

اثرات شیر و فراورده‌های لبنی در بروز انواع سرطان‌ها

سعیده اسمعیلی^۱، سید حسین داودی^۲، سید امیرمحمد مرتضویان^۳، محمد جواد ایوانی^۴

۱- کارشناس ارشد علوم و صنایع غذایی، گروه علوم و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- نویسنده مسئول: استادیار گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. پست الکترونیکی: hdavoodi2002@yahoo.com

۳- دانشیار گروه علوم و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴- کمیته تحقیقات دانشجویان، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

سرطان یکی از علل عمده مرگ و ناتوانی در جهان می‌باشد. مشاهدات نشان می‌دهد که تقریباً ۴۰-۳۰٪ موارد سرطان از طریق اصلاح عوامل تغذیه‌ای و الگوی مصرف مواد غذایی قابل پیشگیری می‌باشد. شیر تنها ماده غذایی که حاوی تقریباً تمام مواد مغذی مورد نیاز بدن می‌باشد. در ارتباط با خطر بروز سرطان، مصرف فراورده‌های لبنی گاهی اثر مضر دارند. هدف از این مطالعه، مروری بر اثرات تحریک‌کننده مصرف لبنیات بر خطر بروز انواع سرطان‌ها و همچنین بررسی نقش ترکیبات مختلف که بطور طبیعی و یا افزودنی‌ها مانند حشره‌کش‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها، آفلاتوکسین‌ها، افزودنی‌ها و ترکیبات حاصل از فرایند در شیر و فراورده‌های لبنی وجود دارند و در تحریک خطر بروز سرطان‌ها نقش دارند، می‌باشد.

هرچند نتایج تعدادی از مطالعات نشان می‌دهند که برخی از ترکیبات طبیعی و بخصوص افزودنی‌ها موجود در شیر و فراورده‌های لبنی در افزایش خطر ابتلا به برخی از انواع سرطان‌ها موثر هستند، اما سودمندی‌های اثبات شده فراورده‌های لبنی در سلامت اساساً برجسته‌تر از مضرات ثابت نگردیده آن‌ها می‌باشد. در حقیقت، قطعاً هیچ مدرکی دلیل بر این که مصرف لبنیات ممکن است سبب افزایش مرگ و میر شود تحت هیچ شرایطی، وجود ندارد. علی‌رغم گزارشات جزئی در مورد اثر لبنیات در بروز برخی از سرطان‌ها مانند پروستات، شواهد کافی و قانع‌کننده هزاران سال مصرف نشان می‌دهد که فراورده‌های لبنی تأثیر قطعی در سلامت و حفظ آن و بقا و طول عمر دارند. علاوه بر این، اثرات مضر احتمالی مصرف شیر و فراورده‌های لبنی در بروز سرطان بسته به میزان مصرف این فراورده‌ها دارد. انجمن سرطان و USDA مصرف روزانه ۳ سروینگ شیر و فراورده‌های لبنی را توصیه نموده‌اند. بطور کلی قابل قبول است که مصرف بالای شیر و فراورده‌های لبنی با استانداردهای بهداشتی پایین و با سطوح نسبتاً بالایی از آلاینده‌ها و مواد سمی و یا مصرف آن‌ها توسط بیماران خاص که به برخی از ترکیبات شیر حساس هستند می‌تواند ریسک ظهور و یا پیشرفت سرطان را افزایش دهد. در نهایت، مصرف نرمال فراورده‌های لبنی با استانداردهای بهداشتی بالا به عنوان بخشی از یک رژیم غذایی متنوع و مغذی توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: شیر، فراورده‌های لبنی، سرطان، فاکتورهای تحریک‌کننده

مقدمه

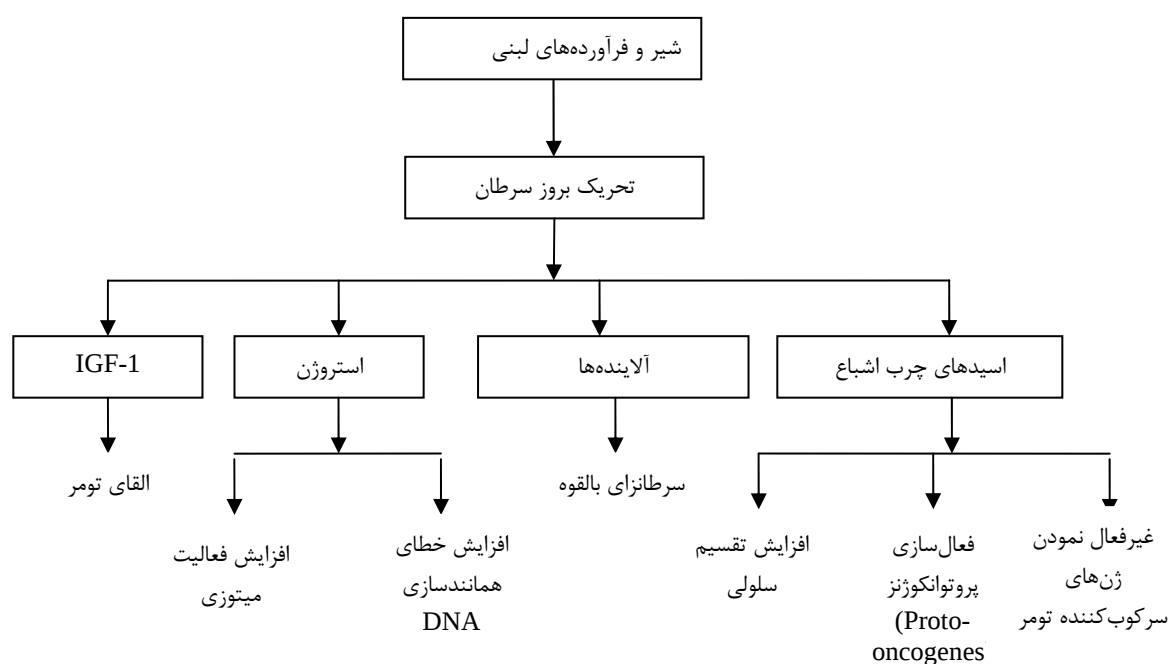
و آلاینده‌های محیط زیست می‌باشد که این فاکتورها نقش مهمی در پیشگیری از سرطان دارند. در میان عوامل شیوه زندگی، تغذیه و فاکتورهای مرتبط با آن نقش مهمی را در بروز سرطان ایفا می‌کند (۱).

سرطان یکی از علل عمده مرگ و ناتوانی در جهان می‌باشد و عامل تقریباً ۷/۶ میلیون مرگ در سال می‌باشد. واقعیت این است که تنها ۱۰٪-۵٪ وقوع سرطان‌ها به علت نقش ژنتیکی است و ۹۵٪-۹۰٪ باقیمانده به علت شیوه زندگی مانند سیگار کشیدن، رژیم غذایی و تغذیه، الکل، فعالیت فیزیکی، چاقی، قرار گرفتن در معرض آفتاب، عفونت

آنتی بیوتیک‌ها و یا آفلاتوکسین‌ها هم‌چنین افزودنی‌ها و ترکیبات حاصل از فرآیند لبنیات با خطر بروز انواع سرطان‌ها ارتباط دارند. از این‌رو در این مطالعه به مروری بر مطالعات پیشین در رابطه با مصرف فراورده‌های لبنی و افزایش خطر بروز سرطان‌ها و هم‌چنین اثر القایی اجزای طبیعی و آگزوزن تشکیل دهنده شیر و فراورده‌های لبنی در بروز سرطان پرداخته شده است که در شکل (۱) به طور مختصر مکانیسم اثر ترکیبات ذاتی شیر در بروز سرطان نشان داده شده است.

مشاهدات نشان می‌دهد که تقریباً ۴۰٪-۳۰٪ موارد سرطان از طریق اصلاح عوامل تغذیه‌ای و الگوی مصرف مواد غذایی قابل پیشگیری می‌باشد (۲).

