

Hlavný článok

Posúdenie klinickej efektivity a bezpečnosti kapustovitých rastlinných fytochemických látok

Deanna M. Minich, PhD, FACN, CNS, a Jeffrey S. Bland, PhD

Doplňovanie výživy fytochemickými látkami indol-3-karbinol (I3C) a 3,3'-diindolylmetan (DIM) získaných z kapustovitých rastlín je oblasťou aktívneho záujmu vzhľadom na ich úlohu v metabolizme estrogénov. Posúdenie je zamerané na diskusiu, ktorá zložka kapustovitých rastlín je vhodná na klinické použitie a vyhodnocuje ich efektívitu a bezpečnosť. Pre I3C je dostupných podstatne viac klinických skúšok než pre DIM. Užívanie I3C vedie k priaznivým zmenám v hormonálnych markeroch a existujú obmedzené dôkazy o podobnom efekte pri podávaní DIM. Je nutné uskutočniť ďalší výskum na ľuďoch na hlbšie posúdenie bezpečnostného rizika DIM. Aktuálne údaje nepokazujú na fakt, že DIM môže mať priaznivejší klinický účinok v porovnaní s I3C.

Kľúčové slová: kapustovité rastliny, indol-3 karbinol, 3,3'-diindolylmetan, 2-hydroxyestrón, 16- α -hydroxyestrón

© 2007 International Life Sciences Institute (Medzinárodný inštitút prírodných vied)
doi: 10.1301/č.2007 jún 259–267

ČO JE INDOL-3-KARBINOL?

Epidemiologické a prospektívne klinické skúšania poukázali na fakt, že populácie, ktoré konzumujú väčšie množstvo kapustovitej zeleniny majú nižšiu incidenciu rakoviny a zlepšené biochemické ukazovatele (napr. znížený oxidatívny stres).¹⁻³ Rozsah dôkazov potvrdzujúcich výhody príjmu ovocia a zeleniny je v skutočnosti dostatočne presvedčivý. Úrad pre potraviny a lieky v USA (FDA) povolil v roku 1993 používanie 2 zdravotných vyhlásení poukazujúcich na vzťah medzi zvýšeným príjmom zeleniny a ovocia a zníženým rizikom rakoviny (príklad povoleného vyhlásenia na etikete: „Diéty s nízkym obsahom tuku a zvýšeným príjmom ovocia a zeleniny môžu znížiť riziko niektorých typov rakoviny, ochorenia, spojeného s mnohými faktormi.“). Zdraviu prospešné účinky ovocia a zeleniny sú pripisované mnohým výživovým

komponentom, vrátane vlákniny, vitamínom a minerálom. Avšak najdôležitejšie priaznivé účinky kapustovitej zeleniny ako je brokolica, ružičková kapusta, kapusta a karfiol sa pripisujú skupine zložiek obsahujúcich síru, ktoré sa nazývajú glukozinoláty, špecifickejšie, indol-3-karbinol (I3C) (obrázok 1),^{4,7} fytochemické látky získané hydrolýzou glukozinolátu glukobrazinin a katalyzované enzýmom myrozinázou. Myrozináza a glukobrazinin, ktoré sú normálne oddelené v nepoškodených bunkách rastlín, sa spoja počas krájania, varenia, mrazenia alebo lisovania kapustovitých rastlín a tak sa umožní vznik I3C.⁸

INDOL-3-KARBINOL VEDIE KU VZNIKU VIACERÝCH METABOLITOV, VRÁTANE 3,3'-DIINDOLYLMETANU

I3C po skonsumovaní vchádza do kyslého prostredia žalúdka, kde veľmi rýchlo podlieha kondenzačnej reakcii, ktorá vedie ku vzniku približne 15 alebo aj viac ďalších oligomerických zložiek.⁹ Nie každá z týchto zložiek bola podrobne preskúmaná s ohľadom na ich bioaktivitu. Avšak tri hlavné produkty reakcie majú jednoznačnú biologickú účinnosť.^{10,11}

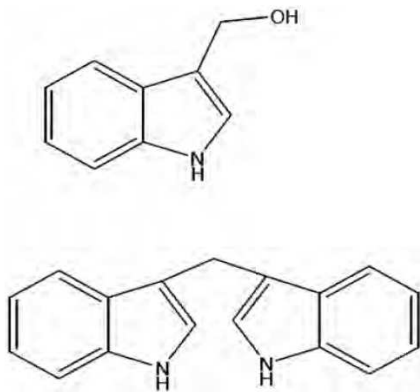
Napríklad, hexahydrocyklonon triindol sa viaže na estrogénové receptory a vyznačuje sa podobnou chemickou štruktúrou ako tamoxifen, indolo[3,2-b]karbazol prejavuje antiestrogénnu aktivitu a podporuje fázu I detoxifikačného pôsobenia a 3,3'-diindolylmetan (DIM) (obrázok 2) sa vyznačuje antiproliferačnou aktivitou na viacerých rakovinových bunkách a zvieracích modeloch.¹²⁻¹⁷

