D-CHIRO INOSITOL

Evidence
manipulação farmacêutica

D-CHIRO INOSITOL

Melhora a homeostase da glicose e a atividade insulínica

Alternativa segura e eficiente no gerenciamento da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP)

O QUE É?

D-chiro Inositol é um dos estereoisômeros do inositol de relevância biológica, convertido enzimaticamente a partir da ação de uma epimerase dependente de insulina sobre o Mio Inositol. Apesar das semelhanças entre Mio Inositol e D-chiro Inositol, cada um apresenta funções biológicas particulares no organismo, justificadas pelo fato de que cada tecido tem sua própria razão fisiológica destes isômeros, o que reflete a especificidade funcional. Entretanto, atuando em sinergia, ambos estão envolvidos em diferentes processos dependentes de insulina.[1,2]

Assim, possíveis distúrbios no metabolismo do D-chiro Inositol juntamente com Mio Inositol podem estar intimamente relacionados à resistência à insulina, manifestação importante presente em diversas patologias como diabetes tipo 2, obesidade, Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), assim como hipertensão e doenças cardiovasculares.[3–5]

A suplementação de D-chiro Inositol, em proporção adequada com Mio Inositol, tem sido avaliada na melhora da função ovariana e menstrual em SOP, homeostase da glicose e insulina, metabolismo lipídico e função cardiovascular.[5–8]

MECANISMO DE AÇÃO

O inositol é poliálcool classificado como um sensibilizador de insulina e ocorre naturalmente na forma de nove isômeros, dentre os quais o Mio Inositol é o mais abundante, enquanto que o D-chiro Inositol é o segundo mais abundante. O D-chiro Inositol pode ser sintetizado a partir do Mio inositol pela ação da enzima epimerase, por sua vez regulada pela insulina.[9] O Mio Inositol está envolvido primariamente com a captação e uso da glicose, e está presente em maior concentração em órgãos com alto consumo desse monômero, como o cérebro e coração. O D-chiro Inositol, por sua vez, está mais correlacionado com a transformação de glicose em glicogênio, estando presente no fígado, tecido muscular e adiposo.[10] No entanto, cada tecido regula o balanço intracelular dos níveis de cada isômero do inositol conforme suas necessidades metabólicas. Por exemplo, no

ovário, especificamente, o Mio Inositol está envolvido na captação da glicose e na sinalização pelo hormônio FSH, enquanto que o D-chiro Inositol atua na síntese de androgênios induzida pela insulina.[5,9]

Estudos demonstram que mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP) apresentam uma redução nos níveis séricos e um aumento na excreção urinária de D-chiro Inositol. Além disso, foi evidenciado que o *clearance* urinário de D-chiro Inositol é inversamente correlacionado à sensibilidade à insulina em mulheres com SOP, sendo associado como um preditor do metabolismo resistente à insulina. Dessa forma, esses dados sugerem que mulheres com SOP podem apresentar uma desregulação no metabolismo do inositol, caracterizado por uma deficiência de D-chiro Inositol e por um estado de resistência à insulina.[3,5,9,10]

A resistência à insulina é uma condição clínica na qual o organismo não responde à insulina de forma adequada, sendo necessárias quantidades maiores desse hormônio para obter o efeito biológico esperado. Essa condição está intimamente relacionada com a fisiopatologia da SOP, ao passo que em torno de 70 a 80% das mulheres obesas e 15 a 30% das mulheres magras com SOP também apresentem um quadro clínico de resistência à insulina. Em decorrência disso ocorrem diversas alterações na sinalização intracelular mediada pelo metabolismo da glicose, incluindo uma menor expressão do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) na membrana celular – responsável pelo transporte da glicose ao meio intracelular – além de hiperandrogenemia, uma vez que a hiperinsulinemia pode induzir o aumento da secreção do hormônio LH que promove a síntese de hormônios androgênicos pelo ovário. O excesso destes hormônios e de insulina no sangue pode levar à inibição da síntese hepática da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) em mulheres com SOP e aumentar os níveis de testosterona livre circulante. A hiperinsulinemia também está associada com distúrbios na produção e ação dos hormônios LH, FSH e anti-mulleriano que podem resultar em disfunção folicular e anovulação.[3,5,9–11]

O D-chiro Inositol, assim como o Mio Inositol, possui efeitos moduladores na sensibilização e resposta à insulina. No entanto, os mecanismos moleculares envolvidos ainda não estão complemente elucidados. Estudos em modelos animais e celulares demonstraram que o D-chiro Inositol favorece a utilização da glicose no ciclo de Krebs para formação de ATP e estimula a conversão de glicose em glicogênio. Dessa forma, o D-chiro Inositol melhora a resistência à insulina, promovendo diminuição da glicose sanguínea e da hiperinsulinemia. Com isso, ocorre também a redução do estímulo para síntese de hormônios androgênicos e o aumento na produção de SHBG, reduzindo os níveis de testosterona livre. Portanto, a partir da melhora na homeostasia no metabolismo da glicose é possível observar também uma melhora no quadro clínico da SOP.[3,5,9,11]