شیر و فراورده‌های لبنی به عنوان ماده غذایی فراسودمند شناخته شده‌اند به‌طوری که استفاده از آن‌ها اثر مستقیم و قابل توجهی بر سلامتی دارد. اما از طرفی برخی از اجزای تشکیل دهنده شیر و فراورده‌های لبنی مانند اسیدهای چرب اشباع، استروژن‌ها، فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-1) و سایر آلاینده‌ها مانند بقایای حشره کش‌ها، سموم دفع آفات،



شکل ۱. اثرات ترکیبات طبیعی شیر در تحریک بروز سرطان

نشان می‌دهد که مردانی که مصرف بالای کلسیم داشته‌اند در مقایسه با آن‌هایی که کلسیم به میزان کم دریافت نمودند، ۳۸٪ بیشتر در معرض خطر ابتلا به سرطان پروستات بودند (۱۳). این یافته‌ها نشان می‌دهد که مصرف بیش از حد شیر و فراورده‌های لبنی خطر ابتلا به سرطان پروستات را افزایش می‌دهد. گائو و همکاران در مطالعه‌ای در اندازه‌گیری یک مدل دز پاسخ (dose – response model) نشان دادند که مردان بزرگسالی که ۳ سرونیگ لبنیات در روز مصرف کرده بودند در مقایسه با افرادی که متوسط دریافت معمول لبنیات در امریکا که حدود ۱/۸ سرونیگ در روز می‌باشد (۱ سرونیگ معادل ۲۴۴ گرم شیر یا ماست، ۴۳

بررسی اثر ترکیبات طبیعی شیر بر افزایش خطر ابتلا به انواع سرطان

سرطان پروستات: سرطان پروستات دومین سرطان شایع در بین مردان است (۳). در حالی که نقش فاکتورهای ژنتیکی در سرطان پروستات ارثی به اثبات رسیده است (۶-۴)، در بسیاری موارد اثرات محافظتی و یا مزایای درمانی ترکیبات مختلف غذایی هنوز آشکار نشده است (۷-۱۱).

تجزیه و تحلیل کمی مطالعات کوهورت منتشر شده بیانگر افزایش معنی‌دار ۱۰٪ در خطر ابتلا به سرطان در پروستات با مصرف شیر و فراورده‌های لبنی می‌باشد (۱۲). به‌علاوه، داده‌های حاصل از متا آنالیز اخیر مطالعات آینده‌نگر

فراورده، ممکن است سبب افزایش خطر ابتلا به سرطان شود (۲۸).

آنالیز زیر گروه‌ها در محصولات لبنی شامل شیر کامل، شیر کم‌چرب، شیر بدون چربی، پنیر و ماست نشان داد که بین مصرف بالای شیر کم‌چرب و خطر ابتلا به سرطان پروستات پیشرفته با ریسک نسبی $1/23$ ($0/99 - 1/54$) هم‌بستگی مثبت و معنی‌داری وجود دارد (۱۵). مطالعات متعددی نشان دادند که دریافت بالای شیر بدون چربی (اما نه شیر کامل) با افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات در ارتباط است (۱۵).

نه تنها آندروژن بلکه استروژن نیز تحت تاثیر دریافت چربی می‌باشد (۲۹). از آن جا که شیرهای تجاری در کشورهای توسعه یافته از گاوهای باردار به دست می‌آید، بنابراین حاوی میزان قابل توجهی از استروژن‌ها می‌باشد (۳۱، ۳۰). شیر به دلیل داشتن میزان بالای فاکتور رشد شبه انسولین می‌باشد ($IGF - 1$) که نقش مهمی در تنظیم تکثیر سلولی، تمایز و آپوپتوز و نوپلازی ایفا می‌کند (۳۵-۳۲) و می‌تواند در خطر ابتلا به سرطان پروستات، موثر باشد (۳۹-۳۶، ۱۵). در یک مطالعه انسانی، هنگامی که نمونه‌های سالم مورد آزمایش شیر گاو مصرف نمودند، غلظت $IGF - 1$ پلاسما 10% افزایش یافت (۴۰).

سرطان تخمدان: سرطان تخمدان دارای بالاترین نرخ مرگ و میر در بین دیگر سرطان‌ها در زنان می‌باشد (۴۱). نتایج یک مطالعه کوهورت ماموگرافی در سوئد رابطه بین خطر ابتلا به سرطان تخمدان در زنان و دز مصرف روزانه شیر را نشان داد به طوری که خطر ابتلا به سرطان تخمدان در زنانی که بیش از ۴ سروینگ محصولات لبنی در روز مصرف کرده بودند ۲ برابر زنانی بود که کمتر از ۲ سروینگ دریافت نمودند و به طور مشابه، زنانی که بیش از ۲ لیوان شیر در روز مصرف نمودند خطر ابتلا به سرطان تخمدان در آن‌ها ۲ برابر زنانی بود که هرگز یا به ندرت شیر روزانه دریافت کردند (۴۲). هم‌چنین، نتایج متا آنالیز مطالعات کوهورت بیانگر افزایش $10-15\%$ خطر ابتلا به سرطان تخمدان با مصرف هر لیوان شیر در روز می‌باشد. اگر چه این نتایج نگرانی در مورد ارتباط علت و معلولی ممکن بین سرطان تخمدان و مواد غذایی لبنی را افزایش می‌دهد اما تحقیقات بیشتری در این ارتباط پیشنهاد می‌شود.

نتایج مطالعات کوهورت بیانگر ارتباط مثبت بین مصرف شیر کم‌چرب، لاکتوز و سرطان تخمدان می‌باشند (۴۳). اگرچه داده‌های حاصل از مطالعات مورد شاهدهی نشان داد

گرم پنیر، ۵ گرم کره و ۱۳۲ گرم بستنی می‌باشد) را (۱۴) داشتند، ۹٪ بیشتر در معرض خطر ابتلا به سرطان پروستات بودند (۱۳). Pradi در سال ۲۰۰۹ نشان داد که مصرف زیاد کلسیم در رژیم غذایی می‌تواند یک عامل برای نقش محصولات لبنی در سرطان پروستات باشد (۱۵).

یافته‌های یک مطالعه کوهورت مورد مشاهدی بیانگر آن است که مردانی که بیش از 2000 mg کلسیم در روز مصرف کرده بودند ریسک نسبی (Relative Risk) برابر با $4/6$ ($CI=1/9-11/9$) برای سرطان پروستات کشنده در مقایسه با افرادی که کمتر از 200 mg کلسیم در روز دریافت نمودند، داشتند (۱۶).

در مورد مکانیزم اثر کلسیم در افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات، برخی محققین بیان داشتند که دریافت بالای کلسیم تبدیل 25 (OH) vitD را به $1, 25\text{ (OH)}_2\text{ vitD}$ که فرم فعال ویتامین D بوده و دارای خواص ضد توموری علیه سرطان پروستات می‌باشد را سرکوب می‌کند (۲۱-۱۶).

چربی رژیم غذایی سبب افزایش سطح آندروژن (که خود با خطر ابتلا به سرطان پروستات در ارتباط است) می‌شود (۲۲، ۲۳). هم‌چنین دریافت بالای چربی حیوانی با افزایش سطح تسترون در ارتباط است (۲۲) که این ممکن است منجر به افزایش تقسیم سلولی، فعال شدن پروتئوکوزن‌ها، غیرفعال شدن ژن‌های سرکوب کننده تومور شود (۲۴) و افزایش سطوح تستسترون ممکن است در ابتلا به خطر سرطان پروستات موثر باشد (۲۵).