Doteraz bol DIM skúmaný intenzívnejšie ako iné metabolity I3C. Niektorí výskumní pracovníci vyslovili predpoklad, že v skutočnosti I3C môže jednoducho plniť úlohu ako zložka prekurzoru pre DIM, ktorý je na rozdiel od I3C prítomný v krvi osôb, ktorým bol podávaný I3C.¹⁸ Približne 10% až 20% I3C je metabolizovaných na DIM.¹⁹⁻²¹

Toto percento sa môže líšiť v závislosti na možnej variabilite konverzie I3C na DIM. Klinicky skúmaná dávka dodávaného I3C je často tri až štyrikrát väčšia ako dávka DIM. Keďže I3C je prekurzor, alebo „rodič“ pre rôzne typy zložiek s rôznymi účinkami je logické, že pre maximálnu biologickú aktivitu je požadované väčšie množstvo I3C vo vzťahu

Dr. Minich a Dr. Bland sú zamestnanci spoločnosti Metagenics, Inc., Oddelenie výskumu a vývoja, Gig Harbor, Washington. Adresujte prosím všetku korešpondenciu na adresu: Dr. Deanna Minich, Metagenics, Inc., 9770 44th Avenue NW, Suite 100, Gig Harbor, WA 98332; Tel: 253-851-3943; Fax: 253-851-9749; E-mail: deannaminich@metagenics.com.

k zabezpečeniu vybraného účinku iba jedného z metabolitov I3C.



Obrázok 1. Štruktúra indol-3-karbinolu

Existujú určité náznaky, že tieto zložky môžu pôsobiť v zhode. Stresser a spol.²² podávali I3C potkanom a kvantifikovali hladiny metabolitov I3C v tkanivách. Výsledky poukázali na fakt, že individuálne hladiny metabolitov, vrátane indolo[3,2b]karbazolu a DIM, neboli samostatne dostatočne účinné na indukciu hepatálnych enzýmov ako napr. cytochróm P450IA alebo na inhibíciu mikrozomálnej aktivity aflatoxínu B1. Z toho autori usudzujú že „úplný hepatálny mix derivátov I3C môže postačovať na poskytnutie oboch modulačných odpovedí u potkanov.“²²

Ako je uvedené vyššie, každý z metabolitov má pravdepodobne cielený fyziologický efekt. Tieto individualizované funkcie môžu byť v súlade s rôznym umiestnením metabolitov I3C v tkanivách. Anderton a spol.²³ demonštrovali, že I3C sa po podaní objavilo v plazme myšičiek dosť rýchlo a pre ďalšie metabolity, vrátane DIM, bol potrebný dlhší čas (2 hodiny) na dosiahnutie najvyššej koncentrácie v plazme, ale pretrvávali v tkanivách dlhšie ako I3C. Indolo[3,2-b]karbazol nebol zistený v plazme, pľúcach, srdci, obličkách alebo v mozgu, ale DIM a ďalší I3C metabolit, [2-(indol-3-ymetyl)-indol-3-yl] indol-3-ylmetan, bol zistený vo všetkých týchto tkanivách.

Napriek tomu užívanie suplementu I3C sa viac približuje celému jedlu (t.j. kapustovitej zelenine) než redukcia I3C na jeho individuálne produkty kondenzácie. Napokon je ťažké prehlásiť, či izolované metabolity I3C v porovnaní s celou potravou alebo s I3C ak sa podajú oddelene od komplexného základu, z ktorého pochádzajú, môžu pôsobiť odlišným spôsobom alebo dokonca škodlivo.

POROVNÁVACIE KLINICKÉ SKÚŠANIE : INDOLE 3- KARBINOL A 3,3'- DIINDOLYLMETAN

Vo väčšine doteraz realizovaných klinických skúšaní bol častejšie použitý I3C ako DIM. Vyhľadávanie v databáze Národnej knižnice medicíny

Spojených štátov amerických bez použitia špecifických obmedzení vyhľadávania našlo celkovo 452 referencií pre „indol-3-karbinol“ a 82 pre „3,3'-diindolylmetan“.²⁴ Tieto referencie sa stali podkladom pre ďalšie skúmania na individuálnom podklade za účelom identifikácie publikácií klinického výskumu. Výsledky spresneného hľadania sú v odsekoch uvedených nižšie.