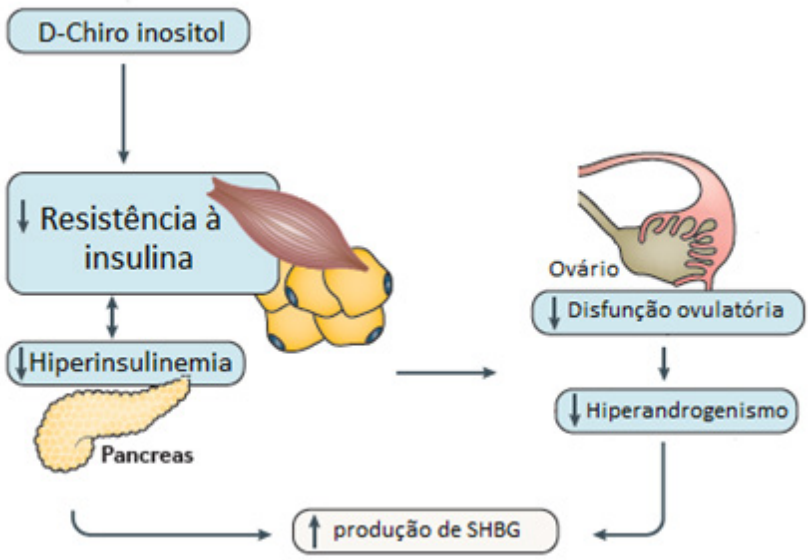

Figura 1 – Ação do D-chiro Inositol na Síndrome do Ovário Policístico (SOP). O D-chiro Inositol atua diminuindo a resistência à insulina através da modulação de vias de sinalização intracelulares. Dessa forma, ocorre a diminuição nos níveis de insulina circulantes, o que resulta em uma melhora na disfunção ovulatória e na redução da produção de hormônios androgênicos. Com isso, também há o aumento da produção da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) que auxilia na diminuição da testosterona livre circulante. Adaptado de **AZZIZ et al., 2016.**[12]

EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO (SOP)

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma distúrbio endócrino de natureza multifatorial, mas com alguns fatores de riscos identificados, como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e obesidade. Atualmente, diversas evidências em modelos celulares, assim como animais, vêm evidenciando o papel da resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória na patogênese da SOP, de maneira que o tratamento eficaz desses quadros clínicos pode promover o retorno do estado metabólico e hormonal à homeostase e melhora na disfunção ovariana e fertilidade. Tanto o D-chiro Inositol quanto o Mio Inositol podem ser úteis no tratamento da SOP devido a sua ação sobre o metabolismo da insulina.[3,5,9]

Em um ensaio clínico prospectivo, mulheres obesas diagnosticadas com SOP e que receberam D-Chiro Inositol (500 mg) por 12 semanas apresentaram uma diminuição nos níveis do hormônio LH, testosterona, androstenediona e de insulina.[13] Em outro estudo com mulheres com SOP, mas que apresentavam um índice de massa corporal considerado normal, foi observado uma melhora nos níveis de insulina circulantes, assim como de hormônios androgênicos. Além disso, 60% das mulheres que foram tratadas com D-Chiro Inositol ovularam, comparado com apenas 20% das mulheres do grupo placebo, demonstrando uma melhora na fertilidade nas pacientes avaliadas.[14] Em mulheres com SOP e ciclos menstruais irregulares foram evidenciadas melhoras na regularidade do ciclo menstrual com o aumento do tempo de tratamento com D-chiro Inositol, bem como a diminuição da resistência à insulina e do hormônio anti-mulleriano, frequentemente elevado em SOP devido a sua produção aumentada pela grande quantidade de folículos antrais.[15]

Em outro estudo, foram avaliados os benefícios da associação do Mio Inositol com o D-chiro Inositol no tratamento da SOP. Mulheres com SOP foram tratadas com concentrações semelhantes às fisiológicas (40:1) de Mio Inositol e D-chiro Inositol. Foi observado que a suplementação com ambas as moléculas nessa concentração fisiológica exerce um efeito benéfico sobre o desequilíbrio metabólico, incluindo melhora do quadro de resistência à insulina e a diminuição dos níveis de testosterona. A associação de Mio Inositol e D-chiro Inositol melhora o quadro clínico da SOP, além de promover uma melhora na qualidade do embrião, o que resultou em um aumento nas taxas de gravidez assistida.[16,17]

Esses resultados demonstram que o D-chiro Inositol propicia uma melhora na sensibilidade à insulina e no padrão hormonal e seu uso pode ser benéfico no tratamento da Síndrome do Ovário Policístico, sendo que a associação com o Mio Inositol favorece respostas mais robustas ao tratamento.