نتایج به دست آمده از یک مطالعه آینده‌نگر مبتنی بر جمعیت ۴۳۴۳۵ مرد ژاپنی نشان داد که اسیدهای چرب اشباع در فراورده‌های لبنی شامل میرستیک اسید و پالمیتیک اسید، خطر ابتلا به سرطان پروستات را (در حالت وابسته به دوز) افزایش دادند (۲۶). با این حال، یک مطالعه آینده‌نگر بزرگ در آزمایش غربالگری سرطان پروستات در ارتباط با فراورده‌های لبنی نشان داد که انواع کم‌چرب ممکن است به میزان نسبتاً کمی با افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات همراه باشد، محققین این‌گونه استدلال می‌کنند که حذف چربی از شیر ممکن است سبب حذف اجزای دیگری که بطور بالقوه دارای خواص ضد سرطانی هستند مانند لینولئیک اسید (CLA) شود. هم‌چنین شیر کم‌چرب به طور کلی حاوی سطوح بالاتری از کلسیم می‌باشد (۲۷). همان‌گونه که در بالا ذکر شد، دریافت بیش از حد این

افزایش غلظت استروژن در گردش خون می‌شود. اگر چه مدارک و شواهد برای اثبات این قضیه ضعیف می‌باشد (۵۴)، ولی فرضیه قید شده به وسیله یافته‌های حاصل از مطالعات آزمایشگاهی در جوندگان و مطالعات سلولی حمایت می‌شود (۵۵). با این حال یافته‌های حاصل از برخی مطالعات کوهورت آینده‌نگر ارتباط مثبت بین مصرف چربی اشباع و خطر ابتلا به سرطان پستان را نشان دادند (۵۶، ۵۷) و در مقابل مطالعات اپیدمیولوژیک به خصوص از نوع کوهورت آینده‌نگر از اثر چربی رژیم غذایی در افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان حمایت نکردند (۵۸).

• حضور ارگانوکلرین‌ها (Organochlorine) در فراورده‌های لبنی ممکن است با خطر ابتلا به سرطان پستان در ارتباط باشد (۵۹).

• شیر ممکن است حاوی فاکتورهای رشد (IGF-1) باشد که مطابق تحقیقات در تحریک رشد سلول‌های سرطان پستان موثر هستند (۶۰).

به‌علاوه، آزمایشات نشان دادند که IGF-1 احتمالاً در فرآیند مهاجرت سلولی موثر هستند.

از آنجاکه گاوها به منظور افزایش شیردهی، سوددهی، با تحریک هورمونی در مرحله باروری قرار می‌گیرند از این رو شیر گاوهای تجاری امروزه حاوی میزان بالایی استروژن و پروژسترون می‌باشد (۶۱). مطابق دلایل زیر متابولیت‌های استروژن (EM) به عنوان عوامل خطر (Risk factors) در نظر گرفته می‌شوند (۶۲ و ۶۱، ۴۲):

• افزایش در معرض قرار گرفتن با EM سبب افزایش فعالیت میتوزی سلول‌های آندومتر می‌شود.

• افزایش در معرض قرار گرفتن با EM سبب افزایش خطای همانند سازی DNA می‌شود.

البته شیرهای تجاری نباید حاوی بیش از ۵ پیکوگرم استرادیول آزاد در هر میلی‌لیتر باشند. هم‌چنین استرادیول فراورده‌های لبنی در دستگاه گوارش غیرفعال می‌شود و تنها حدود ۵٪ باقیمانده به کبد انتقال می‌یابد (۶۳). به‌علاوه دریافت روزانه مورد انتظار استرادیول از فراورده‌های لبنی تنها حدود ۰/۲۵٪ حد قابل قبول FAO/WHO برای دریافت روزانه استرادیول اگزوزن را فراهم می‌سازد و بعید است که مقدار کم استرادیول اگزوزن حاصل از دریافت فراورده‌های لبنی، بتواند در خطر سرطان موثر باشد (۶۳).

سرطان مثانه: سرطان مثانه نهمین سرطان شایع در جهان است (۶۴). از آن جا که اکثر ترکیبات و متابولیت‌ها از جمله سرطان‌زاها از طریق مجاری ادراری، دفع می‌شوند، در نتیجه

که مصرف شیر کم‌چرب به طور معکوس و مصرف شیر کامل به طور مستقیم با خطر بروز سرطان تخمدان در ارتباط است (۴۴). از نتایج مطالعات اکولوژیکی و مدل‌های حیوانی، استنباط می‌شود که مصرف یا متابولیسم لاکتوز ممکن است خطر ابتلا به سرطان تخمدان را افزایش دهد (۴۴). مطالعات متعددی ارتباط مثبت بین دریافت لاکتوز و خطر ابتلا به سرطان تخمدان را نشان می‌دهند (۴۵، ۴۶).

لاکتوز دی‌ساکاریدی است که تنها در شیر و فراورده‌های لبنی یافت شده و توسط لاکتاز روده به گالاکتوز و گلوکز شکسته می‌شود (۴۴). این‌گونه فرض می‌شود که گالاکتوز از طریق سمیت مستقیم بر سلول‌های زایای تخمدان و با افزایش سطوح گونادوتروپین‌ها سبب تحریک تکثیر اپیتلیوم تخمدان و در نهایت القای نئوپلازی تخمدان می‌شود (۴۸، ۴۷). این احتمال وجود دارد که مصرف بالای فراورده‌های لبنی (به واسطه داشتن لاکتوز) خطر ابتلا به سرطان تخمدان را تنها، در زیر گروه‌هایی با ویژگی‌های خاص ژنتیکی و بیوشیمیایی متابولیسم گالاکتوز (متابولیسم لاکتوز) افزایش دهد (۴۴). نتایج حاصل از آنالیز ۱۲ مطالعه کوهورت، بیانگر افزایش نسبی خطر ابتلا به سرطان تخمدان با دریافت بالای لاکتوز بوده و به نظر می‌رسد این افزایش نسبی به علت دریافت لاکتوز در سطح مصرف ۳ سرونیک یا بیشتر شیر در روز باشد (۴۳). یافته‌های حاصل از مطالعات کوهورت آینده‌نگر اما نه مطالعات مورد شاهدهی نشان می‌دهد که دریافت بالای مواد غذایی لبنی و لاکتوز ممکن است خطر بروز سرطان تخمدان را افزایش دهند (۴۴).

سرطان پستان: سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها بوده که در سال ۲۰۱۰ حدود ۱/۴ میلیون فرد مبتلا به این سرطان تشخیص داده شده‌اند (۵۰، ۴۹). فرضیات عمده‌ای که در مورد افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان در ارتباط با مصرف فراورده‌های لبنی وجود دارد که به شرح ذیل می‌باشد:

• مصرف بالای فراورده‌های لبنی ممکن است سبب افزایش چربی در رژیم غذایی به خصوص چربی اشباع شود که این به نوبه خود با خطر ابتلا به سرطان پستان همراه است.

دریافت لبنیات کامل به طور غیر معنی‌دار و لبنیات پر چرب به طور مستقیم با خطر ابتلا به سرطان پستان در ارتباط است (۵۱). اگرچه محتوای چربی در تمام فراورده‌های لبنی بالا نمی‌باشد ولی مصرف بالای لبنیات پر چرب سبب افزایش چربی در رژیم غذایی می‌شود (۵۲). در نتیجه مصرف بالای چربی سبب افزایش خطر سرطان پستان از طریق

استارترهای ماست باشد. بنابراین به طور کلی مصرف محصولات لبنی تحت فرایند قرار گرفته می‌تواند امن‌تر از مصرف شیر خام باشد (۷۲).

فاکتورهای دامپزشکی: داروهای ضد میکروبی برای درمان عفونت‌های باکتریایی تجویز می‌شوند، یا به منظور جلوگیری از گسترش بیماری و یا افزایش رشد و بازدهی در حیوانات و یا فراورده‌های حیوانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. تمام داروهای ضد میکروبی تجویز شده به حیوانات شیری (لبنی) وارد شیر می‌شوند. آنتی بیوتیک‌ها از رایج‌ترین داروهای ضد میکروبی مورد استفاده هستند که به منظور مقابله با ورم پستان ایجاد شده توسط پاتوژن‌ها، تجویز می‌شوند. پنی سیلین، سفالوسپورین، تتراسایکلین، ماکرولید و آمینوگلیکوزید و کینولن و پلی میکسین از جمله آنتی بیوتیک‌های معمول هستند.

