

KONZUMACIJA MLIJEČNIH PROIZVODA U PREVENCIJI RAKA

Crnogorac Milić, Dunja

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Karlovac University of Applied Sciences / Veleučilište u Karlovcu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:128:245260>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-12**



VELEUČILIŠTE U KARLOVCU
Karlovac University of Applied Sciences

Repository / Repozitorij:

[Repository of Karlovac University of Applied Sciences - Institutional Repository](#)



zir.nsk.hr



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJ

VELEUČILIŠTE U KARLOVCU
STRUČNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ
PREHRAMBENA TEHNOLOGIJA
PRERADA MLIJEKA

DUNJA CRNOGORAC MILIĆ

KONZUMACIJA MLIJEČNIH PROIZVODA U PREVENCIJI RAKA
ZAVRŠNI RAD

KARLOVAC, 2024.

VELEUČILIŠTE U KARLOVCU

STRUČNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ PREHRAMBENA TEHNOLOGIJA

PRERADA MLIJEKA

DUNJA CRNOGORAC MILIĆ

KONZUMACIJA MLIJEČNIH PROIZVODA U PREVENCIJI RAKA

ZAVRŠNI RAD

Mentor: dr. sc. Marijana Blažić, prof. struč. stud.

Broj indeksa studenta: 0314621008

Karlovac, 30. rujna 2024.

IZJAVA O AUTENTIČNOSTI ZAVRŠNOG RADA

Ja, **Dunja Crnogorac Milić**, ovime izjavljujem da je moj završni rad pod naslovom „**Konzumacija mliječnih proizvoda u prevenciji raka**“ rezultat vlastitog rada i istraživanja te se oslanja na izvore i radove navedene u bilješkama i popisu literature. Nijedan dio ovoga rada nije napisan na nedopušten način, odnosno nije prepisan iz necitiranih radova i ne krši autorska prava.

Sadržaj ovoga rada u potpunosti odgovara sadržaju obranjenoga i nakon obrane uređenoga rada.

Karlovac, **26. kolovoza 2024.**

Dunja Crnogorac Milić

Veleučilište u Karlovcu
Odjel prehrambene tehnologije
Stručni prijediplomski studij Prehrambena tehnologija

Završni rad

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Prehrambena tehnologija

KONZUMACIJA MLIJEČNIH PROIZVODA U PREVENCIJI RAKA

Dunja Crnogorac Milić

Mentor: *dr. sc. Marijana Blažić, prof. struč. stud.*

Sažetak:

Rak je među vodećim bolestima uzročnicima smrti u svijetu. Smatra se da prehrana ima važnu preventivnu ulogu u razvoju bolesti općenito, a kako je mlijeko među najvažnijim namirnicama uravnotežene prehrane, sve veći broj znanstvenih istraživanja sugerirao je da konzumacija mliječnih proizvoda može imati i zaštitni učinak protiv određenih vrsta raka. Cilj ovoga rada bio je istražiti ulogu mlijeka i mliječnih proizvoda u prevenciji raka, analizirajući pritom već postojeće dokaze, studije i istraživanja. Vodio se sljedećim. Kalcij, koji se nalazi u velikim količinama u mlijeku, povezuje se sa smanjenjem rizika od raka debelog crijeva, dok vitamin D, koji je često prisutan u obogaćenim mliječnim proizvodima, može igrati ulogu u smanjenju rizika od raka dojke i prostate. S obzirom na to da su istraživanja pokazala različite rezultate, zaključilo se da su potrebna daljnja istraživanja kako bi se bolje razumjeli mehanizmi i potencijalni preventivni i terapijski učinci pojedinih komponenti.

Broj stranica: 28

Broj slika: 5

Broj tablica: 2

Broj literaturnih navoda: 39

Broj priloga: -

Jezik izvornika: hrvatski

Ključne riječi: mehanizam, mlijeko, prehrana, prevencija, rak, zdravlje

Datum obrane: 30. rujna 2024. g.

Stručno povjerenstvo za obranu:

1. dr. sc. *Bojan Matijević*, prof. struč. stud.
2. *Elizabeta Zandona*, mag. ing. bioproc., pred.
3. dr. sc. *Marijana Blažić*, prof. struč. stud.
4. dr. sc. *Ines Cindrić*, prof. struč. stud. (zamjena).

Rad je pohranjen u knjižnici Veleučilišta u Karlovcu, Trg J. J. Strossmayera 9, 47000 Karlovac, Hrvatska.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Karlovac University of Applied Sciences
Department of Food Technology
Professional undergraduate study of Food Technology

Final paper

Scientific Area: Biotechnical Sciences
Scientific Field: Food Technology

CONSUMPTION OF DAIRY PRODUCTS IN CANCER PREVENTION

Dunja Crnogorac Milić

Supervisor: *PhD Marijana Blažić*

Abstract:

Cancer is among the leading causes of death worldwide. It is believed that diet plays an important preventive role in the development of diseases in general, and as milk is one of the most important foods in a balanced diet, an increasing number of scientific studies have suggested that the consumption of dairy products may also have a protective effect against certain types of cancer. The aim of this paper was to investigate the role of milk and dairy products in cancer prevention by analysing existing evidence, studies, and research. The following was considered: Calcium, which is found in large quantities in milk, is associated with a reduced risk of colorectal cancer, while vitamin D, which is often present in fortified dairy products, may play a role in reducing the risk of breast and prostate cancer. Given that research has shown varying results, it was concluded that further studies are needed to better understand the mechanisms and potential preventive and therapeutic effects of individual components.

Number of pages: 28

Number of figures: 5

Number of tables: 2

Number of references: 39

Original in: Croatian

Key words: cancer, health, mechanism, milk, nutrition, prevention

Date of final paper defense: 30th September, 2024.

Reviewers:

1. PhD *Bojan Matijević*, distinguished professor
2. *Elizabeta Zandona*, MSc in Bioprocess Engineering, lecturer
3. PhD *Marijana Blažić*, distinguished professor
4. PhD *Ines Cindrić*, full professor (substitute).