Počas posledných 15 rokov bolo užívanie I3C skúmané na osobách v 13 publikovaných štúdiách (tabuľka 1), celkový počet osôb bol 333 (pričom približne 293 osôb užívalo I3C).²⁵⁻³⁷ Od roku 1991 prebiehalo skúmanie preparátu I3C za účelom použitia pri viacerých ochoreniach, vrátane pacientov s ochoreniami vyvolanými ľudským papilomavirom ako napríklad rakovina krčka maternice²⁶ a respiračná papilomatóza,²⁹⁻³¹ ako aj na pacientkach so zvýšeným rizikom rakoviny prsníka,^{25,36} vulvárnej intraepiteliálnej neoplázie,²⁷ a systémového lupus erythematosus.³² V štúdiách, ktoré používali tieto metabolity ako klinické sledované ukazovatele, sa pozorovali priaznivé zmeny v metabolizme estrogénu. Bolo dokázané, že suplementy I3C sa užívali až 82 mesiacov (6,8 rokov) bez hlásených vedľajších účinkov vo vzťahu k I3C, čo je dôkazom dlhodobej bezpečnosti.

Na rozdiel od viacerých klinických skúšaní s I3C, doposiaľ je publikované iba jedno klinické skúšanie na osobách s použitím DIM. V tejto štúdiu užívalo 10 postmenopauzálnych žien s anamnézou rakoviny prsníka v začiatočnom štádiu suplement DIM (108 mg) počas 30 dní.³⁸ Užívanie preparátu DIM viedlo k priaznivej zmene v metabolizme estrogénu (napriek tomu, že to nebolo štatisticky významné).

EFEKT INDOL-3-KARBINOLU A 3,3'- DIINDOLYLMETANU NA BIOMARKERY METABOLIZMU ESTROGÉNU U ZDRAVÝCH DOBROVOENÍKOV

Vo väčšine klinických štúdií s I3C a DIM bol meraný jeden alebo viacero metabolitov estrogénu 2-hydroxyestrón (2-OHE₁), 4-hydroxyestrón (4-OHE₁) a 16-alfahydroxyestrón (16-OHE₁). V hepatocytoch sa estrogén primárne konvertuje na 2-OHE₁ alebo 16- α -OHE₁ s občasným výskytom menšieho množstva 4-OHE₁.³⁹ Bolo dokázané, že 2-OHE₁ má antiestrogénne a anti-proliferatívne vlastnosti, zatiaľ čo 4-OHE₁ aj 16- α -OHE₁ majú za následok zvýšenú proliferáciu buniek v línii nádorových buniek.^{40,41} V niektorých štúdiách (avšak nie všetkých) sa pozorovala korelácia medzi nízkym pomerom 2-OHE₁ k 16- α -OHE₁ v moči a zvýšené riziko rakoviny prsníka⁴²⁻⁴⁵, preto sa tento pomer navrhuje ako miera rizika osoby pri estrogén dependentných nádoroch. Jeden z hlavných metabolitov estradiolu, 4-OHE₁, sa tvorí v estrogén-senzitívnych tkanivách ako napr. prsník,

Tabuľka č. 1 Chronologicky zobrazené publikované klinické skúšania s indol-3 karbinolom (I3C) a 3,3'-diindolylmetanom (DIM)						
Referencie	Dizajn skúšania	Populácia štúdie	Trvanie štúdie a dávky	Stĺh výsledkov	Poznámky k bezpečnosti od výskumných pracovníkov štúdie	
I3C						
Naik a spol., 2006 ²⁷	Prospektívna otvorená, randomizovaná	12 žien s vulvárnou intraepiteliálnou neopláziou	200 alebo 400mg denne počas 6 mesiacov	<ul style="list-style-type: none"> Výrazné zlepšenie symptómov, vrátane redukovanej veľkosti a závažnosti lézie signifikantné zvýšenie 2-OHE₁/16-α-OHE₁ biopsie tkaniva z najviac postihnutých miest vulvy nedokázali zlepšenie stupňa vulvárnej intraepiteliálnej neoplázie v 6 mesiaci 	Jedna osoba (užívajúca 400mg) sa sťažovala na „mierne podráždenie čriev“	
Reed a spol., 2005 ³³	Prospektívna otvorená, s úvodnou dávkou placeba	17 žien (1 postmenopauzálna a 16 premenopauzálnych)	400mg denne počas 4 týždňov, následne 800mg denne počas 4 týždňov	Maximálne zvýšenie pomeru 2-OHE ₁ /16- α -OHE ₁ v moči pri dávke 400mg	Autori udávajú, že obe dávky boli „dobře tolerované“ a že neboli „žiadne závažné nežiaduce účinky alebo tendencie vo vzťahu k užívaniu I3C“. K prerušeniu liečby viedol iba jeden nežiaduci účinok (epizóda bronchospazmu). Táto pacientka bola nastavená na dávku 800mg I3C a nepozornila na predchádzajúcu anamnézu astmy pred účasťou na štúdiu (poprela to počas registrácie)	
De Bilderling a spol., 2005 ³¹	Prípadová štúdia	8 ročné dievča s respiračnou papilomatózou	200 mg užívané denne ako adjuvantná terapia s intravenóznou dávkou preparátu Cidofovir počas celkovo 27 mesiacov	Kompletné zmiznutie lézií na pľúcach	Záverov ohľadom tolerancie alebo bezpečnosti neboli hlásené	
Rosen a Bryson, 2004 ²⁹	Prospektívna otvorená,	33 pacientov s respiračnou papilomatózou	Zúčastňujúci sa pacienti s respiračnou papilomatózou od 9/96 do 8/01, liečení dávkou 200 mg dvakrát denne, pokračovanie sledovania počas viacerých rokov (stredný čas = 4,8r.)	<ul style="list-style-type: none"> 11 osôb (33%) malo remisiu respiračnej papilomatózy 10 osôb (30%) malo spomalenie rastu papilomatózy, čo viedlo k menej častým chirurgickým zákrokom 12 osôb (36%) nemalo žiaden úžitok žiadaný pacient nezaznamenal zhoršenie symptómov 	„Žiadne okamžité ani dlhotrvajúce vedľajšie účinky vo vzťahu k I3C neboli nájdené, bez ohľadu na reagovanie pacienta na I3C ako liečbu respiračnej papilomatózy (RRP)“.	
McAlindon a spol., 2001 ³²	Prospektívna, otvorená,	17 žien so systémovým lupus erythematosus	1 týždeň trvajúca štúdia s 375 mg (n=17), následne 3 mesačné obdobie pozorovania pri užívaní I3C (n= 12)	<ul style="list-style-type: none"> zvýšenie pomeru 2-OHE₁/16-α-OHE₁ stredný parameter SLEDAI (ukazovateľ aktivity ochorenia) sa významne znížil signifikantne nezmenil na konci 3 mesiaca 	Autori referujú „Naša štúdia poskytuje predbežné dôkazy, že I3C je dobre tolerovaný u žien so systémovým lupus erythematosus s významnou, že sme pozorovali vývoj kožných vyrážok u jedného účastníka štúdie.“	

