natalidade. Não há também, ainda, um consenso se será a qualidade e/ou número de ovócitos ou a recetividade endometrial prejudicada o fator primordial que influencia os resultados da PMA, no entanto os vários autores concordam que o ambiente metabólico materno contribui significativamente para os piores *outcomes* reprodutivos. Além disso, é importante ter em conta a importância dos fatores genéticos e estilos de vida quando se extrapola os resultados dos estudos realizados para a nossa população, uma vez que a maioria são feitos nos EUA e a população feminina tem particularidades diferentes da europeia.

Assim, e tendo em conta a importância desta problemática na saúde individual e pública, torna-se necessário a realização de mais estudos controlados e randomizados, em larga escala, preferencialmente na população geral.

Referências Bibliográficas

1. Wendy Kuohung, M. and M. Mark D Hornstein, Causes of female infertility. UpToDate, 2016.
2. Wendy Kuohung, M. and M. Mark D Hornstein, Overview of infertility. UpToDate, 2016.
3. Rutstein, S.O. and I.H. Shah, Infecundity, Infertility, and Childlessness in Developing Countries. WHO- DHS Comparative Reports No. 9 2004.
4. Direção Geral da Saúde-Divisão de Saúde Reprodutiva, Saúde Reprodutiva e Infertilidade (cuidados de saúde primários). 2010. <http://www.saudereprodutiva.dgs.pt>. Acedido em Abril/2017
5. Zegers-Hochschild, F., et al., International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril*, 2009. 92(5): p. 1520-4.
6. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*, 2008. 90(5 Suppl): p. S60.
7. SPMR. Possíveis causas de infertilidade. SPMR - Sociedade Portuguesa de Medicina de Reprodução. <http://www.spmr.pt/index.php/perguntas>. Acedido em Abril/2017
8. Best, D. and S. Bhattacharya, Obesity and fertility. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 2015. 24(1): p. 5-10.
9. Jenum, A.K., et al., Adiposity and hyperglycaemia in pregnancy and related health outcomes in European ethnic minorities of Asian and African origin: A review. *Food and Nutrition Research*, 2013. 57.
10. Haslam, D., Obesity and diabetes: the links and common approaches. *Primary Care Diabetes*, 2010. 4(2): p. 105-112.
11. Kalra, S., Diabetesity. *J Pak Med Assoc*, 2013. 63(4): p. 532-4.
12. Nandi, A., et al., The Effect of Insulin Signaling on Female Reproductive Function Independent of Adiposity and Hyperglycemia. *Endocrinology*, 2010. 151(4): p. 1863-1871.
13. Klenov, V.E. and E.S. Jungheim, Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 2014. 26(6): p. 455-460.
14. Kumbak, B., E. Oral, and O. Bukulmez, Female Obesity and Assisted Reproductive Technologies. *Seminars in Reproductive Medicine*, 2012. 30(6): p. 507-516.
15. Farag, Y.M. and M.R. Gaballa, Diabetesity: an overview of a rising epidemic. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. 26(1): p. 28-35.
16. WHO, Obesity and overweight. World Health Organisation, 2016. Fact Sheet No. 311.
17. Herman, W.H. and P. Zimmet, Type 2 Diabetes: An Epidemic Requiring Global Attention and Urgent Action. *Diabetes Care*, 2012. 35(5): p. 943-944.
18. Wild, S., et al., Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030, 2004. 27(5): p. 1047-1053.
19. Anjum, Q., Diabetesity--a future pandemic. *J Pak Med Assoc*, 2011. 61(4): p. 321.
20. Servan, P.R., Obesity and Diabetes. *Nutricion Hospitalaria*, 2013. 28: p. 138-143.
21. Hossain , P., B. Kavar , and M. El Nahas Obesity and Diabetes in the Developing World — A Growing Challenge. *New England Journal of Medicine*, 2007. 356(3): p. 213-215.