Final paper deposited in: Library of Karlovac University of Applied Sciences, J. J. Strossmayer Square 9, 47000 Karlovac, Croatia.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. Općenito o raku i oboljenjima od raka	2
2.2. Metabolička aktivnost stanica raka	4
2.3. Najzastupljeniji oblici raka.....	4
2.3.1. Rak debelog crijeva.....	4
2.3.2. Rak dojke.....	5
2.3.3. Rak prostate.....	6
2.4. Nutritivna i zdravstvena vrijednost mliječnih proizvoda	6
2.5. Mlijeko i mliječni proizvodi u prevenciji nastanka raka.....	9
2.5.1. Glavni mehanizmi djelovanja laktoferina	11
2.5.2. Mehanizam djelovanja kalcija i vitamina D protiv stanica raka	12
2.5.3. Antikancerogeni učinci masnih kiselina	14
2.5.4. Antikancerogeno djelovanje fosfolipida iz mlijeka	16
2.5.5. Antikancerogeni učinci produkata fermentacije	17
2.6. Mlijeko i mliječni proizvodi u prevenciji određenih vrsta raka	18
2.6.1. Prevencija raka debelog crijeva.....	18
2.6.2. Prevencija raka dojke	20
2.6.3. Prevencija raka jajnika	20
2.6.4. Prevencija raka mokraćnog mjehura	21
2.6.5. Prevencija raka prostate	21
3. ZAKLJUČCI	23
4. LITERATURA	24

1. UVOD

Rak je jedna od najtežih i najraširenijih bolesti u modernom društvu. Općenito starenje populacije i brojni čimbenici utječu na povećanje rizika od ove bolesti, kao što su prehrana i stil života. Smatra se da prehrana ima važnu preventivnu ulogu u razvoju bolesti. Najčešće vrste raka su: rak dojke, rak pluća, debelog crijeva, rektuma i prostate.

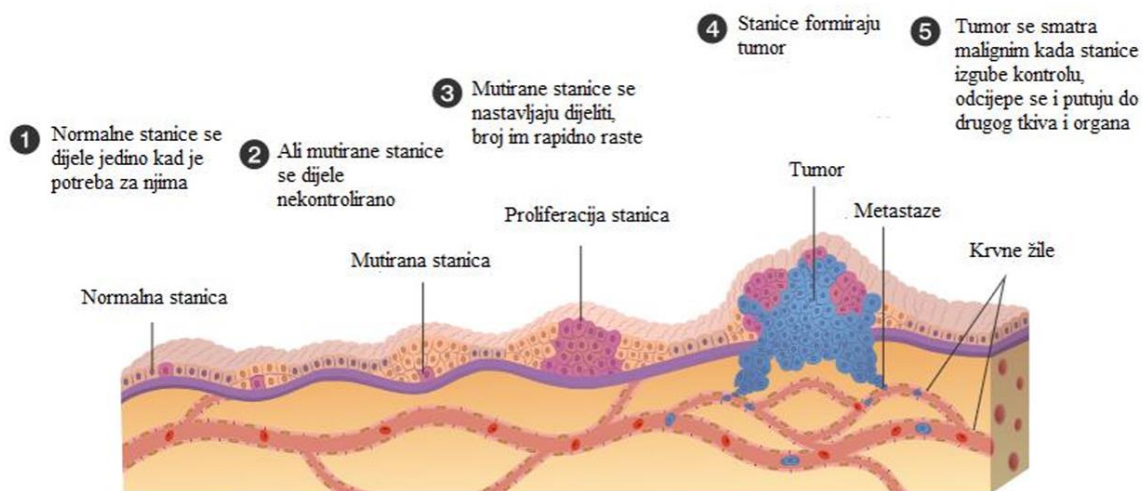
Mlijeko je među najvažnijim namirnicama uravnotežene prehrane te je kravlje mlijeko jedno od najkonzumiranijih pića u svijetu. Mlijeko i mliječni proizvodi bogati su hranjivim tvarima, poput kalcija, vitamina D, proteina i drugih bioaktivnih komponenti, zbog čega ih se povezuje sa zdravljem kostiju i općim zdravljem organizma. Sve veći broj znanstvenih istraživanja sugerira da konzumacija mliječnih proizvoda može imati i zaštitni učinak protiv određenih vrsta raka. Ovo je posebno značajno u kontekstu smanjenja rizika od raka dojke, debelog crijeva i prostate, što može pružiti novi pristup prevenciji kroz prehrane navike. Kalcij, koji se nalazi u velikim količinama u mlijeku, povezuje se sa smanjenjem rizika od raka debelog crijeva, dok vitamin D, koji je često prisutan u obogaćenim mliječnim proizvodima, može igrati ulogu u smanjenju rizika od raka dojke i prostate. Također, mliječni proizvodi mogu sadržavati bioaktivne peptide i druge sastojke koji imaju antikancerogena svojstva.

Ovaj će rad istražiti postojeće dokaze o utjecaju konzumacije mlijeka i mliječnih proizvoda na prevenciju raka te mehanizme djelovanja pojedinih sastojaka mliječnih proizvoda.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Općenito o raku i oboljenjima od raka

Rak je skupina bolesti koju obilježava nekontrolirani rast i širenje stanica u različite dijelove tijela. Stanice raka mogu napadati okolna tkiva i organe te se širiti na druga mjesta (metastaze) (Slika 1). Takav rast iscrpljuje opskrbu hranjivim tvarima i kisikom (hipoksija) i uzrokuje promjene u metabolizmu stanica raka (Castro-Gómez i sur., 2016). Rak je među vodećim bolestima uzročnicima smrti u svijetu, 2020. uzrokujući svaki šesti smrtni slučaj. Najčešći oblici raka su: rak dojke, pluća, debelog crijeva, rektuma i prostate (WHO, 2022). Od raka jednako obolijevaju stanovnici ekonomski razvijenih zemalja kao i zemalja u razvoju. Razlozi zašto sve više stanovnika obolijeva od raka je općenito starenje populacije te brojni čimbenici koji dokazano utječu na povećanje rizika od ove bolesti, kao što su prehrambene navike i stil života (Douaiher i sur., 2017). Životni stil uzrokuje preko 90% slučajeva oboljenja od raka, dok je 10% slučajeva uzrokovano genetskim čimbenicima. Unutar čimbenika životnog stila, prehrana ima važnu ulogu. Smatra se da bi prehrana mogla imati preventivnu ulogu na preko 30% slučajeva oboljenja (Davoodi i sur., 2013). Prehrana i njezina povezanost sa zdravljem dio su moderne znanosti o prehrani. Znanstvena istraživanja na temu povezanosti prehrane s bolestima posebice su aktualna posljednjih dvadesetak godina (Mozaffarian i sur., 2018). Vodeći čimbenici rizika obolijevanja od raka iz 2019. navedeni su u Tablici 1 (GBD, 2019).



