

CROMO NA GESTÃO DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA ABORDAGEM EFICAZ E SEGURA

Síndrome dos Ovários Policísticos VS Resistência Insulínica²

A maioria das mulheres com SOP apresentam resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória, a qual interfere no mecanismo da ovulação. A resistência à insulina justifica a piora do quadro de hiperandrogenismo e, entre os mecanismos envolvidos, destacam-se o estímulo direto da síntese de androgênios pelos ovários e adrenais, a redução das concentrações séricas de SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin) e um possível efeito direto sobre o hipotálamo-hipófise, decorrente do aumento da secreção do LH, por isso, a importância do diagnóstico da resistência insulínica. Na SOP, a resistência à insulina provoca deterioração da função das células beta do pâncreas, redundando em intolerância à glicose. Sendo assim, o tratamento para a SOP inclui medicamentos para melhorar a sensibilidade à insulina, bem como os tratamentos hormonais.

Cromo VS Síndrome dos Ovários Policísticos e Resistência à Insulina^{3,4}

O cromo é um mineral essencial com um papel benéfico na regulação da ação da insulina e seus efeitos sobre carboidratos, proteínas e metabolismo lipídico, constituindo-se em um fator importante para aumentar a atividade da insulina. Ele ativa várias enzimas envolvidas no metabolismo da glicose e síntese de proteínas, principalmente a insulina. Além disso, ele participa no melhor aproveitamento pela célula no transporte de glicose. É componente do fator de tolerância à glicose (GFT), substância que auxilia a insulina no transporte da glicose para dentro da célula. A molécula de GTF contém vitamina B3, cromo, glicina, ácido glutâmico e cisteína.

A resistência à insulina está presente em dois graves problemas de saúde em mulheres: síndrome dos ovários policísticos e diabetes gestacional. Estudos já demonstraram que suplementação com cromo reforça a ação metabólica da insulina e diminui alguns fatores de risco para doença cardiovascular, especialmente em indivíduos com sobrepeso.

Picolinato de Cromo^{5,6}

Picolinato de cromo é um composto orgânico de cromo trivalente com ácido picolínico (a fim de melhorar a absorção intestinal), que age como um agente de quelação para o transporte de cromo, caso contrário ele não atravessa as membranas celulares.

O picolinato de cromo reduz eficazmente a resistência à insulina e hiperinsulinemia, bem como hiperandrogenemia, características da doença do ovário policístico, mas não afeta significativamente as alterações hormonais.

Embora não haja evidência direta da deficiência de cromo em seres humanos, estudos sugerem que a deficiência de cromo pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares, elevar a glicose no sangue, de lipídeos, o nível de insulina, e o IMC.

ESTUDO CLÍNICO⁶

Iran J Reprod Med. 2013 Aug;11(8):611-8.

Objetivo: comparar e avaliar a eficácia do picolinato de cromo e da metformina em pacientes com síndrome dos ovários policísticos sobre a indução da ovulação e taxa de gravidez em mulheres resistentes ao clomifeno.

Materiais e Métodos: estudo clínico randomizado realizado em 92 mulheres com síndrome dos ovários policísticos resistentes à terapia com clomifeno com idade entre 18-38 anos. As pacientes foram divididas aleatoriamente em dois grupos (n=46) que receberam picolinato de cromo (200mcg ao dia) ou metformina (1500mg ao dia) durante 3 meses. Todas as pacientes receberam 100mg clomifeno a partir do 5^o ao 9^o dia do ciclo menstrual por apenas um ciclo. Perfis hormonal e antropométrico, taxa de ovulação e gravidez foram medidas nos dois grupos de estudo.

Resistência ao Clomifeno é definida como a incapacidade de ter uma resposta ovariana por 3 ciclos consecutivos em ultrassonografia vaginal após o tratamento com 150 mg / dia com clomifeno a partir do quinto ao nono dia de cada ciclo.

