



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Infertilidade em mulheres com excesso de peso/obesidade

Infertility in women with overweight/ obesity

Maria Areias da Costa Maia

Orientado por: Professora Doutora Maria Flora Correia

Revisão Bibliográfica

1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2012

Resumo

O excesso de peso e a obesidade são uma epidemia em constante crescimento. Mais de 1,5 bilhões de adultos têm excesso de peso, sendo que cerca de 500 milhões são obesos. A infertilidade é a incapacidade biológica de um indivíduo contribuir para a concepção e vários estudos demonstram a associação entre o excesso de gordura corporal e a fertilidade nas mulheres.

A obesidade perturba o complexo ambiente hormonal que funciona em equilíbrio para controlar o ciclo menstrual, a ovulação e o desenvolvimento do endométrio. Para além disso prejudica a fertilidade feminina exercendo o seu efeito através da ação da leptina, da insulina e de outras adipocinas.

Neste trabalho foi abordado o efeito negativo, a nível hormonal que a obesidade e o excesso de peso têm na função reprodutora das mulheres, verificando-se efeitos ao nível das hormonas sexuais, dos ciclos menstruais, da ovulação e do desenvolvimento do endométrio. Apesar da relação negativa entre a obesidade e infertilidade ser bem definida, os mecanismos de ação não estão ainda bem definidos, sendo por isso necessária a permanente investigação nesta área.

(Palavras chave: Obesidade, Infertilidade, Reprodução, Mulheres.)

Abstract:

Overweight and obesity are constantly rising. More than 1,5 billion adults are overweight, 500 million being obese. Infertility is the biological inability of an individual in contributing to conceiving. There are studies that demonstrate the association between the excess of body fat and fertility in women. The complex hormonal balance that works in order to control menstrual cycle, ovulation and

endometrial development is affected by obesity. Besides, obesity also impairs female fertility by affecting leptin, insulin and other adipokine's concentration.

This bibliographic revision is about the negative hormonal effect that overweight and obesity have upon women's reproductive function. There are imbalance of sexual hormones, disturbances in menstrual cycle, ovulation, and endometrial development.

Although there is evidence that supports the relation between obesity and infertility, the action pathways are not well defined yet. Therefore, it is really necessary to investigate more and refresh the information that already exists.

(Keywords: Obesity, Infertility, Reproduction, Women.)

Índice

Resumo	i
Introdução	1
Obesidade e Reprodução.....	4
Excesso de peso/ obesidade como condição de desequilíbrio das hormonas sexuais.....	6
Leptina.....	8
Insulina	10
Outras Adipocinas.....	11
Análise Crítica e Conclusão	14
Referencias Bibliográficas	15

Lista de Abreviaturas

FNT – Fator de Necrose Tumoral

GLHS – Globulina de ligação da hormona sexual

HEF – Hormona estimuladora do folículo

HHO – Hipotálamo-Hipófise-Ovários

HL – Hormona Luteinizante

HLG – Hormona libertadora de gonadotropina

IMC – Índice de massa corporal

OMS – Organização mundial de saúde

Introdução

O excesso de peso e a obesidade são uma epidemia em constante crescimento. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a prevalência de obesidade a nível mundial quase duplicou desde 1980. Mais de 1,5 biliões de adultos têm excesso de peso, sendo que cerca de 500 milhões são obesos (aproximadamente 200 milhões de homens e 300 milhões de mulheres)⁽¹⁾.

Sendo uma doença crónica de etiologia multifatorial, a obesidade pode ser explicada pela adoção de um estilo de vida mais sedentário associada a uma maior disponibilidade e consumo de alimentos com elevado valor energético, ocorrendo um desequilíbrio no balanço energético, uma vez que se ingere mais energia do que a que se gasta.

Quer o excesso de peso quer a obesidade podem ser definidos como a acumulação ou o excesso de gordura corporal que pode ter um impacto negativo na saúde. O Índice de Massa Corporal (IMC) é, não só uma medida simples, que compreende a relação entre o peso e a altura de cada individuo, como também a mais frequentemente utilizada para classificação destas duas condições. Assim sendo, o excesso de peso é definido por um $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ e considera-se obeso o individuo cujo $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ⁽¹⁾.