Rak započinje kada jedna ili više normalnih stanica postanu mutirane stanice, što uzrokuje njihovu razmnožavanje kada normalne stanice ne bi. Kako se mutirane stanice dijele, tvore tumor. Kad tumorske stanice steknu sposobnost oslobađanja, ulaze u krvotok ili limfne žile i napadaju druga tkiva i organe u tijelu, što rezultira metastazama.

Slika 1. Formiranje tumora i njegovo širenje u ostala tkiva
(Course Hero, 2024).

Tablica 1. Vodeći čimbenici rizika obolijevanja od raka, 2019. (GBD, 2019).

Vodeći čimbenici rizika, 2019. god.
Pušenje
Konzumacija alkohola
Visok indeks tjelesne mase (ITM)
Rizični spolni odnosi
Visoke koncentracije glukoze natašte
Smanjena konzumacija cjelovitih žitarica
Smanjena konzumacija mlijeka i mliječnih proizvoda
Smanjena konzumacija voća
Pasivno pušenje
Zagađenje česticama iz okoline
Profesionalna izloženost azbestu

2.2. Metabolička aktivnost stanica raka

Jedno od obilježja raka je Warburgov efekt, koji uključuje povećanu potrošnju glukoze i njezinu fermentaciju u mliječnu kiselinu kako bi se potaknuli rast i preživljavanje stanica. U zdravim se stanicama, u mitohondrijima, citrat se pretvara u acetil-CoA, dok se u stanicama raka pretvorba događa u citoplazmi. Također, stanice raka koriste acetat iz hrane, crijevne mikrobiote i jetre. Različiti transportni mehanizmi, uključujući monokarboksilatne i protonom povezane transportere, pomažu u ovome procesu. Ovi mehanizmi podržavaju lipogene aktivnosti u stanicama raka, gdje acetil-CoA služi za proizvodnju masnih kiselina i kolesterola. Postoje dvije izoforme enzima acetil-CoA karboksilaze (ACC): ACC1 (ključna za sintezu masnih kiselina) i ACC2 (regulira β -oksidaciju masnih kiselina). Aktivnost ovih enzima reguliraju različiti transkripcijski faktori i epigenetski mehanizmi. U hipoksičnom okruženju, transkripcijski faktor HIF može uzrokovati metaboličke promjene i aktivirati onkogene. De novo sinteza masnih kiselina u stanicama raka dovodi do proizvodnje palmitinske kiseline i nezasićenih masnih kiselina, te nakupljanja slobodnih masnih kiselina, fosfolipida i kolesteril estera. Istraživanja su pokazala da su određeni fosfolipidi povećani u raku dojke, dok smanjenje ekspresije određenih gena može smanjiti preživljavanje stanica. S druge strane, povećana ekspresija određenih proteina povezana je s agresivnijim oblicima raka i lošijim preživljavanjem (Castro-Gómez i sur., 2016).

2.3. Najzastupljeniji oblici raka

2.3.1. Rak debelog crijeva

Rak debelog crijeva (kolorektalni rak) drugi je najčešći uzrok smrti među rakovima u razvijenim zemljama. Vodeći je po smrtnosti u svijetu, globalno treći po zastupljenosti kod muškaraca, a drugi kod žena. Od raka debelog crijeva najčešće oboljevaju osobe starije od 50 godina. Bolest se često dijagnosticira u uznapredovalom stadiju. 2020-te stope incidencije bile su najviše u Europi, Australiji i Novom Zelandu, dok su stope smrtnosti bile najviše u Istočnoj Europi. Do 2035. očekuje se vrlo visok porast učestalosti obolijevanja. Neki od čimbenika koji utječu na razvoj raka debelog crijeva su stil života i prehrana. Prehrana s visokim udjelom prerađenog mesa te malim unosom voća i povrća, kao i sjedilački način života, pretilost, pušenje i konzumacija prekomjerne količine alkohola svakako pridonose povećanom riziku od obolijevanja od ove bolesti. Primarnom prevencijom, koja uključuje zdrav način života,

izbjegavanje čimbenika rizika i rano otkrivanje oboljenja, moguće je smanjiti utjecaj i incidenciju ove bolesti (WHO, 2024; Thorning i sur., 2016; Douaiher i sur., 2017).

Prehrana ima važnu ulogu u razvoju kolorektalnog raka (Song i sur., 2015). Kalcij i vitamin D dokazano smanjuju rizik od obolijevanja od raka debelog crijeva. Među prehrambenim namirnicama, mliječni su proizvodi važan izvor prehrambenog unosa kalcija (Malcomson, 2018). Prema Cho i suradnicima (2004), osobe koje su konzumirale više od čaše mlijeka (≥ 250 g) dnevno, imale su 15% smanjeni rizik od razvoja raka debelog crijeva, u usporedbi s onima koji su konzumirali manje od 70 g dnevno, dok je 17% smanjenja incidencije raka debelog crijeva bilo uz konzumaciju Ricotta sira veću od 25 mg na dan (Cho i sur., 2004). Studije također sugeriraju da kalcij smanjuje ponovnu pojavu kolorektalnih adenoma (Cho i sur., 2004).

2.3.2. Rak dojke

Najčešće otkrivani i smrtonosan rak kod žena je rak dojke. U 2022. bilo je 2,3 milijuna žena s dijagnozom raka dojke i 670 000 smrtnih slučajeva diljem svijeta. Rak dojke javlja se u svim zemljama svijeta kod žena u bilo kojoj dobi nakon puberteta, ali s porastom stopa u kasnijoj životnoj dobi. Ženski spol je najjači čimbenik rizika od raka dojke. Otprilike 99% karcinoma dojke javlja se kod žena, a 0,5-1% karcinoma dojke javlja se kod muškaraca. Liječenje raka dojke kod muškaraca slijedi iste principe liječenja kao i kod žena. Određeni čimbenici povećavaju rizik od raka dojke uključujući starenje, pretilost, štetnu upotrebu alkohola, obiteljsku povijest raka dojke, povijest izloženosti zračenju, reproduktivnu povijest (kao što je dob početka menstruacije i dob prve trudnoće), korištenje duhana i hormonska terapija u postmenopauzi. Otprilike polovica rakova dojke razvije se u žena koje nemaju prepoznatljiv faktor rizika za rak dojke osim spola (žene) i dobi (iznad 40 godina) (WHO, 2024).