دغدغه اصلی در ارتباط با استفاده گسترده از آنتی بیوتیک‌ها، گسترش بالقوه پاتوژن‌های مقاوم در برابر آنتی بیوتیک می‌باشد که ممکن است سبب پیچیده تر شدن درمان انسان گردند. همچنین افراد حساس ممکن است واکنش‌های آلرژیک نسبت به باقیمانده آنتی بیوتیک‌ها و یا متابولیت‌های آن‌ها (عمدتاً آنتی بیوتیک‌های B-لاکتام) از خود نشان دهند (۷۳، ۷۱).

استفاده از هورمون‌ها در حیوان ممکن است به دلیل اهداف افزایش تولید یا درمان پزشکی و یا بهبود تولید مثل باشد. یافته‌ها نشان می‌دهند فراورده‌های لبنی حاوی هورمون‌ها مانند (IGF-1) می‌توانند سبب افزایش خطر بروز سرطان پستان گردند (۵۹). به علاوه، تحقیقات نشان داده‌اند که هورمون رشد گاوی (BGH) که گاهی اوقات در گاوهای شیری به منظور افزایش تولید شیر تجویز می‌شود، سبب افزایش غلظت IGF-1 در شیر گاو می‌شود (۷۴، ۷۵، ۳۵).

ملانین: ملانین، مولکولی با محتوای نیتروژنی بالا می‌باشد که غیر قانونی به شیر رقیق شده به منظور افزایش محتوای پروتئینی جهت مطابقت با استاندارد اضافه می‌شود. ملانین ممکن است از علوفه‌های دامی آلوده و یا به عنوان یک متابولیت جزئی از حشره کش سیرومازین (Cyromazine) که در بعضی از کودهای شیمیایی استفاده می‌شود، به شیر انتقال یابد. در نتیجه سطوح پایین ملانین می‌تواند به شیر و فراورده‌های لبنی از مواد غذایی در تماس مهاجرت کند.

هدف اولیه جهت اعمال سمیت ملانین، کلیه و مجاری ادراری است. سطوح ملانین گزارش شده در فراورده‌های

رژیم غذایی و تغذیه در خطر سرطان مثانه دارای اهمیت است (۶۶، ۶۵).

ارتباط احتمالی بین مصرف شیر و فراورده‌های لبنی با خطر ابتلا به سرطان مثانه در مطالعات مختلف اپیدمیولوژیک از سال ۱۹۸۰ مورد بررسی قرار گرفته است، هر چند یافته‌ها متناقض و غیر واضح‌اند (۶۷).

داده‌های حاصل از یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر هلندی نشان داد که بین مصرف کره در زنان و خطر ابتلا به سرطان مثانه ارتباط مثبتی وجود دارد. Mao و همکاران در سال ۲۰۱۱ یافتند که مصرف لبنیات کامل با محتوای چربی بالا همبستگی مثبتی با خطر ابتلا به سرطان مثانه دارد. این مطالعه از اثر چربی شیر بر خطر بروز سرطان حمایت می‌کند (۶۸، ۶۹). اگرچه تا به امروز، یک ارزیابی جامع از ارتباط بین مصرف شیر و فراورده‌های لبنی و خطر ابتلا به سرطان مثانه گزارش نشده است (۶۷).

اثر ترکیبات خارجی شیر و فراورده‌های لبنی بر افزایش خطر ابتلا به سرطان

آلاینده‌های لبنیات

حشره کش‌ها: باقیمانده سموم در شیر ممکن است در نتیجه آلودگی محیط (آب، خاک، هوا) و یا آلودگی خوراک دام (علوفه) و یا آلودگی مستقیم حیوانات لبنی و یا محیط زندگی آن‌ها با این سموم به منظور مقابله با حامل‌های بیماری را مانند (کنه و یا حشرات) حاصل شود. که در صدر این مواد شیمیایی، ارگانوکلرین‌ها (OC) قرار دارند. مصرف این ترکیبات می‌تواند سبب بروز برخی از سرطان‌ها، مانند سرطان پستان شود (۷۰). اگرچه سطوح حشره کش‌های OC که به طور بالقوه سبب آلودگی شیر از طریق محیط زیست می‌شوند در طول دهه‌های گذشته و تلاش‌های بین المللی کاهش یافته است (۷۱). در این رابطه، در اکثر کشورهای توسعه یافته حداکثر میزان مورد قبول باقیمانده‌گی حشره کش‌ها در شیر و فراورده‌های لبنی تعریف شده است. به علاوه فرایندهای گرمایی از جمله پاستوریزاسیون و استریلیزاسیون نقش موثری در تخریب بقایای حشره کش‌ها در محصولات لبنی دارند. همچنین، حشره کش‌های OC محلول در چربی هستند بنابراین بقایای آن‌ها در فراورده‌های لبنی پرچرب مانند خامه و کره یافت می‌شود. کاهش حضور این آفت کش‌ها در ماست ممکن است در اثر فرایند حرارتی شیر در طی پروسه تولید ماست و یا به علت فعالیت

لبنی (از جمله غذای کودک) در حدود 6200 mg/kg – $0/09$ می باشد (۷۶).

مایکوتوکسین ها: آلودگی فراورده های لبنی با مایکوتوکسین ها می تواند از طریق مصرف علوفه دام آلوده به قارچ توسط حیوانات لبنی ایجاد شود. آفلاتوکسین M_1 (AFB_1)، متابولیت هیدروکسیله آفلاتوکسین B_1 (AFM_1) می باشد و می تواند در شیر و متعاقباً فراورده های لبنی، هنگامی که حیوانات با علوفه آلوده تغذیه شوند، مشاهده شود. هنگامی که پستانداران رژیم غذایی آلوده به آفلاتوکسین B_1 دریافت نمایند، متابولیت ۴ هیدروسیله آن را که به عنوان آفلاتوکسین M_1 شناخته شده است، به داخل شیر رها می کنند (۷۷).

آفلاتوکسین ها، سمی، سرطان زا و تراژون برای انسان و حیوانات هستند. AFM_1 در شیر خام و محصولات لبنی فرایند شده نسبتاً پایدار است و در اثر فرایند حرارتی معمول در صنعت لبنیات از بین نمی رود. آژانس بین المللی تحقیق سرطان، AFB_1 را به عنوان گروهی از ترکیبات اصلی سرطان زا و AFM_1 را به عنوان گروهی از ترکیبات فرعی (ثانویه) سرطان زا در نظر گرفته است (۸۰-۷۸).

طبق مطالعات آزمایشگاهی در انسان، AFM_1 سیتوتوکسیک بوده و سمیت حاد آن در گونه های متعدد مشابه با AFB_1 است. AFM_1 می تواند سبب آسیب DNA و جهش ژنتیکی و ناهنجاری کروموزومی در سلول های پستانداران در شرایط آزمایشگاه، حشرات، یوکاریوت های پست و باکتری ها شود (۷۷).

به طور کلی، حضور AFM_1 در شیر به دلیل اثرات حاد و مزمن خطری برای سلامت انسان محسوب می شود. علائم مسمومیت حاد با آفلاتوکسین شامل استفراغ، اسهال، تب و درد شکمی است و علائم مزمن مسمومیت شامل سرطان کبد، هپاتیت، یرقان، هپاتومگالی و سیروس می باشد (۸۱).