A obesidade está associada a um aumento do risco de desenvolver diversas patologias, tais como diabetes mellitus, artrite, doença cardiovascular, apneia do sono, alguns tipos de cancro e ainda tem um impacto negativo na fertilidade feminina. Nas mulheres obesas, podem ainda ocorrer alterações ao nível do sistema endócrino, sendo afetada a concentração de algumas hormonas

séricas devido a perturbações da sua secreção, metabolismo, transporte e ação nos órgãos-alvo ⁽²⁾.

Embora as taxas de incidência da obesidade não sejam idênticas entre as diferentes etnias e classes sociais, sabe-se que as mulheres em idade fértil são uma das subpopulações com maior prevalência da mesma. Um estudo, realizado entre os anos de 1993 e 2003, demonstrou que a taxa de incidência da obesidade na gravidez aumentou de 13% (em 1993) para 22% (em 2003), sendo que as mulheres com maior prevalência de obesidade tinham idades compreendidas entre os 20 e os 29 anos ⁽³⁾.

Pode considerar-se infertilidade a incapacidade biológica de um indivíduo contribuir para a concepção. Uma mulher infértil pode ainda ser definida como aquela que é incapaz, biologicamente, de concluir uma gravidez até ao momento do parto ⁽⁴⁾.

A OMS define infertilidade como “a incapacidade de conceber uma criança”, sendo que “um casal pode ser considerado infértil se, após 2 anos de prática sexual regular sem contraceção a mulher não tiver engravidado (e não houver outra razão, tal como a amamentação ou amenorreia pós-parto)”. É feita também a distinção entre infertilidade primária, definida como a infertilidade presente em casais que nunca tiveram um filho, e infertilidade secundária, definida como a incapacidade de conceber após uma gravidez anterior ⁽⁵⁾.

Assim, as definições de infertilidade não são de todo uniformes, variando consoante os países e promovendo, deste modo, diferenças nos dados existentes acerca das taxas de prevalência da mesma. Algumas estimativas sugerem que a infertilidade afeta cerca de 3 a 5% dos casais e mulheres no mundo, no entanto,

cerca de 12 a 28% dos casais apresenta dificuldades em conceber por períodos de pelo menos 1 ano ⁽⁶⁾.

Vários estudos apontam para a obesidade como um fator prejudicial no que diz respeito à fertilidade feminina, no entanto os mecanismos pelos quais este efeito negativo é exercido não estão ainda bem definidos. Este trabalho tem por objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre as causas que, na obesidade, estão relacionadas com a infertilidade.

Obesidade e Reprodução

Em 1952, Rogers e Mitchell demonstraram que 43% das mulheres com distúrbios menstruais, infertilidade e abortos recorrentes tinham excesso de peso ou eram obesas ⁽⁷⁾.

Algum tempo depois, em 1979, Hartz e colaboradores verificaram que a presença de ciclos com ausência de ovulação, oligomenorreia (menstruação com frequência anormal/ reduzida, em intervalos de mais de 35 dias), hirsutismo (crescimento excessivo de pelos nas mulheres, em áreas anatómicas características do homem) e infertilidade, quer individualmente quer em associação, era significativamente maior em mulheres com obesidade do que em mulheres com um IMC dentro dos parâmetros normais ($18,6 \text{ kg/m}^2 < \text{IMC} < 24,9 \text{ kg/m}^2$) ⁽⁸⁾.

Em de 1994, no “Nurse’s Health Study”, o objetivo foi investigar a associação entre o IMC aos 18 anos de idade e a infertilidade ovulatória. Neste estudo caso-controlo, 2527 mulheres casadas e nulíparas, incapazes de engravidar durante pelo menos um ano foram comparadas com um grupo controlo, constituído por 46718 mulheres casadas e múltiparas sem histórico de infertilidade. Demonstrou-se que o risco relativo de subfertilidade foi significativamente elevado para um $\text{IMC} > 23,9 \text{ kg/m}^2$ e que o risco de fertilidade anovulatória, isto é, infertilidade provocada pela ausência de ovulação ao longo do ciclo menstrual, aumentava juntamente com o IMC ⁽⁹⁾. Grodstein e col. demonstraram que a infertilidade provocada pela ausência de ovulação em 1880 mulheres inférteis e 4023 controlos era mais comum nas mulheres com $\text{IMC} > 26,9$

kg/m² ⁽¹⁰⁾, podendo concluir-se que um ligeiro excesso de peso pode já ter um efeito negativo na fertilidade primária.

