



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Impacto da Obesidade na Infertilidade Feminina

Inês Oliveira Pires

Janeiro' 2020



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Impacto da Obesidade na Infertilidade Feminina

Inês Oliveira Pires

Orientado por:

Doutor José Joaquim Domingues Nunes

Janeiro' 2020

Resumo

Ao longo das últimas décadas a obesidade tem-se tornado numa epidemia global e os dados apontam para que na verdade, a maior percentagem de adultos obesos em termos mundiais seja do sexo feminino. As mulheres obesas procuram mais os serviços de saúde para obter ajudar a engravidar, demoram mais tempo e têm menor probabilidade de conseguir alcançar uma gravidez espontânea e têm taxas mais elevadas de interrupções involuntárias de gravidez comparativamente a mulheres com IMC normal. O defeito na fertilidade associado à obesidade tem uma causa multifatorial. Poderá dever-se a uma causa central, associado à diminuição da concentração de LH; estar relacionado com a qualidade do oócito (apresentado estes tamanho e maturação inferior comparativamente aos grupos controlo); estar interligado a alterações na foliculogénese; ou estar associado a alterações na decidualização endometrial. A nível das técnicas de reprodução medicamente assistida, mulheres com excesso de peso ou obesas têm piores resultados após fertilização in vitro (FIV), comparativamente com mulheres de IMC considerado normal. Estudos demonstraram que a perda de peso de pelo menos 10% melhorou as taxas de gravidez e nados vivos através de FIV entre mulheres obesas.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Palavras chave: Obesidade, excesso de peso, IMC, infertilidade.

Abstract

Over the past few decades, obesity has turned into a global epidemic and the data points that the largest percentage of obese adults worldwide is female. Obese women use more frequently health services to get help to conceive, they take longer time and are less likely to achieve a spontaneous pregnancy and have higher abortion rates compared to women with normal BMI. Obesity-related infertility has a multifactorial cause. It may be due to a central cause, with decrease in LH levels; or it may be related to oocyte quality, due to smaller size and decreased oocyte maturation, as well as changes in folliculogenesis; ultimately it may be associated with changes in endometrial decidualization. Obese women have poorer outcomes in assisted reproductive technologies, compared to women with normal BMI. Studies have shown that a weight loss of at least 10% improves pregnancy rates of assisted reproductive technologies.

The Final Work expresses the author's opinion and not of the FML.

Keywords: Obesity, Overweight, BMI, infertility.

Índice

Resumo	3
Palavras chave:	3
Abstract.....	5
Keywords:	5
Índice	7
Introdução.....	9
Metodologia e Resultados	11
Discussão.....	13
<i>Efeitos clínicos da obesidade na fertilidade feminina</i>	13
<i>Efeito da obesidade no Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HPO)</i>	15
<i>Efeito da obesidade a nível do oócito</i>	17
<i>Efeito da obesidade no endométrio</i>	19
<i>Efeitos da obesidade na Fertilização in Vitro</i>	20
<i>Efeito da perda de peso na fertilidade</i>	21
Conclusão	23
Agradecimentos	25
Bibliografia.....	27
Tabelas.....	31
Figuras	35

Introdução

A infertilidade é uma patologia definida como a ausência de gravidez após 12 meses ou mais (seis meses em mulheres com idade superior a 35 anos) de relações sexuais desprotegidas regulares ou após inseminação terapêutica de gâmetas de um dador (1). É expectável que após 12 meses de relações sexuais desprotegidas 85% dos casais consigam alcançar uma gravidez. Dos restantes 15%, prevê-se que metade irá conseguir alcançar o objectivo nos 36 meses seguintes. Se no final deste período ainda não tiver ocorrido uma gravidez, pode-se considerar que o problema de infertilidade irá persistir no tempo sem intervenção médica (2)

O excesso de peso e a obesidade são definidos como uma acumulação excessiva de gordura que se traduz em risco a nível da saúde pessoal. Uma forma de medir a obesidade é através do Índice de Massa Corporal (IMC), cujo resultado se obtém da divisão entre o peso da pessoa (em quilogramas) pelo quadrado da sua altura (em metros). Um IMC igual ou superior a 25 kg/m² é indicativo de que a pessoa tem excesso de peso, enquanto se o resultado for igual ou superior a 30 kg/m² é considerado obesidade. A obesidade é classificada em três níveis de acordo com o IMC: grau I (IMC entre 30-34,9 kg/m²), grau II (IMC entre 35,0-39,9 kg/m²) e grau III (IMC igual ou superior a 40,0 kg/m²) (3).

A causa fundamental do excesso de peso e obesidade passa pelo desequilíbrio entre a quantidade de calorias consumidas e aquelas que são gastas. De forma geral podemos apontar como possíveis causas as alterações no estilo alimentar, onde predominam alimentos ricos em gorduras (por vezes mais baratos que outros), e o aumento da inactividade física que decorre de um estilo de vida sedentário, cada vez mais frequente, quer seja pelas carreiras profissionais, facilidade de acesso a transportes, ou pelo aumento do urbanismo.

De acordo com a World Health Organization (WHO), em 2016, mais de 1,9 biliões de adultos (maiores de 18 anos) tinham excesso de peso a nível mundial, sendo que destes, mais de 650 milhões eram obesos. De acordo com os mesmos dados, 39% da população adulta apresentava excesso de peso (39% dos homens e 40% das mulheres da população mundial). No geral, cerca de 13% da população era obesa (contando com 11% dos homens e 15% das mulheres da população mundial) (4). Em Portugal, segundo uma pesquisa conduzida em 2015, da população entre os 25-74 anos, 45,2% dos

homens tinham excesso de peso e 25,5% eram obesos, enquanto a nível das mulheres, 33,2% tinham excesso de peso e 32% eram obesas (5).

A obesidade tem também um papel importante na fisiopatologia de diversas condições (3), destaca-se o seu papel nível da fertilidade, particularmente em mulheres, estando associado a anovulação, alterações menstruais, dificuldades na reprodução assistida, e interrupções involuntárias da gravidez. Os efeitos negativos da obesidade na função reprodutora são bem conhecidos, no entanto continua a ser difícil descrever os mecanismos através dos quais o excesso de peso afecta o sistema reprodutor devido à sua acção complexa e multifactorial (6).

O objectivo desta revisão passa por estabelecer de que forma a obesidade pode influenciar a fertilidade nas mulheres sem patologia de base conhecida, analisando os diversos constituintes do eixo reprodutor que podem estar afetados, e obstáculos à fertilização *in vitro* (FIV).

Metodologia e Resultados

Para atingir os objetivos propostos para o trabalho foi executada uma fórmula de pesquisa numa base de dados científica: PubMed. Esta fórmula reunia os seguintes termos, associados a Medical Subject Headings – Mesh: (female obesity[MeSH Terms]) AND female infertility[MeSH Terms].

Os artigos foram restringidos às publicações nos últimos 15 anos, em humanos e outras espécies, escritos em inglês, com disponibilidade do texto completo.

O resultado da pesquisa apontou 340 artigos.

Devido ao elevado número de artigos com referência ao síndrome dos ovários policísticos e à gravidez em curso, excluiu-se ativamente estas duas variáveis da fórmula de pesquisa através da adoção de uma nova fórmula, uma extensão da antiga.

Pesquisou-se na mesma base de dados: Mesh: (((female obesity[MeSH Terms]) AND female infertility[MeSH Terms]) NOT polycystic ovary syndrome[MeSH Terms]) NOT pregnancy[MeSH Terms]). Mantiveram-se as mesmas restrições da pesquisa anterior.

Com a fórmula supramencionada obtiveram-se 80 artigos.

Destes, fez-se a exclusão dos artigos que não cumpriam os critérios previamente estabelecidos para o propósito do trabalho.