22. Burgio, E., A. Lopomo, and L. Migliore, Obesity and diabetes: from genetics to epigenetics. *Molecular Biology Reports*, 2015. 42(4): p. 799-818.
23. Chauhan, H.K.C., Diabetes - The 'Achilles Heel' of our modernized society. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*, 2012. 58(4): p. 399-399.
24. World Health Organization, BMI classification. 2017. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Acedido em Abril/2017.
25. Kopelman, P.G., Obesity as a medical problem. *Nature*, 2000. 404(6778): p. 635-43.
26. Bray, G.A., Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(6): p. 2583-9.
27. Bellanger, T.M. and G.A. Bray, Obesity related morbidity and mortality. *J La State Med Soc*, 2005. 157 Spec No 1: p. S42-9; quiz 49.
28. Lawrence, V.J. and P.G. Kopelman, Medical consequences of obesity. *Clin Dermatol*, 2004. 22(4): p. 296-302.
29. Kershaw, E.E. and J.S. Flier, Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(6): p. 2548-56.
30. Gomez-Hernandez, A., et al., Differential Role of Adipose Tissues in Obesity and Related Metabolic and Vascular Complications. *Int J Endocrinol*, 2016. 2016: p. 1216783.
31. Burkitt, H.G., B. Young, and J.W. Heath, *Wheater's Functional Histology: a text and colour atlas*. 1993.
32. Cypess, A.M., et al., Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*, 2009. 360(15): p. 1509-17.
33. Saely, C.H., K. Geiger, and H. Drexel, Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology*, 2012. 58(1): p. 15-23.
34. van Marken Lichtenbelt, W.D., et al., Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*, 2009. 360(15): p. 1500-8.
35. Virtanen, K.A., et al., Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med*, 2009. 360(15): p. 1518-25.
36. Celi, F.S., Brown Adipose Tissue — When It Pays to Be Inefficient. *The New England journal of medicine*, 2009. 360(15): p. 1553-1556.
37. Wu, J., et al., Beige Adipocytes are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human. *Cell*, 2012. 150(2): p. 366-376.
38. Chen, Y., R. Pan, and A. Pfeifer, Fat tissues, the bright and the dark sides. *Pflugers Arch*, 2016.
39. Kajimura, S., B.M. Spiegelman, and P. Seale, Brown and Beige Fat: Physiological Roles beyond Heat Generation. *Cell Metab*, 2015. 22(4): p. 546-59.
40. Hausman, G.J., C.R. Barb, and C.A. Lents, Leptin and reproductive function. *Biochimie*, 2012. 94(10): p. 2075-81.
41. Ahima, R.S., Central actions of adipocyte hormones. *Trends Endocrinol Metab*, 2005. 16(7): p. 307-13.
42. Bluher, M., Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2009. 117(6): p. 241-50.
43. Skurk, T., et al., Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(3): p. 1023-33.
44. Galic, S., J.S. Oakhill, and G.R. Steinberg, Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*, 2010. 316(2): p. 129-39.
45. Dos Santos, E., et al., The roles of leptin and adiponectin at the fetal-maternal interface in humans. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 2015. 24(1): p. 47-63.

46. Michalakis, K., et al., The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: A narrative review. *Metabolism*, 2013. 62(4): p. 457-478.
47. Kahn, B.B. and J.S. Flier, Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 2000. 106(4): p. 473-81.
48. Guilherme, A., et al., Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008. 9(5): p. 367-77.
49. Kahn, S.E., R.L. Hull, and K.M. Utzschneider, Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 2006. 444(7121): p. 840-6.
50. Bastard, J.P., et al., Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*, 2006. 17(1): p. 4-12.
51. Lazar, M.A., How Obesity Causes Diabetes: Not a Tall Tale. *Science*, 2005. 307(5708): p. 373-375.
52. EH, I., V. MT, and K. AM, Infertility – A clinical Guide for the internist. *Med Clin North Am* 1998. 82: p. 271-95.
53. L., M., et al., Dicionário Médico. 3ª Edição. Climepsi Editores, 2003: p. 863.
54. Nguyen, R. and A. Wilcox, Terms in reproductive and perinatal epidemiology: I. Reproductive terms. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 2005. 59(11): p. 916-919.
55. Unuane, D., et al., Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011. 25(6): p. 861-73.
56. Thoma, M.E., et al., Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril*, 2013. 99(5): p. 1324-1331.e1.
57. Datta, J., et al., Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. *Hum Reprod*, 2016. 31(9): p. 2108-18.
58. Mascarenhas, M.N., et al., National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Med*, 2012. 9(12): p. e1001356.
59. Bhattacharya, S., et al., Female infertility. *BMJ Clin Evid*, 2010. 2010.
60. Li, R.H. and E.H. Ng, Management of anovulatory infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2012. 26(6): p. 757-68.
61. Luciano, A.A., A. Lanzone, and A.J. Goverde, Management of female infertility from hormonal causes. *Int J Gynaecol Obstet*, 2013. 123 Suppl 2: p. S9-17.
62. Hornstein, M.D. and W.E. Gibbons, Optimizing natural fertility in couples planning pregnancy. *UpToDate*, 2016.
63. Balen, A.H. and A.J. Rutherford, Managing anovulatory infertility and polycystic ovary syndrome. *Bmj*, 2007. 335(7621): p. 663-6.
64. Hart, R.J., PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF FEMALE FERTILITY: ROLE OF THE ENVIRONMENT, MODERN LIFESTYLE, AND GENETICS. *Physiological Reviews*, 2016. 96(3): p. 873-909.
65. Pantasri, T. and R.J. Norman, The effects of being overweight and obese on female reproduction: a review. *Gynecological Endocrinology*, 2014. 30(2): p. 90-94.
66. Vryonidou, A., et al., Metabolic syndrome through the female life cycle. *European Journal of Endocrinology*, 2015. 173(5): p. R153-R163.
67. Wilkes, S. and A. Murdoch, Obesity and female fertility: a primary care perspective. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*, 2009. 35(3): p. 181-185.
68. Brewer, C.J. and A.H. Balen, The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*, 2010. 140(3): p. 347-64.

