

Využitie Indol-3-karbinolu a jeho metabolitu 3,3'-diindolylmetánu v gynekológii

Erik Dosedla, Zuzana Turcsányiová

Gynekologicko-pôrodnická klinika LF UPJŠ, Nemocnica Košice-Šaca a.s., 1. súkromná nemocnica, Slovenská republika

Korešpondenčná adresa: MUDr. Erik Dosedla, Ph.D., MBA, Gynekologicko-pôrodnická klinika LF UPJŠ, Nemocnica Košice-Šaca, a. s., 1. súkromná nemocnica, Lúčna 57, 040 15 Košice-Šaca, Slovenská republika, tel.: +421 55 7234 202, e-mail: erik.dosedla@nemocnicasaca.sk

Publikováno: 5. 6. 2020
Actual Gyn 2020, 12, 40-45

Přijato: 15. 5. 2020
ISSN 1803-9588

Akceptováno: 2. 6. 2020
© 2020, Aprofema s.r.o.



Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com

Citujte tento článek jako: Dosedla E, Turcsányiová Z. Využitie Indol-3-karbinolu a jeho metabolitu 3,3'-diindolylmetánu v gynekológii. Actual Gyn. 2020;12:40-45

THE USE OF INDOLE-3-CARBINOL AND ITS METABOLITE 3,3'-DIINDOLYLMETHANE IN GYNECOLOGY

Review article

Abstract

Indole-3-carbinol is a phytochemical derived from cruciferous vegetables. After its consumption, in acidic environment of stomach, several oligomeric components with different biological activity are formed, including 3,3'-diindolylmethane. They are characterized by antiestrogen and antiproliferative activity. Studies have shown positive results in investigating the effect of indole-3-carbinol and its metabolite 3,3'-diindolylmethane in connection with various oncological diseases, in dysplastic lesions of the cervix, vulvar intraepithelial neoplasia, or breast cancer cells. By favorably influencing estrogen metabolism, glucose metabolism and reducing insulin resistance, it appears to be a promising complementary treatment for polycystic ovarian syndrome or other hormonal disorders. The use of indole-3-carbinol is considered safe, without the occurrence of serious side effects. The aim of the article was to summarize the current knowledge of the effect of indole-3-carbinol and its metabolites.

Key words: indole-3-carbinol, 3,3'-diindolylmethane, carcinoma, polycystic ovarian syndrome

Prehľadový článok

Abstrakt

Indol-3-karbinol je fytochemická látka získaná z kapustovitých rastlín. Po jeho konzumácii v kyslom prostredí žalúdka vznikajú viaceré oligomerné zlúčky s rôznou biologickou účinnosťou, medzi nimi aj 3,3'-diindolylmetán. Vyznačujú sa antiestrogénovou a antiproliferačnou aktivitou. Štúdie priniesli pozitívne výsledky pri skúmaní efektu indol-3-karbinolu a jeho metabolitu 3,3'-diindolylmetánu v súvislosti s rôznymi onkologickými ochoreniami, pri dysplastických léziách cervixu, vulvárnej intraepiteliálnej neoplázii, či bunkách karcinómu prsníka. Priaznivým ovplyvnením metabolizmu estrogénov, metabolizmu glukózy a znížením inzulínovej rezistencie sa zdá byť nádejnou doplnkovou liečbou pri syndróme polycystických ovárií, či iných hormonálnych poruchách. Užívanie indol-3-karbinolu sa považuje za bezpečné, bez výskytu závažných nežiadúcich účinkov. Cieľom článku bolo zhrnúť aktuálne poznatky účinku indol-3-karbinolu a jeho metabolitov.

Kľúčové slová: indol-3-karbinol, 3,3'-diindolylmetán, karcinóm, syndróm polycystických ovárií

Úvod

Epidemiologické a prospektívne klinické skúšania pokázali na fakt, že populácie, ktoré konzumujú väčšie množstvo kapustovitej zeleniny, majú nižšiu incidencia rakoviny a zlepšené biochemické ukazovatele (napr. znížený oxidatívny stres) (1). Metaanalýza (2) odhalila inverznú súvislosť medzi týždennou konzumáciou kapustovitej zeleniny a niekoľkých bežných druhov rakoviny, vrátane rakoviny hrubého čreva a konečníka, prsníka, obličiek a tráviaceho traktu. Tento typ zeleniny obsahuje množstvo fytochemických látok, avšak mechanizmus účinku vo vzťahu k malignite doposiaľ nie je úplne známy (3,4).