Um estudo foi excluído por avaliar o impacto da obesidade da criança na vida adulta. Dez estudos foram excluídos por não avaliarem parâmetros relacionados com a fertilidade. Cinco estudos foram excluídos por incluírem amostras de mulheres com patologias de base significativas, avaliando apenas a sua relação com a obesidade. Dois estudos foram excluídos por utilizarem a obesidade e infertilidade como caracterização da população para investigações com outros fins. Dois estudos foram excluídos por avaliarem o impacto de outras variáveis na fertilidade, que não a obesidade. Um estudo foi excluído por avaliar apenas a fertilidade do sexo masculino. Um estudo foi excluído por analisar apenas os efeitos na descendência de mulheres obesas. Cinco estudos foram excluídos por terem objetivos específicos não relacionados com a pesquisa realizada. Um estudo foi excluído por não ter o texto completo disponível para consulta.

No total foram excluídos 28 artigos. Para a realização deste trabalho foram analisados os restantes 52 artigos.

Discussão

Efeitos clínicos da obesidade na fertilidade feminina

Uma vaga de estudos demonstrou que o tecido adiposo tem um papel no metabolismo das hormonas sexuais e que a obesidade central em mulheres parece ter influência negativa na capacidade reprodutiva destas, mesmo na ausência de uma patologia de base como síndrome dos ovários policísticos (7).

Mulheres obesas têm frequentemente maior concentração de insulina circulante, decorrente do estado de resistência à insulina que se verifica com o aumento excessivo de peso. A insulina, por sua vez, promove o aumento da produção ovárica de androgénios, e diminui a produção hepática de *steroid hormone binding globulin* (SHBG), o que combinadamente leva a hiperandrogenemia (8). Os androgénios são aromatizados a estrogénios a uma elevada taxa devido ao excesso de tecido adiposo, o que conduz a um efeito de feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPO) e afecta a produção de gonadotrofinas necessárias para o adequado recrutamento folicular e ovulação (9).

As manifestações clínicas mais frequentes entre mulheres obesas podem ser descritas como amenorreia, oligomenorreia, menorragia, menometrorragia ou hemorragias uterinas disfuncionais (10). No entanto, também foram identificadas alterações a nível da fertilidade em mulheres obesas com ciclos menstruais regulares e sem alterações (11).

Em mulheres, o excesso de peso e gordura abdominal aumentam o risco de ocorrência de anormalidades menstruais (12). Foi feita uma observação analítica a um grupo de 25 adolescentes do sexo feminino (idade média 17 anos), com IMC médio de 51.4 kg/m² que foram submetidas a cirurgia bariátrica, relatando-se os seus sintomas ginecológicos. Deste grupo, apenas 16% da amostra não apresentava queixas de alterações menstruais, sendo as mais frequentes a oligomenorreia, dismenorreia, e menorragia (**tabela 1**) (10).

Vahratian e Smith avaliaram no seu estudo qual a prevalência de mulheres obesas de entre uma população de mulheres que reportaram terem recorrido a serviços de saúde com o objectivo de obter ajuda para conseguirem engravidar. Verificou-se que havia uma maior percentagem de mulheres com obesidade classe I (10.8%) ou classe

II/III (12.5%) do que mulheres com excesso de peso (8,7%) ou peso normal (9.4%) (13).

Adicionalmente, em 2018, foram avaliadas 477 mulheres asiáticas com idades entre os 18 e 45 anos que planeavam engravidar, tendo elas sido estratificadas de acordo com o seu IMC. O estudo em questão calculou o *fecundability ratio* (FR) destas mulheres que traduzia a probabilidade de concepção num determinado ciclo, estipulando-se que um $FR < 1$ indicava uma fecundabilidade diminuída (com maior tempo até alcançar a gravidez), ao contrário de um $FR = 1$, valor de referência, que indicava um aumento da fecundabilidade (com um tempo até alcançar a gravidez mais curto) (**tabela 2**). Concluiu-se que nesta população, existia uma associação entre o aumento da adiposidade e o aumento do tempo até alcançar a gravidez, sendo este maior nas mulheres com o IMC mais elevado, que apresentavam portanto um FR mais reduzido (14).

Van der Steeg e seus colaboradores demonstraram num estudo a 3029 casais inférteis, que mulheres com um IMC superior a 29 kg/m² têm menor probabilidade de gravidez espontânea comparativamente com mulheres de peso normal (**figura 1**). Afirmaram ainda que esta probabilidade é reduzida em 5% por cada unidade de IMC acima de 29 kg/m² (15).

Uma revisão sistemática de 2019, reuniu conhecimento relativamente à taxa de abortos de repetição em mulheres obesas. Um dos resultados apresentados diz respeito à avaliação de um grupo de 1644 mulheres obesas grávidas comparativamente a 3288 mulheres grávidas com peso normal. As percentagens de aborto precoce (gravidezes entre as 6 e as 12 semanas de gestação), aborto tardio (gravidezes entre as 12 e as 24 semanas de gestação), e abortos de repetição (mais de 3 abortos com idades gestacionais abaixo das 12 semanas) foram de 12,5%, 2% e 0,4% respectivamente em mulheres obesas. Por outro lado, mulheres grávidas com valores de IMC normais tiveram menores taxas de perda de gravidez, contabilizando 10,5% no caso de aborto precoce, 2% em aborto tardio, e 0,1% em abortos de repetição. Concluiu-se então que os abortos precoces e abortos de repetição eram significativamente maiores no grupo de mulheres obesas (16) (17).

Todos estes dados sugerem que a obesidade, per se, tem influência na capacidade de reprodução nas mulheres.

Efeito da obesidade no Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HPO)

Tortoriello demonstrou que ratos fêmeas DBA/2J submetidas a uma dieta indutora de obesidade (DIO) [dieta com oferta de 24% de gordura de acordo com o seu peso] apresentam taxas de gravidez espontânea inferiores em 60% comparativamente com os ratos que não foram submetidos à mesma dieta [estes recebiam dieta com oferta de 4% de gordura de acordo com o seu peso]. No entanto, o mesmo não se verificou noutro grupo de ratos da estirpe C57BL/J, também submetidos a DIO (**figura 2**). Para determinar a etiologia da infertilidade demonstrada pelos ratos DBA/2J sujeitos a DIO foram administradas gonadotrofinas exógenas a ambos os grupos de ratos dessa estirpe, verificando-se que após a sua injeção os ratos submetidos a DIO produziam um número semelhante de oócitos comparativamente aos ratos não submetidos a DIO. Para verificar que os ratos de ambos os grupos estavam a ser submetidos à mesma concentração circulante de gonadotrofinas, foram avaliadas as suas concentrações de hCG após 12h da injeção, concluindo-se que a relação era estatisticamente similar (**Figura 3**) (18). Postulou-se que o defeito na fertilidade no grupo de ratos submetidos a DIO tinha uma origem central (hipotalâmica), uma vez que era resolvido pela administração de gonadotrofinas.