Resultados:

Parâmetros hormonais e metabólicos nos grupos de estudo, antes e após 3 meses de tratamento

	Chromium picolinate			Metformin		
Variable (n=46)			p-value			p-value
	Before (n=46)	After (n=46)		Before (n=46)	After	
BMI (kg/m²)	28.52 ± 1.61	27.31 ± 1.58	0.086	29.24 ± 1.11	27.07 ± 1.57	0.041

Variable (n=46)	Chromium picolinate		p-value	Metformin		p-value
	Before (n=46)	After (n=46)		Before (n=46)	After	
Testosterone (ng/ml)	0.86 ± 0.07	0.74 ± 0.1	0.151	0.83 ± 0.09	0.69 ± 0.1	0.002
Free testosterone (ng/ml)	2.5 ± 0.9	2.3 ± 0.8	0.295	2.6 ± 1.3	1.4 ± 1.3	0.031
LH (mIU/ml)	9.26 ± 1.17	8.34 ± 1.39	0.168	9.41 ± 1.1	8.78 ± 1.27	0.312
FSH (mIU/ml)	6.68 ± 1.08	6.52 ± 0.94	0.078	6.67 ± 0.94	6.19 ± 0.81	0.095
LH/FSH	1.33 ± 0.37	1.27 ± 0.22	0.093	1.35 ± 0.38	1.41 ± 0.3	0.106
TSH (µg/dL)	3.35 ± 1.5	2.98 ± 1.3	0.078	3.22 ± 2.6	3.38 ± 1.8	0.235
Prolactin (ng/dL)	171.5 ± 123.4	226.8 ± 128.6	0.062	167.3 ± 112.9	222.52 ± 139.9	0.051
FBS (mg/dL)	84.5 ± 8.88	76.2 ± 16.92	0.042	83.86 ± 9.27	75.2 ± 13.82	0.031
Fasting insulin (µU/ml)	17.17 ± 4.03	14.9 ± 3.87	0.001	16.2 ± 3.65	14.69 ± 2.78	0.001
QUICKI	0.317 ± 0.008	0.328 ± 0.016	0.014	0.319 ± 0.007	0.328 ± 0.005	0.029
Abnormal GTT (%)	2 (4.3%)	1 (2.2%)	0.03	1 (2.2%)	0 (0%)	0.01

FBS: glicemia de jejum

Fasting insulin: insulina de jejum

Abnormal GTT: teste de tolerância à glicose anormal

QUICKI: índice de verificação quantitativa da sensibilidade da insulina

Picolinato de cromo diminuiu significativamente a taxa de glicose no sangue em jejum ($p = 0,042$) e os níveis séricos de insulina em jejum levando a um aumento da sensibilidade à insulina, conforme medido pelo índice de Quicki ($p = 0,014$), após 3 meses de tratamento. Em comparação com as pacientes que receberam picolinato de cromo, as que receberam metformina tinham níveis significativamente mais baixos de testosterona ($p = 0,001$) e de testosterona livre ($p = 0,001$), ao fim de 3 meses de tratamento. No entanto, não houve



diferença significativa entre os dois grupos de estudo em relação à ovulação ($p = 0,417$) e as taxas de gravidez ($p = 0,500$).

Teste de tolerância à glicose anormal também diminuiu significativamente em ambos os grupos de estudo, não sendo observada diferença significativa entre os dois grupos, após 3 meses de tratamento ($p = 0,163$). Após 3 meses de tratamento com picolinato de cromo, os níveis séricos de testosterona diminuíram 0,12, ao passo que diminuiu de 0,14 para aqueles que receberam metformina ($p = 0,001$). Do mesmo modo, os níveis séricos de testosterona livre diminuíram 0,2 e 1,1 nos grupos de cromo e de metformina, respectivamente, e a diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,001$).

Em geral, os pacientes que receberam metformina tiveram mais efeitos colaterais em comparação com aqueles que receberam o picolinato de cromo ($p = 0,001$). Entre os que receberam o picolinato de cromo, 22 (47,8%) ovularam durante o período de estudo e 9 (19,6%) engravidaram. 20 (43,5%) pacientes do grupo metformina ovularam e 10 (21,7%) engravidaram durante o período do estudo. No entanto, não foi observada diferença significativa entre os dois grupos de estudo em relação à ovulação ($p = 0,417$) e as taxas de gravidez ($p = 0,500$).