A obesidade é considerada uma causa de disfunção menstrual, que frequentemente leva a oligomenorreia, ausência de ovulação e sangramento disfuncional do útero. No entanto, mesmo as mulheres com ciclos menstruais regulares apresentam fecundidade reduzida no caso de terem excesso de peso ou obesidade ^(11, 12).

Segundo as recomendações do "National Institute for Clinical Excellence", todas as mulheres com um IMC > 29kg/m² deveriam ser informadas de que é provável que demorem mais tempo a engravidar. Estas recomendações baseiam-se em 3 estudos. Dois deles estudaram a relação entre o IMC e o tempo até à gravidez numa população de mulheres que estavam grávidas ou tinham feito o parto recentemente. O terceiro estudo analisou a distribuição da gordura corporal e o seu efeito na probabilidade de conceção em mulheres inseridas num programa de inseminação artificial, demonstrando que especialmente a obesidade central, definida como a acumulação de gordura principalmente na zona abdominal, tinha especial relevância na diminuição da probabilidade da mulher engravidar ⁽¹³⁾.

Um complexo ambiente hormonal funciona em equilíbrio para controlar o ciclo menstrual, a ovulação e o desenvolvimento do endométrio. Sabe-se que a obesidade perturba este equilíbrio através de mecanismos diretos ou indiretos ⁽¹⁴⁾. É de realçar a importância do tecido adiposo, que funciona como um órgão endócrino, participando na produção de várias adipocinas ⁽¹⁵⁾. Este órgão, com funções altamente especializadas, é ainda um importante local de produção e metabolismo das hormonas esteroides ⁽¹⁶⁾, que englobam as hormonas sexuais.

Indiretamente, a obesidade prejudica a fertilidade feminina exercendo o seu efeito através da ação da leptina, da insulina e de outras adipocinas, como por exemplo a adiponectina, a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral ⁽¹⁴⁾.

Excesso de peso/ obesidade como condição de desequilíbrio das hormonas sexuais

O papel do tecido adiposo é de crucial importância para a regulação do equilíbrio das hormonas sexuais e sua distribuição nos respetivos órgãos-alvo.

Na verdade, o tecido adiposo tem a capacidade de armazenar esteroides lipossolúveis, incluindo os androgénios. Para além disso, a maioria das hormonas sexuais parecem estar em maior concentração no tecido adiposo, em comparação com o sangue. Assim, uma vez que a obesidade se caracteriza por uma maior acumulação de gordura e um menor espaço intervascular, o *pool* de hormonas esteroides em indivíduos obesos será maior do que em indivíduos com o peso normal ^(17, 18).

De facto, sabe-se que o aumento do peso corporal e do tecido adiposo está associado com anormalidades ao nível do equilíbrio das hormonas esteroides. As alterações envolvem a secreção e metabolismo quer de androgénios quer de estrogénios e também da sua principal proteína transportadora, a Globulina de ligação da hormona sexual (GLHS). Esta globulina liga-se com alta afinidade à testosterona e dihidrotestosterona e com menor afinidade aos estrogénios. Uma diminuição na concentração desta proteína transportadora provocaria uma alteração da distribuição dos androgénios e estrogénios nos respetivos órgãos-

alvo e sabe-se que o grau de obesidade está inversamente relacionado com os níveis de GLHS ⁽¹⁹⁾.

Para além disso, a distribuição da gordura corporal tem grande influência na concentração de GLHS em obesas ⁽²⁰⁾. De facto, segundo Pasqualli e col., as mulheres com um fenótipo de obesidade central, ou seja, com maior acumulação de gordura na zona abdominal, têm menores concentrações de GLHS quando comparadas com as mulheres com fenótipo de obesidade periférica, homólogas em peso e idade ⁽¹⁹⁾.

Níveis elevados de insulina podem ser encontrados em mulheres obesas principalmente com obesidade abdominal, provocando uma diminuição da síntese de GLHS pelo fígado ⁽²¹⁾. Esta diminuição leva a um aumento das hormonas sexuais em circulação, como a testosterona, dihidrosterona e androstenediol, que por sua vez promove um aumento da taxa de depuração das mesmas. No entanto, há um mecanismo de compensação que atua através da síntese de novos androgénios, levando ao hiperandrogenismo. Este mecanismo pronuncia-se especialmente em mulheres com obesidade abdominal, uma vez que foi demonstrado que uma redução da gordura visceral está associada simultaneamente ao aumento da concentração de GLHS e á diminuição da androgenicidade ⁽²²⁾.