Mais tarde, os mesmo autores submeteram as mesmas estirpes de ratos fêmeas (C57BL/J e DBA/2J) a DIO [dieta com oferta de 35% de gordura de acordo com o seu peso], mantendo grupos controlo para ambas as estirpes com uma dieta de 4% de gordura de acordo com o peso. Ambas as estirpes sujeitas a DIO aumentaram de peso no final das 24 semanas estipuladas para o estudo, no entanto, os ratos C57BL/J tiveram um aumento de peso inferior em 66% comparativamente aos ratos DBA/2J, não cumprindo os critérios para se considerar que atingiram obesidade através da dieta (**Figura 4**). Este grupo de ratos foi então classificado como resistente à indução do fenótipo. Após as 24 semanas de manipulação da dieta, os ratos DBA/2J sujeitos a DIO apresentavam no hipotálamo diminuição dos receptores da leptina e diminuição da GnRH, apresentando no entanto aumento do mRNA do Neuropeptído Y (NPY), comparativamente ao seu grupo controlo. Estes ratos, para além da obesidade,

apresentavam então também alterações a nível da fertilidade por disrupção do eixo HPO. Por outro lado, o grupo de ratos C57BL/6J submetido a DIO e resistente ao fenótipo de obesidade, apresentava aumento da expressão dos receptores de leptina, sem alterações a nível da expressão da GnRH ou NPY (**figura 5**). Portanto, estes ratos não apresentavam problemas a nível da fertilidade. Os autores concluíram que os ratos que apresentavam resistência ao fenótipo de obesidade e infertilidade deviam-no à associação com o aumento da expressão dos receptores de leptina (19).

A leptina é uma hormona codificada pelo gene da obesidade (*gene Ob*), sendo secretada por vários tecidos, entre os quais o tecido adiposo (20). Foram identificados receptores da leptina no hipotálamo, hipófise anterior, células da teca, células da granulosa, endométrio, e células de Leydig (21). Os níveis plasmáticos de leptina diminuem durante o jejum (22) e períodos de restrição calórica (23). Por outro lado, aumentam quando se verificam excessos alimentares (24). Face ao aumento da concentração da leptina, decorrente da obesidade, surge frequentemente um quadro de resistência dos seus receptores à sua acção (19). Todas as funções da leptina ficam, então, comprometidas, incluindo aquelas que dizem respeito à função reprodutora.

A evidência do envolvimento da leptina na função reprodutiva chegou através da mutação do gene da leptina ou do seu receptor, o que provoca fenótipos que cursam com aumento do consumo calórico, obesidade e infertilidade. No entanto, em roedores com mutações do gene, a administração exógena de leptina reverte o fenótipo, o que não se verifica em roedores com mutações do receptor (25).

Um outro estudo apontou também um mecanismo central como causa da infertilidade associada à obesidade. Jain e seus colaboradores demonstraram que o excesso de peso suprime as gonadotrofinas. No seu estudo, a amplitude de LH foi reduzida em 50% em mulheres com obesidade mórbida (IMC médio de 48,6kg/m²), apesar da frequência de pulso não ter sido alterada. Ainda assim, a redução da amplitude de LH demonstrou levar a uma redução na concentração média de LH, comparativamente ao grupo controlo (**Tabela 3**). Esta redução na LH, por sua vez, resulta numa deficiente estimulação lútea, produção de corpo lúteo e progesterona, como ficou reflectido pela baixa excreção urinária do metabolito de progesterona (**Figura 6**) (26) (27). O mecanismo responsável pela diminuição de LH observada em

mulheres obesas é desconhecido, no entanto existem várias teorias relativas a interferências de adipocinas (28).

Efeito da obesidade a nível do oócito

A obesidade é uma condição marcada por aberrações nos níveis circulantes dos substratos para a produção de energia que parece ter efeitos na qualidade do oócito (28).

Grande parte dos estudos que avaliam as alterações a nível folicular em mulheres obesas ocorrem no contexto da fertilização in vitro (FIV) onde gonadotrofinas exógenas são utilizadas para promover o recrutamento e desenvolvimento folicular necessários para o culminar desta técnica de reprodução medicamente assistida. Desta forma, torna-se pouco provável que a alteração funcional se encontre a nível do eixo HPO, e mais provável que seja devido à direta influência da obesidade na composição do fluído folicular, o que poderia interferir com o metabolismo do oócito ou das células que o suportam (29).

Um estudo demonstrou que a apoptose a nível das células da granulosa encontra-se especialmente aumentada no folículo ovárico pré-ovulatório em ratos sujeitos a DIO. Para além disso, nestes mesmos ratos, os oócitos resultantes destes folículos apresentam-se com um tamanho reduzido, face ao grupo controlo e têm um nível de maturação também inferior (**tabela 4**). Estes resultados sugerem que o ambiente folicular no ovário encontra-se alterado nos ratos fêmeas obesas (28).

Mulheres com excesso de peso ou obesas apresentam níveis elevados de insulina intrafolicular, assim como de triglicéridos e de receptores de lipoproteínas. Adicionalmente, os folículos ováricos de mulheres obesas apresentam características inflamatórias e um aumento da actividade androgénica. Cada uma destas alterações tem potencial para influenciar as funções ováricas, nomeadamente a qualidade do oócito (30). Um outro factor que pode contribuir para esta dificuldade de maturação do oócito pode dever-se às alterações da amplitude de secreção de LH, como discutido anteriormente, culminando num deficiente recrutamento e desenvolvimento folicular (26).

Karlsson e seus colaboradores demonstraram a existência de receptores de leptina no ovário (nas células da granulosa e nas células de teca), assim como a presença de leptina no fluido folicular em níveis similares aos plasmáticos (31). Um estudo de 2016 demonstrou que os níveis elevados de leptina associados à obesidade induzem a expressão do neuropéptido *cocaine and amphetamine-regulated transcript* (CART) nas células da granulosa dos folículos ovários (**figura 7**) (33). Este neuropéptido demonstrou em estudos poder ter um papel fulcral na seleção do folículo dominante durante a foliculogénese (32).

A maior resposta à FSH por parte do futuro folículo dominante comparativamente com aquela dos folículos que vão degenerar não parece estar ligada a diferenças na expressão do receptor de FSH, uma vez que o seu mRNA e a ligação da hormona ao receptor não aumentam ao longo do processo de seleção. Assim sendo, a inibição local (intrafolicular) da acção da FSH poderá desempenhar um papel importante na resposta dos futuros folículos que vão degenerar. Neste período ocorre uma redução da concentração de CART no fluido folicular no futuro folículo dominante (**figura 8**). Tendo isto em conta, pode-se propor que o neuropéptido CART medie funcionalmente uma diminuição da resposta à FSH por parte dos folículos não dominantes, onde a sua concentração não se altera, induzindo a selecção do folículo dominante (32).

É sugerido por Ma e seus colaboradores, com base nos seus estudos *in vitro* nas células da granulosa de ratos, assim como no estudo da correlação entre o IMC e a expressão de CART em doentes submetidos a fertilização *in vitro*, que existe um limite a partir do qual a leptina tem capacidade de induzir a expressão de CART. Em condições normais, a leptina encontra-se abaixo deste limite, no entanto no decorrer da obesidade gera-se hiperleptinemia, ultrapassando-se o limite, o que leva ao aumento da expressão de CART. Este aumento leva a uma diminuição do número de oócitos ovulados e menor síntese de estradiol, como observado em ratos obesos, ou interrompe o processo de selecção folicular em mulheres obesas, contribuindo para as alterações na fertilidade. No entanto, o receptor do CART ainda não é conhecido, o que constitui uma limitação major para o desenvolvimento de estratégias para a inibição dos efeitos do neuropéptido (33).

Por outro lado, outros estudos *in vitro* demonstraram que a leptina tem também um papel importante na diminuição da esteroidogénese nas células da granulosa, o que poderia também ter influência no desenvolvimento folicular. O tratamento de células com leptina demonstrou uma redução na indução da *steroidogenic acute regulatory (StAR) protein* pelo cAMP, o que constitui um check-point limitante para a esteroidogénese (**figura 9**). Estes resultados confirmam os efeitos predominantemente inibitórios que a leptina exerce na produção de progesterona nas células da granulosa humana (34).