SUGESTÃO POSOLÓGICA:

USO ORAL - 50 a 500 mg ao dia.

TRATAMENTO DA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO[17]

Restaura o equilíbrio hormonal e a função ovariana

Mio Inositol 2.000 mg
D-Chiro Inositol 50 mg
Metilfolato (L 5 Metil Tetrahidrofolato de Cálcio) 400 mcg
Excipiente qsp.1 dose

Sugestão posológica: Tomar 1 dose ao dia.

Este insumo deve ser utilizado sob orientação médica ou de outros profissionais da saúde.

Informativo destinado a profissionais da saúde.

LITERATURAS CONSULTADAS

1. Larner J. D-chiro-inositol-its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. Int J Exp Diabetes Res. 2002;3(1):47-60. doi:10.1080/15604280212528
2. Bevilacqua A, Bizzarri M. Inositols in Insulin Signaling and Glucose Metabolism. Int J Endocrinol. 2018;2018:1-8. doi:10.1155/2018/1968450
3. Paul C, Laganà AS, Maniglio P, Triolo O, Brady DM. Inositol's and other nutraceuticals' synergistic actions counteract insulin resistance in polycystic ovarian syndrome and metabolic syndrome: state-of-the-art and future perspectives. Gynecol Endocrinol. 2016;32(6):431-438. doi:10.3109/09513590.2016.1144741
4. Ostlund RE, Mcgill JB, Herskowitz IAN, Kipnis DM, Santiago J V, Sherman WR. D-chiro-Inositol metabolism in diabetes mellitus. 1993;90(November):9988-9992.
5. Gateva A, Unfer V, Kamenov Z. The use of inositol(s) isomers in the management of polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. Gynecol Endocrinol. 2018;34(7):545-550. doi:10.1080/09513590.2017.1421632
6. Bevilacqua A, Dragotto J, Giuliani A, Bizzarri M. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. J Cell Physiol. 2019;234(6):9387-9398. doi:10.1002/jcp.27623
7. Dell'Edera D, Sarlo F, Allegretti A, Simone F, Lupo MG, Epifania AA. The influence of D-chiro-inositol and D-myo-inositol in pregnant women with glucose intolerance. Biomed Reports. 2017;7(2):169-172. doi:10.3892/br.2017.939
8. Cianci A, Panella M, Fichera M, Falduzzi C, Bartolo M, Caruso S. D-chiro-Inositol and alpha lipoic acid treatment of metabolic and menses disorders in women with PCOS. Gynecol Endocrinol. 2015;31(6):483-486. doi:10.3109/09513590.2015.1014784
9. Sortino MA, Salomone S, Carruba MO, Drago F. Polycystic ovary syndrome: Insights into the therapeutic approach with inositols. Front Pharmacol. 2017;8(JUN). doi:10.3389/fphar.2017.00341
10. Laganà AS, Garzon S, Casarin J, Franchi M, Ghezzi F. Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: Restoring Fertility through a Pathophysiology-Based Approach. Trends Endocrinol Metab. 2018;29(11):768-780. doi:10.1016/j.tem.2018.09.001
11. Facchinetti F, Dante G, Neri I. The Ratio of MI to DCI and Its Impact in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: Experimental and Literature Evidences. In: Genazzani AR, Tarlatzis BC, eds. Vol 3. ISGE Series. Cham: Springer International Publishing; 2016:103-109. doi:10.1007/978-3-319-23865-4_13
12. Meier RK. Polycystic Ovary Syndrome. Nurs Clin North Am. 2018;53(3):407-420. doi:10.1016/j.cnur.2018.04.008
13. Genazzani AD, Santagni S, Rattighieri E, et al. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. Gynecol Endocrinol. 2014;30(6):438-443. doi:10.3109/09513590.2014.897321
14. Iuorno, MD MJ, Jakubowicz, MD DJ, Baillargeon, MD J-P, et al. EFFECTS OF D-CHIRO-INOSITOL IN LEAN WOMEN WITH THE POLYCYSTIC OVARY SYNDROME. Endocr Pract. 2002;8(6):417-423. doi:10.4158/EP.8.6.417
15. La Marca A, Grisendi V, Dondi G, Sighinolfi G, Cianci A. The menstrual cycle regularization following d-chiro-inositol treatment in PCOS women: A retrospective study. Gynecol Endocrinol. 2015;31(1):52-56. doi:10.3109/09513590.2014.964201
16. Colazingari S, Treglia M, Najjar R, Bevilacqua A. The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: Results from a randomized controlled trial. Arch Gynecol Obstet. 2013;288(6):1405-1411. doi:10.1007/s00404-013-2855-3
17. Mendoza N, Diaz-Ropero MP, Aragon M, et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. Gynecol Endocrinol. 2019;0(0):1-6. doi:10.1080/09513590.2019.1576620