U epidemiološkim istraživanjima podaci o povezanosti između konzumacije mliječnih proizvoda i rizika od raka dojke su kontradiktorni (Arafat i sur., 2023). Različiti obrasci konzumacije mlijeka i stope raka dojke u različitim zemljama sugeriraju da nekoliko sastojaka mlijeka može utjecati na rizik od raka dojke. Međutim, sastojci prehrane su složeni, uključujući mlijeko koje potencijalno može utjecati na rizik. Neki mliječni proizvodi, poput punomasnog mlijeka i sira, imaju visok sadržaj masti koji može povećati rizik. Osim toga, mliječni proizvodi mogu sadržavati pesticide koji imaju kancerogene potencijale. S druge strane, neki sastojci

mlijeka, poput kalcija i vitamina D, pretpostavlja se da smanjuju rizik od raka dojke (Chen i sur., 2019).

2.3.3. Rak prostate

Rak prostate je četvrti najčešći rak u svijetu. To je drugi najčešći rak kod muškaraca. U 2022. godini zabilježeno je 1.467.854 novih slučajeva raka prostate. Deset zemalja s najvećim brojem slučajeva kao i najvećom smrtnošću su: Sjedinjene Američke Države, Kina, Japan, Brazil, Njemačka, Francuska, Ujedinjeno Kraljevstvo, Ruska Federacija, Italija i Indija (WCRF International, 2024). Zahvaljujući Lu i suradnicima (2016) provedena je analiza kako bi se istražila povezanost između unosa mliječnih proizvoda i rizika od smrtnosti od raka. Tako su se osvrnuli i na rak prostate. Na temelju analiza Lu i suradnika (2016) zaključeno je da ukupni unos mliječnih proizvoda nema značajan utjecaj na povećan rizik od smrtnosti od svih vrsta raka, dok je nizak ukupan unos mliječnih proizvoda čak smanjio relativan rizik prema nelinearnom modelu, međutim, unos punomasnog mlijeka kod muškaraca značajno je doprinio povećanom riziku od smrtnosti od raka prostate.

2.4. Nutritivna i zdravstvena vrijednost mliječnih proizvoda

Najzastupljeniji makronutrijenti mlijeka su voda (85-87%), masti (3,8-5,5%), proteini (2,9–3,5%) te ugljikohidrati (5%) (Foroutan i sur., 2019). Proteini u mlijeku sastoje se od približno 80% kazeina i 20% sirutke. Kazein u kravljem mlijeku sadrži alfa-s1, alfa-s2, beta i kappa-kazein. Sirutka se sastoji od velikog broja globularnih proteina, uključujući beta-laktoglobulin, laktoferin, alfa-laktalbumin, imunoglobuline, glikomakropeptid, serum albumin, enzime i faktore rasta (Topal i sur., 2021).

Od mikronutrijenata nalaze se mnogi bioaktivni spojevi: vitamini, minerali, biogeni amini, organske kiseline, nukleotidi, oligosaharidi i imunoglobulini. Sastav mlijeka ovisi o brojnim čimbenicima koji se odnose na samu životinju, njezino zdravlje i opće stanje, ali i vanjskim čimbenicima kao što je prehrana životinje (Foroutan i sur., 2019).

Poznate su prednosti konzumacije mlijeka i mliječnih proizvoda na izgradnju kostiju i mišića zbog proteina i kalcija te drugih mikronutrijenata prisutnih u mlijeku (Visioli i Strata, 2014). Tako su mnoge zapadne zemlje preporučile unos mliječnih proizvoda i kalcija. Primjerice, Ministarstvo poljoprivrede SAD-a preporučuje odraslim osobama da konzumiraju tri obroka mliječnih proizvoda dnevno (Genkinger i sur., 2014).

Mlijeko i mliječni proizvodi kao funkcionalna hrana imaju izravan i značajan učinak na zdravlje. Mlijeko se smatra namirnicom koja ima sve esencijalne sastojke potrebne u prehrani. Važan je izvor proteina, kalcija i vitamina B skupine (tiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6 i folat) te sadrži i vitamin A, vitamin C, magnezij i cink. Povećanjem svijesti o važnosti većeg unosa kalcija, obogaćivanje hrane i mliječnih proizvoda kalcijem dobiva sve veće zanimanje. Osim prevencije osteoporoze, adekvatan unos kalcija povezan je sa smanjenim rizikom od hipertenzije, raka debelog crijeva, bubrežnih kamenaca i apsorpcije olova. Mliječni su proizvodi često obogaćeni vitaminima A i D, kalcijem i željezom. Iako su mliječni proizvodi izvrstan izvor prehranbenog kalcija, mogu se dodatno obogatiti solima kalcija kako bi se postigao veći unos kalcija po obroku. Mliječni proizvodi koji se danas uobičajeno obogaćuju su sir, sladoled, jogurt i nepunomasno mlijeko (Davoodi i sur., 2013).

Što se tiče proteina, dokazana su antimutagena i antikancerogena svojstva kazeina te zaštitni učinak proteina sirutke u kemijski izazvanom tumoru dojke u laboratorijski in vivo uvjetima, dok su neke studije donijele suprotan zaključak (Lu i sur., 2016).

