مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال هفتم، شماره ۵، ویژه‌نامه زمستان ۱۳۹۱، صفحات ۷۰۱-۶۸۹

مقاله مروری

اثر ترکیبات طبیعی و خارجی شیر و فراورده‌های لبنی در پیشگیری از خطر بروز انواع سرطان‌ها

سعیده اسمعیلی[۱]، سیّد حسین داودی[۲]، سیّد امیرمحمّد مرتضویان[۳]، سجاد عبدی[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- 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، تهران، ایران

۳- نویسنده مسئول: دانشیار گروه علوم و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی، دانشکده تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، پست الکترونیکی: mortazvn@sbmu.ac.ir

۴- کمیته تحقیقات دانشجویان، انستیتو تحقیقات تغذیه ای 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 و فراورده‌های لبنی، مواد غذایی فرا سودمندی هستند که اثر مستقیم و قابل توجهی بر سلامتی دارند و مصرف لبنیات با کاهش خطر بروز بسیاری از سرطان‌ها ارتباط دارد. هدف از این مطالعه، مروری بر اثرات پیشگیرانه مصرف لبنیات بر خطر بروز انواع سرطان‌ها و هم‌چنین بررسی نقش ترکیبات مختلف که به طور طبیعی و یا اگزوژن در شیر و فراورده‌های لبنی وجود دارند و در پیشگیری از خطر بروز سرطان‌ها نقش دارند، می‌باشد.

مطالعات متعددی نشان می‌دهند که مصرف لبنیات با کاهش خطر بروز بسیاری از سرطان‌ها به دلیل حضور ترکیباتی مانند ویتامین D، اسید لینولئیک، کلسیم، پروتئین‌هایی مانند کازئین، پروتئین‌های آب پنیری ، لاکتوفرین که بالقوه دارای خاصیت ضد سرطانی هستند، در ارتباط است. از طرفی استفاده از فراورده‌های لبنی فراسودمند و یا محصولات تخمیری در تشدید این خاصیت نقش به‌سزایی دارند.

شواهد کافی و قانع کننده هزاران سال مصرف نشان می‌دهد که فراورده‌های لبنی تاثیر قطعی در سلامت و حفظ آن و بقا و طول عمر دارند. در نهایت، مصرف نرمال فراوردهای لبنی با استانداردهای بهداشتی بالا به عنوان بخشی از یک رژیم غذایی متنوع و مغذی بنا به ضرورت مصرف آن‌ها در حفظ سلامت دندان‌ها و استخوان‌ها و مقابله با پوکی استخوان و فشار خون بالا و دیابت نوع ۲ و سندروم متابولیک و هم‌چنین پیشگیری از بروز و بهبود برخی از سرطان‌ها باید ترغیب شود.

واژگان کلیدی: شیر، فراورده‌های لبنی، سرطان، پیشگیری

مقدمه

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 سیگارکشیدن، رژیم غذایی و تغذیه، الکل، فعالیت فیزیکی، چاقی، قرار گرفتن در معرض آفتاب، عفونت و آلاینده‌های محیط زیست می‌باشد که این فاکتورها نقش مهمی در ایجاد سرطان دارند. در میان عوامل شیوه زندگی، تغذیه و فاکتورهای مرتبط با آن نقش مهمی را در بروز سرطان ایفا می‌کنند (۱).

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

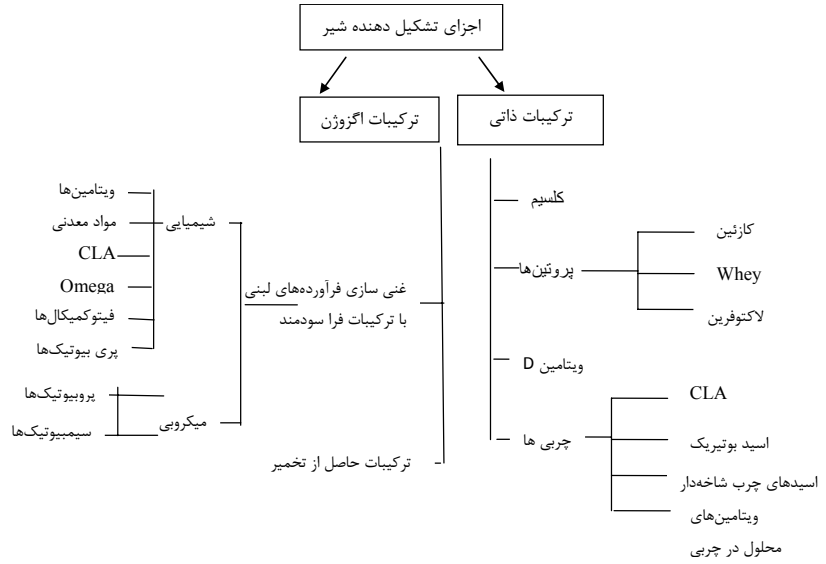
شیر و فراورده‌های لبنی به عنوان ماده غذایی فرا سودمند شناخته شده‌اند، به‌طوری که استفاده از آن‌ها اثر مستقیم و قابل توجهی بر سلامتی دارد و مصرف لبنیات با

کاهش خطر بروز بسیاری از سرطان‌ها ارتباط دارد (۳). شیر به عنوان تنها ماده غذایی که تقریباً حاوی تمام مواد مورد نیاز بدن می‌باشد، در نظر گرفته می‌شود (۵، ۴). شیر منبع مهمی از پروتئین، کلسیم، ویتامین‌های گروه B (تیامین، ریبوفلاوین، نیاسین، ویتامین B_6 و فولات) و هم‌چنین حاوی ویتامین A و C و منیزیم و روی می‌باشد (۷، ۶).

کربوهیدرات به شکل لاکتوز در شیر یافت می‌شود که اساساً خاصیت سرطان‌زایی کمی دارد. تقریباً یک سوم چربی در شیر تام به صورت اشباع نشده است، هم‌چنین شیر حاوی میزان کمی از اسیدهای چرب ضروری بوده و یکی از منابع اصلی لینولئیک اسید (CLA) رژیم غذایی می‌باشد. اگر چه این ترکیب به میزان جزئی در شیر یافت می‌شود (۷).

ترکیبات مختلف شیر مانند ویتامین D، پروتئین‌ها، کلسیم، CLA و سایر اسیدهای چرب ممکن است در نقش محافظتی آن در برابر سرطان مؤثر باشند (۸، ۵). در شکل ۱ ترکیبات اصلی شیر و فراورده‌های لبنی که ممکن است در پیشگیری از بروز سرطان مؤثر باشند، طبقه‌بندی شده‌اند.

هدف از این مطالعه، مروری بر اثرات پیشگیرانه مصرف لبنیات بر خطر بروز انواع سرطان‌ها و هم‌چنین بررسی نقش ترکیبات مختلف (که به طور طبیعی و یا اگزوژن در شیر و فراورده‌های لبنی وجود دارند و در پیشگیری از خطر بروز سرطان‌ها نقش دارند) می‌باشد.



شکل ۱. ترکیبات اصلی شیر و فراورده‌های لبنی که ممکن است در پیشگیری از بروز سرطان مؤثر باشند

اثرات ترکیبات طبیعی شیر در پیشگیری از سرطان

سرطان روده بزرگ: سرطان روده بزرگ سومین نوع سرطان شایع در جهان است که حدود ۱/۲ میلیون وقوع سرطان روده بزرگ در سال ۲۰۰۸ تشخیص داده شده است که حدود ٪۹/۷ از وقوع تمام سرطان‌ها را در این سال تشکیل می‌دهد (۹).