Zdraviu prospešné účinky ovocia a zeleniny sú pripisované mnohým výživovým komponentom, vrátane vlákniny, vitamínom a minerálom (1). Avšak najdôležitejšie priaznivé účinky kapustovitej zeleniny ako je brokolica, ružičkový kel, kapusta a karfiol sa pripisujú skupine zložiek, ktoré sa nazývajú glukozinoláty, špecifickéjšie, indol-3-karbinol (I3C) (1,3).

Metabolizmus I3C

Sú to fytochemické látky získané hydrolýzou glukozinolátu glukobrazinín a katalyzované enzýmom myrozinázou. Myrozináza a glukobrazinín, ktoré sú normálne oddelené v nepoškodených bunkách rastlín, sa spoja počas krájania, varenia, mrazenia alebo lisovania kapustovitých rastlín a tak sa umožní vznik I3C (1).

I3C po skonzumovaní vchádza do kyslého prostredia žalúdka, kde veľmi rýchlo podlieha kondenzačnej reakcii, ktorá vedie ku vzniku mnohých oligomerických zložiek. Hlavným aktívnym metabolitom I3C je DIM (3,3'-diindolylmetán). I3C plní úlohu prekursoru DIM, približne 10 % až 20 % I3C je metabolizovaných na DIM (1,5). I3C je veľmi rýchlo absorbovaný z tráviaceho traktu, distribuovaný a eliminovaný z plazmy a orgánových tkanív. DIM je oproti I3C stabilnejší v kyslom prostredí žalúdka a po absorpcii zotrúva detekovateľný v tkanivách, najmä v pečeni, po dlhšiu dobu (6).

Uplatnenie v gynekológii

V gynekológii má indol-3-karbinol potenciálne široké uplatnenie. Vďaka jeho antiproliferačnému, antioxidantnému a proapoptotickému účinku prináša pozitívne výsledky hlavne v **úlohe chemoprevenencie**. Pozornosť štúdií sa upriamila na skúmanie efektu I3C a jeho metabolitov za účelom použitia v prevencii a liečbe viacerých ochorení, vrátane ochorení vyvolanými ľudským papilomavírusom ako sú rakovina krčka maternice (7,8,9,10) a respiračná papilomatóza (11). Efekt I3C bol skúmaný aj v súvislosti s malignými ochoreniami prsníka (12,13,14,15) a vulvárnou intraepiteliálnou neopláziou (16).

I3C má pozitívny vplyv na **hormonálnu rovnováhu** steroidných hormónov, a tak zmierňuje príznaky predmenštruačného syndrómu vrátane mastodýnie (17,18). Okrem alterácie hormonálneho metabolizmu estrogénov sa podieľa na znížení inzulínovej rezistencie, priaznivo ovplyvňuje metabolizmus glukózy (6). Vďaka týmto vlastnostiam je I3C predmetom skúmania pri liečbe syndrómu polycystických ovárií (PCOS) (19).

Indol-3-karbinol v úlohe chemoprevenencie

HPV

Experimentálne in vitro a in vivo štúdie poskytujú nádejné výsledky skúmania I3C a DIM v prevencii a terapii malignít buniek cervixu (20,21,22,23). Viacero klinických prác o preparáte I3C je venovaných ochoreniam vyvolaným ľudským papilomavírusom (vrátane rakoviny krčka maternice a respiračnej papilomatózy). Sepkovic a spol. (2009) uskutočnili štúdiu na transgénnych HPV-16 pozitívnych myšiacich modeloch, kde skúmali efekt DIM, ktorý podávali počas dvanástich týždňoch. U myší, ktorým bol podávaný DIM, pozorovali inhibíciu onkogénne indukovaných zmien v histologických preparátoch cervikálneho epitelu. Okrem toho v tejto skúmanej skupine zaznamenali vyššie koncentrácie 2-hydroxyestrogénu, a vyššie hladiny INF- γ ako reakciu na imunitnú odpoveď (24).