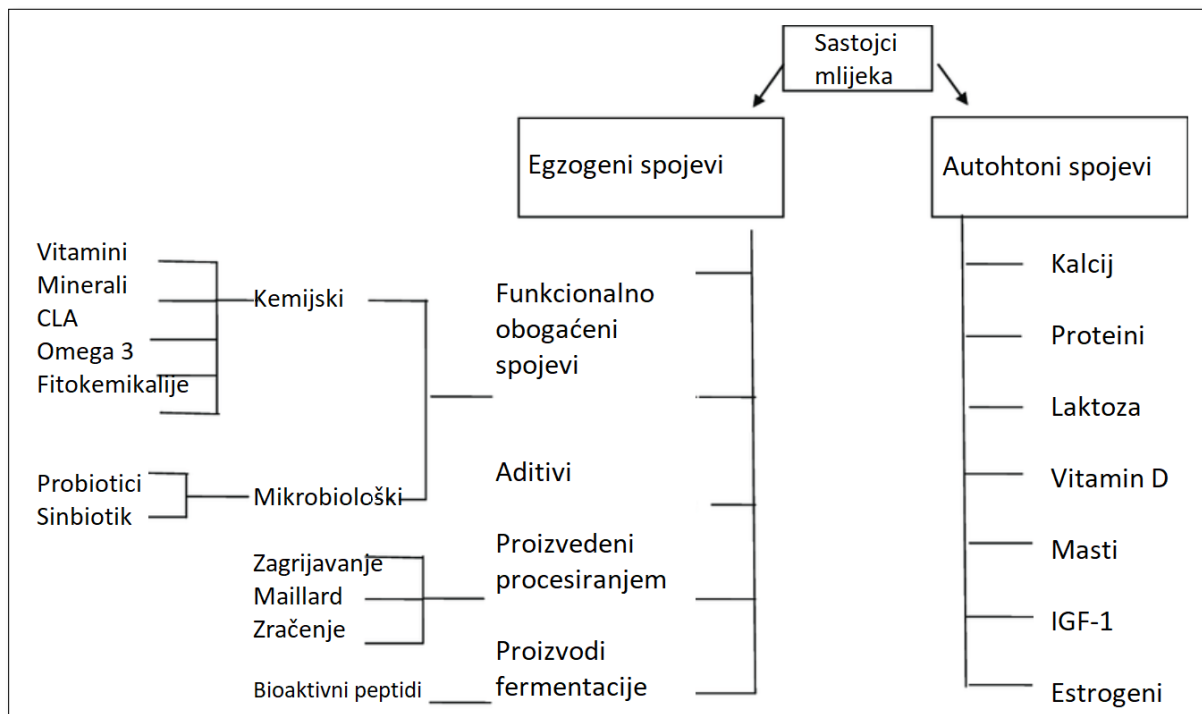
Za laktozu iz mlijeka smatra se da ima nizak karcinogeni potencijal.

U punomasnom mlijeku 1/3 masti je mononezasićena, a mlijeko osigurava male količine esencijalnih masnih kiselina. Mlijeko je jedan od glavnih izvora konjugirane linoleinske kiseline (CLA) u prehrani, iako čini manji udio mliječne masti. Sastojci mlijeka koji se povezuju s rakom, kada govorimo o potencijalnom zaštitnom ili negativnom utjecaju mliječnih proizvoda, su vitamin D, kalcij, konjugirana linolenska kiselina, maslačna kiselina, zasićene masne kiseline te kontaminanti poput pesticida, estrogena i inzulinu sličnog faktora rasta (IGF-I).

S druge pak strane, posljednjih je godina konzumacija biljnih napitaka poput sojinog ili bademovog "mlijeka" postala popularan izbor. Jedna od poveznica s tom činjenicom je i zabrinutost zbog potencijalnih zdravstvenih rizika povezanih s konzumacijom mliječnih proizvoda (Thorning i sur., 2016). Neki od prehranbenih trendova sugeriraju izbjegavanje mlijeka iz prehrane u slučaju, primjerice, očuvanja od prekomjerne tjelesne mase zbog mliječne masti koja se u mlijeku nalazi u udjelu 2 – 8%. Predmet je istraživanja utjecaj zasićenih masnih kiselina na zdravlje s obzirom da su u mlijeku zastupljene u visokom udjelu (Visioli i Strata, 2014; Lu i sur., 2016; Lukač Havranek i Antunac, 1996). Zasićene masne kiseline, trans masne kiseline i kolesterol prisutni u mliječnim proizvodima povezuju se s višim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, pretilosti i dijabetesa tipa 2, što doprinosi porastu trenda izbjegavanja mliječnih proizvoda, međutim, to može dovesti do gubitka nekih korisnih nutrijenata kao što su polinezasićene masne kiseline, vitamini i polarni lipidi. Također, mliječna mast, prema nekim

izvorima, igra ulogu u prevenciji raka. Lipidna frakcija mliječnih proizvoda često se zanemaruje u istraživanjima povezanima s utjecajem na rak, iako sastojci mliječne masti, poput masnih kiselina, fosfolipida i sfingolipida, mogu imati antikancerogena svojstva (Castro-Gómez i sur., 2016).