افزایش مصرف شیر و فراورده‌های لبنی با کاهش قابل ملاحظه‌ای در خطر بروز سرطان روده بزرگ در ارتباط است (۱۰). Cho و همکاران در تحقیقی حاصل از تجزیه و تحلیل داده‌های ۱۰ مطالعه کوهورت (n=۵۳۴/۵۳۶) حاصل از ۵ کشور و ۴۹۹۲ نفر مبتلا به سرطان روده به این نتیجه دست یافتند که افرادی که بیشتر از یک لیوان شیر (gr ۲۵۰ ≤ در روز) مصرف کرده بودند، در مقایسه با افرادی که روز/g ۷۰ > فراورده‌های لبنی مصرف کردند، کمتر در معرض خطر پیشرفت سرطان روده بزرگ بودند (۱۱). مکانیزم‌های متعددی ممکن است در اثر محافظی فراورده‌های لبنی بر روی خطر سرطان روده بزرگ موثر باشند (۱۲). نتایج حاصل از مطالعه کوهورت آینده‌نگر نشان دهنده ارتباط معکوس سرطان دستگاه گوارش با مصرف مواد لبنی غذایی و کلسیم در هر دو گروه مردان و زنان بوده است (۱۳). مطالعات متعدد (اپیدمیولوژیکی، حیوانی، کلینیکی)

نشان دادند که که مصرف بالاتر کلسیم و یا مواد غذایی لبنی سبب کاهش ریسک سرطان روده بزرگ می‌شود (۱۴، ۱۱) .

مصرف کلسیم به میزان mg/day ۱۵۰۰-۱۲۰۰ و یا مصرف ۴ سروینک فراورده‌های لبنی، به نظر می‌رسد که در مقابل خطر سرطان روده بزرگ، عامل محافظت کننده باشد (۱۵).

فراورده‌های لبنی یکی از منابع اصلی کلسیم در رژیم غذایی می‌باشند که این‌گونه استنباط می‌شود که با اتصال با اسیدهای صفراوی ثانویه و یونیزه نمودن اسیدهای چرب سبب کاهش اثرات پرولیفرایتو آن‌ها در سلول‌های اپیتلیوم روده بزرگ می‌شود (۱۶). به علاوه، مطالعات نشان می‌دهد که کلسیم می‌تواند از طریق اثر بر مسیرهای متعدد داخل سلولی سبب تمایز در سلول‌های طبیعی و آپوپتوز در سلول‌های تغییر یافته شود (۱۷). هم‌چنین کلسیم می‌تواند شمار جهش در ژن k-ras در سلول‌های نئوپلاسمای کولون را کاهش دهد (۱۸).

مطالعات متعدد بالینی گزارش کرده‌اند که مصرف کلسیم و فراورده‌های لبنی سبب کاهش تکثیر سلولی در روده بزرگ و راست روده می‌شود (۱۹، ۲۰). داده‌های حاصل از ۱۰ مطالعه کوهورت نشان داد که هر mL ۵۰۰ افزایش در مصرف فراورده‌های لبنی سبب ۱۲٪ کاهش در خطر سرطان روده بزرگ شده است. مصرف بیش از ۲۵ میلی‌گرم پنیر ریکوتا (Ricotta) در روز سبب ۱۷٪ کاهش در شیوع سرطان روده بزرگ شده است (۱۵). نتایج حاصل از مطالعات اپیدمیولوژیک و مداخله‌ای نشان داد که تجویز کلسیم سبب کاهش پولیپ‌های آدنوماتوز (Adenomatous) روده بزرگ و هم‌چنین شیوع سرطان در موش‌ها شده است (۲۱) . به علاوه نتایج حاصل از مطالعات مورد شاهدی در نیوزلند نشان داد که مصرف روزانه شیر در دوران کودکی ممکن است شیوع سرطان روده بزرگ را کاهش دهد که این عمل احتمالاً به دلیل عملکرد کلسیم در توسعه و پیشرفت آدنوم می‌باشد (۲۲).

اکثر شواهد حاکی از آن هستند که اثر کلسیم وابسته به مصرف همزمان با ویتامین D است. ویتامین D ممکن است خطر سرطان روده بزرگ را مستقل از افزایش وجود کلسیم در رژیم غذایی، کاهش دهد (۲۱).

ویتامین D اثرات کلسیم را بر سرطان‌زاهای کولون تقویت می‌کند (۲۳). نتایج به دست آمده از یک مطالعه مورد شاهدی در مقیاس بزرگ ارتباط معکوس دریافت غذایی کلسیم و ویتامین D را با ریسک سرطان کولون نشان داد، به‌طوری که تغییر در رژیم غذایی به منظور افزایش دریافت کلسیم و حفظ وضعیت مناسب ویتامین D در بدن از طریق دریافت ماده غذایی و یا قرار گرفتن در معرض نور خورشید، پتانسیل زیادی در پیشگیری از سرطان کولون در میان جمعیت بزرگسالان ژاپنی داشت (۲۳).

برخی از اجزای تشکیل‌دهنده چربی در محصولات لبنی مانند CLA و یا بوتیریک اسید، اثر محافظتی در مقابل خطر بروز سرطان دارند (۲۴). نتایج حاصل از یک مطالعه کوهورت در زنان سوئدی که بیش از ۴ سروینگ فراورده‌های لبنی پر چرب شامل شیر پرچرب، فراورده‌های لبنی تخمیری پرچرب، پنیر، خامه، خامه ترش و یا کره در روز مصرف کرده بودند، در مقایسه با زنانی که کمتر از ۱ سروینگ مصرف کردند ، حاکی از آن می باشند که افزایش هر ۲ سروینگ فراورده‌های لبنی پرچرب در روز موجب کاهش ۱۳٪ ریسک سرطان کولون می شود (۱۲).

کازئین نزدیک به ۸۰٪ پروتئین شیر را تشکیل می‌دهد و دارای خواص ضد سرطانی می‌باشد (۲۵). کازئین ممکن است از طریق ممانعت از فعالیت آنزیم‌هایی که به وسیله باکتری‌های روده تولید شده و سبب دکانژوگه شدن گلوکرونیدهای پیش سرطان‌زا به سرطان‌زا می‌شود، از بروز سرطان روده جلوگیری کند. هم‌چنین با اثر بر سیستم ایمنی از طریق تحریک فعالیت فاگوسیتوز و افزایش لنفوسیت‌ها می‌تواند از بروز سرطان روده بزرگ پیشگیری نماید (۲۶). محققان دیگر اظهار داشتند که ساختمان مولکولی کازئین نیز در خاصیت ضد سرطان‌زایی آن موثر است (۲۷).

سرطان پستان: سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها است که در سال ۲۰۱۰ حدود ۱/۴ میلیون فرد مبتلا به این سرطان تشخیص داده شده‌اند (۲۸). نتایج مطالعات مختلف اثر محافظتی CLA را در مقابل خطر سرطان پستان نشان دادند که CLA این اثر را از طریق ممانعت از مسیر سیکلوسیژناز ۲ یا لیپوکسی ژناز یا از طریق تحریک بیان ژن‌های آپوپتوز، اعمال می‌کند (۲۹).

نتایج تحقیقات Cho و همکاران در سال ۲۰۰۳ نشان داد که بین مصرف بالای لبنیات کم چرب در طول سال‌های قبل از یائسگی و خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط معکوس معنی‌داری وجود نداشت (۳۰). در حالی که یافته‌های حاصل از متا آنالیز مطالعات کوهورت آینده‌نگر نشان داد که مصرف لبنیات کم چرب (اما نه پر چرب) خطر بروز سرطان پستان

را کاهش می‌دهد (۲۸). نتایج برخی مطالعات آینده‌نگر حاکی از رابطه معکوس بین مصرف کلسیم با خطر سرطان پستان می‌باشد (۳۱).