Uskutočnilo sa aj niekoľko humánnych klinických štúdií. Bell a spol. (2000) zahrnul do svojej placebo-kontrolovanej štúdie 27 žien. U pacientiek s biopsky potvrdeným nálezom CIN II-III, ktoré boli liečené perorálnym I3C v dávke 200 alebo 400 mg denne po dobu dvanástich týždňov, došlo k štatisticky významnej regresii CIN v porovnaní s placebom. Okrem toho, pomer 2-hydroxyestrónu (2-OHE1)/16-alfa-hydroxyestrónu (16-OHE1) v moči sa zvýšil v závislosti od dávky podávaného I3C (7). V podobnej štúdií Del Priore a spol. skúmal účinok DIM u 64 pacientiek s potvrdeným nálezom CIN II-III. DIM podávali perorálne v dávke 2 mg/kg denne po dobu dvanástich týždňov. Až u 49 % žien došlo k zlepšeniu Pap testu v priebehu priemerne piatich mesiacov po liečbe. Kolposkopický nález sa zlepšil u 56 % pacientiek užívajúcich DIM, avšak tieto výsledky neboli významné v porovnaní s placebo skupinou. Užívanie DIM pacientky dobre tolerovali bez významnej toxicity, u dvoch pacientiek sa vyskytla nauzea (8). Doposiaľ najväčšiu klinickú štúdiu vykonal Castañon a spol. V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií skúmali efekt DIM na low-grade cervikálne patológie. Do štúdie zahrnuli 551 žien s novo diagnostikovanou low grade cervikálnou patológiou. Pacientky užívali 150 mg DIM denne verus placebo po dobu šiestich mesiacov. Následne pacientky podstúpili cytologické (LBC) a kolposkopické vyšetrenie s prípadnou biopsiou lézií. U žien, ktoré užívali DIM, sa nepreukázal významný efekt na výsledok cytologie či prítomnosť HPV infekcie. Užívanie DIM bolo dobre tolerované, najčastejším vedľajším účinkom bolo stmavnutie moča (u 31 % žien užívajúcich DIM). Nesignifikantné sa ukázalo zlepšenie predmenštruačného syndrómu oproti placebo. U žien užívajúcich DIM v 50 percentách v porovnaní s placebo skupinou v 40 percentách testovaných žien (9). Ahrafian a spol. (2015) vo svojej randomizovanej dvojito zaslepenej štúdií použili DIM vo forme vaginálnych čapíkov v dávke 100/200 mg denne u 78 pacientiek s histologicky potvrdeným nálezom CIN I-II. Lokálnu liečbu použil pre dosiahnutie vyšších koncentrácií aktívnej substancie DIM v cieľovom tkanive a pre minimalizáciu pravdepodobných vedľajších účinkov, ktoré súvisia s perorálnou lieč-

bou a prechodom cez gastrointestinálny trakt. Liečba trvala nepretržite 180 dní. U pacientiek, u ktorých na základe biopsie došlo ku kompletnej regresii CIN po 90 dňoch, bola terapia ukončená. V oboch skupinách zaznamenali signifikantnú regresiu cervikálnej patológie v porovnaní s placebo skupinou. Mierne nežiadúce účinky boli zaznamenané v oboch skupinách pacientiek, ako napríklad vaginálny diskomfort, či vaginálny výtok, avšak bez výskytu závažných nežiadúcich účinkov (10). Klinický úspech bol zaznamenaný pri liečbe lézií laryngu indukovaných ľudským papilomavírusom použitím I3C (25).

VIN

Naik a spol. publikoval výsledky perorálneho užívania I3C v dávke 200 alebo 400 mg denne u dvanástich žien s vulvárnou intraepiteliálnou neopláziou v randomizovanej nezaslepanej štúdií. Kontrolnú biopsiu vykonali o šesť mesiacov. Užívanie preparátu I3C v oboch skupinách viedlo k signifikantnej redukcii symptómov, ako sú pruritus a bolesť, ako aj k podstatnému zlepšeniu metabolizmu estrogénov. Autor uvádza redukcii závažnosti a veľkosti lézií, avšak u ôsmich z deviatich pacientiek aj po šiestich mesiacoch pretrvával histologický nález high-grade VIN. I3C bol dobre tolerovaný, vyskytol sa jeden prípad miernej črevnej nevoľnosti (16). Táto štúdia je však limitovaná veľmi malou vzorkou pacientiek a navyše nemáme k dispozícii placebo skupinu, preto nie je možné vysloviť záver ohľadom účinnosti I3C pri VIN.