Tabuľka č. 1 (časť 2). Chronologicky zobrazené publikované klinické skúšania s indol-3 karbinolom (I3C) a 3,3'-diindolylmetánom (DIM)						
Referencie	Dizajn skúšania	Populácia štúdie	Trvanie štúdie a dávky	Súhrn výsledkov	Poznámky k bezpečnosti od výskumných pracovníkov štúdie	
I3C (pokračovanie)						
Bell a spol., 2000 ²⁶	Prospektívna, randomizovaná, kontrolovaná dvojito zaslepená	27 pacientov s vysokým štádiom biopsicky overenej vulvárnej intraepiteliálnej neoplázie	Placebo (n=10), 200mg (n=8) alebo 400mg (n=9) denne počas 12 týždňov	<ul style="list-style-type: none"> žiadan pacient s placebom nemal úplnú regresiu symptómov 4 z 8 pacientov užívajúcich 200mg/d a 4 z 9 pacientov užívajúcich 400mg/d mali úplnú regresiu potvrdenú biopsiou počas 12 týždňa 	<p>Podčas štúdie sa monitorovali viaceré orgánové systémy (krv, obličky, pečeň) a nebola pozorovaná žiadna toxicita. Autori prišli k záveru, že „...indol-3karbinol bol dobre tolerovaný a neboli spozorované žiadne nežiaduce účinky.“</p>	
Taioli a spol., 1999 ²⁸	Prospektívna, otvorená,	57 zdravých žien	400mg/d počas 5 dní	zvýšenie 2-OHE ₁ /16- α -OHE ₁	Neboli uvádzané údaje ohľadom tolerancie alebo bezpečnosti	
Rosen a spol., 1998 ³⁰	Prospektívna, otvorená	18 dospelých a detí s respiračnou papilomatózou	Mimálna dĺžka užívania 8 mesiacov a stredný čas následného pozorovania 14,6 mesiaca, dávka pre deti bola určená na základe hmotnosti tela, dospelí užívali 200 mg 2x denne	<ul style="list-style-type: none"> U 33% pacientov sa prejavilo zastavenie rastu papilomov U 33% pacientov sa prejavilo spomalenie rýchlosti rastu papilomov Prospešný efekt na 2-hydroxyyláciu v moči 	<p>Autori uvádzajú že: „...indol-3-karbinol sa zdá byť bezpečný a dobre tolerovaný...“ a „Žiadne závažnejšie komplikácie sa neobjavili u žiadneho pacienta počas štúdie. Symptómy poruchy rovnováhy sa objavili u 3 pacientov pri užívaní zvýšenej dávky I3C. Dospelý muž mal poruchu rovnováhy a miernu triašku počas užívania I3C 400mg perorálne 2x denne počas 10 dní. Tieto symptómy úplne ustúpili po zmene dávky I3C na 200mg 2x denne. 2,5 ročné dievča náhodne užílo trojnásobok svojej dávky a počas 1 dňa mala poruchu rovnováhy, ktorá následne úplne odznela. 12 ročné dievča užíla 3 dávky lieku počas 12 hodín, vznikli u nej poruchy rovnováhy a nauzea, ktoré odzneli do 8 hodín.“</p>	
Michnovi cz, 1998 ³⁴	Prospektívna, otvorená,	5 zdravých premenopauzálnych žien s nadváhou (35-47rokov)	400mg denne počas 2 mesiacov	Zvýšenie 2-hydroxyylácie estrogénu	Neboli uvádzané údaje ohľadom tolerancie alebo bezpečnosti	
Michnovi cz, 1997 ³⁵	Prospektívna, otvorená,	Štúdia I: 7 zdravých mužov, štúdia II: 10 zdravých žien	Štúdia I: 500 mg denne počas 1 týždňa, štúdia II: 400mg denne počas 2 mesiacov	zvýšenie 2-OHE ₁ v moči a zníženie 16- α -OHE ₁ v moči v oboch skupinách	Neboli uvádzané údaje ohľadom tolerancie alebo bezpečnosti	
Wong a spol., 1997 ²⁵	Prospektívna kontrolovaná placebom, dvojito zaslepená,	57 žien so zvýšeným rizikom rakoviny prsníka	Placebo (n=10) alebo I3C 50mg (n=7), 100mg (n=10), 200mg (n=10), 300mg (n=10); 400mg (n=10) počas 4 týždňov	<ul style="list-style-type: none"> 300-400mg viedlo k zvýšeniu pomeru 2-OHE₁/16-α-OHE₁ v moči 300mg je považované za minimálnu efektívnu a bezpečnú dávku pri chemoprevencii 	Okrem 2 účastníkov, ktorí mali nevyšvetlené mierne zvýšenie hepatálneho enzýmu SGPT (43-65 a 30-71), nevyškytli sa žiadne ďalšie toxické vplyvy	