یافته‌های حاصل از مطالعه کوهورت آینده‌نگر نشان داد که بین سرطان پستان قبل و بعد از یائسگی و دریافت کلسیم رابطه منفی وجود دارد. در همین راستا در زنانی که ۲۵ گرم پنیر سفید در روز مصرف کرده بودند در مقایسه با زنانی که کمتر از ۶ گرم در روز مصرف نمودند، خطر بروز سرطان پستان ۵۰٪ کاهش یافته است (۳۲).

کلسیم ممکن است از چندین مکانیسم خاصیت ضدسرطانی خود را اعمال نماید:

- کاهش تکثیر سلولی و القاء تمایز در سلول‌های پستان
- اتصال و خنثی نمودن اسیدهای چرب و اسیدهای صفراوی سرطان‌زا
- کاهش القاء تکثیر بیش از حد چربی اپیتلیال در غدد پستانی جوندگان

از لحاظ متابولیکی، کلسیم با ویتامین D رابطه نزدیکی دارد و یافته‌ها نشان دادند که برخی از اثرات ضد سرطانی کلسیم توسط ویتامین D تنظیم می‌شود (۱۲). به عنوان مثال، کلسیم ممکن است نقش مهمی را در 1, 25 $(OH)_2$ D (فرم فعال ویتامین D) که آپوپتوز را تحریک می‌کند، ایفا نماید (۳۳). مطالعه متا آنالیز اخیر نشان داده است که مصرف ویتامین D و کلسیم از سرطان پستان خصوصاً در زنان در پیش از یائسگی پیشگیری کرد (۳۴).

نتایج حاصل از یک مطالعه کوهورت بزرگ نشان داد که زنانی که رژیم غذایی حاوی میزان بالایی کلسیم دریافت کرده بودند (>۱۲۵۰ mg/d) در مقایسه با زنانی که کمتر از ۵۰۰ mg/d کلسیم دریافت نمودند، کمتر در معرض خطر سرطان پستان قرار گرفتند [RR, 0.80; 95% confidence interval (95% CI), 0.67-0.95; P = 0.02] (۳۵). نتایج مطالعه دیگر نیز از این تئوری حمایت می‌کند که دریافت کلسیم از طریق رژیم غذایی و یا از طریق فراورده‌های لبنی ممکن است خطر بروز سرطان پستان پس از یائسگی را کاهش دهد.

پروتئین‌ها و پپتیدهای موجود در شیر، فاکتورهای ضد سرطان هستند (۳۱). برای مثال لاکتوفرین (LF) که به خاصیت ضد سرطانی از طریق ممانعت از تکثیر سلولی و ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی شناخته شده است (۳۶).

LF یک گلیکوپروتئین متصل به آهن از خانواده ترانسفرین‌ها می‌باشد. مطالعات (in vivo) نشان می‌دهد که تجویز خوراکی LF گاوی برای جوندگان به طور معنی‌داری تحریک شیمیایی تولید سرطان را در بافت‌های مختلف مانند سینه، مری، زبان، ریه، روده بزرگ و شانه کاهش داده و از آنژیوژنز جلوگیری می‌کند (۳۷). اگر چه مکانیسم عمل LF هنوز به خوبی شناخته نشده است اما مدارکی موجود است که توانایی LF را در تداخل با برخی از رسپتورها و هم‌چنین تنظیم بیان تعدادی از ژن‌ها که در سیکل سلولی و مکانیزم آپوپتوز حیاتی هستند را نشان می‌دهد.

سرطان تخمدان: سرطان تخمدان دارای بالاترین نرخ مرگ و میر در بین دیگر سرطان‌ها در زنان می‌باشد (۳۸). سرطان تخمدان یکی از بیماری‌های بدخیم است که به ویتامین D ارتباط داده شده است (۳۸). شواهد حاکی از آن است که اپیتلیم تخمدان دارای گیرنده‌هایی برای فرم فعال ویتامین D می‌باشد (۳۹). نتایج تحقیقات نشان می‌دهد ویتامین D از رشد سلول‌های سرطانی در تخمدان جلوگیری می‌کند (۴۰). مطالعات غذایی بیان‌گر نقش موثر ویتامین D و کلسیم در پیشگیری از سرطان تخمدان می‌باشند. هم‌چنین بر طبق دلایل بیولوژیکی موجود، گمان برده می‌شود که فرم فعال ویتامین D ($1,25-(OH)_2D$) ممکن است در شیوع و مرگ و میر ناشی از سرطان تخمدان حائز اهمیت باشد. به عنوان مثال گیرنده هسته‌ای ویتامین D که واسطه اثر $1,25-(OH)_2D$ است، در نمونه‌های تومری تخمدان یافت می‌شود (۳۹،۴۱). به‌علاوه، $1,25-(OH)_2D$ از تکثیر سلولی در سلول‌های سرطانی تخمدان جلوگیری می‌کند (۴۰) و آپوپتوز را القا می‌کند (۴۲).

رابطه معکوس بین دریافت غذایی کلسیم و سرطان تخمدان در برخی مطالعات (البته نه در تمام مطالعات) گزارش شده است (۱۳، ۴). اگرچه فرآیندهای بیولوژیکی که به وسیله آن کلسیم ممکن است بر کاهش خطر بروز سرطان تخمدان موثر باشد تا حد زیادی ناشناخته هستند اما مکانیسم‌های احتمالی آن عبارتند از:

- اثر کلسیم بر روی آپوپتوز، رشد سلولی، تکثیر آن
- اثر گیرنده کلسیم (CaR)روی تکثیر سلولی و تمایز سلولی
- اثر کلسیم روی تنظیم پایین دستی تولید هورمون PTH (هورمون پاراتیروئید) . از این رو کلسیم از طریق تنظیم

پایین دستی تولید PTH، به طور بالقوه با اثرات ضد آپوپتوزی PTH مقابله می‌کند (۴۳).

سرطان مثانه: سرطان مثانه نهمین سرطان شایع در جهان است (۱۱). از آنجائی‌که اکثر ترکیبات و متابولیت‌ها از جمله سرطان‌زاها از طریق مجاری ادراری، دفع می‌شوند، در نتیجه رژیم غذایی و تغذیه در خطر سرطان مثانه دارای اهمیت است (۴۴).

مصرف شیر و فراورده‌های لبنی با کاهش سرطان مثانه ارتباط دارند. نتایج داده‌های مطالعات متا آنالیز کوهورت رابطه معکوس بین دریافت لبنیات و بروز سرطان‌های مثانه و روده بزرگ را نشان می‌دهند (۴۴).

مطالعات به وضوح نشان می‌دهد که مصرف لبنیات کم چرب و تخمیری با محتوای چربی پایین رابطه معکوس و مصرف شیر کامل با چربی بالا رابطه مستقیمی با خطر سرطان مثانه دارد (۴۵).

کازئین پروتئین اصلی شیر خشک‌های بدون چربی می‌باشد که می‌تواند خاصیت ضد سرطانی قابل توجهی از خود نشان دهد. نتایج حاصل از مطالعات حیوانی با رژیم غذایی حاوی پروتئین های آب پنیری کاهش قابل ملاحظه‌ای را در ریسک سرطان‌های کولون و سینه نشان می‌دهد (۴۶).

سرطان پروستات: سرطان پروستات دومین سرطان شایع در بین مردان است (۴۶،۴۷). در حالی که نقش فاکتورهای ژنتیکی در سرطان پروستات ارثی به اثبات رسیده است (۴۸)، در بسیاری موارد اثرات محافظتی و یا مزایای درمانی ترکیبات مختلف غذایی هنوز آشکار نشده است (۴۹).