Karcinóm prsníka

V súvislosti s antikancerogénnym efektom kapustovitých rastlín, I3C a jeho metabolitu DIM bolo vykonaných viacero in vitro štúdií na bunkách karcinómu prsníka, či animálnych štúdií. Fan a spol. vo svojich štúdiách potvrdil vplyv I3C na up-reguláciu expresie BRCA1 a BRCA2 génov rakoviny prsníka, nádorových supresorov niektorých hormonálne závislých typov rakoviny (rakoviny prsníka, prostaty). Signifikantné zvýšenie hladín BRCA1 a BRCA2 bolo in vitro pozorované už pri nízkych dávkach I3C, čím má potenciálne význam v úlohe chemoprevenencie (12). V recentnej experimentálnej štúdií na animálnych modeloch sa dokázal antiproliferatívny a proapoptotický účinok I3C na inflamatórny karcinóm mliečnej žľazy, považovaný za najagresívnejší typ rakoviny prsníka (26). V iných animálnych štúdiách na myšiach či potkanoch I3C pôsobil ako chemopreventívny agens, znížil incidenciu tumoru prsníka (13,14).

Metaanalýza trinástich epidemiologických štúdií (jedenašť prípadových štúdií a dve kohortové, zahŕňa 18 673 prípadov) ukazuje, že zvýšená konzumácia kapustovitých rastlín signifikantne súvisí so zníženým rizikom vzniku rakoviny prsníka až o 15 % (27), v nedávnej štúdií je toto číslo takmer 50 % v čínskej populácii (28). Inverzná súvislosť medzi konzumáciou kapustovitej zeleniny a vznikom rakoviny prsníka sa potvrdila v štúdií u postmenopauzálnych žien s ER (estrogénový receptor) pozitívnym karcinómom a u premenopauzálnych žien (29,30). Taktiež v inej prípadovej štúdií (Lin, 2017), ktorá zahrnuje 1 491 pacientov s karcinómom prsníka a 1 482 kontrol, sa

potvrdila táto inverzná súvislosť (31). V metaanalýze, ktorá čerpala údaje zo štúdií prebiehajúcich v Európe počas 18 rokov, zahŕňa 3 034 prípadov pacientok s karcinómom prsníka a 11 492 kontrol, sa potvrdil znížený výskyt rakoviny prsníka u žien konzumujúcich kapustovité zeleniny (2). V pilotnej štúdií u postmenopauzálnych žien s anamnézou skorých štádií karcinómu prsníka skúmali vplyv podávania DIM v dávke 108 mg denne po dobu tridsiatich dní na metabolity estrogénu v moči. U žien užívajúcich DIM pozorovali signifikantne zvýšené hladiny 2-OHE1 a teda zvýšenú 2-hydroxyláciu metabolitov estrogénu (15).

Mechanizmus účinku chemoprevenencie

Mechanizmus účinku I3C spočíva v indukcii pečeneového enzýmu p450 1A1/1A2 (CYP1A1/1A2). Skupina enzýmov p450 je zodpovedná za detoxikáciu/metabolizáciu karcinogénov (32). I3C a jeho účinok na enzým p450 1A1/1A2 alteruje metabolizmus estrogénov a tak znižuje riziko niektorých hormonálne závislých karcinómov (3,7). Estradiol sa v pečeni metabolicky degraduje na 2-hydroxyestrón (2-OHE1) alebo 16-alfa-hydroxyestrón (16-OHE1) a v menšej miere na 4-hydroxyestrón (4-OHE1) – potenciálny karcinogén. Je známe, že 16-alfa-hydroxyestrón spôsobuje proliferáciu buniek niektorých typov karcinómu prsníka, taktiež indukuje proliferáciu HPV infikovaných epiteliálnych buniek cervixu, zatiaľ čo alternatívny metabolit 2-hydroxyestrón má antiestrogénny a antiproliferatívny efekt. Optimálny pomer metabolitov 2-OHE1/16-OHE1 pre zachovanie normálnej estrogénovej rovnováhy je $\geq 2:1$ (10). Primárny mechanizmus účinku I3C pravdepodobne spočíva v priaznivej alterácii pomeru 2-hydroxyestrón/16-alfa-hydroxyestrón (1,7,15,33). I3C potláča proliferáciu bunkových línií rôznych karcinómov, vrátane karcinómu prsníka, čreva, prostaty a endometriálneho karcinómu (3).

Jedným z príkladov jeho antiproliferatívnych vlastností pochádza zo štúdie uskutočnenej na non-tumorigénnych a tumorigénnych epiteliálnych bunkách prsníka (MCF10A a MCF10CA1a). Táto štúdia preukázala, že I3C indukoval apoptózu v bunkách rakoviny prsníka, ale nie v non-tumorigénnych epiteliálnych bunkách prsníka (34). Aj iné štúdie poukazujú na vplyv I3C a jeho metabolitu DIM na apoptózu tumorózných buniek (21,35,36,37,38,39).