69. Jungheim, E.S. and K.H. Moley, Current knowledge of obesity's effects in the pre- and periconceptional periods and avenues for future research. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2010. 203(6): p. 525-530.
70. Jungheim, E.S., J.L. Travieso, and M.M. Hopeman, Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutrition Reviews*, 2013. 71: p. S3-S8.
71. Rich-Edwards, J.W., et al., Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol*, 1994. 171(1): p. 171-7.
72. Gesink Law, D.C., R.F. Maclehose, and M.P. Longnecker, Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*, 2007. 22(2): p. 414-20.
73. Sim, K.A., S.R. Partridge, and A. Sainsbury, Does weight loss in overweight or obese women improve fertility treatment outcomes? A systematic review. *Obes Rev*, 2014. 15(10): p. 839-50.
74. Gaskins, A.J., et al., Association of Fecundity With Changes in Adult Female Weight. *Obstet Gynecol*, 2015. 126(4): p. 850-8.
75. Ramlau-Hansen, C.H., et al., Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod*, 2007. 22(6): p. 1634-7.
76. Wise, L.A., et al., An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod*, 2010. 25(1): p. 253-64.
77. Pasquali, R., Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas*, 2006. 54(4): p. 363-371.
78. Pasquali, R. and A. Gambineri, Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reprod Biomed Online*, 2006. 12(5): p. 542-51.
79. Pasquali, R., L. Patton, and A. Gambineri, Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2007. 14(6): p. 482-7.
80. Jokela, M., M. Elovainio, and M. Kivimaki, Lower fertility associated with obesity and underweight: the US National Longitudinal Survey of Youth. *Am J Clin Nutr*, 2008. 88(4): p. 886-93.
81. Jokela, M., et al., Body mass index in adolescence and number of children in adulthood. *Epidemiology*, 2007. 18(5): p. 599-606.
82. Zaadstra, B.M., et al., Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *Bmj*, 1993. 306(6876): p. 484-7.
83. Wass, P., et al., An android body fat distribution in females impairs the pregnancy rate of in-vitro fertilization-embryo transfer. *Hum Reprod*, 1997. 12(9): p. 2057-60.
84. Frisco, M.L. and M. Weden, Early Adult Obesity and US Women's Lifetime Childbearing Experiences. *Journal of Marriage and Family*, 2013. 75(4): p. 920-932.
85. Vazquez, M.J., A. Romero-Ruiz, and M. Tena-Sempere, Roles of Leptin in Reproduction, Pregnancy and Polycystic Ovary Syndrome: Consensus Knowledge and Recent Developments. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 2015. 64(1): p. 79-91.
86. Santoro, N., et al., Body size and ethnicity are associated with menstrual cycle alterations in women in the early menopausal transition: The Study of Women's Health across the Nation (SWAN) Daily Hormone Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(6): p. 2622-31.
87. Metwally, M., T.C. Li, and W.L. Ledger, The impact of obesity on female reproductive function. *Obesity Reviews*, 2007. 8(6): p. 515-523.
88. Reverchon, M., et al., Adipokines and the Female Reproductive Tract. *International Journal of Endocrinology*, 2014. 2014: p. 232454.
89. Kawwass, J.F., R. Summer, and C.B. Kallen, Direct effects of leptin and adiponectin on peripheral reproductive tissues: a critical review. *Mol Hum Reprod*, 2015. 21(8): p. 617-32.