سایر منابع آلاینده محیط زیست

دی اکسین ها، فراورده های جانبی ناخواسته ای هستند که از سوختن مواد ارگانیکی تشکیل می شوند که از سموم بسیار قوی بوده و اثرات سمی شناخته شده آن ها شامل سمیت پوستی، اختلالات باروری، تراژون، اختلال غدد درون ریز و سرطان زایی می باشد. محصولات لبنی، در دریافت روزانه $1/4$ تا $1/2$ دی اکسین ها از طریق رژیم غذایی مؤثر هستند (۷۳). پلی کلر بی فنیل ها (PCBs) هیدروکربن های کلردار شده هستند که ساخت و فرایند آن ها در بسیاری از کشورهای

صنعتی از سال ۱۹۸۰ ممنوع شده است. اما امکان ورود آن ها به محیط زیست هنوز از طریق شیوه های دفع نامناسب یا نشت از تجهیزات الکتریکی و سیستم های هیدرولیکی وجود دارد. PCBs دغدغه بزرگی برای سلامتی محسوب می شوند و می تواند عوارض جانبی متعددی داشته باشند. از این رو PCBs در گروه سرطان زا های احتمالی برای انسان طبقه بندی شده اند. مطالعات حیوانی نشان می دهد که PCB ها اثرات سمی روی باروری، رشد و نمو و سیستم ایمنی دارند. بنابراین بسیاری از کشورها محدودیت هایی برای حداکثر باقیمانده PCB ها در فراورده های لبنی در نظر گرفته اند (۷۶).

عناصر از روش های مختلفی ممکن است به داخل شیر راه پیدا کنند. عناصری مانند کروم و نیکل از تجهیزات فولاد ضد زنگ و یا قلع از طریق لحیم قوطی ممکن است به داخل شیر در اثر تماس مستقیم راه پیدا کنند. اما فلزات سنگینی مانند کادمیوم، سرب، جیوه، آرسینک انتظار نمی رود که تماس مستقیم (مگر در موارد اتفاقی) با شیر و محصولات لبنی داشته باشند. این عناصر ممکن است از طریق مصرف علوفه دامی آلوده به داخل شیر راه پیدا کنند (۷۶). نتایج حاصل از تحقیقات پیشین نشان می دهد که مصرف طولانی مدت (حتی در سطوح پایین) آرسینک معدنی ممکن است با افزایش خطر ابتلا به سرطان های ریه، پوست، مثانه، پانکراس و خون و سایر بافت های بدن در ارتباط باشد (۸۳، ۸۲).

شیر خام معمولاً حاوی $5-1 \text{ mg/L}$ نیترات و کمتر از $0/1 \text{ mg/L}$ نیتريت می باشد. آلودگی ثانویه شیر با نیترات در طول دوشیدن و یا فرایند شیر ممکن است، اتفاق بیفتد. اسید نیتریک جهت شستشوی تجهیزات کارخانجات لبنی استفاده می شود، از این رو احتمال در معرض قرار گرفتن ناخواسته شیر با NO_3 وجود دارد. منبع قابل توجه دیگر آلودگی، ورود آب شستشو یا افزودن آب به نوشیدنی های تخمیری لبنی می باشد. از این رو، کارخانجات پیشرفته از طریق دیونیزاسیون آب روی خلوص آن تمرکز دارند. به علاوه آلودگی شیر خشک به نیترات به میزان قابل توجهی در نمونه هایی که به طور غیر مستقیم با سیستم های خشک کن پاششی خشک می شوند در مقایسه با نمونه هایی که به طور غیر مستقیم با سیستم های خشک کن بخاری خشک شدند، بیشتر است. در تولید نوع خاصی پنیر، نیترات در مقادیر جزئی ($30-20 \text{ mg/kg}$) به فرمولاسیون به منظور ممانعت از تولید گاز افزوده می شود. هر چند نیترات در پنیر تازه، بسیار ناپایدار است و به سرعت به نیتريت توسط گزانتین اکسیداز

در افراد مصرف کننده موثر است (۹۴-۹۱). Cops دارای اثرات بیولوژیکی مانند آتروز (۹۵)، سمیت سلولی، جهش‌زایی (۹۶) و سرطان‌زایی (۹۷) هستند.

افزودنی‌های لبنی

مواد افزودنی مانند طعم دهنده‌ها، رنگ‌ها، شیرین‌کننده‌ها، آنتی‌اکسیدان‌ها و مواد نگهدارنده ضد میکروبی می‌توانند عوارض جانبی سمی در میزان فراتر از دز مجاز مصرف در روز داشته باشند (۷۱) به عنوان مثال، Brilliant Blue (FCF) که به عنوان یک افزودنی رنگ‌دهنده استفاده می‌شود، القا کننده، سرطان، تومورهای بدخیم، آسم و پیش‌فعالی می‌باشد. دز مجاز مصرف بریلینت بلو (FCF) $12/5 \text{ mg/kg bw/day}$ می‌باشد که توسط کمیته‌های مشترک FAO WHO در زمینه افزودنی‌های غذایی (JECFA) در سال ۱۹۷۰ و کمیته علمی اتحادیه اروپا برای مواد غذایی (SCF) در سال ۱۹۷۵ مورد بررسی قرار گرفته است (۹۸، ۹۹). در سال ۱۹۸۴ با توجه داده‌های موجود در مورد جذب، توزیع، متابولیسم، دفع، سمیت مزمن و مسمومیت دراز مدت و سرطان‌زایی بریلینت بلو، SCF دز مجاز مصرف آن را به 10 Mg/kg bw/day تقلیل داد (۱۰۱).

مطالعات اخیر در مورد مصرف دراز مدت کاراگینان به عنوان یک بافت‌دهنده، نشان می‌دهد که کاراگینان می‌تواند سبب آسیب غشای مخاطی روده، کولیت‌های زخم‌دار، القای ایجاد و رشد تومر شود. انجام مطالعات اپیدمیولوژیکی بیشتر به منظور ارزیابی ایمنی کاراگینان توصیه می‌شود (۱۰۲). مصرف مکرر محصولات لبنی طعم‌دار که حاوی ساکارز هستند ممکن است احتمال بروز سرطان روده بزرگ از طریق مقاومت به انسولین (که با خطر سرطان روده بزرگ در ارتباط است) (۱۰۳) و خطر ابتلا به سرطان پانکراس را از طریق القای هایپرگلیسمی و افزایش تقاضا به انسولین و کاهش حساسیت به انسولین افزایش دهند (۱۰۴).

شیرین‌کننده‌ها مانند ساخارین و آسپارتام مطابق نتایج مطالعات پیشین، سرطان‌زا هستند به عنوان مثال آن‌ها مشکوک به افزایش خطر سرطان مثانه‌اند اما در مورد اثرات سرطان‌زایی قطعی آن‌ها ضد و نقیض وجود دارد و استفاده از این شیرین‌کننده‌ها در بسیاری از کشورها مجاز می‌باشد (۱۰۵).

شیر و نیترات ردوکتازهای میکروبی در طول رسیدن پنیر تبدیل می‌شود. بنابراین میزان آن در پنیر بسیار کم است (۸۴). بسیاری از مطالعات پیشین در ارتباط میان نیترات و نیتريت و سرطان در انسان، روی سرطان‌های دستگاه گوارش متمرکز شدند. اگرچه امکان ارتباط با خطر ابتلا به سرطان تیروئید از لحاظ بیولوژیکی وجود دارد (۸۷-۸۵).

ترکیبات حاصل از فرایند در محصولات لبنی

در طول فرایند تولید شیر و محصولات لبنی هم‌چنین در طول زمان نگهداری، ترکیبات متعددی تولید می‌شوند و یا تغییر پیدا می‌کنند که می‌توانند در ارتباط با خطر بروز انواع مختلف سرطان‌ها موثر باشند. فرایند حرارتی شدید و یا قرار گرفتن در معرض نور خورشید از مهم‌ترین فاکتورهای هستند که می‌توانند باعث تغییرات مختلفی در فراورده‌های لبنی مانند پروتئین‌ها، چربی‌ها، کربوهیدرات‌ها و ویتامین‌ها و تولید ترکیبات بالقوه سرطان‌زا و جهش‌زا شوند. واکنش‌های نامناسب مانند پروتئولیز، اکسیداسیون چربی‌ها و میلارد می‌تواند به طور قابل توجهی با افزایش دما تشدید شوند. فراورده‌های لبنی پر چرب و خامه‌ای مانند ماست، پنیرها و دسرهای در معرض اکسیداسیون خود به خودی چربی و واکنش‌های اکسیداسیونی که منجر به تشکیل رادیکال‌های آزاد و پلیمرهای سرطان‌زا می‌شوند، قرار دارند (۸۸).