Podávanie DIM inaktivuje aktivitu NF- κ B (nukleárneho faktoru kappa-B), a tak môže potencovať inhibíciu bunkového rastu a apoptózu indukovanú chemoterapeutickými látkami s minimálnymi vedľajšími účinkami (39).

Potenciálny antikarcinogénny efekt spočíva v zastavení bunkového cyklu na úrovni G₁ (40,41). I3C zlepšuje expresiu p53 a inhibuje aktivitu cyklin-dependentných kináz, čím indukuje zastavenie bunkového cyklu vo fáze G₀/G₁ (12,36,41).

Okrem toho I3C inhibuje inváziu tumoru a metastáz a moduluje aktivitu niektorých transkripčných faktorov a rôznych proteínkináz (12,42).

Nadmerná expresia angiogénnych faktorov vrátane vaskulárneho endotelového rastového faktoru (VEGF), IL-6, matrix metaloproteináz súvisí s rozvojom karcinómu a so šírením metastáz. I3C a jeho me-

tabolit DIM suprimuje sekréciu týchto angiogénnych faktorov, čím inhibuje angiogénu (39). Inhibícia angiogény pravdepodobne spočíva aj v schopnosti indukovať apoptózu endoteliálnych buniek (38). Taktiež bol popísaný vplyv I3C a DIM na moduláciu expresie génov pomocou činnosti malých nekódujúcich RNA (miRNA) (43).

Indol-3-karbinol a PCOS

Syndróm polycystických ovárií je jedným z najrozšírenejších metabolických a reprodukčných ochorení u žien v reprodukčnom veku. Ženy s PCOS trpia súborom príznakov, ktoré súvisia s poruchou menštruačného cyklu a nadbytkom androgénov, čo vo významnej miere negatívne ovplyvňuje ich kvalitu života. Majú zvýšené riziko súboru viacerých ochorení, zahŕňajúcich obezitu, inzulínovú rezistenciu, diabetes mellitus II. typu, kardiovaskulárne ochorenia, infertilitu, onkologické ochorenia a psychologické ochorenia (44).

Doposiaľ presná príčina PCOS nie je úplne objasnená. Liečba PCOS spočíva v zlepšení klinického obrazu (45). Avšak vzhľadom k zlyhávaniu liečby nasmerovanej proti príznakom hyperandrogenizmu a inzulínovej rezistencie je potrebné skúmať nové formy terapie, ktoré účinkujú na špecifickej molekulárnej úrovni (44).

I3C je dnes predmetom záujmu prebiehajúcich výskumov pre jeho možné antikarcinogénne, antioxidantné, protizápalové, proapoptotické a antiaterogénne vlastnosti. Nedávne štúdie sa zameriavali na posúdenie možného efektu I3C na rôzne endokrinné ochorenia. Štúdie potvrdili antiandrogénne a rastovo inhibičné účinky indolu-3-karbinolu a jeho derivátov, čo by mohlo zlepšiť patologické znaky PCOS (46). Taktiež bol popísaný účinok I3C a jeho metabolitu 3,3'-diindolylmetánu pri zlepšení hyperglykémiiou sprostredkovaného oxidačného stresu na animálnych modeloch myši. DIM v porovnaní s I3C vykazoval lepšiu kontrolu glykémii, podobnú ako pri terapii metformínom (6).

Nedávne štúdie sa pokúsili dokázať vzťah medzi I3C a metabolickými ochoreniami vrátane PCOS. Abdelbaqi a spol. publikovali prácu, v ktorej popisujú antiandrogénny a antiestrogénny účinok I3C a jeho metabolitov, čo by mohlo byť predmetom záujmu pri skúmaní efektu I3C pri PCOS (46). Gao a spol. popisujú preovulačné zníženie hladín LH a FSH pri aplikácii I3C, potlačenie hladín progesterónu a zmeny hladín estrogénov v sére (47). I3C zlepšuje inzulínovú rezistenciu a lipidový profil, pravdepodobne cestou supresie prozápalových faktorov a spôsobuje útlm hyperglykémiiou sprostredkovaného oxidačného stresu často prítomného pri PCOS (6).