Efeito da obesidade no endométrio

Um estudo conduzido em Espanha teve como objectivo analisar o *outcome* reprodutivo de receptoras de oócitos doados, de acordo com o seu IMC. Os resultados apontaram que a receptividade uterina parece estar alterada nas receptoras obesas, levando a uma redução das taxas de implantação e gravidez. Este resultado é presumivelmente atribuído a um factor endometrial, uma vez que as doadoras de oócitos não apresentavam diferenças de base ou da estimulação ovárica (35).

Um aspecto fulcral para a fase inicial da gravidez é a decidualização, um processo que é mediado por hormonas e no qual as células do estroma endometrial proliferam e diferenciam-se em células deciduais que vão permitir uma boa implantação do embrião. Este processo é essencial para o estabelecimento e suporte de uma gravidez viável (36).

Um estudo de 2016 teve precisamente o propósito de investigar se o processo de decidualização estaria alterado em ratos expostos a DIO [com uma dieta de 58% de gordura] comparativamente ao grupo controlo [com uma dieta de 13% de gordura] após 12 semanas, quando foi iniciado o processo de indução de decidualização. Os resultados apontaram que os ratos do grupo controlo formavam deciduomas robustos, enquanto que os ratos expostos a DIO formavam deciduomas bastante mais pequenos (**Figura 10A**). Os deciduomas foram também pesados, chegando-se à conclusão que aqueles que eram formados pelos ratos obesos eram 50% mais leves do que no outro grupo (**Figura 10B**). Concomitantemente, a avaliação histológica demonstrou um número aumentado de células deciduais e um aumento do tamanho do compartimento estromal no grupo

controle, mas não nos ratos sujeitos a DIO (**Figura 10C**). De forma consistente, a expressão de mRNA da proteína *prolactin-related* (Prp), um marcador da decidualização em ratos, encontrava-se significativamente diminuída nos deciduomas dos ratos obesos comparativamente aos outros (**Figura 10D**). Em suma, todos estes dados apontam para que a decidualização se encontre alterada em ratos com excesso de peso (37).

Também é sabido que a decidualização necessita de progesterona para ocorrer, portanto torna-se relevante perceber se esta hormona estava alterada no estudo em questão. No entanto, verificou-se que os níveis séricos de progesterona durante a decidualização eram idênticos entre os dois grupos de ratos. Isto implica, que as alterações verificadas no estudo, não se deveram a alterações ováricas da produção de progesterona, mas sim a um defeito da decidualização per se nos ratos obesos (38).

Efeitos da obesidade na Fertilização in Vitro

Devido à associação que existe entre a obesidade e a infertilidade, cada vez é mais frequente que mulheres com excesso de peso recorram a técnicas de reprodução medicamente assistida (6).

Desta forma, torna-se interessante perceber qual a eficácia deste tratamento, uma vez que a obesidade não afeta apenas as taxas de gravidez espontânea, mas também confere um factor de risco para piores *outcomes* nas técnicas de reprodução medicamente assistida (38).

Um estudo demonstrou que mulheres com excesso de peso ou obesas têm piores resultados após fertilização in vitro (FIV), comparativamente com mulheres de IMC considerado normal. A estimulação ovárica necessária para esta técnica foi também estudada, considerando-se que mulheres obesas necessitam da administração de maiores quantidades de gonadotrofinas exógenas e por um período mais longo. Além disso, de acordo com o mesmo estudo, a percentagem de nados vivos após FIV é reduzida em 9% em mulheres com excesso de peso e 20% em mulheres obesas (39).

Outro estudo avaliou a quantidade de ciclos cancelados (por resultados insuficientes na indução da ovulação), verificando-se que existia um aumento do seu

número com o aumento do IMC, encontrando-se os valores mais altos entre as mulheres obesas. No que diz respeito ao número de oócitos recolhidos, é demonstrado que as mulheres obesas têm um menor número comparativamente às de peso normal. Das mulheres com um ou mais oócitos recolhidos, as mulheres com excesso de peso e obesas foram aquelas que apresentaram menos embriões viáveis para serem transferidos ou criopreservados (**tabela 5**) (29).

Efeito da perda de peso na fertilidade

Primariamente, devido às complicações gestacionais relacionadas com a obesidade, as mulheres obesas que desejam engravidar devem considerar uma redução de peso que vise uma diminuição pré-concepcional (para um IMC < 35%), assim como a prevenção do aumento excessivo de peso durante a gravidez, e promoção da perda de peso a longo prazo após o parto (12).

A perda de peso demonstrou melhorar os *outcomes* reprodutivos, regularizando os ciclos menstruais e aumentando a probabilidade de ovulação espontânea e concepção em mulheres com excesso de peso ou obesas com ciclos anovulatórios (40).

Foi avaliado o impacto da perda de peso na fertilidade feminina num estudo que reuniu mulheres inférteis com IMC > 25 kg/m². O objectivo destas pacientes passou por atingir uma redução de peso de 10% do seu peso máximo, sendo para isso aconselhadas a alterar o estilo de vida, promovendo a diminuição da ingesta calórica e a prática de exercício físico de pelo menos 30 minutos diários, 5 vezes por semana. O estudo demonstrou que a perda de peso de pelo menos 10% melhorou as taxas de gravidez e nados vivos através de FIV entre estas mulheres (**tabela 6**). Adicionalmente, mais de um terço das mulheres que atingiram o objectivo de redução de peso conseguiram alcançar uma gravidez espontânea. Este estudo incluiu mulheres obesas com infertilidade de qualquer etiologia, e uma explicação para a melhoria das taxas de gravidez e nados vivos poderá ser a maior percentagem de mulheres que se tornaram normo-ovulatórias. No entanto, a maioria das mulheres que engravidaram fizeram-no através de técnicas de reprodução medicamente assistida, sugerindo que a melhoria verificada após a redução de peso poderá dever-se a algo mais além da normalização da ovulação. É necessária mais pesquisa para entender o mecanismo subjacente às

melhorias observadas, contudo, estes resultados realçam a importância da perda de peso como uma componente do tratamento da infertilidade em mulheres obesas (41).

No entanto, a decisão de adiar o tratamento de fertilidade para permitir a perda de peso frequentemente resulta num aumento ainda mais pronunciado da idade materna, em mulheres que por norma já não são muito jovens. De facto, o efeito da redução do IMC parece diminuir com o aumento da idade em mulheres com mais de 36 anos (40).

Conclusão

A obesidade é uma patologia cuja prevalência tem aumento ao longo dos últimos anos e cuja tendência é para continuar a aumentar. Estudos clínicos demonstraram que existe definitivamente um risco acrescido de problemas a nível da fertilidade em mulheres obesas.

As investigações apresentadas permitem concluir que a infertilidade associada à obesidade deve-se a uma vasta quantidade de mecanismos que podem afectar o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, conduzindo a disrupção da normal actividade das gonadotrofinas, ou afectar o oócito, incluindo alterações na sua qualidade ou recrutamento, ou ainda induzir alterações a nível do endométrio, contando com dificuldades na implantação do embrião.

A redução de peso é um método de tratamento eficaz, alterando os *outcomes* da fertilidade e gravidez, devendo por isso mesmo estar incluída na primeira linha de tratamento destes casos de infertilidade. Os *outcomes* da reprodução medicamente assistida em casos de infertilidade secundária à obesidade são bastante fracos como linha única de tratamento, indicando que os casais beneficiariam de uma redução de peso corporal em primeiro lugar.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador da tese, Doutor Joaquim Nunes, pelo acompanhamento e sugestões necessários para a realização deste trabalho.