O hiperandrogenismo, observado em mulheres obesas, pode ter um efeito patofisiológico ao nível dos ovários, promovendo o distúrbio dos ciclos menstruais e oligomenorreia ⁽¹⁴⁾.

A evidência científica suporta o facto de que as alterações ao nível dos androgénios e do seu equilíbrio com os estrogénios são os mais importantes

mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de infertilidade em mulheres com obesidade ⁽²⁰⁾.

Para além do efeito direto exercido ao nível do tecido adiposo, a leptina, bem como outras adipocinas e ainda a insulina exercem um efeito negativo no sistema reprodutor feminino de forma indireta.

Leptina

A leptina é uma proteína secretada predominantemente pelo tecido adiposo, mais concretamente pelos adipócitos, e é codificada pelo gene OB. É uma proteína sinalizadora, uma vez que tem como principal função transmitir ao cérebro informação acerca das reservas de gordura corporal, possuindo também diversas funções metabólicas e reprodutivas ^(16, 19, 21, 22).

Além de fornecer informação acerca da quantidade de gordura acumulada no organismo, a leptina também é capaz de transmitir informação ao cérebro no que diz respeito ao estado nutricional e ao eixo reprodutor no que diz respeito às mudanças metabólicas ⁽²³⁾.

Periféricamente, a leptina tem um papel no metabolismo da gordura e influencia o metabolismo da glicose, uma vez que exerce um efeito antagónico ao da insulina, diminuindo a secreção pancreática de mesma ⁽²⁴⁾. A nível central, a leptina atua no hipotálamo, fornecendo informação acerca das reservas de gordura e induzindo a perda de apetite e aumento do gasto energético quando estas mesmas reservas já são suficientes ⁽²⁵⁾.

O eixo hipotálamo-hipófise-gonadas é um sistema que compreende a ação coordenada de 3 glândulas endócrinas: o Hipotálamo, a Hipófise e as Gonadas

que no caso da mulher são constituídas pelos ovários. Este eixo participa no desenvolvimento e regulação de vários sistemas orgânicos, como é o caso do sistema reprodutor. Como tal, qualquer desequilíbrio hormonal provoca alterações nas hormonas produzidas por cada uma destas glândulas, originando vários efeitos em diversos locais do organismo.

No hipotálamo é produzida a hormona libertadora de gonadotropina (HLG) que estimula a porção anterior da hipófise a produzir hormona luteinizante (HL) e hormona estimuladora do folículo (HEF). Estas, para além de ativarem os ovários, estimulando a produção de estrogénios, têm função reguladora do ciclo menstrual⁽²⁶⁾.

A leptina tem um papel regulador ao nível do eixo hipotalamo-hipófise-ovário (HHO) quando se encontra em concentrações normais. Este efeito é comprovado pelos estudos realizados por Clement e col. e Farooqi e col. demonstrando que mulheres jovens com uma deficiência congénita de leptina ou com uma mutação no seu recetor não faziam a puberdade. A administração de leptina induzia a puberdade ^(27, 28).

O ação da leptina no eixo HHO pode ocorrer a nível central ou ao nível dos ovários. O ciclo menstrual é essencial para a reprodução e pode ser dividido em três fases: a folicular, a de ovulação e a luteínica. Os recetores da leptina estão presentes no hipotálamo e na hipófise, e esta proteína está envolvida no controlo da secreção de gonadotropina ^(18, 29).

Ao nível do ovário também foi demonstrada a presença do recetor da leptina, nomeadamente nas células da camada teca, granulosa, nos oócitos e nas células do endométrio ^(30, 31).

No entanto, quando os níveis de leptina estão elevados, como na obesidade, a leptina pode exercer um efeito inibidor na foliculogênese e no seu controle⁽³²⁾.

Vários estudos demonstram que a leptina tem uma ação negativa no sistema reprodutor, quando se encontra em elevadas concentrações no organismo. Estas ações incluem desregulação da secreção de GLHS^(22, 25, 26), alteração da esteroidogênese nos ovários⁽³⁰⁻³²⁾, desregulação da foliculogênese⁽³³⁾ e do fluxo sanguíneo perifolicular^(34, 35).