Tabuľka č. 1 (časť 3). Chronologicky zobrazené publikované klinické skúšania s indol-3 karbinolom (I3C) a 3,3'-diindolylmetánom (DIM)					
Referencie	Dizajn skúšania	Populácia štúdie	Trvanie štúdie a dávky	Stúhry výsledkov	Poznámky k bezpečnosti od výskumných pracovníkov štúdie
I3C (pokračovanie)					
Bradlow a spol., 1994 ³⁶	Prospektívna kontrolovaná placebo, kontrolovaná placebo	60 žien so zvýšeným rizikom rakoviny	Placebo (n=20), 20 g α -celulóza (n=20) alebo 400mg I3C (n=20) denne počas 3 mesiacov	zvýšenie pomeru 2-OHE ₁ /16- α -OHE ₁ pozorované v I3C skupine počas 3 mesiacov	Podľa autorov „...I3C môže slúžiť na zvýšenie pomeru 2-OH-estron/estriol metabolitov trvalým spôsobom bez detekovateľných vedľajších účinkov...“ Pri pozornom kladení otázok pacientom v ramene I3C sa neodhalili významné rozdiely okrem mierneho zvýšenia gastrointestinálnej motility a zníženiu sťažností na zápchu u niektorých pacientov.“
Michnovi a Bradlow, 1991 ³⁷	Prospektívna, otvorená,	7 mužov a 5 žien, zdraví, bez anamnézy neádneho ochorenia alebo chronického ochorenia	5-7mg/kg telesnej hmotnosti (350-500mg/d) počas 7 dní	zvýšenie 2-OHE ₁ u mužov aj žien	„Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky u žiadneho pacienta pri tomto dávkovaní“
DIM					
Dalessandri a spol., 2004 ³⁸	Prospektívna kontrolovaná placebo,	19 postmenopauzálnych žien s anamnézou rakoviny prsníka v skorom štádiu (55-69 rokov)	108 mg absorbovateľného DIM (BioResponse-DIM [®]) počas 30 dní (n=10, placebo (n=9)	Pacienti liečení DIM, podobne ako pacienti liečení placebom mali: <ul style="list-style-type: none"> • zvýšenie hladiny 2-OHE₁, DIM a kortisolu • nesignifikantné zvýšenie 2-OHE₁/16-α-OHE₁ 	Autor uvádza špecifické nežiaduce účinky: 1) „Jeden pacient liečený DIM mal vyrážky a artralgiu. Vyrážky zmizli po ukončení podávania liečiva a pri užívaní antihistaminík. Artralgia sa zlepšila po určitom čase“; 2) „Dvaja pacienti liečení DIM spozorovali zvýšenie návalov tepla, ale to ich neprinútilo ukončiť užívanie liečby“; 3) „Jeden pacient liečený DIM mal pocity na zvracanie, keď užíval kapsule bez jedla.“ Nakoniec, „Všetci ďalší pacienti užívali placebo alebo DIM bez významných vedľajších účinkov.“
2-OHE₁, 2-hydroxyestron, 16-α-OHE₁, 16-alfa-hydroxyestron					