Bibliografia

1. Committee, P., & Society, A. (2013). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 99(1), 63. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.023>
2. Beckmann, C., Ling, F., Casanova, R., Chuang, A., Goepfert, A., Hueppchen, N., ... Smith, R. (2019). *Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology* (8th editio).
3. WHO. (2014). WHO | What is overweight and obesity? WHO. Retrieved from https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/en/#.Xcs9yGqKN2Y.mendeley
4. WHO. (2018). Obesity and overweight. Retrieved November 12, 2019, from WHO website: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
5. Global Obesity Observatory. (2019). Obesity prevalence worldwide - Adults. Retrieved November 12, 2019, from World Obesity website: <https://www.worldobesitydata.org/map/overview-adults#>
6. Dağ, Z. Ö., & Dilbaz, B. (2015). Impact of obesity on infertility in women. *Journal of the Turkish German Gynecology Association*, 16(2), 111–117. <https://doi.org/10.5152/jtgga.2015.15232>
7. Rachoń, D., & Teede, H. (2010). Ovarian function and obesity-Interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 316(2), 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.09.026>
8. Jungheim, E. S., & Moley, K. H. (2010). Current knowledge of obesity's effects in the pre-and periconceptual periods and avenues for future research. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 203(6), 525–530. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.06.043>
9. Talmor, A., & Dunphy, B. (2015). Female obesity and infertility. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 29(4), 498–506. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.10.014>
10. Hillman, J. B., Miller, R. J., & Inge, T. H. (2011). Menstrual concerns and intrauterine contraception among adolescent bariatric surgery patients. *Journal of Women's Health*, 20(4), 533–538. <https://doi.org/10.1089/jwh.2010.2462>
11. Broughton, D. E., & Moley, K. H. (2017). Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertility and Sterility*, 107(4), 840–847. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>
12. Committee, P., & Society, A. (2015). Obesity and reproduction: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 104(5), 1116–1126. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.018>
13. Vahratian, A., & Smith, Y. R. (2009). Should access to fertility-related services be conditional on body mass index? *Human Reproduction*, 24(7), 1532–1537. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep057>
14. Loy, S. L., Cheung, Y. B., Soh, S. E., Ng, S., Tint, M. T., Aris, I. M., & Bernard, J. Y. (2018). Female adiposity and time-to-pregnancy: a multiethnic prospective cohort. *Human Reproduction*, 33(11), 2141–2149. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey300>

15. Van Der Steeg, J. W., Steures, P., Eijkemans, M. J. C., Habbema, J. D. F., Hompes, P. G. A., Burggraaff, J. M., ... Mol, B. W. J. (2008). Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Human Reproduction*, 23(2), 324–328. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem371>
16. Cavalcante, M. B., Sarno, M., Peixoto, A. B., Araujo Júnior, E., & Barini, R. (2019). Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 45(1), 30–38. <https://doi.org/10.1111/jog.13799>
17. Lashen, H., Fear, K., & Sturdee, D. W. (2004). Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: Matched case-control study. *Human Reproduction*, 19(7), 1644–1646. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh277>
18. Tortoriello, Drew V., McMinn, J., & Chua, S. C. (2004). Dietary-Induced Obesity and Hypothalamic Infertility in Female DBA/2J Mice. *Endocrinology*, 145(3), 1238–1247. <https://doi.org/10.1210/en.2003-1406>
19. Tortoriello, D. V., McMinn, J. E., & Chua, S. C. (2007). Increased expression of hypothalamic leptin receptor and adiponectin accompany resistance to dietary-induced obesity and infertility in female C57BL/6J mice. *International Journal of Obesity*, 31(3), 395–402. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803392>
20. Yu, W. H., Kimura, M., Walczewska, A., Karanth, S., & Mccann, S. M. (1997). Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(3), 1023–1028. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.3.1023>
21. Wallach, E. E., Moschos, S., Chan, J. L., Mantzoros, C. S., & Sc, D. (2002). *Leptin and reproduction: a review*. 77(3). [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)03010-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)03010-2)
22. G Boden, X Chen, M Mozzoli, I. R. (1996). Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81, 3419–3423.
23. Dubuc, G. R., Phinney, S. D., Stern, J. S., & Havel, P. J. (1998). Changes of serum leptin and endocrine and metabolic parameters after 7 days of energy restriction in men and women. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 47(4), 429–434. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(98\)90055-5](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(98)90055-5)
24. Considine, V., & Jefferson, T. (2015). *Response of Leptin to Short-Term*. (March).
25. Guzmán, A., Hernández-Coronado, C. G., Rosales-Torres, A. M., & Hernández-Medrano, J. H. (2019). Leptin regulates neuropeptides associated with food intake and GnRH secretion. *Annales d'Endocrinologie*, 80(1), 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.07.012>
26. Jain, A., Polotsky, A. J., Rochester, D., Berga, S. L., Loucks, T., Zeitlian, G., ... Santoro, N. (2007). Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(7), 2468–2473. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2274>
27. Ralf, N., & William, S. E. (2019). Physiologic and Pathophysiologic Alterations of the Neuroendocrine Components of the Reproductive Axis. In *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology* (pp. 473–519).
28. Jungheim, E. S., Schoeller, E. L., Marquard, K. L., Loudon, E. D., Schaffer, J. E., & Moley, K. H. (2010). Diet-induced obesity model: Abnormal oocytes and persistent growth

- abnormalities in the offspring. *Endocrinology*, 151(8), 4039–4046. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0098>
29. Orvieto, R. (2018). The effect of female body mass index on in vitro fertilization cycle outcomes. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35(11), 2081. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1299-x>
 30. Robker, R. L., Akison, L. K., Bennett, B. D., Thrupp, P. N., Chura, L. R., Russell, D. L., ... Norman, R. J. (2009). Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(5), 1533–1540. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2648>
 31. Karlsson, C., Lindell, K., Svensson, E., Bergh, C., Lind, P., Billig, H., ... Carlsson, B. (1997). Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(12), 4144–4148. <https://doi.org/10.1210/jc.82.12.4144>
 32. Smith GW, Sen A, Folger JK, I. J. (2010). Putative role of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CARTPT) in dominant follicle selection in cattle. *Society for Reproduction and Fertility*, (67), 105–117.
 33. Ma, X., Hayes, E., Prizant, H., Srivastava, R. K., Hammes, S. R., & Sen, A. (2016). Leptin-induced CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) is a novel intraovarian mediator of obesity-related infertility in females. *Endocrinology*, 157(3), 1248–1257. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1750>
 34. Lin, Q., Poon, S. L., Chen, J., Cheng, L., HoYuen, B., & Leung, P. C. K. (2009). Leptin interferes with 3',5'-Cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP) signaling to inhibit steroidogenesis in human granulosa cells. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 7, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-7-115>
 35. Bellver, J., Pellicer, A., García-Velasco, J. A., Ballesteros, A., Remohí, J., & Meseguer, M. (2013). Obesity reduces uterine receptivity: Clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertility and Sterility*, 100(4). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.001>
 36. Large, M., & DeMayo, F. (2012). The Regulation of Embryo Implantation and Endometrial Decidualization by Progesterone Receptor Signaling. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 358. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
 37. Rhee, J. S., Saben, J. L., Mayer, A. L., Schulte, M. B., Asghar, Z., Stephens, C., ... Moley, K. H. (2016). Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: A potential role for impaired autophagy. *Human Reproduction*, 31(6), 1315–1326. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew048>
 38. Goldsammler, M., Merhi, Z., & Buyuk, E. (2018). Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0366-6>
 39. Rittenberg, V., Seshadri, S., Sunkara, S. K., Sobaleva, S., Oteng-Ntim, E., & El-Toukhy, T. (2011). Effect of body mass index on IVF treatment outcome: An updated systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 23(4), 421–439.