Num estudo de Considine e col. foi observado que uma redução de 10% do peso corporal levou a uma diminuição de 53% na concentração de leptina.⁽³⁶⁾ O mesmo acontece quando da cirurgia bariátrica, cujos níveis de leptina diminuem de forma simultânea com a perda de peso^(37, 38).

Em mulheres com excesso de peso ou obesidade, uma redução do peso corporal poderia melhorar o potencial reprodutivo através da consequente redução dos níveis de leptina circulantes e dos seus efeitos negativos no eixo HPO quando se encontra em elevadas concentrações⁽¹⁴⁾.

Insulina

A insulina é uma hormona produzida pelo pâncreas, indispensável para a regulação do metabolismo dos hidratos de carbono e da gordura.

Para além de regular a biodisponibilidade dos esteroides sexuais, como referido anteriormente⁽¹⁸⁾, a insulina exerce ainda outros efeitos ao nível do eixo reprodutor feminino. O ovário é um órgão-alvo desta proteína que é capaz de aumentar o efeito estimulatório da HL e estimular a esteroidogênese nos ovários.

Esta hormona atua também a nível hipofisário, onde aumenta a sensibilidade das células à ação da HGL, levando posteriormente a esteroidogênese ⁽³⁹⁾.

Uma função alterada da insulina tem sido associada com anormalidades na reprodução feminina ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ e as condições associadas à insulinoresistência são fortemente acompanhadas de um aumento da adiposidade ⁽⁴³⁾.

Foi demonstrado por Clark e col. que, em mulheres que eram obesas, perderam peso e posteriormente se verificou um aumento dos ciclos ovulatórios nas mesmas, esta redução no peso corporal foi acompanhada de uma diminuição da insulino-resistência e da acumulação de gordura na zona abdominal ⁽⁴⁴⁾.

A obesidade promove um estado de hiperinsulinemia e de resistência à insulina. Como resposta, há um mecanismo de compensação que promove uma maior produção de insulina. Esta alteração ao nível do metabolismo da insulina promove uma redução na GLHS e um estado de hiperandrogenismo. Assim sendo, as mulheres obesas têm maior probabilidade de desenvolver distúrbios no ciclo menstrual e na ovulação ⁽⁴⁵⁾.

Outras Adipocinas

Para além da leptina, existem mais adipocinas que influenciam a função reprodutora das mulheres, como a adiponectina, a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (FNT).

A adiponectina é uma proteína secretada pelos adipócitos e que tem um papel protetor. Ao contrário do que acontece com a maioria dos produtos provenientes do tecido adiposo, esta proteína circula em menores quantidades

em casos de obesidade e resistência à insulina.⁽⁴⁶⁾ Foi detetada a sua presença ao nível do ovário, do fluido folicular, do oócito, dos corpos lúteos, nas células da camada teca e em menor quantidade nas células da camada granulosa ⁽⁴⁷⁾.

A adiponectina funciona como um agente que promove a sensibilização à insulina, uma vez que diminui a produção hepática de glicose e melhora a ação da insulina no fígado.^(48, 49) Em estados de obesidade, acoplados a menores concentrações de adiponectina circulante, pode ocorrer um aumento da resistência à insulina, que por sua vez pode promover um efeito negativo no controlo da ovulação ^(14, 47).

A IL-6 é um mediador inflamatório e cerca de 30% dos seus níveis séricos derivam do tecido adiposo, sendo que a sua concentração aumenta com a obesidade e diminui com a perda de peso. O aumento das concentrações desta interleucina associa-se a uma diminuição da sensibilidade à insulina, sugerindo um efeito negativo na fertilidade ⁽⁵⁰⁾.

Os níveis elevados desta adipocina, observados em mulheres obesas, podem também prejudicar a fertilidade ao interferir com o eixo HPO e o desenvolvimento endometrial devido à secreção alterada de estrogénio ⁽¹⁴⁾.

O fator de necrose tumoral também é secretado pelas células do tecido adiposo e os seus níveis séricos estão diretamente relacionados com o peso corporal, aumentando em estados de hiperinsulinemia⁽⁵¹⁾. Estudos *in vitro* demonstraram que o TNF-alfa estimula a secreção da leptina⁽⁵²⁾ e diminui a secreção da adiponectina.⁽⁵³⁾ Ainda, outros estudos verificaram que o TNF afeta várias áreas do sistema reprodutor: inibe a secreção de gonadotropina, a ovulação, a esteroidogénese e também o desenvolvimento endometrial^(50, 54-56).