شواهد آزمایشگاهی نشان می‌دهد که سطوح بالای ویتامین D و متابولیت فعال آن ($vit\ D(1,25-(OH)_2$) که ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر فعال تر از ویتامین D می‌باشد) از طریق کاهش تکثیر سلولی و یا افزایش تمایز سلولی، سرطان پروستات را مهار می‌کند (۵۰). هم‌چنین با القای آپوپتوز ، از چسبندگی و مهاجرت جلوگیری می‌کند و مانع متاستازیس (Metastasis) می‌شود .اگرچه دریافت محصولات لبنی که غنی از کلسیم هستند با افزایش ریسک سرطان پروستات در ارتباط هستند (۵۱، ۵۲).

در چربی شیر ترکیباتی از جمله اسفنگولیپیدها، CLA، بوتیریک اسید و اسیدهای چرب شاخه‌دار و ویتامین‌های محلول در چربی وجود دارند که دارای فعالیت ضد سرطانی می‌باشند (۵۳).

هم‌چنین مطالعات نشان دادند که پروتئین‌های شیر نیز دارای خاصیت ضد سرطانی می‌باشند (۵۴). مطالعات مختلفی نشان دادند که پروتئین شیر مانند کازئین به خصوص پروتئین‌های آب پنیری ممکن است از برخی سرطان‌ها مانند روده بزرگ، سینه و پروستات جلوگیری کنند (۵۵).

قابلیت‌های ضد سرطانی پروتئین‌های آب‌پنیری ممکن است به توانایی آن‌ها در افزایش میزان گلوتاتیون سلولی که یک آنتی اکسیدان است، نسبت داده شود. اگر چه، پروتئین‌های آب‌پنیری ممکن است با ارتقاء پاسخ‌های ایمنی سبب کاهش ریسک سرطان شوند (۵۵، ۲۶).

نتایج مطالعات نشان می‌دهد که پروتئین‌های آب‌پنیری مانند لاکتالبومین، لاکتوگلوبولین، لاکتوفرین، لاکتوپراکسیداز و ایمونوگلوبولین اثرات بیولوژیکی مانند قابلیت‌های ضد سرطانی از خود نشان می‌دهند (۵۶).

بررسی اثرات ترکیبات اگزوژن شیر در پیشگیری از سرطان

غنی سازی فراورده‌های لبنی با ترکیبات شیمیایی فراسودمند : یک ماده غذایی را هنگامی می‌توان فرا سودمند نامید که افزون بر ارزش تغذیه‌ای پایه، دست کم دارای یک خاصیت مشخص و به اثبات رسیده ارتقاء سلامت و پیشگیری کننده/کاهش دهنده بیماری باشد. محصولات لبنی فرا سودمند، فراورده‌هایی هستند که حداقل با یک ترکیب شیمیایی یا میکروبی که اثر سلامت بخشی آن به اثبات رسیده است، غنی شده باشند.

از آنجایی‌که کمبود دریافت مواد معدنی و ویتامین‌ها یکی از جدی‌ترین دغدغه‌های بشری در بسیاری از کشورهای در حال توسعه و یا حتی کشورهای صنعتی می‌باشد از این رو غنی‌سازی فراورده‌های لبنی با ویتامین‌ها و یا مواد معدنی بسیار حائز اهمیت می‌باشند. آهن، روی، سلینیوم، ید و کلسیم از مهمترین عناصری هستند که کمبود تغذیه‌ای آن‌ها وجود دارد. هم‌چنین امروزه مهم ترین کمبود دریافت ویتامین‌ها شامل ویتامین A، ویتامین D و اسید فولیک می‌باشد (۵۷).

به غیر از نقش کلسیم در پیشگیری از پوکی استخوان، دریافت روزانه کافی کلسیم با کاهش خطر فشارخون بالا،

سرطان روده بزرگ و جذب سرب در ارتباط است. بنابراین تمایل به غنی‌سازی مواد غذایی و فراورده‌های لبنی با کلسیم با توجه به افزایش آگاهی‌ها نسبت به اهمیت دریافت مقادیر بالای کلسیم، بسیار رو به افزایش است (۵۸). از این رو شیر خشک و هم‌چنین انواع طعم دار آن اغلب با ویتامین A، D، کلسیم و آهن غنی می‌شوند (۵۹).

اگرچه فراورده‌های لبنی، مهم‌ترین منبع غذایی کلسیم هستند اما به منظور افزایش محتوای کلسیم در هر سرونیگ می‌توان آن‌ها را نیز با نمک‌های کلسیم غنی نمود (۶۰). میزان توصیه شده جهت دریافت روزانه کلسیم در ایالت متحده آمریکا به ترتیب در کودکان و بزرگسالان ۸۰۰ و ۱۲۰۰ میلی گرم می‌باشد (۶۱).

امروزه غنی‌سازی فراوردهای لبنی از جمله پنیر، بستنی، شیر بدون چربی و ماست با کلسیم معمول می‌باشد.

فقر آهن یکی از کمبودهای تغذیه‌ای شایع در جهان است که اغلب کودکان و خردسالان و زنان در سنین بارداری در معرض آن است. فراورده‌های لبنی منبع مهمی از مواد مغذی می‌باشند اما محتوای آهن آن‌ها کم است. از این رو غنی‌سازی این محصولات با آهن می‌تواند متوسط دریافت روزانه آهن را در جامعه افزایش دهد (۶۲). پنیر چدار، پنیر موزارلا، پنیر سفید نرم، پنیر harvati و ماست (بدون چربی یا کم چرب) و هم‌چنین شیر کاکائو از جمله فراورده‌های لبنی هستند که اغلب با آهن غنی می‌شوند (۶۳).

روی از جمله عناصری است که برای فعالیت پیش از ۱۰۰ آنزیم خاص که در مسیرهای مهم متابولیکی از جمله رشد جسمی، سیستم ایمنی و عملکرد باروری و هم‌چنین توسعه اعصاب رفتاری فعالیت می‌کنند، حیاتی است. پنیر چدار غنی شده با روی می‌تواند به عنوان یک منبع غذایی مناسب برای جبران سطوح کمبود روی در گروه‌هایی که در معرض خطر کمبود دریافت هستند، مورد استفاده قرار گیرد (۶۴).

شواهد نشان می‌دهد که دریافت روزانه ویتامین D در بزرگسالان در حال حاضر ناکافی می‌باشد (۶۵). نتایج مطالعات متعدد نشان دادند که غلظت بالای ویتامین D سرم با کاهش نرخ ابتلا به سرطان‌های پستان، تخمدان پروستات و روده بزرگ و همچنین کاهش خطر ابتلا به بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS) در ارتباط می‌باشد (۶۵). بنابراین غنی‌سازی شیر، پنیر، ماست و نوشیدنی‌های تخمیری و بستنی با ویتامین D از برنامه‌های مهم بهداشت عمومی است (۶۶).

ویتامین A، یک ویتامین محلول در چربی بوده که از جمله ریز مغذی‌های مورد نیاز برای تولید مثل، تمایز سلولی و سیستم ایمنی، تنظیم ژن و بینایی می‌باشد. غنی‌سازی شیر با ویتامین A اجباری نمی‌باشد اما به دلیل حذف ویتامین‌های محلول در چربی در طول فرآیند جداسازی خامه از شیر غنی‌سازی شیر کم چربی و شیر بدون چربی با ویتامین A به شدت توصیه می‌شود به‌طوری که در برخی کشورها اجباری شده است (۶۷).

نقش حفاظتی اسیدفولیک در کاهش نقایص لوله‌های عصبی، بیماری‌های عروق کرونری و سرطان شناخته شده است (۶۸)، هم‌چنین تحقیقات نشان دهد که اسید فولیک خطر ابتلا به سرطان‌های روده بزرگ و پستان را کاهش می‌دهد (۶۸). شیر و محصولات لبنی تخمیری، منبع طبیعی مناسبی از فولات و فولات متصل به پروتئین که پایداری و زیست دسترسی فولات را افزایش می‌دهد، می‌باشد (۶۹). غنی سازی ماست با اسیدفولیک تا حد مجاز توصیه شده ۴۰۰ mg در روز، می‌تواند به طور موفقیت آمیزی حاصل شود (۷۰).