<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.06.018>

40. Silvestris, E., de Pergola, G., Rosania, R., & Loverro, G. (2018). Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, *16*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>
41. Kort, J. D., Winget, C., Kim, S. H., & Lathi, R. B. (2014). A retrospective cohort study to evaluate the impact of meaningful weight loss on fertility outcomes in an overweight population with infertility. *Fertility and Sterility*, *101*(5), 1400–1403. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.036>

Tabelas

Tabela 1 – Percentagem de pacientes com comorbidades reprodutivas ou médicas relacionadas com a obesidade entre adolescentes do sexo feminino submetidas a cirurgia bariátrica (n=25). (10)

<i>Comorbidity</i>	<i>n (%)</i>
Hypertension	8 (32)
Dyslipidemia	14 (56)
Anemia	2 (8)
Pseudotumor cerebri	2 (8)
Menorrhagia	7 (28)
Oligomenorrhea	8 (32)
Dysmenorrhea	10 (40)
Polycystic ovary syndrome	9 (36)
No menstrual problems ^a	4 (16)

Girls with hypothalamic amenorrhea were excluded from these analyses.

^aMenstrual problems include menorrhagia, oligomenorrhea, dysmenorrhea, and polycystic ovary syndrome.

Tabela 2 – Associação entre o IMC e o tempo até alcançar a gravidez. Model 1: modelo cru. Model 2: Ajustado para a idade, étnia, educação, paridade e duração do ciclo. Model 3: Ajustado para o model 2, *waist-to-hip ratio*, e IMC. (14)

Anthropometric measures	n	Pregnancies	Cycles	Model 1 ^a		Model 2 ^b		Model 3 ^c	
				FR	95% CI	FR	95% CI	FR	95% CI
Body mass index (kg/m ²)									
<18.5	43	14	80	0.67	0.38, 1.17	0.60	0.34, 1.06	0.59	0.33, 1.06
18.5-22.9	230	95	539	1.00	(ref.)	1.00	(ref.)	1.00	(ref.)
23-27.4	130	38	215	0.70	0.48, 1.03	0.66	0.45, 0.97	0.64	0.44, 0.95
≥27.5	74	21	102	0.66	0.41, 1.06	0.53	0.31, 0.89	0.54	0.31, 0.91

Tabela 3 – Mulheres com peso normal vs mulheres com IMC elevado. (26) (27)

	Normal weight	High BMI	<i>P</i> value
Urine metabolites	n = 11	n = 17	
LH (mU/mg Cr)	104 ± 13.3	156.6 ± 26.4	0.09
FSH (mU/mg Cr)	146.8 ± 16.0	149.6 ± 13.9	0.89
E1c (ng/mg Cr)	1097.5 ± 91.2	944.5 ± 75.8	0.21
Pdg (µg/mg Cr)	181.3 ± 35.1	38.2 ± 2.1	0.002
LH pulsatility	n = 12	n = 7	
Pulses/12 h	7.3 ± 0.5	8.9 ± 0.9	0.13
Amplitude	1.6 ± 0.2	0.8 ± 0.1	0.001
Mean LH (IU/liter)	3.4 ± 0.2	2.0 ± 0.3	0.006

Daily urinary hormone concentrations were summed, after normalization to a 28-d cycle. For details, see *Results*.

Tabela 4 – Apoptose folicular, tamanho do oócito, e maturação do oócito em ratos alimentados com uma dieta regular vs dieta rica em gorduras. A apoptose foi determinada pelos folículos *TUNEL-positive*. GVBD: meiose I complete ou *breakdown* da vesícula germinal. (28)

	Regular diet	High-fat diet
Percentage TUNEL-positive follicles	17.6 ± 1.2	59.64 ± 2.2
Average oocyte size 0 h after hCG	334.25 ± 14.3 µm ³ (n = 65)	314.12 ± 14.2 µm ³ (n = 64)
Average oocyte size 6 h after hCG	278.75 ± 10.5 µm ³ (n = 85)	251.49 ± 11.7 µm ³ (n = 52)
Percentage of oocytes reaching GVBD 0 h after hCG	13.85	7.81
Percentage of oocytes reaching GVBD 6 h after hCG	29.41	9.62

Results are expressed as means ± SEM unless otherwise specified. All results were significant at *P* < 0.01 vs. control.

Tabela 5 – Efeito do IMC no sucesso da FIV. (29)

BMI (kg/m ²) categories		Total N	N (%) of cases or mean ± SD
Cancellation (N = 51,198)			
Underweight	< 18.5	1377	125 (9.1)
Normal	18.5–24.9	27,945	2660 (9.5)
Overweight	25.0–29.9	12,283	1356 (11.0)
Obese class-I	30.0–34.9	5791	648 (11.2)
Obese class-II/III	≥ 35.0	3802	459 (12.1)
Number of oocytes retrieved (N = 45,950)			
Underweight	< 18.5	1252	14.3 ± 8.9
Normal	18.5–24.9	25,285	14.1 ± 8.5
Overweight	25.0–29.9	10,927	13.9 ± 8.5
Obese class-I	30.0–34.9	5143	14.0 ± 8.7
Obese class-II/III	≥ 35.0	3343	13.2 ± 7.9
Number of usable embryos (N = 45,767)			
Underweight	< 18.5	1249	3.6 ± 3.4
Normal	18.5–24.9	25,191	3.8 ± 3.6
Overweight	25.0–29.9	10,891	3.7 ± 3.4
Obese class-I	30.0–34.9	5117	3.7 ± 3.4
Obese class-II/III	≥ 35.0	3319	3.5 ± 3.3

Tabela 6 – *Outcomes* da fertilidade associados à perda de peso. (41)

Fertility outcomes associated with weight loss.			
Weight loss	≥ 10%	< 10%	P value
Conception rate	88%	54%	.049
Live birth rate	71%	37%	.024
Spontaneous conception rate	35%	17%	.145
Time to conception (d)	226.57	231.35	NS

Kort. Impact of weight loss on an infertility cohort. Fertil Steril 2014.

Figuras

Figura 1 – Função do IMC em relação com o tempo para alcançar uma gravidez espontânea. As linhas picotadas representam os intervalos de confiança de 95%. As linhas verticais demonstram os limites de 21 e 29 kg/m². Valores de IMC acima dos 29 kg/m² estão significativamente associados a uma diminuição da fecundabilidade. (15)

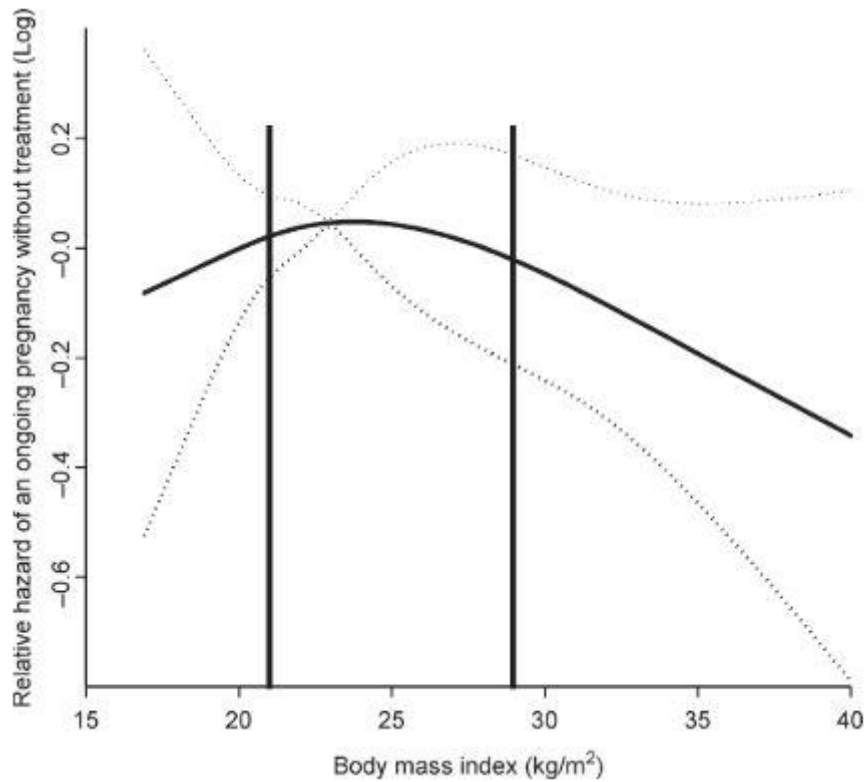


Figura 2 – O aumento do conteúdo de gordura na dieta diminui dramaticamente as taxas de gravidez natural nos ratos fêmea DBA/2J, mas não nos ratos C57BL/6J após 1 semana de acasalamento com ratos machos comprovadamente férteis. (n=20/grupo) *, P<0,05. (18)