Conclusão: Picolinato de cromo diminuiu os níveis de glicose e insulina em jejum com aumento da sensibilidade à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. Estes efeitos são comparáveis com metformina que foi associada à diminuição do hiperandrogenismo. No geral, o picolinato de cromo foi mais bem tolerado em comparação com metformina; e nos dois grupos de estudo não houve diferença significativa em relação a taxas de ovulação e gravidez.

Dosagem Recomendada^{6,7}
200 a 1000mcg/dia

Efeitos Adversos⁸
Reações cutâneas, tais como edema cutâneo, rash e prurido.

Contraindicações⁸
Disfunção renal.

FORMULÁRIO

Cápsulas de Picolinato de Cromo Picolinato de Cromo _____ 200mcg* Mande.....cápsulas Tomar 1 cápsula ao dia. *Dose baseada no estudo apresentado.

Cápsulas de Metformina

Metformina _____ 500mg*

Mande.....cápsulas

Tomar 1 cápsula 3 vezes ao dia.

*Dose baseada no estudo apresentado.

Cápsulas de Clomifeno

Clomifeno citrato _____ 100mg

Mande.....cápsulas

Tomar 1 cápsula do 5º ao 9º dia do ciclo menstrual, por 1 ciclo.

Manutenção dos Níveis Normoglicêmicos na SOP

Picolinato de Cromo _____ 300mcg

Cinnamon Extract _____ 300mg

Mande.....cápsulas

Tomar 1 cápsula antes do almoço e jantar.

Estudos utilizando canela, rica em polifenóis do tipo A, demonstraram melhorias na glicemia de jejum, a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina em mulheres com resistência à insulina associada com a síndrome do ovário policístico.⁹ Proc Soc Nutr. 2,008 fevereiro; 67 (1) :48-53.

Alternativa Terapêutica

Ômega 3 _____ 1 g

Mande.....cápsulas

Tomar 1 cápsula, 3 vezes ao dia.

A suplementação de ácidos graxos poli-insaturados, 440 mg de DHA e 660 mg de EPA, por 60 dias, promoveu um decréscimo da pressão sanguínea diastólica e um aumento significativo da sensibilidade à insulina, como demonstrado pela redução na resposta da glicose durante o teste de tolerância (OGTT), além de redução dos níveis de triglicérides e colesterol total.¹⁰ J Hum Nutr Diet. 2008 Jul 15;21(4):402-403.

As cápsulas de Ômega 3 contêm 18% de EPA e 12% de DHA, sendo 180 mg de EPA (ácido eicosapentaenóico) e 120 mg de DHA (ácido docosaheptaenóico).

POR QUE CROMO É EFICAZ E SEGURO NA GESTÃO DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E NA RESISTÊNCIA À INSULINA

Picolinato de cromo tem sido mostrado para reduzir a resistência à insulina e reduzir o risco de doença cardiovascular e diabetes do tipo 2. Suplementos contendo 200 a 1.000 mcg ao dia de cromo como picolinato melhoram o controle de glicose no sangue sendo a forma mais eficaz e segura de suplementação de cromo.^{Diabetes Educ. de 2004; Supl :2-14.}

Agentes sensibilizadores de insulina, como a metformina têm efeitos secundários indesejáveis, tais como náusea, diarreia e perda de apetite, tornando o tratamento para a resistência à insulina pouco tolerável. Picolinato de cromo 200 mcg ao dia é uma forma eficaz de alcançar um efeito clínico semelhante, sem efeitos secundários intoleráveis. Devido à quase ausência de efeitos colaterais e ter a mesma eficácia sobre a taxa de ovulação e gravidez, a metformina pode ser substituída por cromo em pacientes com SOP. *Iran J Reprod Med.* 2013 Aug;11(8):611-8.

Em mulheres com síndrome dos ovários policísticos, picolinato de cromo (200 mcg / dia) melhora a tolerância à glicose (resistência à insulina) em comparação com o placebo, mas não teve muito efeito sobre os desequilíbrios hormonais ou ovulação. *Fertil Steril.* dezembro de 2005; 84 (6) :1755-7.