اسید لینولئیک کانژوگه (CLA)، اثرات سودمند بسیاری بر سلامتی انسان دارد. اما دریافت آن به طور معمول بسیار کم است و افزایش مصرف CLA به شدت توصیه می‌شود. یک روش مناسب جهت افزایش CLA در رژیم غذایی بدون تغییر در عادات غذایی، غنی‌سازی مواد غذایی با مکمل‌های CLA است. مطالعات بسیاری امکان تولید محصولات لبنی غنی شده با CLA با ویژگی‌های حسی و مدت ماندگاری مورد قبول را نشان دادند (۷۱).

محصولات پری‌بیوتیک حاوی یک ترکیب پری بیوتیک (غیر قابل هضم) می‌باشند که دارای اثرات سودمندی در میزبان از طریق تحریک رشد و یا فعالیت باکتری‌های پروبیوتیک روده هستند (۷۲). آن‌ها در قسمت‌های فوقانی دستگاه گوارش به دلیل ناتوانی آنزیم‌های گوارش هضم نمی‌شوند و جایگاه هضم آن‌ها روده بزرگ می‌باشد (۷۳). محصول نهایی حاصل از تخمیر آن‌ها در روده، اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (پروپیونیک اسید، بوتیریک اسید)، اسید لاکتیک، اسید استیک، هیدروژن، متان و دی اکسیدکربن می‌باشد. اسیدهای چرب کوتاه زنجیر به خصوص بوتیریک

اسید به عنوان یک منبع انرژی برای آنتروسیت‌ها عمل می‌کنند (۷۴).

ریز جلبک‌ها (توده سلولی سیانو باکتر) ممکن است به منظور افزایش قابلیت‌های فرا سودمندی فراورده به محصولات لبنی تخمیری افزوده شوند (۷۵). اسپرولینا و کلرلا، ریز جلبک‌های سبز- آبی هستند که حاوی میزان بالایی ترکیبات آنتی اکسیدان، اسیدهای آمینه متعدد، پروتئین‌های زیست دسترس، آهن، کلسیم، اسیدهای چرب اشباع نشده و ویتامین‌های مختلف شامل A، B_2، B_6، B_9، B_{12}، E، K می‌باشند. آن‌ها دارای اثرات ضد ویروسی، ضد التهاب و ضد تومری هستند و سبب کاهش چربی خون و قند خون و وزن بدن و زمان بهبود زخم می‌شوند (۷۶).

غنی سازی فراورده‌های لبنی با ترکیبات میکروبی فرا سودمند

پروبیوتیک‌ها : محصولات پروبیوتیکی حاوی حداقل یک سویه پروبیوتیک زنده هستند که اثرات سودمندی را در میزبان خود از طریق بهبود تعادل میکروبی روده، ایفا می‌کنند (۷۸، ۷۷). رایج‌ترین گونه‌های باکتریایی مورد استفاده در محصولات لبنی پروبیوتیکی از دو گونه لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم می‌باشد (۷۹). نتایج مطالعات متعدد اپیدمیولوژیکی بیان‌کننده نقش حفاظتی پروبیوتیک‌ها در مقابل خطر ابتلا به سرطان‌ها می‌باشد (۸۰). مصرف فراورده‌های لبنی تخمیری حاوی باکتری‌های اسید لاکتیکی (LAB) ممکن است دارای اثرات ضد تومری باشد. مطالعات در زمینه اثر مصرف پروبیوتیک در خطر ابتلا به سرطان، امیدوارکننده به نظر می‌رسد. از آنجایی که تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که باکتری‌های پروبیوتیک ممکن است سبب کاهش خطر و شیوع و هم‌چنین تعداد تومرهای سرطان کولون، کبد، پستان و مثانه شوند (۸۱).

پروبیوتیک‌ها ممکن است با اتصال به ترکیبات سرطان‌زا (۸۲) و یا ممانعت از رشد باکتریای که ترکیبات پیش سرطان‌زا را به ترکیبات سرطان‌زا تبدیل می‌کند، سبب کاهش میزان ترکیبات سرطان‌زا در روده شوند و یا با کاهش آنزیم‌های بتا- گلوکرونیداز و بتا گلوسیداز و دکانژوگه نمودن اسیدهای صفراوی و بهبود سیستم ایمنی میزبان، اثر محافظتی خود را در مقابل سرطان ایفا نمایند (۸۱). تحقیقات نشان می‌دهد که تجویز LAB سبب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیداتیو و یا تعدیل استرس اکسیداتیو می‌شود که بدین طریق از سلول‌ها در مقابل صدمات ناشی از ترکیبات سرطان زا، محافظت می‌کند (۸۳).

سیمبوتیک‌ها، ترکیباتی هستند که حاوی پروبیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها می‌باشند و از طریق بهبود در بقا و یا فعالیت باکتری‌های پروبیوتیک دستگاه گوارش، اثر سودمندی را در میزبان خود ایفا می‌کنند (۷۹، ۸۴).

مکانیزم‌های احتمالی که از طریق آن سیمبیوتیک‌ها فعالیت ضد سرطانی خود را آشکار می‌سازند شامل تغییر در pH روده، مدولاسیون پاسخ ایمنی بدن، تعدیل در التهابات روده بزرگ، خواص ضد سرطان‌زایی، ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی، تولید ترکیبات ضد سرطان‌زا و کاهش مواد سرطان‌زا می‌باشد (۸۵).

نقش ضد سرطانی ترکیبات حاصل از تخمیر: تخمیر شیر می‌تواند اثرات پیشگیرانه در ابتلا به سرطان از طریق باکتری‌های موجود در استارتر و یا متابولیت‌های آن‌ها ایفا نماید که این اثر محافظتی هنگامی که همراه با پروبیوتیک‌ها استفاده می‌شوند به طور معنی‌داری بهبود می‌یابد.

فراورده‌های لبنی تخمیری حاوی (LAB) هستند که تحقیقات نشان می‌دهد این باکتری‌ها و متابولیت‌های آن‌ها سبب تنظیم پاسخ ایمنی در حیوانات (۸۶، ۸۷)، سرکوب سرطان در جوندگان (۸۶، ۸۸)، مهار فعالیت آنزیم‌های مرتبط به سرطان (۸۹) و اتصال به آمین‌های هتروسیکلیک جهش زا و سرطان‌زا (۹۰) می‌شوند.

هم‌چنین یکی از ترکیبات اصلی شیر و فراورده‌های لبنی که می‌تواند در ارتباط با ابتلا به سرطان حائز اهمیت باشد، لاکتوز است. فرآیند تخمیر سبب کاهش لاکتوز شیر و افزایش لاکتیک اسید باکتری‌ها می‌شود (۹۱).

پپتیدهای زیست فعال توسط کشت‌های آغازگر (Startar Cultures) مورد استفاده در تولید فراورده‌های لبنی تخمیری تولید می‌شوند. برخی مطالعات رهایی پپتیدهای زیست فعال را از پروتئین‌های شیر در طول پروتئولیز میکروبی نشان دادند (۹۲). پپتیدهای زیست فعال مشتق شده از شیر دارای ویژگی‌های ضد ترومبوز (۹۳)، ضد فشارخون (۹۴)، تنظیم کننده سیستم ایمنی (۹۵)، آنتی‌اکسیدانی (۹۶)، ضد میکروبی (۹۷)، ضد سرطانی (۵۴)، حامل مواد معدنی (۹۸) و هم‌چنین تحریک‌کننده رشد (۵۴) می‌باشند. مطالعات آزمایشگاهی نشان دادند که پپتیدهای مشتق شده از کازئین در اثر تخمیر میکروبی شیر از طریق

تغییر سینتیک‌های سلولی سبب مهار سرطان روده بزرگ می‌شوند (۲۷).