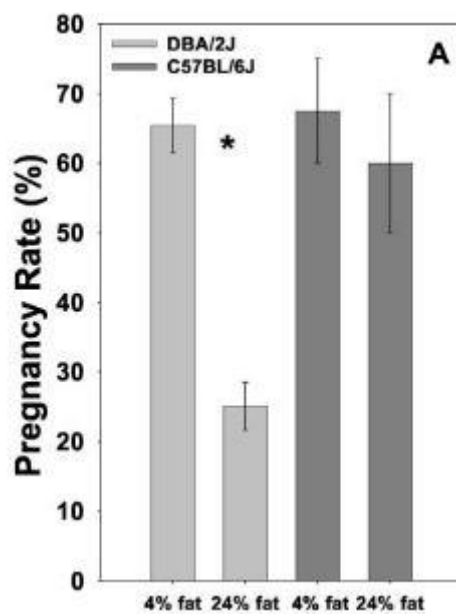


Figura 3 – Oócitos extraídos e concentrações de hCG sérica após administração exógena de gonadotrofinas em ratos fêmea DBA/2J submetidas a dietas de 4% ou 24% de gordura (n= 16/grupo) (18)

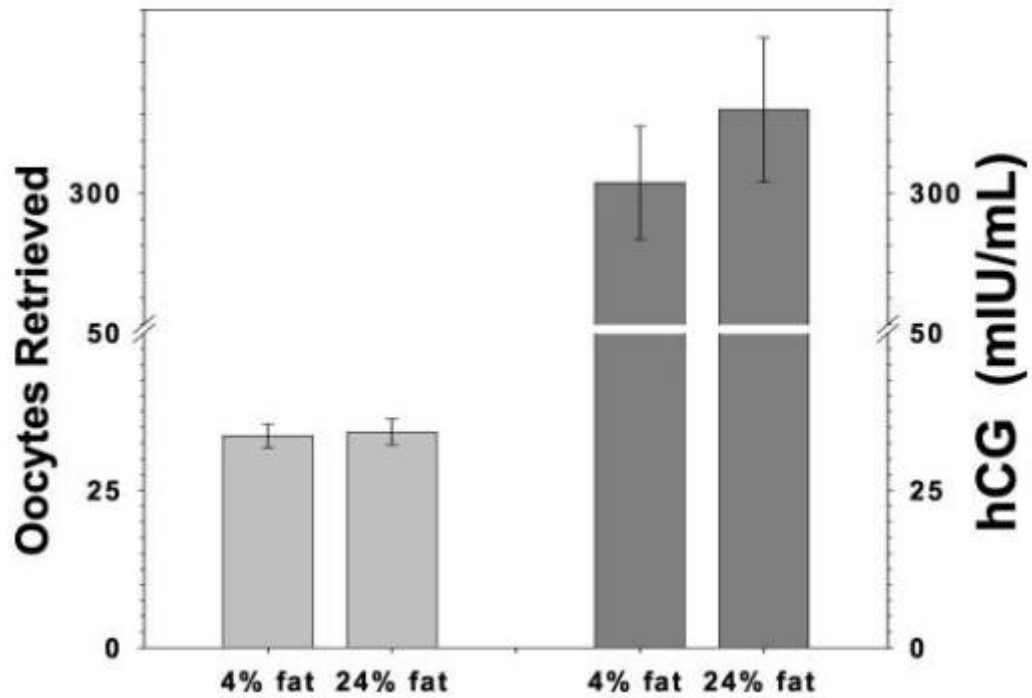


Figura 4 – Curva de peso dos ratos fêmea. Aumento da gordura na dieta fomentou a obesidade nos ratos fêmea DBA/2J, mas não nos C57BL/6J. Ratos *ob/ob* homocigóticos para a mutação da obesidade. Ratos *Ay/a* heterocigóticos para a mutação *lethal yellow agouti*. Apesar das dietas com pouco conteúdo de gordura, os ratos C57BL/6J com os genótipos *ob/ob* e *Ay/a* tornaram-se rapidamente obesos. (19)

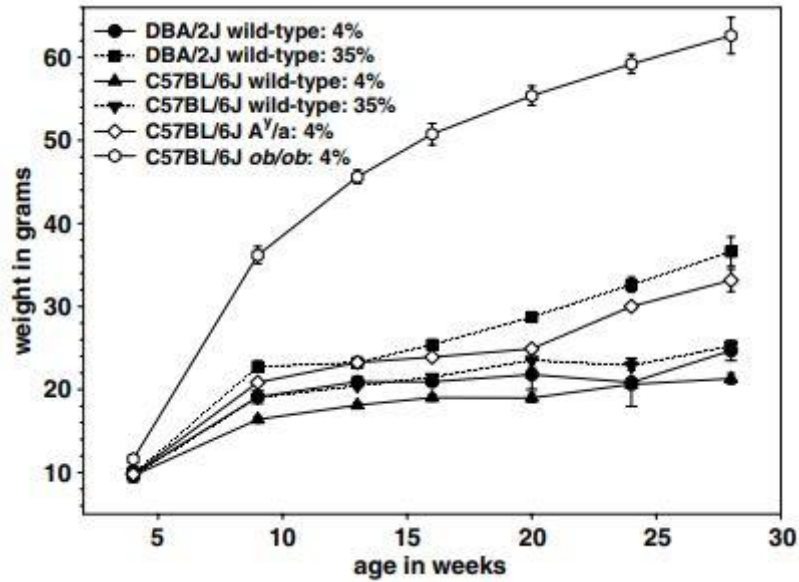


Figura 5- Quantificação de *real-time PCR* de transcritos hipotalâmicos. Uma dieta com grande conteúdo de gordura induz menor expressão de GnRH e LEPR-B, mas expressão aumentada de NPY em ratos fêmea BDA/2J, sugerindo resistência central à leptina. Ratos fêmea C57BL/6J mantiveram expressão normal de NPY e GnRH apesar da dieta com mais gordura, mas os seus níveis LEPR-B estavam aumentados. Ratos *ob/ob* homocigóticos para a mutação da obesidade. Ratos *Ay/a* heterocigóticos para a mutação *lethal yellow agouti*. Apesar de ambos os ratos *ob/ob* e *Ay/a* serem obesos possuíam diferentes alterações no seu padrão de expressão de LEPR-B. (19)