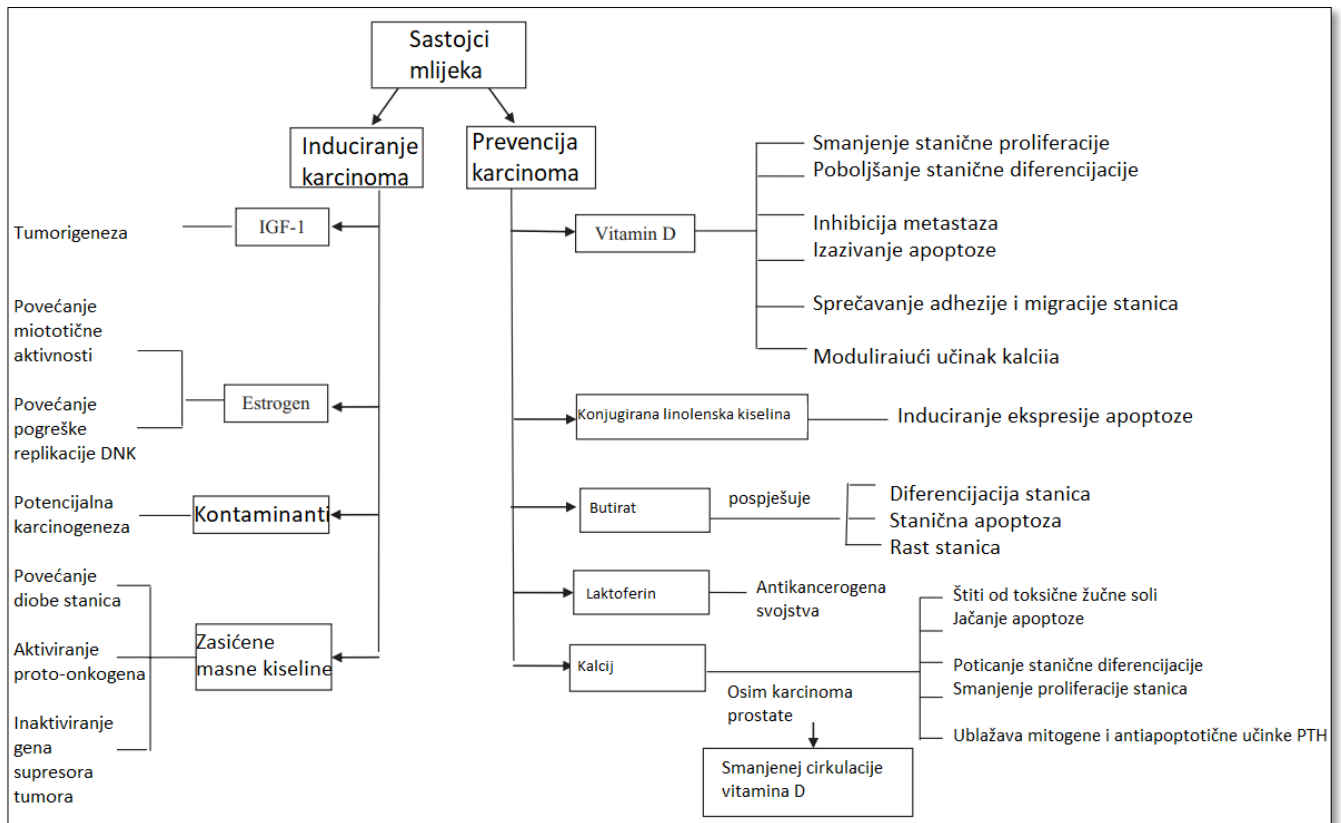
Iz navedenih razloga, kao i zbog porasta od oboljenja od raka u društvu, Rodríguez-Alcalá i suradnici (2017) su u svom radu dali pregled znanstvenih saznanja. Rezultati in vitro i in vivo eksperimenata sugeriraju da su specifične masne kiseline, (kao što su butanska kiselina i konjugirana linolenska kiselina, među ostalima), fosfolipidi i sfingolipidi iz membrane mliječnih globula, potencijalni antikancerogeni agensi. Međutim, njihov mehanizam djelovanja još uvijek nije potpuno jasan zbog ograničenih i nedosljednih rezultata u studijama na ljudima. Prikaz sastojaka mlijeka koji mogu imati utjecaj na rak prikazan je na Slici 2.



Slika 2. Glavni spojevi u mlijeku i mliječnim proizvodima koji mogu utjecati na rak (Davoodi i sur., 2013).

2.5. Mlijeko i mliječni proizvodi u prevenciji nastanka raka

Positivni učinci prirodnih (autohtonih) sastojaka mlijeka i mliječnih proizvoda na rak i povezani mehanizmi prikazani su na Slici 3.



Slika 3: Učinci i mehanizmi prirodnih (autohtonih) sastojaka mlijeka na rak (Davoodi i sur., 2013).

Sastojci mlijeka kojima se pripisuje svojstvo induciranja raka su pesticidi, veterinarski lijekovi, melamin, mikotoksini te ostali okolišni kontaminanti, poput dioksina, polikloriranih bifenila, teških metala i nitrata/nitrita. Također, tu se nalaze i spojevi nastali obradom mliječnih proizvoda i dodaci poput aroma i dr. (Davoodi i sur., 2013).

Mliječni proizvodi sadrže niz bioaktivnih spojeva. Nekim sastojcima mlijeka pripisuju se pozitivni i/ili negativni učinci na nastanak raka. Sastojci mlijeka kojima se pripisuju pozitivni učinci u prevenciji su kalcij, laktoferin i proizvodi fermentacije, dok negativni učinci mogu biti povezani sa sadržajem inzulinu sličnog faktora rasta (IGF- 1) (Thorning i sur., 2016).

Laktoferin je glikoprotein prirodno prisutan u mlijeku koji veže željezo. Poznat je po svom inhibicijskom djelovanju na proliferaciju stanica te protuupalnim i antioksidativnim sposobnostima. In vivo studije na glodavcima pokazale su da oralna primjena laktoferina značajno smanjuje kemijski induciranu karcinogenezu u različitim organima (dojke, jednjak,

jezik, pluća, jetra, debelo crijevo i mjehur) i inhibira angiogenezu. Iako mehanizmi djelovanja laktoferina još uvijek nisu potpuno razumljivi, postoje dokazi o njegovoj sposobnosti interakcije s nekim receptorima, kao i modifikacije genetske ekspresije nekoliko molekula koje su ključne za stanični ciklus i mehanizam apoptoze (Tsuda i sur., 2000; Davoodi i sur., 2013).

Također, prepoznat je i povoljan učinak folne kiseline na rak debelog crijeva i rak dojke. Mlijeko i fermentirani mliječni proizvodi predstavljaju dobar izvor prirodnog folata i proteina koji vežu folat, što poboljšava bioraspoloživost i stabilnost folata. Folna kiselina može se uspješno dodati u običan jogurt do preporučene dnevne doze od 400 µg (Davoodi i sur., 2013).

Negativni učinci mliječnih proizvoda na rak pripisuju, već spomenutom, inzulinu sličnom faktoru rasta 1 (IGF-1) (Malcomson, 2018). Visok IGF-1 u mlijeku zadržava se čak i nakon obrade mlijeka (Topal i sur., 2021). Iako su koncentracije cirkulirajućeg IGF-1 uglavnom određene endogenim čimbenicima, veće koncentracije cirkulirajućeg IGF-1 povezuju se s rizikom od kolorektalnog raka te raka prostate i dojke. Neke studije sugeriraju da i aminokiseline prisutne u mliječnim proizvodima mogu utjecati na koncentracije cirkulirajućeg IGF-1 povećanjem ekspresije gena koji kodira IGF-1 ili smanjenjem uklanjanja IGF-1 iz cirkulacije (Malcomson, 2018). Osim toga, unos mliječnih proizvoda može povećati koncentraciju hormona u krvi, kao što su estron, progesteron, inzulin i IGF-1, koji su pozitivno povezani s rizikom od raka gušterače (Genkinger i sur., 2014). Prema Aune i suradnicima (2014) unos mliječnih proizvoda i kalcija povezan je s rizikom od raka prostate. Konzumacija mlijeka povezuje se s povećanim rizikom od raka dojke, no rezultati su varijabilni (Fraser i sur., 2020). Navedeno svjedoči o nejednolaznim rezultatima dosadašnjih istraživanja. Također, prema Barrubés i suradnicima (2018), mliječni proizvodi s niskim udjelom masti specifično su pokazali pozitivne učinke na prevenciju raka debelog crijeva te konzumacija sira na proksimalni dio crijeva, no potrebna su daljnja istraživanja uzimajući u obzir djelovanje više čimbenika.