Tabuľka č. 2. Indol-3 karbinol (I3C) a 3,3'-diindolylmetan (DIM): Súhrnné porovnanie		
	I3C	DIM
Zdroj	Kapustovitá zelenina	I3C
Počet referencií uvedených v Národnej knižnici medicíny USA	452	82
Počet klinických skúšaní	13	1
Najdlhšia doba, počas ktorej bol pacient štúdie sledovaný pri užívaní doplnku výživy	82 mesiacov	30 dní
Celkový počet pacientov v klinických skúšaníach	333 (293 na I3C)	19 (10 na DIM)
Klinické endpointy (sledované ukazovatele)	Symptómy vo vzťahu k ochoreniam indukovaným ľudským papilomavirom (lézie respiračnej papilomatózy, cervikálne lézie) a SLE, estrogénové metabolity (t.j. najmä močové 2-OHE ₁ /16- α -OHE ₁)	Estrogénové metabolity, kortizol
Počet nežiadúcich účinkov pravdepodobne vo vzťahu k užívaniu doplnku výživy (vyhodnotené výskumníkmi štúdie), hlásené počas klinických skúšaní	10/293 pacientov (3%)	3/10 pacientov (30%)
2-OHE ₁ , 2-hydroxyestrón, 16- α -OHE ₁ , 16- α -hydroxyestrón		

ováriam a uterus. Reduktívno-oxidatívnym cyklom k semichinónovým a chinónovým formám vytvára 4-OHE₁ potenciálne mutagénne voľné radikály, ktoré môžu mať vplyv pri karcinogéze karcinomov prsníka a endometria.⁴⁶ Navyše tieto quinínové medziprodukty môžu spôsobovať ďalšie reakcie s purínovými bázami DNA, pričom sa môžu vytvoriť depurinované produkty s tvorbou vysoko toxických apurínových miest.⁴⁷ Preto bola fyziologickým hladinám 4-OHE₁ venovaná významná klinická dôležitosť.

Efekt užívania I3C na estrogénové metabolity bol sledovaný v najmenej piatich klinických skúšaníach s celkovým počtom 108 zdravých pacientov.^{28,33-35,37} Ako bude ďalej predmetom diskusie, tieto metabolity slúžia ako sledované ukazovatele v mnohých klinických skúšaníach s I3C. Celkové výsledky všetkých piatich publikovaných štúdií realizovaných na relatívne zdravých jedincoch (v jednej štúdií boli pacienti s nadváhou, napriek tomu boli definovaní ako „zdraví“) boli pre I3C celkovo pozitívne, čo naznačuje, že I3C je schopné zvýšiť hladiny 2-OHE₁ a znížiť hladiny 16- α -OHE₁ a tak má za následok priaznivejší pomer 2-OHE₁ k 16- α -OHE₁. Tento výsledok nie je prekvapujúci vzhľadom k faktu, že viaceré štúdie in vitro potvrdili, že I3C ovplyvňuje aktivitu cytochrómu P450 izoenzýmu CYP1A2.^{9,48-51}

Často citované klinické skúšanie realizované Michnoviczom a spol.³⁵ získalo veľa pozornosti a pravdepodobne bolo aj nesprávne interpretované v oblasti výživových doplnkov. Táto štúdia sa stala podnetom pre vyhlásenia v laickej literatúre, že perorálne doplnky I3C môžu viesť k tvorbe „nebezpečných“ estrogénov. Tejto štúdie sa zúčastnili dve skupiny zdravých jednotlivcov pozostávajúce zo 7 mužov a 10 žien. V prvej časti štúdie dostala skupina mužov preparát I3C perorálne v dennej dávke 500 mg počas 7 konzekutívnych dní. „Zaslepeným spôsobom“ sa analyzovali vzorky moču zozbierané pred užitím preparátu I3C a po poslednej

dennej dávke I3C. V druhej časti štúdie užíli ženy perorálne 400 mg preparátu I3C a ich moč bol zbieraný medzi dňom 3 a 8 folikulárnej fázy ich menštruačného cyklu, pred užitím I3C a 2 mesiace po užití I3C. Títo autori referovali širšie spektrum estrogénových metabolitov ako bolo nájdené v podobných štúdiách. Autori uviedli celkové výsledky: „I3C u mužov rovnako ako u žien signifikatne zvyšoval vylučovanie C-2 estrogénov [t.j., 2-OHE₁, 2-OHE₂] močom. Koncentrácie takmer všetkých ďalších metabolitov estrogénov v moči, vrátane hladín estradiolu, estronu, estriolu a 16- α -hydroxyestrónu, boli nižšie po liečbe preparátom I3C.”