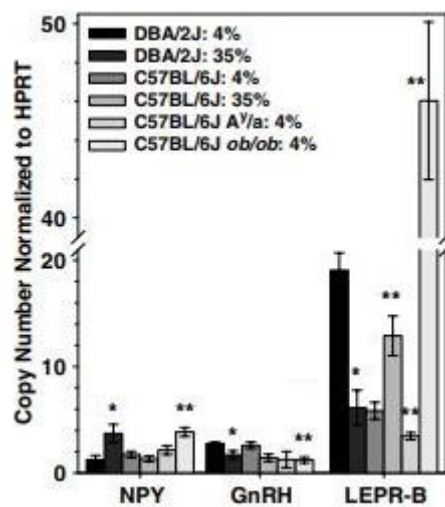


Figura 6 – Quantidade urinária diária de *estrone conjugate* (E1c) e *pregnanediol glucuronide* (Pdg) em mulheres com IMC elevado (quadrados) vs mulheres com IMC normal (áreas sombreadas). Dia 0: dia da transição luteal, 13 dias antes da ovulação. (26)

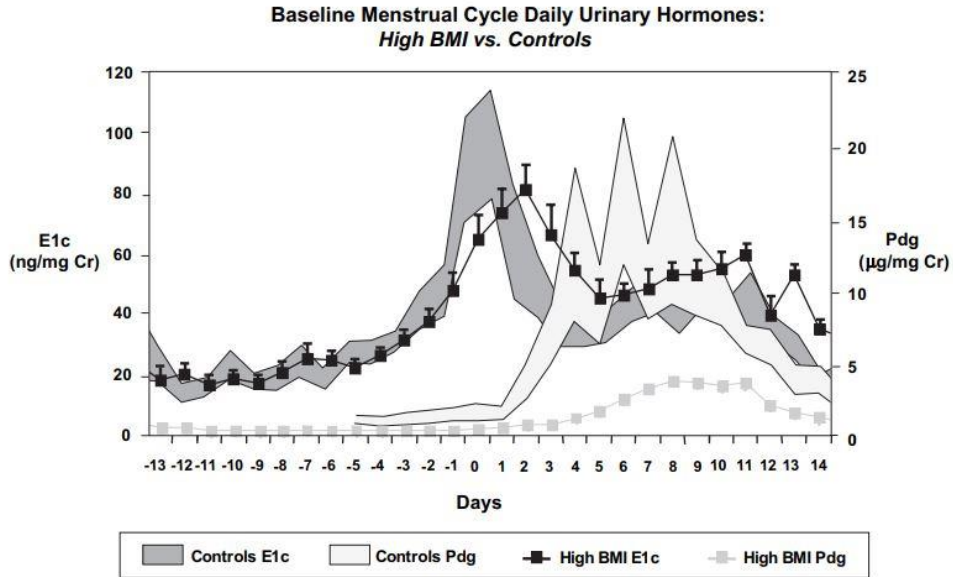


Figura 7 – Correlação entre o IMC e os níveis foliculares de CART em humanos. (A) mRNA de CART nas células da granulosa. (B) Péptido CART no fluido folicular. Cada triângulo ou círculo corresponde a um paciente. (33)

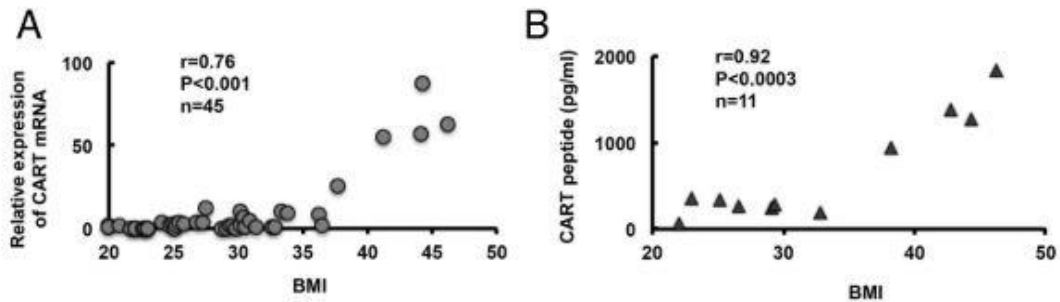


Figura 8 – Modelo proposto para as acções de CART no futuro folículo dominante (F1) vs o futuro folículo que vai sofrer atresia (F2). As acções da FSH (laranja) e IGF-1 (cinzento) no folículo F1 promove a ativação da sinalização MAPk3/1 (Erk 1/2) e AKT1 (Akt) e continuação do crescimento e produção de estradiol, culminando na aquisição do fenótipo do folículo dominante. O aumento da sinalização do CART (preto) no folículo F2, mas não no F1 causa inibição (X) da acção da FSH e IGF-1, resultando na supressão de sinalização de MAPk3/1 (Erk 1/2) e AKT1 (Akt), diminuição da produção de estradiol, cessação do crescimento folicular, e desenvolvimento do fenótipo de atresia. (32)

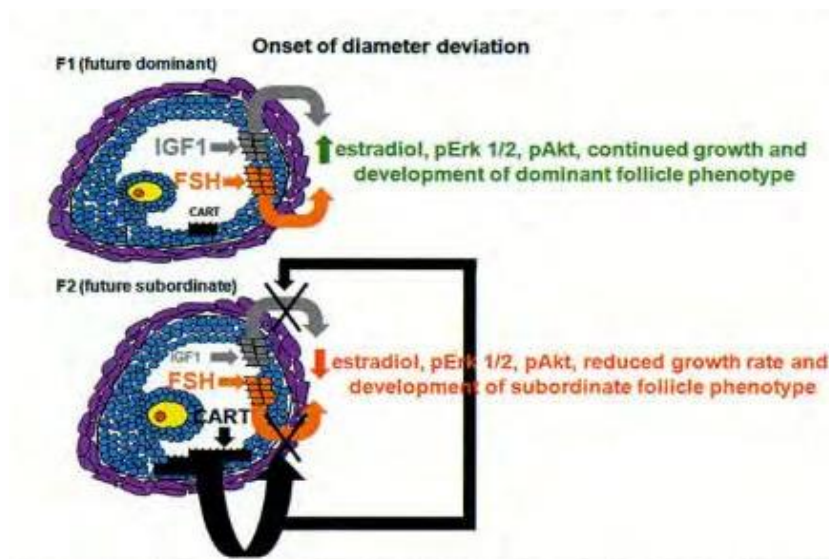


Figura 9 – As células foram tratadas com leptina (1000 ng/ml) na presença ou ausência de 8-bromo cAMP (1 mM) para diferentes escalas de tempo (1, 3, 6, 12, 24h) e o RNA total foi analisado com RT-PCR para medir a diferença temporal do mRNA de StAR. (34)

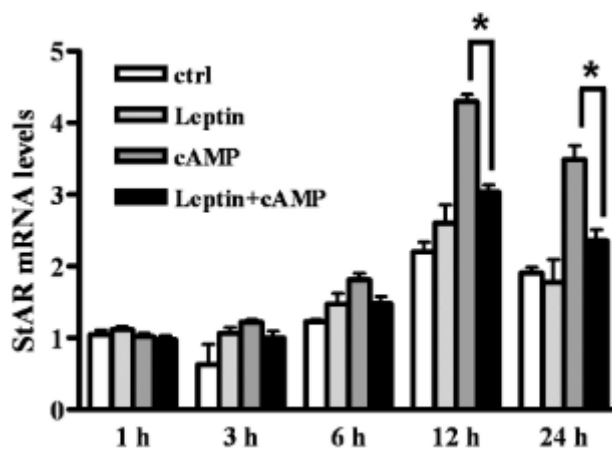


Figura 10 – A dieta rica em gordura provoca alterações na decidualização das células do estroma endometrial em ratos. (a) Imagens representativas dos decíduomas formados nos ratos fêmea do grupo controlo (CON) e no grupo exposto a dieta indutora de obesidade (HF/HS). (b) peso e (c) *cross-sections* representativas dos decíduomas. (d) Expressão do mRNA de Prp nos decíduomas. (n= 10 Con, n=11 HF/HS). (37)