فرایندهای حرارتی شدید سبب افزایش اکسیداسیون چربی می‌شوند. واکنش میلارد پیامدهای قابل توجهی در کیفیت شیر حرارت دیده و فراورده‌های لبنی از لحاظ رنگ، طعم و ارزش تغذیه‌ای و هم‌چنین تولید ترکیبات سرطان‌زا دارد. به‌علاوه، برخی از ترکیبات حاصل از میلارد می‌توانند در واکنش‌های اکسیداتیو شرکت کنند (۸۹). فرایندهای حرارتی و هموژناسیون سبب اکسیداسیون CLA که یک ضدسرطان قوی است، از طریق اعمال دمای بالا، فشار بالا و کاهش سایر گلبول‌های چربی می‌شوند (۹۰).

ترکیبات حاصل از اکسیداسیون کلسترول (Cops) در فراورده‌های لبنی یافت می‌شوند. نتایج مطالعات پیشین نشان می‌دهند که میزان Cops در شیر و فراورده‌های لبنی بسیار کم است. تشکیل Cops در شیر و فراورده‌های لبنی می‌تواند تنها تحت شرایط سخت و شدید مانند استفاده از فرایند حرارتی با دمای بالا برای مدت طولانی و یا نگهداری در دمای بالا اتفاق بیفتد. به‌علاوه، شیر خشک نیز حاوی کلسترول اکسید شده بوده که در ایجاد استرس اکسیداتیو

نتیجه‌گیری

شیر به عنوان تنها ماده غذایی که تقریباً حاوی تمام مواد مورد نیاز بدن می‌باشد، در نظر گرفته می‌شود. اما تحقیقات حاصل از برخی مطالعات پیشین نشان می‌دهند که استروژن، فاکتور رشد شبه انسولین، اسیدهای چرب اشباع و هم‌چنین آلاینده‌های موجود در شیر و فراورده‌های لبنی مانند باقی‌مانده سموم آفت کش‌ها، آفلاتوکسین‌ها به‌علاوه ترکیبات حاصل از فرآیند شیر و افزودنی‌ها ممکن است در القای سرطان موثر باشند. از طرفی، قطعاً هیچ مدرکی دلیل بر این‌که مصرف لبنیات ممکن است سبب افزایش مرگ و میر شود تحت هیچ شرایطی، وجود ندارد. علی‌رغم گزارشات جزئی در مورد اثر لبنیات در بروز برخی از سرطان‌ها مانند

پروستات، شواهد کافی و قانع‌کننده هزاران سال مصرف نشان می‌دهد که فراورده‌های لبنی تاثیر قطعی در سلامت و حفظ آن و بقا و طول عمر مانند حفظ سلامت دندان‌ها و استخوان‌ها و مقابله با پوکی استخوان و فشار خون بالا و دیابت نوع ۲ و سندروم متابولیک و غیره دارند. به‌علاوه، اثرات مضر احتمالی مصرف شیر و فراورده‌های لبنی در بروز سرطان بسته به میزان مصرف این فراورده‌ها دارد. بنابراین، مطابق تاییدیه انجمن سرطان و USDA مصرف روزانه ۳ سروینگ شیر و فراورده‌های لبنی با استانداردهای بهداشتی بالا به عنوان بخشی از یک رژیم غذایی متنوع و مغذی بنا به ضرورت مصرف آن‌ها در حفظ سلامت انسان پیشنهاد می‌شود.

References

- Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer*. 2010; 46(14): 2555-62.
- Marmot M, Atinmo T, Byers T, Chen J, Hirohata T, Jackson A, et al. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC AICR. 2007; 46(4).
- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *A Cancer J Clin*. 2000; 50(1):7-33.
- Nwosu V, Carpten J, Trent JM, Sheridan R. Heterogeneity of genetic alterations in prostate cancer: evidence of the complex nature of the disease. *Hum Mol Genet*. 2001; 10(20): 2313-8.
- Carpten J, Nupponen N, Isaacs S, Sood R, Robbins C, Xu J, et al. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat Genet*. 2002; 30(2):181-4.
- Rökmán A, Ikonen T, Seppälä EH, Nupponen N, Autio V, Mononen N, et al. Germline Alterations of the RNASEL Gene, a Candidate HPC1 Gene at 1q25, in Patients and Families with Prostate Cancer. *The Am J Human Genet*. 2002; 70(5):1299-304.
- Chan JM, Stampfer MJ, editors. What causes prostate cancer? A brief summary of the epidemiology 1998; 8(4):263-73.
- Blumenfeld AJ, Fleshner N, Casselman B, Trachtenberg J. Nutritional aspects of prostate cancer: a review. *Can J Urol*. 2000; 7(1):927-35; discussion 36.
- Schmitz-Drager BJ, Eichholzer M, Beiche B, Ebert T. Nutrition and prostate cancer. *Urol Int*. 2001; 67(1): 1-11.
- Schulman C, Ekane S, Zlotta A. Nutrition and prostate cancer: evidence or suspicion? *Urol*. 2001; 58(3): 318.
- Jankevicius F, Miller S, Ackermann R. Nutrition and risk of prostate cancer. *Urologia internationalis*. 2002; 68(2): 69-80.
- Qin L, Xu J, Wang P, Tong J, Hoshi K. Milk consumption is a risk factor for prostate cancer in Western countries: evidence from cohort studies. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007; 16(3):467.
- Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(23): 1768-77.
- Givens D, Morgan R, Elwood P. Relationship between milk consumption and prostate cancer: a short review. *Nutr Bulletin*. 2008; 33(4):279-86.
- Parodi PW. Dairy product consumption and the risk of prostate cancer. *Int Dairy J*. 2009; 19(10): 551-65.
- Giovannucci E. Dietary influences of 1, 25 (OH) 2 vitamin D in relation to prostate cancer: a hypothesis. *Cancer Causes and Control*. 1998; 9(6): 567-82.
- Chan JM, Pietinen P, Virtanen M, Malila N, Tangrea J, Albanes D, et al. Diet and prostate cancer risk in a cohort of smokers, with a specific focus on calcium and phosphorus (Finland). *Cancer Causes and Control*. 2000; 11(9): 859-67.
- Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(7): 451-9.