90. Goumenou, A.G., et al., The role of leptin in fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2003. 106(2): p. 118-24.
91. Hausman, G.J. and C.R. Barb, Adipose tissue and the reproductive axis: biological aspects. *Endocr Dev*, 2010. 19: p. 31-44.
92. Dubern, B. and K. Clement, Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. *Biochimie*, 2012. 94(10): p. 2111-5.
93. Basak, S. and A.K. Duttaroy, Leptin induces tube formation in first-trimester extravillous trophoblast cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012. 164(1): p. 24-9.
94. Nicklin, L.T., et al., Leptin infusion during the early luteal phase in ewes does not affect progesterone production. *Domest Anim Endocrinol*, 2007. 33(2): p. 240-4.
95. Karamouti, M., et al., Growth hormone, insulin-like growth factor I, and leptin interaction in human cultured lutein granulosa cells steroidogenesis. *Fertil Steril*, 2008. 90(4 Suppl): p. 1444-50.
96. de Luca, C., et al., Complete rescue of obesity, diabetes, and infertility in db/db mice by neuron-specific LEPR-B transgenes. *J Clin Invest*, 2005. 115(12): p. 3484-93.
97. Richards, J.S., et al., Adiponectin and its receptors modulate granulosa cell and cumulus cell functions, fertility and early embryo development in the mouse and human. *Fertility and sterility*, 2012. 98(2): p. 471-9.e1.
98. Rosario, F.J., et al., Chronic maternal infusion of full-length adiponectin in pregnant mice down-regulates placental amino acid transporter activity and expression and decreases fetal growth. *J Physiol*, 2012. 590(6): p. 1495-509.
99. Qiao, L., et al., Adiponectin enhances mouse fetal fat deposition. *Diabetes*, 2012. 61(12): p. 3199-207.
100. Pierre, P., et al., Role of adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2, in the steroidogenesis of the human granulosa tumor cell line, KGN. *Hum Reprod*, 2009. 24(11): p. 2890-901.
101. Maillard, V., et al., Effect of adiponectin on bovine granulosa cell steroidogenesis, oocyte maturation and embryo development. *Reprod Biol Endocrinol*, 2010. 8: p. 23.
102. Gutman, G., et al., Recombinant luteinizing hormone induces increased production of ovarian follicular adiponectin in vivo: implications for enhanced insulin sensitivity. *Fertil Steril*, 2009. 91(5): p. 1837-41.
103. Takemura, Y., et al., Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium. *Endocrinology*, 2006. 147(7): p. 3203-10.
104. Hou, Y.J., et al., Both diet and gene mutation induced obesity affect oocyte quality in mice. *Scientific Reports*, 2016. 6: p. 10.
105. Newell-Fugate, A.E., et al., Effects of Obesity and Metabolic Syndrome on Steroidogenesis and Folliculogenesis in the Female Ossabaw Mini-Pig. *Plos One*, 2015. 10(6): p. 18.
106. Valckx, S.D.M., et al., Elevated non-esterified fatty acid concentrations during in vitro murine follicle growth alter follicular physiology and reduce oocyte developmental competence. *Fertility and Sterility*, 2014. 102(6): p. 1769-U607.
107. Robker, R.L., et al., Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(5): p. 1533-40.
108. Comstock, I.A., et al., Increased body mass index negatively impacts blastocyst formation rate in normal responders undergoing in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet*, 2015. 32(9): p. 1299-304.
109. Caillon, H., et al., Effects of female increased body mass index on in vitro fertilization cycles outcome. *Obesity Research & Clinical Practice*, 2015. 9(4): p. 382-388.

110. Metwally, M., et al., Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in FIV patients. *Reprod Biomed Online*, 2007. 15(5): p. 532-8.
111. Rittenberg, V., et al., Effect of body mass index on FIV treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2011. 23(4): p. 421-39.
112. Wang, J.X., M.J. Davies, and R.J. Norman, Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obes Res*, 2002. 10(6): p. 551-4.
113. Maheshwari, A., L. Stofberg, and S. Bhattacharya, Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. *Hum Reprod Update*, 2007. 13(5): p. 433-44.
114. Koning, A.M., et al., Complications and outcome of assisted reproduction technologies in overweight and obese women. *Hum Reprod*, 2012. 27(2): p. 457-67.
115. Schliep, K.C., et al., Effect of male and female body mass index on pregnancy and live birth success after in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 2015. 103(2): p. 388-395.
116. Luke, B., et al., Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Hum Reprod*, 2011. 26(1): p. 245-52.
117. Jungheim, E.S., et al., FIV outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 2013. 28(10): p. 2720-7.
118. Shah, D.K., et al., Effect of obesity on oocyte and embryo quality in women undergoing in vitro fertilization. *Obstet Gynecol*, 2011. 118(1): p. 63-70.
119. Bellver, J., et al., Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertility and Sterility*, 2013. 100(4): p. 1050-+.
120. Sarais, V., et al., A Comprehensive Analysis of Body Mass Index Effect on in Vitro Fertilization Outcomes. *Nutrients*, 2016. 8(3): p. 109.
121. Silva-Carvalho, J.L., Santos A. (2009) – Estudo AFRODITE. Caracterização da Infertilidade em Portugal. *Estudo na Comunidade*; 9-73