Kabel a spol. vo svojej štúdii porovnával účinok I3C a I3C v kombinácii s linagliptínom u potkanov. V skupinách, ktorým bol podávaný I3C samostatne alebo v kombinácii s linagliptínom, pozorovali inhibičný efekt na expresiu TGF- β 1 a útlm prozápalových cytokínov ako TNF- α a IL-10. Taktiež po tejto kombinovanej terapii pozorovali pokles BMI, pokles hladín voľného plazmatického testosterónu, LH, progesterónu a estradiolu a pokles tkanivového TBARS (thiobar-

bituric acid reactive substance assay). Zaznamenali zvýšenú aktivitu antioxidantných enzýmov a obsah Nrf2/HO-1. V porovnaní s PCOS skupinou, u skupiny potkanov, ktorým bol podávaný I3C, sa zistili signifikantne lepšie výsledky glykémii, hormonálnych hladín a lipidového profilu. I3C v kombinácii s linagliptínom majú pravdepodobne synergický účinok, a tak by mohli zlepšovať prejavy PCOS (19). Synergický efekt môžeme vysvetliť faktom, že I3C moduluje expresiu P-glykoproteínu, ktorý sa zdá byť zodpovedný za rezistenciu PCOS na medikamentóznou terapiu.

Záver

V epidemiologických a klinických štúdiách sa dokázali viaceré pozitívne účinky látky I3C a jeho metabolitov (7,10,15,24). I3C podávaný perorálne je takmer okamžite konvertovaný na radu kondenzačných produktov v závislosti od pH prostredia, vrátane prospešného DIM. Avšak nie všetky produkty tejto kondenzačnej reakcie sú dostatočne preskúmané s ohľadom na ich biologickú účinnosť. Ostáva preto otázkou, ako stabilita I3C vplyva na jeho účinok, a aký je účinok ostatných jeho metabolitov v ľudskom tele. Viacerí autori poukazujú na vyššiu stabilitu DIM oproti I3C s podobnými priaznivými účinkami, a preto považujú suplementáciu DIM za alternatívu k užívaniu I3C (6,39,40). Výsledky klinických štúdií, ktoré máme doposiaľ k dispozícii, sú inkoherentné, ich hlavným nedostatkom je relatívne malá vzorka pacientiek. Možným dôvodom rozdielnych výsledkov je rozličná biologická dostupnosť použitých preparátov v rozličných dávkach. Na základe týchto štúdií zatiaľ nie je možné jednoznačne stanoviť účinok I3C či DIM pri dysplastických léziách krčka maternice, VIN, či pri karcinóme prsníka. Využitie I3C a jeho metabolitov je limitované tým, že chýbajú veľké prospektívne, randomizované klinické štúdie, ktoré by stanovili účinnú chemopreventívnu či terapeutickú dávku, spôsob a dĺžku užívania tejto látky pri jednotlivých ochoreniach u ľudí. Väčšina prác bola uskutočnená in vitro alebo na animálnych modeloch. I3C má podporný potenciál nielen v onkológii, ale aj v regulácii hormonálnych porúch a ochorení spojených s poruchami metabolizmu glukózy. Dlhodobý efekt užívania I3C a DIM u ľudí nie je dostatočne preskúmaný, sú potrebné ďalšie klinické skúšania pre stanovenie účinku v prevencii a liečbe onkologických ochorení, či ochorení spojených s hormonálnou nerovnováhou a pre stanovenie potenciálnych rizík.

V dostupných klinických štúdiách sa nezistili závažné nežiaduce účinky. Počas liečby v intervaloch jedného až šiestich mesiacov v dávkach 108 – 400 mg I3C alebo DIM denne sa sporadicky vyskytli nežiaduce účinky ako nauzea, dyspepsia, kožná vyrážka, artralgia, stmavnutie moča pri perorálnom užívaní, či vaginálny diskomfort pri lokálnom vaginálnom užívaní (7,8,9,10,15,16).