Como tal, o distúrbio das concentrações de TNF na obesidade pode prejudicar o controlo da função reprodutora a vários níveis⁽¹⁴⁾.

A importância da ação individual das adipocinas na reprodução permanece por esclarecer. São necessários mais estudos para que se possa clarificar o seu efeito na infertilidade relacionada com a obesidade.

Análise Crítica e Conclusão

A obesidade afeta significativamente a função reprodutora nas mulheres.

É provável que quer o excesso de peso, quer a obesidade exerçam a sua influência na concepção através de um conjunto de processos que são prejudiciais para a fertilidade. Este efeito não é um processo individualizado, pelo que várias condições presentes em casos de obesidade e excesso de peso se interligam e funcionam conjuntamente, diminuindo a fertilidade feminina.

Neste trabalho foi abordado o efeito negativo, a nível hormonal que a obesidade e o excesso de peso têm na função reprodutora das mulheres. Foi nitidamente perceptível a necessidade da realização mais estudos e de atualização da informação já existente.

A maioria das mulheres e casais não têm noção de que a sua dificuldade em conceber poderá estar relacionada com o excesso de peso corporal e que uma pequena perda de peso seria já muito vantajosa para uma melhoria do seu potencial reprodutivo.

Assim, é fundamental aprofundar o conhecimento nesta área para que, como nutricionistas, possamos ajudar mulheres e casais a conceber sem que estes tenham necessidade de recorrer a outros tipos de tratamento, nomeadamente a fertilização *in vitro*, muitas vezes desnecessária nestes casos.

Referencias Bibliográficas

1. WHO. Obesity and overweight: Fact sheet N°311. 2012. Disponible em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
2. Kirschner MA, Schneider G, Ertel NH, Worten E. Obesity, Androgens, Estrogens, and Cancer Risk. *Cancer Res.* 1982; 42:3261-85.
3. Kim SY, Dietz PM, Morrow B, Callaghan WM. Trends in Pre-pregnancy Obesity in Nine States, 1993–2003. *Obesity.* 2007; 15(4):986-93.
4. Makar RS, Toth TL. The Evaluation of Infertility. *Am J Clin Pathol.* 2002; 117:95-103.
5. WHO. Health Topics: Infertility. Disponible em: <http://www.who.int/topics/infertility/en/>.
6. Himmel W, Ittner E, Kochen MM, Michelmann HW, Hinney B, Reuter M, et al. Management of involuntary childlessness. *Br J Gen Pract.* 1997; 47:111-8.
7. Rogers J, Mitchell GW. The Relation of Obesity to Menstrual Disturbances. *N Engl J Med.* 1952; 247(2):53-5.
8. Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP, Rimm AA. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes.* 1979; 3(1):57-73.
9. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171(1):171-7.
10. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology.* 1994; 5(2):247-50.

11. Yilmaz N, Kilic S, Kanat-Pektas M, Gulerman C, Mollamahmutoglu L. The relationship between obesity and fecundity. *J Womens Health*. 2009; 18(5):633-6.
12. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Hompes PGA, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*. 2007; 23(2):324–8.
13. Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PAH, Velde ER, Habbema JDF, Vneswijk B, et al. Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *Br Med J*. 1993; 306:484-7.
14. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 2010; 140:347-64.
15. Mitchell M, Armstrong DT, Robker RL, Norman RJ. Adipokines: implications for female fertility and obesity. *Reproduction*. 2005; 130 583-97.
16. Kerkshaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(6):2548–56.
17. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes*. 2002; 26:883-96.
18. Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reproductive BioMedicine*. 2006; 12(5):542-51.
19. Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993; 39:1-16.
20. Pasqualli R. Obesity, fat distribution and infertility. *European Menopause Journal*. 2006; 54:363-71.
21. Norman RJ, Clark AM. Obesity and reproductive disorders: a review. *Reprod Fertil Dev*. 1998; 10(1):55-63.