Trenutna pak literatura naglašava i da mliječne masne kiseline, uključujući maslačnu kiselinu, druge kratke i srednje lančane masne kiseline, konjugiranu linolnu kiselinu i njene izomere, trans vakkensku kiselinu (omega-7), razgranate masne kiseline, kao i različite fosfo- i sfingolipide, predstavljaju obećavajuće molekule baš u borbi protiv raka. Bioaktivnost masnih kiselina može se pripisati smanjenju aktivnosti Acetil-CoA karboksilaze, masnoj kiselinskoj sintetazi i 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzimu A ili specifičnim genima povezanim s proliferacijom stanica i apoptozom. U vezi s fosfolipidima, pozitivni učinci mogu biti povezani s djelovanjem fosfolipaze, što dovodi do oslobađanja masnih kiselina, smanjenja adhezije stanica (metastaze) ili transformacije sfingomijelina u ceramide, što utječe na downstream apoptičke proteine Bcl-2. Unatoč brojnim istraživanjima koja ističu svojstva ovih molekula

protiv različitih oblika raka, rezultati in vitro i in vivo studija još uvijek nisu konačni. Navedene informacije jasno ukazuju na potrebu za daljnjim istraživanjima, uključujući klinička ispitivanja na ljudima, kako bi se dublje razumjela antikancerogena i općenito biokemijska djelovanja povezana s mastima iz mlijeka (Rodríguez-Alcalá i sur., 2017).

2.5.1. Glavni mehanizmi djelovanja laktoferina

Laktoferin je protein koji se prirodno nalazi u mlijeku i mliječnim proizvodima, a poznat je po svojim antimikrobnim, protuupalnim i imunomodulatornim svojstvima. Iako postoje dokazi in vitro i in vivo studija, svakako su potrebna daljnja istraživanja te klinička ispitivanja na ljudima radi utvrđivanja optimalne doze, sigurnosti i dugoročne učinkovitosti u prevenciji raka. Tsuda i suradnici su u svom radu naveli glavne mehanizme djelovanja laktoferina u prevenciji raka, a to su:

A) Imunomodulacija - laktoferin potiče aktivaciju različitih dijelova imunološkog sustava, uključujući povećanje aktivnosti prirodnih stanica ubojica (NK stanice) i stimulaciju fagocitoze. Ovaj protein također pomaže u regulaciji citokina, molekula koje su ključne za međustaničnu komunikaciju u imunološkom sustavu. Aktiviranjem imunološkog odgovora, laktoferin može pomoći u prepoznavanju i uništavanju stanica raka u ranijim fazama njihovog razvoja.

B) Antioksidativna aktivnost - laktoferin ima sposobnost vezanja na željezo, što sprječava stvaranje slobodnih radikala putem Fentonove reakcije, koja može dovesti do oksidativnog stresa. Oksidativan stres je poznat faktor rizika za razvoj raka jer može uzrokovati oštećenje DNK i druge stanične strukture, što može dovesti do mutacija i transformacije normalnih stanica u maligne. Dakle, smanjenjem oksidativnog stresa, laktoferin pomaže u zaštiti stanica od oštećenja koja mogu uzrokovati rak.

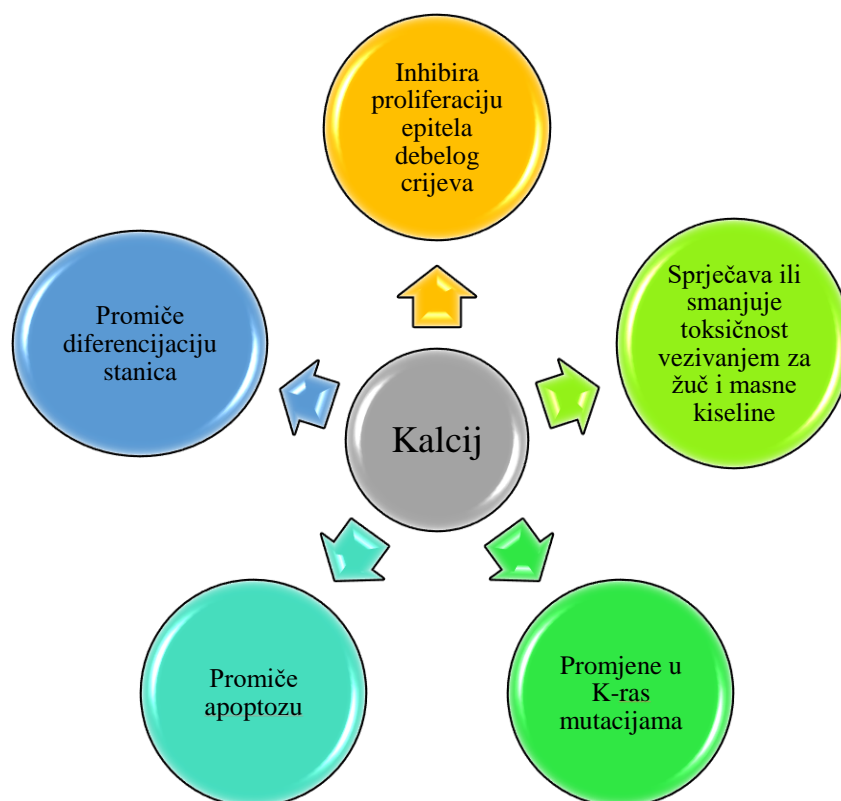
C) Antiproliferativno djelovanje - Istraživanja su pokazala da laktoferin može inhibirati proliferaciju stanica raka. Ovaj učinak može biti posljedica sposobnosti laktoferina da ometa stanične cikluse raka, inducira apoptozu (programiranu staničnu smrt) i inhibira angiogenezu (stvaranje novih krvnih žila koje su neophodne za rast tumora). Na ovaj način, laktoferin može spriječiti rast i širenje tumora.