Literatúra

1. Minich DM, Bland JS. A Review of the Clinical Efficacy and Safety of Cruciferous Vegetable Phytochemicals. *Nutrition Reviews*. 2007;65:259-267
2. Bosetti C, Filomeno M, Riso P, et al. Cruciferous vegetables and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol*. 2012;23(8):2198–203
3. Katz E, Nisani S, Chamovitz DA. Indole-3-carbinol: a plant hormone combatting cancer. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-689
4. Mokbel K, Mokbel K. Chemoprevention of Breast Cancer With Vitamins and Micronutrients: A Concise Review. *In Vivo*. 2019;33(4):983–997
5. Benabadji SH, Wen R, Zheng JB, et al. Anticarcinogenic and antioxidant activity of diindolylmethane derivatives. *Acta Pharmacol Sin*. 2004;25(5):666–671
6. Jayakumar P, Pugalendi KV, Sankaran M. Attenuation of hyperglycemia-mediated oxidative stress by indole-3-carbinol and its metabolite 3,3'-diindolylmethane in C57BL/6J mice. *J Physiol Biochem*. 2014;70:525-534
7. Bell MC, Crowley-Nowick P, Bradlow HL, et al. Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIN. *Gynecol Oncol*. 2000;78(2):123–129
8. Del Priore G, Gudipudi DK, Montemarano N, et al. Oral diindolylmethane (DIM): Pilot evaluation of a nonsurgical treatment for cervical dysplasia. *Gynecologic Oncology*. 2010;116(3):464 – 467
9. Castañón A, Tristram A, Mesher D, et al. Effect of diindolylmethane supplementation on low-grade cervical cytological abnormalities: Double-blind, randomised, controlled trial. *Br J Cancer*. 2012;106(1):45–52
10. Ashrafian L, Sukhikh G, Kiselev V, et al. Double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial (phase IIa) on diindolylmethane's efficacy and safety in the treatment of CIN: implications for cervical cancer prevention. *EPMA J*. 2015;6:25
11. Rosen CA, Bryson PC. Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results. *J Voice*. 2004;18(2):248–253
12. Fan S, Meng Q, Auborn K, et al. BRCA1 and BRCA2 as molecular targets for phytochemicals indole-3-carbinol and genistein in breast and prostate cancer cells. *Br J Cancer*. 2006;94(3):407–26
13. Bradlow H, Michnovicz JJ, Telang N, et al. Effect of dietary indole-3-carbinol on estradiol metabolism and spontaneous mammary tumors in mice. *Carcinogenesis*. 1991;12(9):1571-1574
14. Grubbs CJ, Steele VE, Casebolt T, et al. Chemoprevention of Chemically-Induced Mammary Carcinogenesis by indole-3-carbinol. *Anticancer Res*. 1995;15(3):709-716
15. Dalessandri KM, Firestone GL, Fitch MD, et al. Pilot study: effect of 3,3'-diindolylmethane supplements on urinary hormone metabolites in postmenopausal women with a history of early-stage breast cancer. *Nutr Cancer*. 2004;50(2):161–7
16. Naik R, Nixon S, Lopes A, et al. A randomized phase II trial of indole-3-carbinol in the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(2):786–790
17. Smetnik AA, Smetnik VP, Kiselev VI. Experience with indole-3-carbinol used to treat diseases of the breast and to prevent breast cancer. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;2:106-112
18. Zeligs MA, Brownstone PK, Sharp ME, et al. Managing cyclical mastalgia with absorbable diindolylmethane: a randomized, placebo-controlled trial. *JANA*. 2005;8(1):5–15
19. Kabel AM, Al-Shehri AH, Al-Talhi RA, et al. The promising effect of linagliptin and/or indole-3-carbinol on experimentally-induced polycystic ovarian syndrome. *Chem Biol Interact*. 2017;273:190–199
20. Chen DZ, Qi M, Auborn KJ, et al. Indole-3-carbinol and diindolylmethane induce apoptosis of human cervical cancer cells and in murine HPV-16-transgenic preneoplastic cervical epithelium. *J Nutr*. 2001;131(12):3294–302
21. Zhu J, Li Y, Guan C, et al. Anti-proliferative and pro-apoptotic effects of 3,3'-diindolylmethane in human cervical cancer cells. *Oncol Rep*. 2012;28(3):1063–8
22. Carter TH, Liu K, Ralph W, et al. Diindolylmethane alters gene expression in human keratinocytes in vitro. *J Nutr*. 2002;132(11):3314–24
23. Savino JA, Evans JF, Rabinowitz D. Multiple, disparate roles for calcium signaling in apoptosis of human prostate and cervical cancer cells exposed to diindolylmethane. *Mol Cancer Ther*. 2006;5(3):556–63
24. Sepkovic DW, Stein J, Carlisle AD, et al. Diindolylmethane inhibits cervical dysplasia, alters estrogen metabolism, and enhances immune response in the K14-HPV16 transgenic mouse model. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(11):2957–2964
25. Kumar N, Preciado D. Airway Papillomatosis: New Treatments for an Old Challenge. *Front Pediatr*. 2019;7:383
26. Martín-Ruiz A, Peña L, González-Gil A, et al. Effects of indole-3-carbinol on steroid hormone profile and tumor progression in a mice model of canine inflammatory mammary cancer. *BMC Cancer*. 2018;18(1):626
27. Liu X, Lv K. Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: A meta-analysis. *Breast*. 2013;22(3):309-313