22. Leenen R, van der Kooy K, Seidell JC, Deurenberg P, Koppeschaar HP. Visceral fat accumulation in relation to sex hormones in obese men and women undergoing weight loss therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78(6):1515-20.
23. Hausman GJ, Barb CR, Lents CA. Leptin and reproductive function. *Biochimie.* 2012; 3(1):1-7.
24. Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes.* 2004; 53(1):152-8.
25. Messinis IE, Millingos S. Leptin in Human Reproduction. *Hum Reprod Update.* 1999; 5(1):52-63.
26. White BA. Hipotálamo e Hipófise. In: Koeppen BM, Stanton BA, editores. *Berne e Levy - Fisiologia.* 6ª ed.: Elsevier; 2008. p. 711-29.
27. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrolk S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998; 392:398-401.
28. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of Recombinant Leptin Therapy in a Child with Congenital Leptin Deficiency. *N Engl J Med.* 1999; 341(12):879-84.
29. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril.* 2002; 77(3):433-44.
30. Cioffi JA, Van Blerkom J, Antczak M, Shafer A, Wittmer S, Snodgrass HR. The expression of leptin and its receptors in pre-ovulatory human follicles. *Mol Hum Reprod.* 1997; 3(6):467-72.
31. Cervero A, Horcajadas JA, Dominguez F, Pellicer A, Simon C. Leptin system in embryo development and implantation: a protein in search of a function. *Reproductive BioMedicine.* 2005; 10(2):217-23.

32. Tamer Erel C, Senturk LM. The impact of body mass index on assisted reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009; 21:228-35.
33. Duggal PS, Van Der Hoek KH, Milfner CR, Ryan NK, Armstrong DT, Magoffin DA, et al. The in Vivo and in Vitro Effects of Exogenous Leptin on Ovulation in the Rat. *Endocrinology.* 2000; 141(6):1971–76.
34. Van Blerkom J, Antczak M, Schrader R. The developmental potential of the human oocyte is related to the dissolved oxygen content of follicular fluid: association with vascular endothelial growth factor levels and perfollicular blood flow characteristics. *Hum Reprod.* 1997; 12(5):1047-55.
35. Cao R, Brakenhielm E, Wahlestedt C, Thyberg J, Cao Y. Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2001; 98(11):6390–95.
36. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996; 334(5)
37. Faraj M, Havel PJ, Phélis S, Blank D, Sniderman AD, Clanflone K. Plasma Acylation-Stimulating Protein, Adiponectin, Leptin, and Ghrelin before and after Weight Loss Induced by Gastric Bypass Surgery in Morbidly Obese Subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(4):1594-602.
38. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, et al. The Early Effect of the Roux-en-Y Gastric Bypass on Hormones Involved in Body Weight Regulation and Glucose Metabolism. *Ann Surg.* 2004; 240:236–42.
39. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The Insulin-Related Ovarian Regulatory System in Health and Disease. *Endocr Rev.* 1999; 20(4):535-82.

40. Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997; 18(6):774-800.
41. Legro R. Polycystic ovary syndrome: the new millenium. *Mol Cell Endocrinol.* 2001; 184:87-93.
42. Diamanti-Kandarakis E, Kandarakis HA. Insulin Sensitizing Agents in Polycystic Ovary Syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 997:322–9.
43. Vega GL, Adams-Huet B, Peshock R, Willett DW, Shah B, Grundy SM. Influence of Body Fat Content and Distribution on Variation in Metabolic Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(11):4459-66.
44. Clark A, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod.* 1995; 10(10):2705-12.
45. Pettigrew R, Hamilton-Fairley D. Obesity and female reproductive function. *Br Med Bull.* 1997; 53(2):341-58.
46. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257:79–83.
47. Pierre P, Froment P, Nègre D, Ramé C, Barateau V, Chabrolle C, 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):2890-901.
48. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001; 7(8):947-53.

49. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest*. 2001; 108:1875–81.
50. Gosman GG, Katcher HI, Legro RS. Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. *Hum Reprod Update*. 2006; 12(5):585-601.
51. Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K, Richelsen B. Opposite regulation of interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha by weight loss. *Obes Res*. 2002; 10:499-506.
52. Kirchgessner TG, Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Tumor Necrosis Factor-alfa Contributes to Obesity-related Hyperleptinemia by Regulating Leptin Release from Adipocytes. *J Clin Invest*. 1997; 100:2777-82.
53. Ruan H, Miles PDG, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM, et al. Profiling Gene Transcription In Vivo Reveals Adipose Tissue as an Immediate Target of Tumor Necrosis Factor-alfa. *Diabetes*. 2002; 51 3176–88.