یافته‌های حاصل از یک مطالعه بزرگ آینده‌نگر بین زنان و مردان سوئدی نشان داد که مصرف بالای لبنیات تخمیری به طور معنی‌داری با کاهش ریسک سرطان مثانه در ارتباط است. زنان و مردانی که بیش از ۲ سروینگ فراورده‌های لبنی تخمیری در روز مصرف کرده بودند در مقایسه با افرادی که در روز فراورده لبنی مصرف نکردند، ۳۸٪ کمتر در معرض ابتلا به سرطان مثانه بودند. نتایج حاصل از یک مطالعه بزرگ مورد شاهدی در مورد مصرف باکتری‌های اسید لاکتیکی نشان داد که مصرف همیشگی فراورده‌های لبنی تخمیری سبب کاهش خطر ابتلا به سرطان مثانه در جامعه می‌شود (۱۰۰).

مطالعات بسیاری ارتباط معکوس بین مصرف لبنیات تخمیری و خطر ابتلا به انواع سرطان‌ها شامل روده بزرگ، کبد و پستان را گزارش کردند (۱۰۲-۱۰۰ ، ۹۱، ۸۸، ۱۹).

باکتری‌های اسید لاکتیکی سبب تخمیر لاکتوز شیر به اسید لاکتیک (کاهش pH فراورده) و ترکیبات عطر و طعم‌زا مانند استالدهید، دی استیل می‌شوند. ترکیبات ذکر شده مانع رشد اکثر باکتری‌های موجود در ماده غذایی می‌شوند. فراورده‌های لبنی تخمیری به خصوص ماست به عنوان یک ماده غذایی سالم و مغذی در نظر گرفته می‌شود که اثرات سودمند فراورده‌های لبنی تخمیری در پیشگیری از خطر ابتلا به سرطان با حضور و یا افزودن باکتری‌های پروبیوتیک به فراورده افزایش می‌یابد (۱۰۳).

نتیجه‌گیری: شیر به عنوان تنها ماده غذایی که تقریباً حاوی تمام مواد مورد نیاز بدن است، در نظر گرفته می‌شود. تحقیقات نشان می‌دهد ترکیبات ذاتی شیر مانند ویتامین D، پروتئین‌ها مانند آب‌پنیر، کازئین، لاکتوفرین و CLA و اسیدهای چرب غیر اشباع کوتاه زنجیر مانند بوتیریک اسید هم‌چنین کلسیم دارای خاصیت ضد سرطانی می‌باشند که غالباً از طریق کاهش تکثیر سلولی، القای تمایز سلولی و آپوپتوز سبب کاهش ریسک سرطان می‌شوند. غنی سازی شیر و فراورده‌های لبنی با ترکیبات شیمیایی مانند ویتامین‌ها (A، D)، اسید فولیک، کلسیم، آهن، روی و پری‌بیوتیک‌ها و هم‌چنین ترکیبات میکروبی مانند پروبیوتیک‌ها و سیمبیوتیک‌ها در افزایش قابلیت ضد سرطانی آن‌ها نقش به سزایی دارند. از طرفی فعالیت باکتری‌های اسید لاکتیکی در لبنیات تخمیری از طریق رهایی پپتیدهای زیست فعال و یا کاهش pH فراورده و ممانعت از رشد سایر باکتری‌های موجود در مواد غذایی و غیره در کاهش خطر ابتلا به سرطان موثر هستند. مصرف نرمال فراورده‌های لبنی با استانداردهای بهداشتی بالا به عنوان بخشی از یک رژیم غذایی متنوع و مغذی بنا به ضرورت مصرف آن‌ها در حفظ سلامت دندان‌ها و استخوان‌ها و مقابله با پوکی استخوان و فشار خون بالا و دیابت نوع ۲ و سندروم متابولیک هم‌چنین پیشگیری از بروز و بهبود برخی از سرطان‌ها باید ترغیب شود.

References

1. Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. Eur J Cancer. 2010 Sep;46(14):2555-62.
2. 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. 2007. Washington DC AICR 46.
3. Keri Marshall N. Therapeutic applications of protein. آب‌پنیری Alternative Med Rev. 2004;9(2):136-56.
4. Goodman MT, Wu AH ,Tung KH, McDuffie K, Kolonel LN, Nomura AMY, et al. Association of dairy products, lactose, and calcium with the risk of ovarian cancer. Am J Epidemiol. 2002;156(2):148-57.
5. Laakkonen A, Pukkala E. Cancer incidence among Finnish farmers, 1995-2005. Scand J Work Environ Health. 2008 Feb;34(1):73-9.
6. Miller GD, Jarvis JK, McBean LD. Handbook of dairy foods and nutrition: CRC; 2007.
7. Jelen P. C. Shortt, J. O'Brien,Editors, ,Handbook of functional dairy products (2004) CRC Press,Boca Raton, FL, USA 1-58716-077-3 (price $139.95).Int Dairy J . [doi: 10.1016/j.idairyj.2004.07.002]. 2005;15(1):93.
8. Bingham SA, Day N. Commentary: Fat and breast cancer: time to re-evaluate both methods and results? Int J Epidemiol. 2006;35(4):1022-4.
9. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer . 2010;127(12):2893-917.

10. Elwood PC, Givens DI, Beswick AD, Fehily AM, Pickering JE, Gallacher J. The survival advantage of milk and dairy consumption: an overview of evidence from cohort studies of vascular diseases, diabetes and cancer. J Am Coll Nutr. 2008;27(6):723S-34S.
11. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. J Natl Cancer Inst. 2004 7;96(13):1015-22.
12. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort. Am J Clin Nutr. 2005;82(4):894-900.
13. Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. Arch Intern Med. 2009 23;169(4):391-401.
14. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. Gastroenterol. 2010;138(6):2029-43 e10.
15. Holick MF. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(5):1548-54.
16. Govers M ,Van der Meet R. Effects of dietary calcium and phosphate on the intestinal interactions between calcium, phosphate, fatty acids, and bile acids. Gut. 1993;34(3):365-70.
17. Fedirko V, Bostick RM, Flanders WD, Long Q, Sidelnikov E, Shaukat A, et al. Effects of vitamin d and calcium on proliferation and differentiation in normal colon mucosa: a randomized clinical trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(11):2933-41.
18. Aune D, Lau R, Chan D, Vieira R, Greenwood D, Kampman E, et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Ann Oncol . 2012;23(1):37-45.
19. Ahearn TU, McCullough ML, Flanders WD, Long Q, Sidelnikov E, Fedirko V, et al. A randomized clinical trial of the effects of supplemental calcium and vitamin D3 on markers of their metabolism in normal mucosa of colorectal adenoma patients. Cancer Res. 2011;15;71(2):413-23.
20. Holt PR, Atillasoy EO, Gilman J, Guss J, Moss SF, Newmark H ,et al. Modulation of abnormal colonic epithelial cell proliferation and differentiation by low-fat dairy foods: a randomized controlled trial. JAMA. 1998;280(12):1074-9.
21. Holt PR. New insights into calcium, dairy and colon cancer. World J Gastroenterol. 2008 28;14(28):4429-33.
22. Cox B, Sneyd MJ. School milk and risk of colorectal cancer: a national case-control study. Am J Epidemiol. 2011;173(4):394-403.
23. Mizoue T, Kimura Y, Toyomura K, Nagano J, Kono S, Mibu R, et al. Calcium, dairy foods, vitamin D, and colorectal cancer risk: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17(10):2800-7.
24. Liew C, Schut HA, Chin SF, Pariza MW, Dashwood RH. Protection of conjugated linoleic acids against 2-amino-3- methylimidazo[4,5-f]quinoline-induced colon carcinogenesis in the F ٣٤٤rat: a study of inhibitory mechanisms. Carcinogenesis. 1995;16(12):3037-43.
25. Goeptar AR, Koeman JH, van Boekel MAJS, Alink GM. Impact of digestion on the antimutagenic activity of the milk protein casein. Nutrition Research. 1997; (8): ١٣٦٣-1779.
26 Parodi PW. A role for milk proteins in cancer prevention. Australian journal of dairy technology. 1998;53(1):37-47.
27. MacDonald RS, Thornton WH, Marshall RT. A cell culture model to identify biologically active peptides generated by bacterial hydrolysis of casein. J Dairy Sci. 1994;77(5):1167-75.
28. 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.
29. Kelley NS, Hubbard NE, Erickson KL. Conjugated linoleic acid isomers and cancer. The Journal of nutrition. 2007;137(12):2599-607.
30. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst . 2003;95(14):1079-85.
31. Knekt P, Järvinen R, Seppänen R, Pukkala E, Aromaa A. Intake of dairy products and the risk of breast cancer. Bri J Cancer. 1996;73(5):687.
32. Hjartåker A, Thoresen M, Engeset D, Lund E. Dairy consumption and calcium intake and risk of breast cancer in a prospective cohort: The Norwegian Women and Cancer study. Cancer Causes and Control. 2010;21(11):1875-85.
33. Sergeev IN. Calcium signaling in cancer and vitamin D. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;97(1-2):145-51.
34. Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010;121(2):469-77.
35. McCullough ML, Rodriguez C, Diver WR, Feigelson HS, Stevens VL, Thun MJ, et al. Dairy, calcium, and vitamin D intake and postmenopausal breast cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev . 2005;14(12):2898-904.
36. Rodrigues L, Teixeira J, Schmitt F, Paulsson M, Månsson HL. Lactoferrin and cancer disease