28. Zhang NQ, Ho SC, Mo XF, et al. Glucosinolate and isothiocyanate intakes are inversely associated with breast cancer risk: A case-control study in China. *Br J Nutr.* 2018;119(8):957-964
29. Gaudet MM, Britton JA, Kabat GC, et al. Fruits, vegetables, and micronutrients in relation to breast cancer modified by menopause and hormone receptor status. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers.* 2004;13(9):1485-1494
30. Ambrosone CB, McCann SE, Freudenheim JL, et al. Breast cancer risk in premenopausal women is inversely associated with consumption of broccoli, a source of isothiocyanates, but is not modified by GST genotype. *J Nutr.* 2004;134(5):1134-1138
31. Lin T, Zirpoli GR, McCann SE, et al. Trends in cruciferous vegetable consumption and associations with breast cancer risk: A case-control study. *Curr Dev Nutr.* 2017;1(8):e000448
32. Takahashi N, Stresser DM, Williams DE, et al. Induction of hepatic CYP1A by indole-3-carbinol in protection against aflatoxin B1 hepatocarcinogenesis in rainbow trout. *Food Chem Toxicol.* 1995;33(10):841-850
33. Lord RS, Bongiovanni B, Bralley JA. Estrogen metabolism and the dietcancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites. *Altern Med Rev.* 2002;7(2):112-29
34. Rahman KM, Aranha O, Sarkar FH. Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells. *Nutr Cancer.* 2003;45(1):101-12
35. Safa M, Jafari L, Alikarami F, et al. Indole-3-carbinol induces apoptosis of chronic myelogenous leukemia cells through suppression of STAT5 and Akt signaling pathways. *Tumour Biol.* 2017;39(6):1010428317705768
36. Chen Z, Tao ZZ, Chen SM, et al. Indole-3-carbinol inhibits nasopharyngeal carcinoma growth through cell cycle arrest in vivo and in vitro. *PLoS One.* 2013;8(12):e82288
37. Lee CM, Choi YJ, Park S-H, et al. Indole-3-carbinol induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma Huh-7 cells. *Food and Chemical Toxicology.* 2018;118:119-130
38. Kunimasa K, Kobayashi T, Kaji K, et al. Antiangiogenic effects of indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane are associated with their differential regulation of ERK1/2 and Akt in tube-forming HUVEC. *The Journal of Nutrition.* 2010;140(1):1-6
39. Maruthanila VL, Poornima J, Mirunalini S. Attenuation of Carcinogenesis and the Mechanism Underlying by the Influence of Indole-3-carbinol and Its Metabolite 3,3'-Diindolylmethane: A Therapeutic Marvel. *Adv Pharmacol Sci.* 2014;2014:832161
40. Bradlow HL. Review. Indole-3-carbinol as a chemoprotective agent in breast and prostate cancer. *In Vivo.* 2008;22(4):441-5
41. Matsuzaki Y, Koyama M, Hitomi T, et al. Indole-3-carbinol activates the cyclin-dependent kinase inhibitor p15gene. *FEBS Lett.* 2004;576(1-2):137-40
42. Chang X, Tou JC, Hong C, et al. 3,3'-Diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice. *Carcinogenesis.* 2005;26(4):771-8
43. Phuah NH, Nagoor NH. Regulation of microRNAs by natural agents: new strategies in cancer therapies. *Biomed Res Int.* 2014;2014:804510
44. El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, et al. Polycystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview. *Front Physiol.* 2016;7:124
45. El-Sharkawy AA, Abdelmotaleb GS, Aly MK, et al. Effect of metformin on sleep disorders in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014;27(6):347-352
46. Abdelbaqi K, Lack N, Guns ET, et al. Antiandrogenic and growth inhibitory effects of ring-substituted analogs of 3,3'-diindolylmethane (ring-DIMs) in hormone-responsive LNCaP human prostate cancer cells. *Prostate.* 2011;71(13):1401-1412
47. Gao X, Petroff BK, Oluola O, et al. Endocrine disruption by indole-3-carbinol and tamoxifen: blockage of ovulation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2002;183(3):179-188