19. Li H, Stampfer MJ, Hollis JBW, Mucci LA, Gaziano JM, Hunter D, et al. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer. *PLoS med.* 2007; 4(3): e103.
20. Schuurman AG, van den Brandt PA, Dorant E, Brants HAM, Alexandra Goldbohm R. Association of energy and fat intake with prostate carcinoma risk. *Cancer.* 1999; 86(6):1 019-27.
21. Veierød MB, Laake P, Thelle DS. Dietary fat intake and risk of prostate cancer: a prospective study of 25,708 Norwegian men. *IntJ Cancer.* 1997; 73(5): 634-8.
22. Dorgan JF, Judd JT, Longcope C, Brown C, Schatzkin A, Clevidence BA, et al. Effects of dietary fat and fiber on plasma and urine androgens and estrogens in men: a controlled feeding study. *Am J Clin Nutr.* 1996; 64(6): 850-5.
23. Fleshner N, Bagnell PS, Klotz L, Venkateswaran V. Dietary fat and prostate cancer. 2004; 171(2): S19-S24.
24. Ross RK, Henderson BE. Do diet and androgens alter prostate cancer risk via a common etiologic pathway? *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86(4): 252-5.
25. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88(16): 1118-26.
26. Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Dairy product, saturated fatty acid, and calcium intake and prostate cancer in a prospective cohort of Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17(4): 930-7.
27. Bodner-Montville J, Ahuja JKC, Ingwersen LA, Haggerty ES, Enns CW, Perloff BP. USDA food and nutrient database for dietary studies: released on the web. *J Food Compos Anal.* 2006; 19: S100-S7.
28. Ahn J, Albanes D, Peters U, Schatzkin A, Lim U, Freedman M, et al. Dairy products, calcium intake, and risk of prostate cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16(12): 2623-30.
29. Hämäläinen E, Adlercreutz H, Puska P, Pietinen P. Diet and serum sex hormones in healthy men. *J steroid biochem.* 1984; 20(1): 459-64.
30. Qin LQ, Xu JY, Wang PY, Ganmaa D, Li J, Wang J, et al. Low fat milk promotes the development of 7, 12 dimethylbenz (A) anthracene (DMBA) induced mammary tumors in rats. *IntJ Cancer.* 2004; 110(4): 491-6.
31. Qin LQ, Wang PY, Kaneko T, Hoshi K, Sato A. Estrogen: one of the risk factors in milk for prostate cancer. *Med hypotheses.* 2004; 62(1): 133-42.
32. Jerome L, Shiry L, Leyland-Jones B. Deregulation of the IGF axis in cancer: epidemiological evidence and potential therapeutic interventions. *Endocrine-related cancer.* 2003; 10(4): 561-78.
33. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrine Rev.* 1995; 16(1): 3-34.
34. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4(7): 505-18.
35. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(18): 1472-89.
36. Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *Bmj.* 1997; 315(7118): 1255-60.
37. Holmes MD, Pollak MN, Willett WC, Hankinson SE. Dietary correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11(9): 852-61.
38. Hoppe C, Mølgaard C, Michaelsen KF. Cow's milk and linear growth in industrialized and developing countries. *Annu Rev Nutr.* 2006; 26: 131-73.
39. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *The Lancet.* 2004; 363(9418): 1346-53.
40. Heaney RP, McCARRON DA, Dawson-Hughes B, Oparil S, Berga SL, Stern JS, et al. Dietary changes favorably affect bone remodeling in older adults. *J Am Diet Assoc.* 1999; 99(10): 1228-33.
41. LEFKOWITZ ES, Garland CF. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. *Int J Epidemiol.* 1994; 23(6): 1133-6.
42. Farlow DW, Xu X, Veenstra TD. Quantitative measurement of endogenous estrogen metabolites, risk-factors for development of breast cancer, in commercial milk products by LC-MS/MS. *J Chromatography B.* 2009; 877(13): 1327-34.
43. Genkinger JM, Hunter DJ, Spiegelman D, Anderson KE, Arslan A, Beeson WL, et al. Dairy products and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15(2): 364-72.
44. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Milk, milk products and lactose intake and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006 15; 118(2): 431-41.
45. Fairfield KM, Hunter DJ, Colditz GA, Fuchs CS, Cramer DW, Speizer FE, et al. A prospective study of dietary lactose and ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2004 Jun 10; 110(2): 271-7.
46. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Milk and lactose intakes and ovarian cancer risk in the Swedish

- Mammography Cohort. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(5): 1353-7.
47. Cramer DW, Xu H, Sahi T. Adult hypolactasia, milk consumption, and age-specific fertility. *Am J Epidemiol.* 1994; 139(3): 282-9.
 48. Harlow BL, Cramer DW, Geller J, Willett WC, Bell DA, Welch WR. The influence of lactose consumption on the association of oral contraceptive use and ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol.* 1991; 134(5): 445-53.
 49. Dong JY, Zhang L, He K, Qin LQ. Dairy consumption and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 127(1): 23-31.
 50. Duarte D, Nicolau A, Teixeira J, Rodrigues L. The effect of bovine milk lactoferrin on human breast cancer cell lines. *J Dairy Sci.* 2011; 94(1): 66-76.
 51. Parodi PW. Dairy product consumption and the risk of breast cancer. *J Am Coll Nutr.* 2005; 24(6 Suppl): 556S-68S.
 52. Terry P, Suzuki R, Hu FB, Wolk A. A prospective study of major dietary patterns and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001; 10(12): 1281-5.
 53. Holmes MD, Schisterman EF, Spiegelman D, Hunter DJ, Willett WC. Re: Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999 1;91(17):1511-2.
 54. Wu AH, Pike MC, Stram DO. Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(6): 529-34.
 55. Welsch CW. Relationship between dietary fat and experimental mammary tumorigenesis: a review and critique. *Cancer Res.* 1992; 52(7 Supplement): 2040s.
 56. Sieri S, Krogh V, Ferrari P, Berrino F, Pala V, Thiébaud ACM, et al. Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(5): 1304-12.
 57. Thiébaud ACM, Kipnis V, Chang SC, Subar AF, Thompson FE, Rosenberg PS, et al. Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(6): 451-62.
 58. Lee MM, Lin SS. Dietary fat and breast cancer. *Annu Rev Nutr.* 2000; 20(1): 221-48.
 59. Moorman PG, Terry PD. Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(1):5-14.
 60. Lu Y, Zi X, Zhao Y, Mascarenhas D, Pollak M. Insulin-like growth factor-I receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin). *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93(24):1 852-7.
 61. Ganmaa D, Sato A. The possible role of female sex hormones in milk from pregnant cows in the development of breast, ovarian and corpus uteri cancers. *Med hypotheses.* 2005; 65(6): 1028-37.
 62. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *New England J Med.* 2006; 354(3): 270-82.
 63. Parodi PW. Impact of cows' milk estrogen on cancer risk. *Int Dairy J.* [doi: 10.1016/j.idairyj.2011.08.006]. 2012; 22(1): 3-14.
 64. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *A Cancer J Clin.* 2005; 55(2): 74-108.
 65. Vecchia C, Negri E. Nutrition and bladder cancer. *Cancer Causes and Control.* 1996;7(1):95-100.
 66. Larsson SC, Andersson SO, Johansson JE, Wolk A. Cultured milk, yogurt, and dairy intake in relation to bladder cancer risk in a prospective study of Swedish women and men. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(4): 1083-7.
 67. Li F, An S, Zhou Y, Liang Z, Jiao Z, Jing Y, et al. Milk and Dairy Consumption and Risk of Bladder Cancer: A Meta-analysis. *Urol.* 2011; 78(6): 1298-305.
 68. Keszei AP, Schouten LJ, Goldbohm RA, Van Den Brandt PA. Dairy intake and the risk of bladder cancer in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Epidemiol.* 2010; 171(4): 436-46.
 69. Mao QQ, Dai Y, Lin YW, Qin J, Xie LP, Zheng XY. Milk Consumption and Bladder Cancer Risk: A Meta-Analysis of Published Epidemiological Studies. *Nutr Cancer.* 2011; 63(8): 1263-71.
 70. Hunter DJ, Kelsey KT. Pesticide residues and breast cancer: the harvest of a silent spring? *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85(8): 598-9.
 71. Fuquay JW, Fox PF, McSweeney PLH. *Encyclopedia of Dairy Sciences*: Academic Press; 2011.
 72. Abou Donia M, Abou-Arab A, Enb A, El-Senaity M, Abd-Rabou N. Chemical composition of raw milk and the accumulation of pesticide residues in milk products. *Glob Vet.* 2010; 4(1): 6-14.
 73. Bhandari SD, Schmidt RH, Rodrick GE. Hazards Resulting from Environmental, Industrial, and Agricultural Contaminants. *Food Safety Handbook*: John Wiley & Sons, Inc.; 2005. p. 291-321.
 74. Outwater J, Nicholson A, Barnard N. Dairy products and breast cancer: the IGF-I, estrogen, and bGH hypothesis. *Med hypotheses.* 1997; 48(6): 453-61.
 75. Prosser CG, Fleet IR, Corps AN. Increased secretion of insulin-like growth factor I into milk of cows treated with recombinantly derived bovine growth hormone. *J Dairy Res.* 1989; 56: 17-26.