V časti ich výskumu, ktorému dali názov „Dôsledky“ bolo vyjadrené presvedčenie, že „I3C môže mať chemopreventívnu aktivitu proti rakovine prsníka u ľudí. . . .” Napriek týmto pozitívnym nálezom, viacerí výskumní pracovníci spochybnili klinické aplikácie I3C, pretože poukazovali na to, že sa hladiny „nebezpečného“ metabolitu estrogénu 4-OHE₁ u týchto jednotlivcov zvýšili. Napriek tomu, že údaje poukazujú na vzostup 4-OHE₁ z 0.156 \pm 0.079 na 0.211 \pm 0.147 u mužov a z 0.339 \pm 0.226 na 0.430 \pm 0.260 u žien, tieto mierne zmeny v oboch skupinách neboli štatisticky významné ($P = 0,25$ respektíve $P = 0,16$).

EFEKT INDOL-3-KARBINOLU NA METABOLIZMUS BIOMARKEROV ESTROGÉNU U JEDNOTLIVCOV S RIZIKOVÝMI FAKTORMI ALEBO OCHORENIAMI

Väčšina klinických prác o preparáte I3C je venovaná ochoreniam vyvolaným ľudským papilomavirom (vrátane rakoviny krčka maternice a respiračnej papilomatóze), pričom 4 publikované štúdie zahŕňajú celkovo 79 jednotlivcov. V týchto štúdiách bola podávaná dávka 200 až 400 mg I3C perorálne počas 12 týždňov (najkratšie) až 82

mesiacov (6,8 roka) (najdlhšie). V týchto štúdiách, zaznamenalo 30% až 100% jednotlivcov remisiu alebo regresiu symptómov. Dve štúdie skúmali použitie perorálne podávaného preparátu I3C u žien so zvýšenými rizikovými faktormi rakoviny prsníka^{25,36}: približne 67 žien bolo zaradených do štúdie na dobu 4 týždňov až do 3 mesiacov s dávkou I3C od 50 do 400 mg perorálne. Podobne ako v štúdiách s ochoreniami spojenými s infekciou papilomavirom, boli výsledky pozitívne s priaznivou zmenou v pomere metabolitov estrogénu. Nedávno publikoval Naik a spol.²⁷ výsledky perorálneho užívania I3C v dávke 200 alebo 400 mg/d u 12 žien s vulvárnou intraepiteliálnou neopláziou. Užívanie preparátu I3C viedlo k signifikatnej redukcii symptómov, ako aj k podstatnému zlepšeniu metabolizmu estrogénov. Nakoniec autor McAlindon a spol.³² oznámil pozitívny efekt preparátu I3C na systémový lupus erythematosus na metabolizmus hormónov, najmä zlepšenie v pomere 2-OHE₁ k 16- α -OHE₁ u 17 jednotlivcov pri dennej dávke 375 mg I3C počas 3 mesiacov. Ohodnotenie symptómov (SLEDAI) sa u týchto jednotlivcov nezmenilo.

Počas jedného klinického skúšania s doplnovaním DIM užívalo 10 postmenopauzálnych žien s anamnézou rakoviny prsníka v skorom štádiu 108 mg DIM (BioResponse- DIM[®]) denne počas 30 dní (Tabuľka 1).³⁸ Autori referovali, že liečba DIM viedla k štatisticky signifikatnému zvýšeniu 2-OHE₁ v pomere k placebo ($P=0.02$) a na rozdiel od štúdií s I3C, nesignifikantné zvýšenie v klinicky relevantnom pomere 2-OHE₁ k 16- α -OHE₁ ($P = 0.059$). Za účelom zistenia vplyvu DIM na aktivitu CYP3A sa merali úrovne kortizolu a 6 β -hydroxykortizolu (kortizol sa mení na 6 β -hydroxykortizol pôsobením CYP3A). Autori referovali podstatné zvýšenie kortizolu, pričom poukázali na možnosť, že DIM stimuluje nadobličky. Dôsledky tohto efektu nie sú známe a je nutné ďalšie skúmanie. Reed a spol.³³ skúmali hladiny kortizolu u žien, ktoré dostávali I3C ako úroveň aktivity CYP3A. Napriek tomu, že neboli referované individuálne hladiny kortizolu, nebola zaznamenaná štatisticky signifikantná zmena v pomere 6 β -hydroxykortizolu ku kortizolu.

BEZPEČNOSŤ UŽÍVANIA INDOL-3-KARBINOLU A 3,3'-DIINDOLYLMETANU

Boli skúmané klinické údaje s hlásenými nežiadúcimi účinkami pri užívaní I3C alebo DIM so špeciálnym dôrazom kladeným na komentáre výskumného pracovníka štúdie ohľadom toho, či tieto nežiadúce účinky mohli byť zapríčinené doplnkom výživy. Štyri z 13 štúdií o I3C (31%) nemali žiadnu zmienku o bezpečnosti alebo tolerancii k dávke I3C.^{28,31,34,35} V 3 z 13 (23%) štúdií neboli zaznamenané žiadne nežiadúce účinky alebo bol I3C