prevention. Crit Rev Food Sciand Nutr. 2008;49(3):203-17.

37. Tsuda H, Sekine K, Ki F, Iigo M. Cancer prevention by bovine lactoferrin and underlying mechanisms-a review of experimental and clinical studies. Biochem Cell Biol. 2002;80(1):131-6.
38. LEFKOWITZ ES, Garland CF. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. Int J Epidemiol. 1994;23(6):1133-6.
39. Saunders DE, Christensen C, Lawrence WD, Malviya VK, Malone JM, Williams JR, et al. Receptors for 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in gynecologic neoplasms. Gynecologic oncol. 1992;44(2):131-6.
40. Saunders D, Christensen C, Williams J, Wappler N, Lawrence W, Malone J, et al. Inhibition of breast and ovarian carcinoma cell growth by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 combined with retinoic acid or dexamethasone. Anti-cancer drugs. 1995;6(4):562.
41. Ahonen MH, Zhuang YH, Aine R, Ylikomi T, Tuohimaa P. Androgen receptor and vitamin D receptor in human ovarian cancer: growth stimulation and inhibition by ligands. Int J Cancer . 2000;86(1):40-6.
42. Jiang F, Bao J ,Li P, Nicosia SV, Bai W. Induction of ovarian cancer cell apoptosis by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 through the down-regulation of telomerase. J Biol Chem. 2004;279(51):53213.
43. Grant WB. An ecologic study of cancer mortality rates in Spain with respect to indices of solar UVB irradiance and smoking. Int J Cancer . 2007;120(5):1123-8.
44. Vecchia C, Negri E. Nutrition and bladder cancer. Cancer Causes and Control. 1996;7(1):95-100.
45. 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.
46. Hakkak R, Korourian S, Ronis MJJ, Johnston JM, Badger TM. Dietary protein protects against azoxymethane-induced colon tumors in male rats. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev . 2001;10(5):555-8.
47. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. CA: Cancer J Clin. 2000;50(1):7-33.
48. 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.
49. Chan JM, Stampfer MJ, editors. What causes prostate cancer? A brief summary of the epidemiology 1998: Elsevier.
50. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. New England J Med. 1989;320(15):980-91.
51. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med. 2003 Jul 17;349(3):215-24.
52. Parodi PW. Dairy product consumption and the risk of prostate cancer.Int Dairy J . 2009; 19: 551-65.
53. Parodi P. Conjugated linoleic acid and other anticarcinogenic agents of bovine milk fat. Journal of Dairy Science. 1999;82(6):1339-49.
54. Parodi P. A role for milk proteins and their peptides in cancer prevention. Current pharmaceutical design. 2007;13(8):813-28.
55. Bounous G. protein concentrate (WPC) and glutathione modulation in cancer treatment. Anticancer Res. 2000;20(6):4785-92.
56. McIntosh GH, Royle PJ, Le Leu RK, Regester GO, Johnson MA, Grinsted RL, et al. آب‌پنیری proteins as functional food ingredients?Int Dairy J . 1998;8(5-6):425-34.
57. Saxelin M, Korpela R, Mäyrä-Mäkinen A, Mattila-Sandholm T, Saarela M. Introduction: classifying functional dairy products. Functional dairy products. 2003:1-16.
58. McCarron DA, Heaney RP. Estimated healthcare savings associated with adequate dairy food intake&ast. Am J hypertension. 2004;17(1):88-97.
59. Singh G, Arora S, Sharma GS, Sindhu JS, Kansal VK, Sangwan RB. Heat stability and calcium bioavailability of calcium-fortified milk. LWT - Food Sci Technol. [doi: 10.1016/j.lwt.2006.03.009]. 2007;40(4):625-31.
60. Vyas HK, Tong PS. Impact of Source and Level of Calcium Fortification on the Heat Stability of Reconstituted Skim Milk Powder. J Dairy Sci. 2004;87(5):1177-80.
61. RDAs NRCSotTEot, Allowances NRCCoD. Recommended dietary allowances: National Academies Press; 1989.
62. Zhang D, Mahoney AW. Effect of Iron Fortification on Quality of Cheddar Cheese. J Dairy Sci. [doi: 10.3168/jds.S0022-0302(89)79113-X]. 1989; 72:322-32.
63. Zhang D, Mahoney AW. Iron Fortification of Process Cheddar Cheese. J Dairy Sci. [doi: 10.3168/jds.S0022-0302(91)78177-0]. 1991;74(2):353-8.
64. Kahraman O, Ustunol Z. Effect of zinc fortification on Cheddar cheese quality. J Dairy Sci. [doi: 10.3168/jds.2011-4945]. 2012;95(6):2840-7.
65. Vieth R. Vitamin D nutrition and its potential health benefits for bone, cancer and other conditions. J Nutr Environ Med. 2001;11(4):275-91.