76. Fischer WJ, Schilter B, Tritscher AM, Stadler RH. Contaminants of milk and dairy products | Contamination Resulting from Farm and Dairy Practices. In: Editor-in-Chief: John WF, editor. Encyclopedia of Dairy Sciences (Second Edition). San Diego: Academic Press; 2011. p. 887-97.
77. Prandini A, Tansini G, Sigolo S, Filippi L, Laporta M, Piva G. On the occurrence of aflatoxin M1 in milk and dairy products. Food Chem Toxicol. 2009; 47(5): 984-91.
78. Cathey C, Huang Z, Sarr A, Clement B, Phillips T. Development and Evaluation of a Minicolumn Assay for the Detection of Aflatoxin M1 in Milk. J Dairy Sci. 1994; 77(5): 1223-31.
79. Galvano F, Galofaro V, Galvano G. Occurrence and stability of aflatoxin M1 in milk and milk products: a worldwide review. J Food Prot. 1996;59(10):1079-90.
80. Moss MO. Risk assessment for aflatoxins in foodstuffs. Int Biodeter Biodegr. 2002; 50(3): 137-42.
81. Turner P, Mendy M, Whittle H, Fortuin M, Hall A, Wild C. Hepatitis B infection and aflatoxin biomarker levels in Gambian children. Trop Med Int Health. 2000; 5(12): 837-41.
82. Yorifuji T, Tsuda T, Doi H, Grandjean P. Cancer excess after arsenic exposure from contaminated milk powder. Environ Health Prev Med. 2011; 16(3): 164-70.
83. Yorifuji T, Tsuda T, Grandjean P. Unusual cancer excess after neonatal arsenic exposure from contaminated milk powder. J Natl Cancer Inst . 2010; 102(5): 360-1.
84. Indyk HE, Woollard DC. Contaminants of Milk and Dairy Products | Nitrates and Nitrites as Contaminants. In: Editor-in-Chief: John WF, editor. Encyclopedia of Dairy Sciences (Second Edition). San Diego: Academic Press; 2011. p. 906-11.
85. Boeing H. Epidemiological research in stomach cancer: progress over the last ten years. J cancer Res Clin Oncol. 1991; 117(2): 133-43.
86. Forman D. Are nitrates a significant risk factor in human cancer? Cancer surveys. 1989;8(2):443.
87. van Loon AJM, Botterweck AAM, Goldbohm RA, Brants HAM, van den Brandt PA. Nitrate intake and gastric cancer risk: results from the Netherlands cohort study. Cancer Lett. 1997; 114(1-2): 259-61.
88. Belitz H, Grosch W, Schieberle P. Food chemistry: Springer Berlin etc.; 2004.
89. Van Boekel M. Effect of heating on Maillard reactions in milk. Food Chem. 1998; 62(4): 403-14.
90. Norgauer C. Ecological Study of the Role of Highly Processed Milk, Meat and Vegetable Oil in Prostate Cancer Causation: Universal-Publishers; 2005.
91. Bösing S, Luf W, Brandl E. Oxysterols: Their occurrence and biological effects. Int Dairy J . 1993; 3(1): 1-33.
92. Guardiola F, Codony R, Addis P, Rafecas M, Boatella J. Biological effects of oxysterols: current status. Food Chem Toxicol. 1996; 34(2): 193-211.
93. Linseisen J, Wolfram G. Origin, metabolism, and adverse health effects of cholesterol oxidation products. Lipid/Fett. 1998; 100(6): 211-8.
94. O'Brien N, O'Callaghan Y, Lyons N, Woods J. Biological effects of dietary cholesterol oxidation products. Irish J Agr Food Res 2000: 265-73.
95. Imai H, Werthessen NT, Subramanyam V, Lequesne PW, Soloway AH, Kanisawa M. Angiotoxicity of oxygenated sterols and possible precursors. Sci. 1980; 207(4431): 651-3.
96. Sevanian A, Peterson A. The cytotoxic and mutagenic properties of cholesterol oxidation products. Food Chem Toxicol. 1986; 24(10-11): 1103-10.
97. Sieber R. Oxidised cholesterol in milk and dairy products. Int Dairy J . 2005;1 5(3): 191-206.
98. JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). 13th Report. Toxicological evaluation of some food colours, emulsifiers, stabilizers, anticaking agents, and certain other substances. 1970. WHO Food Additives Series 70.36.
99. SCF (Scientific Committee for Food). Reports from the Scientific Committee for Food (1st series). 1975. CFC, Luxemborg pp.17.
100. SCF (Scientific Committee for Food). 1984. Reports of the Scientific Committee for Food (14th series). 1970. CFC, Luxemborg pp.47-61.
101. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the re-evaluation of Brilliant Blue FCF (E 133) as a food additive. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food. EFSA J 2010; 8(11):1853; 1-36.
102. Watanabe K, Reddy BS, Wong CQ, Weisburger JH. Effect of dietary undegraded carrageenan on colon carcinogenesis in F344 rats treated with azoxymethane or methylnitrosourea. Cancer Res. 1978; 38(12): 4427.
103. Slattery ML, Benson J, Berry TD, Duncan D, Edwards SL, Caan BJ, et al. Dietary sugar and colon cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997; 6(9): 677-85.
104. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. Am J Clin Nutr . 2006; 84(5): 1171-6.
105. Howe G, Burch J, Miller A, Morrison B, Gordon P, Weldon L, et al. Artificial sweeteners and human bladder cancer. The Lancet. 1977; 310(8038): 578-81.

The inductive effects of indigenous and exogenesis milk and milk products ingredients on cancers

Esmaeili S¹, Davoodi H^{*2}, Mortazavian AM³, Eivani MJ⁴

- 1- M.Sc of Food Science and Technology, Dept. of Food Science and Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 2- *Corresponding author: Assistant Prof. Dept. of Clinical Nutrition and Dietetic, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: hdavoodi2002@yahoo.com
- 3- Associate prof, Dept. of Food Science and Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 4- Students` Research Committee, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Cancer is a leading global cause of death and disability in the world. Observational evidence suggests that approximately 30–40% of cancer cases are potentially preventable via modification of nutritional factors and food consumption patterns Milk is considered to be the only foodstuff that contains approximately all different substances known to be essential for human nutrition. In terms of cancer risk, dairy foods have been reported occasionally as harmful. The inductive effects of milk and dairy products on risk of cancers and the role of indigenous and exogenesis ingredients have been discussed in this review article.

Pubmed, Science direct, Springer and Google scholar databases were searched in order to achieve the desired articles. Cellular, animal as well as human studies that have been conducted from 1980 till 2012 were recruited in this investigation.

However, the results of some previous studies indicated that some indigenous and specially exogenesis ingredients of milk and dairy products may affect in increasing risk of some types of cancer. But, the proven health benefits of dairy foods greatly outweigh the unproven harm. In fact, there is certainly no evidence that milk consumption might increase death from any condition. Despite the occasional reports about the probable causative effect of milk or milk product consumption on some types of cancer, such as prostate cancer, there are ample convincing evidences through thousands of years of consumption that shows their definite impact on health, health maintenance, survival and longevity. Moreover, the probable harmful effect of milk and dairy product consumption related to cancer is dose-dependent. The Cancer Council and USDA recommend 3 servings dairy of milk and milk products.

It is generally acceptable that high consumption of milk and dairy products with low hygienic standards and with relatively high levels of contaminants and toxins, or their consumption by the special patients that are susceptible to some dairy ingredients could enhance the risk of emerging/progressing cancers. As an overall conclusion, normal consumption of dairy foods products with high hygienic standards should be encouraged as part of a varied and nutritious diet.

Keywords: Milk, Dairy products, Cancer, Inducing risk factor