dobre tolerovaný.^{26,29,37} Nežiadúce účinky boli hlásené v 6 z 13 štúdií (46%), vrátane: kožných vyrážok u jedného pacienta so systémovým lupus erythematosus³²; mierne zvýšenie hepatálneho enzýmu SGPT u dvoch žien so zvýšeným rizikom rakoviny prsníka²⁵; mierne zvýšenie gastrointestinálnej motility a zníženie sťažností na zápchu u niekoľkých žien (v článku nebol špecifikovaný počet, ale započítali sa dvaja pacienti v percentách zhodných s nežiaducimi reakciami)³⁶; „mierne podráždenie čriev“ u pacientky s vulvárnou intraepiteliálnou neopláziou²⁷; poruchy rovnováhy u troch osôb s respiračnou papilomatózou vzhľadom k úmyselnému alebo náhodnému zvýšeniu dávok I3C³⁰; a epizóda bronchospazmu u ženy s predchádzajúcou anamnézou astmy (popierala toto ochorenie v čase zaradenia do štúdie).³³ Autori štúdie referovali, že z celkového počtu osôb vo všetkých štúdiách na akejkolvek dávke I3C ($N = 293$) malo nejaký stupeň reakcie okolo 10 osôb (3%) a táto reakcia bola najpravdepodobnejšie vo vzťahu k užívaniu I3C v období dní až rokov.

V jedinej štúdií s preparátom DIM ukončili svoju účasť na štúdií vzhľadom k rôznym príčinám 4 osoby z pôvodného počtu 23 osôb zaradených do štúdie.³⁸ Jeden zo 4 účastníkov užíval DIM a mal vyrážky a artralgiu. Účastník sa rozhodol ukončiť užívanie a autori zaznamenali, že „vyrážky zmizli pri prerušení užívania doplnku a použitím antihistaminík. Artralgie sa zlepšili po určitom čase.“

Z 10 osôb liečených preparátom DIM, ktorí ukončili štúdiu, dvaja upozornili na zvýšenie návalov tepla, ale neukončili kvôli tomu užívanie kapsúl a jeden pozoroval miernu nauzeu pri užívaní kapsúl bez jedla. Preto celkovo traja z 10 (30%) osôb liečených preparátom DIM mali nejakú reakciu v možnom vzťahu k užívaniu DIM. Vzhľadom k publikovaným klinickým štúdiám a malému počtu osôb nie je jasné, či užívanie samotného DIM má za následok závažnejšie vedľajšie účinky alebo nie.

SÚHRN

Dostupné klinické údaje potvrdzujú efektivitu preparátu I3C ako perorálneho doplnku pri ochoreniach vyvolaných ľudským papilomavirom ako napríklad rakovina krčka maternice alebo respiračná papilomatóza, u osôb so zvýšeným rizikom rakoviny prsníka, u pacientov s vulvárnou intraepiteliálnou neopláziou a pacientov so systémovým lupus erythematosus. V klinických štúdiách užívanie I3C zvyšuje pomer 2-OHE₁ k 16- α -OHE₁, čo je ukazovateľ spojený so zníženým rizikom rakoviny prsníka. V jedinom klinickom skúšaní vykonanom pre preparát DIM viedlo užívanie DIM k priaznivej (napriek tomu, že nie štatisticky signifikantnej) zmene pomeru 2-OHE₁ k 16- α -OHE₁. Na určenie efektu preparátu DIM na kortizol je potrebné ďalšie skúmanie.

Zhodnotenie údajov o bezpečnosti poukazuje na fakt, že je dostupných viac klinických údajov o preparáte I3C než o DIM. Takže viac osôb užívalo preparát I3C v porovnaní s preparátom DIM. Bolo publikovaných najmenej 13 klinických štúdií o I3C počas ktorých celkovo približne 300 osôb užívalo perorálny preparát I3C. Najdlhšie trvanie štúdie, počas ktorej osoby užívali I3C, bolo 82 mesiacov (6,8 roka). Iba 3% osôb zúčastnených na výskume mali nežiadúce účinky pravdepodobne spôsobené užívaním I3C. Naproti tomu existuje iba jedno publikované klinické skúšanie o preparáte DIM, počas ktorého 10 postmenopauzálnych žien užívalo preparát DIM počas 30 dní. Na rozdiel od I3C, 30% osôb užívajúcich DIM hlásilo nežiadúce účinky, ktoré mohli byť spôsobené užívaním preparátu DIM. Ďalšie štúdie s preparátom DIM budú môcť objasniť či bol zvýšený počet nežiadúcich účinkov zapríčinený malým počtom pacientov tejto štúdie a celkovo limitovanými skúsenosťami s klinickým skúšaním.

POĎAKOVANIE

Autori by chceli poďakovať viacerým osobám, ktoré im poskytli cenné pripomienky do tejto publikácie, vrátane Bhaskar Shenai, PhD, DeAnn Liska, PhD, Mark Kaye, DC, Joseph Lamb, MD, Gary Darland, PhD, Matthew Tripp, PhD, a Robert Lerman, MD, PhD.