Cromo trivalente (1000 mcg), como picolinato de cromo, administrado sem mudança na dieta ou nível de atividade das pacientes, causou uma melhora média de 38% na taxa de eliminação de glicose em indivíduos obesos com síndrome dos ovários policísticos. Suplementos de cromo por dois meses reduziu a resistência à insulina em 30% em mulheres magras ou com peso normal. Isto sugere que o picolinato de cromo pode ser útil como um sensibilizador de insulina no tratamento da síndrome do ovário policístico. *Fertil Steril.* jul 2006; 86 (1) :243-6. Epub 2006 30 de maio.

A Revisão Sistemática de 2014 e meta-análise de vinte e cinco estudos randomizados controlados sobre o efeito do cromo no metabolismo de carboidratos e lipídeos constatou que a suplementação de cromo de forma consistente e significativa melhora o controle glicêmico (200 mcg por dia) e HbA1c e FPG também melhoraram em pacientes com controle glicêmico inadequado no início do estudo. O risco de eventos adversos não diferiu entre cromo e placebo. *J Clin Pharm Ther.* 17 março 2014.

Em um estudo foram utilizados 200 microgramas de cromo em 6 pacientes com SOP, a fim de investigar o efeito de cromo sobre a ovulação. Os resultados do estudo revelaram regulação na menstruação, que pode ser um sinal de ovulação. *Fertility and Sterility,* setembro de 2003.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MARTINS, Wellington de Paula et al. Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos modifica fatores de risco cardiovascular. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2009, vol.31, n.3, pp. 111-116.
2. Lunardelli Jacqueline Leme; Prado Roberto A. de Almeida. Síndrome dos ovários policísticos: como detectar a resistência insulínica? *Rev. Assoc. Med. Bras.* vol.50 no.2 São Paulo Apr./Jan. 2004.
3. Anton SD, Morrison CD, Cefalu WT, Martin CK, Coulon S, Geiselman P, Han H, White CL, Williamson DA. Effects of chromium picolinate on food intake and satiety. Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University, Baton Rouge, Louisiana, USA. *anton@aginl.ufl.edu Diabetes Technol Ther.* 2008 Oct;10(5):405-12.
4. Martin J et al. Chromium Picolinate Supplementation Attenuates Body Weight Gain and Increases Insulin Sensitivity in Subjects With Type 2 Diabetes. *DIABETES CARE, VOLUME 29, NUMBER 8, AUGUST 2006.*
5. Mark DA. Chromium picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: response to Martin et al. *Diabetes Care.* 2006 Dec;29(12):2764; author reply 2764-5.
6. Amooee S, Parsanezhad ME, Ravanbod Shirazi M, Alborzi S, Samsami A Metformin versus chromium picolinate in clomiphene citrate-resistant patients with PCOs: A double-blind randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med.* 2013 Aug;11(8):611-8.
7. Lydic ML, McNurlan M, Bembo S, Mitchell L, Komaroff E, Gelato M. Chromium picolinate improves insulin sensitivity in obese subjects with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006 Jul;86(1):243-6. Epub 2006 May 30.
8. The Merck Index: Editora Merck & Co, INC 12ª edição, 1996, Pág. 375.
9. Anderson RA. Chromium and polyphenols from cinnamon improve insulin sensitivity. *Proc Nutr Soc.* 2008 Feb;67(1):48-53.
10. Waite N, Lodge J, Hart K, Robertson D, Badley E, Burton S. The impact of fish-oil supplements on insulin sensitivity. Faculty of Health & Medical Sciences, University of Surrey, Guildford, Surrey, UK. *J Hum Nutr Diet.* 2008 Jul 15;21(4):402-403.
11. Uma revisão científica: o papel do cromo na resistência à insulina. *Diabetes Educ.* de 2004; Supl :2-14.
12. Lucidi RS, Thyer AC, Easton CA, Holden AE, Schenken RS, Brzyski RG. Effect of chromium supplementation on insulin resistance and ovarian and menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005 Dec;84(6):1755-7.
13. Suksoomboon NI, Poolsup N, Yuwanakorn A. Revisão sistemática e meta-análise da eficácia e segurança da suplementação de cromo em diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 17 março 2014
14. National Institutes of Health (NIH). Estudo Piloto indica picolinato de cromo pode ser útil para o tratamento Síndrome do Ovário Policístico (SOP). *Fertility and Sterility,* setembro de 2003.