66. Kazmi SA, Vieth R, Rousseau D. Vitamin D 3 fortification and quantification in processed dairy products.Int Dairy J . 2007;17(7):753-9.
67. Reid AP. Hazards Associated with Nutrient Fortification. Food Safety Handbook. 2005:265-75.
68. Gangadharan D, Nampoothiri KM. Folate production using Lactococcus lactis ssp cremoris with implications for fortification of skim milk and fruit juices. LWT - Food Sci Technol. [doi: 10.1016/j.lwt.2011.05.002]. 2011;44(9):1859-64.
69. Prinz-Langenohl R, Fohr I, Pietrzik K. Beneficial role for folate in the prevention of colorectal and breast cancer. Eur J Nutr. 2001;40(3):98-105.
70. Boeneke C, Aryana K. Effect of folic acid fortification on the characteristics of yogurt. Milchwissenschaft. 2007;62(2):192-5.
119. Rodríguez-Alcalá LM ,Fontecha J. Hot Topic: Fatty Acid and Conjugated Linoleic Acid (CLA) Isomer 71. Jones EL, Shingfield KJ, Kohen C, Jones AK, Lupoli B, Grandison AS, et al. Chemical, Physical, and Sensory Properties of Dairy Products Enriched with Conjugated Linoleic Acid. Journal of Dairy Science. 2005;88(8):2923-37.
72. Mohammadi R, Mortazavian A. Review Article: Technological Aspects of Prebiotics in Probiotic Fermented Milks. Food Rev Int. 2011;27(2):192-212.
73. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition1′ 2′ 3. Am J Clin Nutr.. 2001; 73:361S-64S
74. Wollowski I, Rechkemmer G, Pool-Zobel BL. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. Am J Clin Nutr. 2001;73(2):451S-5S.
75. Varga L, Szigeti J, Kovács R, Földes T, Buti S. Influence of Spirulina platensis Biomass on the Microflora of Fermented ABT Milks During Storage (R1). J Dairy Sci. 2002;85(5):1031-8.
76. Gyenis B, Szigeti J, Molnár N, Varga L. Use of dried microalgal biomasses to stimulate acid production and growth of Lactobacillus plantarum and Enterococcus faecium in milk. Acta Agraria Kaposváriensis. 2005;9(2):53-9.
77. Biström M, Nordström K. Identification of key success factors of functional dairy foods product development. Trends Food Sci Technol . [doi: 10.1016/S0924-2244(02)00187-5]. 2002;13(11):372-9.
78. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr. 1995;125(6):1401-12.
79. Kennedy JF, Bandaiphet C. Functional Dairy Products: T. Mattila-Sandholm, M. Saarela (Eds.); Woodhead Publishing Limited, Cambridge, UK, 2003, xiii+395 pages, ISBN 1-85573-584-9, £135. Carbohydrate Polymers. [doi: 10.1016/j.carbpol.2004.04.007]. 2004;57(1):101.
80. Commane D, Hughes R, Shortt C, Rowland I. The potential mechanisms involved in the anti-carcinogenic action of probiotics. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 2005;591(1):276-89.
81. de Moreno de LeBlanc A, Perdigón G. The application of probiotic fermented milks in cancer and intestinal inflammation. Proc Nutr Soc. 2010;69(03):421-8.
82. Kumar M, Verma V, Nagpal R, Kumar A, Behare P, Singh B, et al. Anticarcinogenic effect of probiotic fermented milk and Chlorophyllin on aflatoxin-B1 induced liver carcinogenesis in rats. Brit J Nutr doi. 2011;10:S0007114511003953.
83. Burns A, Rowland I. Anti-carcinogenicity of probiotics and prebiotics. *Curr Issues Intest Microbiol.* 2000;1(1):13-24.
84. Cruz AG, Cadena RS, Walter EHM, Mortazavian AM, Granato D, Faria JAF, et al. Sensory analysis : relevance for prebiotic, probiotic, and synbiotic product development. Compr Rev Food Sci Food Safety . 2010;9(4):358-73.
85. Cho SS. Handbook of prebiotics and probiotics ingredients: health benefits and food applications: CRC; 2009.
86. Kato I, Endo K, Yokokura T. Effects of oral administration of Lactobacillus casei on antitumor responses induced by tumor resection in mice. Int J Immunopharmacol. 1994;16(1):29-36.
87. Kato I, Tanaka K, Yokokura T. Lactic acid bacterium potently induces the production of interleukin-12 and interferon-[gamma] by mouse splenocytes. Int J immunopharmacol. 1999; 21(2):121-31.
88. Lim BK, Mahendran R, Lee YK, Bay BH. Chemopreventive Effect of Lactobacttlus rhamnosus on Growth of a Subcutaneously Implanted Bladder Cancer Cell Line in the Mouse. Cancer Sci. 2002;93(1):36-41.
89. Spanhaak S, Havenaar R, Schaafsma G. The effect of consumption of milk fermented by Lactobacillus casei strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans. Eur J Clin Nutr.1998;52(12):899-907.
90. Knasmüller S, Steinkellner H, Hirschl AM, Rabot S, Nobis EC, Kassie F. Impact of bacteria in dairy products and of the intestinal microflora on the genotoxic and carcinogenic effects of heterocyclic aromatic amines. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 2001;480:129-38.
91. 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.
92. Matar C, Amiot J, Savoie L, Goulet J. The Effect of Milk Fermentation by Lactobacillus helveticuson

the Release of Peptides During In Vitro Digestion. J Dairy Sci. 1996;79(6):971-9.

93. Bal dit Sollier C, Drouet L, Pignaud G, Chevallier C, Caen J, Fiat AM, et al. Effect of kappa-casein split peptides on platelet aggregation and on thrombus formation in the guinea-pig. Thromb Res. 1996 Feb 15;81(4):427-37.
94. Seppo L, Jauhiainen T, Poussa T, Korpela R. A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure–lowering effect in hypertensive subjects. Am J Clin Nutr . 2003;77(2):326-30.
95. Laffineur E, Genetet N, Leonil J. Immunomodulatory activity of beta-casein permeate medium fermented by lactic acid bacteria. J Dairy Sci. 1996 Dec;79(12):2112-20.
96. Sandrine G, Boeriu CG ,Wichers HJ. Caseins and casein hydrolysates. 2. Antioxidative properties and relevance to lipoxygenase inhibition. J Agri Food Chem. 2001;49(1):295-302.
97. Saito H, Takase M, Tamura Y, Shimamura S, Tomita M. Physicochemical and antibacterial properties of lactoferrin and its hydrolysate produced by heat treatment at acidic pH. Adv Exp Med Biol. 1994;357:219.
98. Meisel H, FitzGerald R. Biofunctional peptides from milk proteins: mineral binding and cytomodulatory effects. Curr Pharm Design. 2003;9(16):1289-96.
99. Ohashi Y, Nakai S, Tsukamoto T, Masumori N, Akaza H, Miyanaga N, et al. Habitual intake of lactic acid bacteria and risk reduction of bladder cancer. Urol Int . 2002;68(4):273-80.
100. Aso Y, Akazan H. Prophylactic effect of a Lactobacillus casei preparation on the recurrence of superficial bladder cancer. BLP Study Group. Urol Int. 1992;49(3):125-9.
101. Aso Y, Akaza H, Kotake T, Tsukamoto T, Imai K, Naito S .Preventive effect of a Lactobacillus casei preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. The BLP Study Group. Eur Urol. 1995;27(2):104-9.
102. Radosavljević V, Janković S, Marinković J, Djokić M. Fluid intake and bladder cancer. A case control study. Neoplasma. 2003;50(3):234.
103. Fonden R, Saarela M, Matto J, Mattila-Sandholm T. Lactic acid bacteria (LAB) in functional dairy products. Functional dairy products. 2003;1:244-57.

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

Esmaeili S [1], Davoodi H[2], Mortazavian AM[3], Abdi S[4]*

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- *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*

3- **Corresponding author: 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. Email: mortazvn@sbmu.ac.ir*

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 and milk products are recognized as functional foods, suggesting their use has a direct and significant effect on health outcomes and their consumption correlates with a reduced risk of numerous cancers. The preventive 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, Sciencedirect, 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.

Various studies have shown that dairy consumption is associated to reduced risk of cancer due to the presence of compounds such as vitamin D, linoleic acid, calcium, proteins such as casein, whey , lactoferrin, which are potential anti-cancer properties. Also, the uses of functional dairy products or fermented products have contributed to the escalation of this property**.**

There are ample convincing evidence through thousands of years of consumption of dairy products that shows their definite impact on health, health maintenance, survival and longevity. 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 as they are essential to maintain good bone and dental health to counter osteoporosis, major cardiovascular disease risk factors, hypertension, type-2 diabetes, metabolic syndromes, as well as some cancers

Keywords: Milk, Dairy products, Cancer, Prevention