D) Modulacija stanične signalizacije - laktoferin može utjecati na različite signalne putove unutar stanica, koji su uključeni u kontrolu rasta i preživljavanja stanica. Na primjer, može modulirati putove (kao što su MAPK/ERK i NF- κ B), koji su poznati po svojoj ulozi u upali i razvoju raka. Ove modulacije mogu pridonijeti inhibiciji rasta tumora i smanjenju upalnih procesa koji potiču razvoj raka.

2.5.2. Mehanizam djelovanja kalcija i vitamina D protiv stanica raka

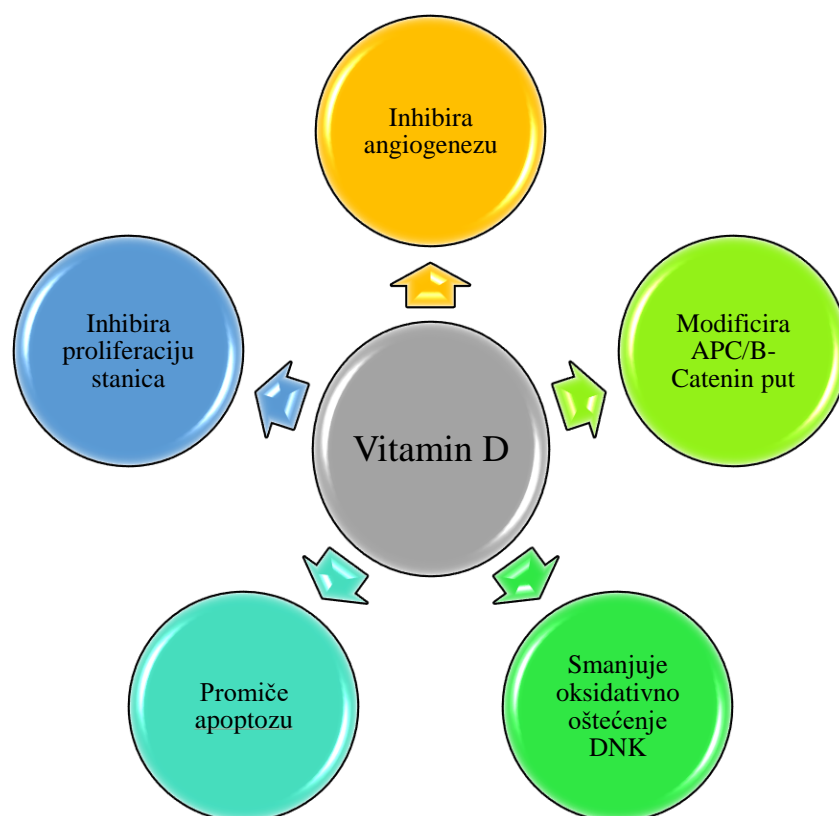
Holt u svom radu *New insights into calcium, dairy and colon cancer* (2008), kao i drugi izvori, izvještavaju o ulozi kalcija (Slika 4) i vitamina D (Slika 5) u prevenciji i liječenju različitih vrsta raka te mehanizmima njihovog djelovanja. Vitamin D ključan je za regulaciju kalcija u tijelu i ima ulogu u diferencijaciji i apoptozi stanica. Djeluje kroz svoj receptor (VDR) koji utječe na ekspresiju gena povezanu s rastom i razmnožavanjem stanica. Kalcij ima važnu ulogu u održavanju stanične funkcije i signalizaciji. Nedostatak kalcija može potaknuti razvoj malignih promjena u stanicama. Značajni su dokazi o ulozi kalcija i vitamina D u prevenciji raka debelog crijeva smanjenjem proliferacije i povećanjem apoptoze. Rezultati o utjecaju na rak dojke su nedosljedni, dok se na rak prostate sumnja na povećan rizik.

Kalcij je ključan za mnoge stanične procese, uključujući signalizaciju. U normalnim stanicama, pravilno regulirane razine kalcija pomažu u održavanju stanične funkcije i sprječavaju abnormalan rast. Visoke koncentracije kalcija mogu aktivirati enzime koji igraju ulogu u regulaciji stanične proliferacije i diferencijacije. Kalcij može izravno inhibirati rast i proliferaciju stanica putem različitih mehanizama, uključujući aktivaciju proteina koji su uključeni u kontrolu ciklusa stanica i prevenciju nekontroliranog rasta. Kao i vitamin D, kalcij također može potaknuti apoptozu. Povećane razine kalcija unutar stanica mogu uzrokovati aktivaciju enzimskih proteina koji su ključni za izvođenje apoptoze. Ovo pomaže eliminaciji stanica koje su oštećene ili koje imaju potencijal za malignu transformaciju. Kalcij može imati protuupalni učinak, što može smanjiti kroničnu upalu koja je povezana s razvojem raka. Smanjenje upalnih odgovora može smanjiti rizik od genetskih oštećenja i raka uzrokovanih upalnim procesima. Kalcij može utjecati na razine hormona koji su povezani s razvojem raka. Na primjer, smanjenje razina hormona rasta i inzulina može smanjiti rizik od nekih vrsta raka. Razumijevanje ovih mehanizama može pomoći u razvoju strategija za prevenciju i liječenje raka kroz pravilnu prehranu i suplementaciju (Peterlik i sur., 2009). Antikancerogeno djelovanje kalcija je ovisno ili djelomično povezano s istovremenim unosom vitamina D, dok vitamin D također može, primjerice, smanjiti rizik od raka debelog crijeva, neovisno o prisutnosti povećanih količina kalcija ili mliječnih proizvoda u prehrani. Malo je istraživanja provedeno samo s mliječnim proizvodima, ali općenito navode se pozitivni učinci kalcija i vitamina D, stoga su nužna daljnja istraživanja na specifičnim mliječnim proizvodima i dokazi na ljudima (Holt, 2008).



Slika 4. Uloga kalcija na mehanizam prevencije raka (Yang i sur., 2014).

Vitamin D djeluje kroz svoj receptor (VDR - Vitamin D Receptor) koji se nalazi u gotovo svim tjelesnim stanicama. Kada se vitamin D veže za VDR, dolazi do aktivacije određenih gena koji su uključeni u regulaciju stanične diferencijacije i proliferacije. Ovi geni uključuju one koji kontroliraju ciklus stanica i apoptozu (programiranu staničnu smrt). Aktivacija VDR-a može dovesti do promjena u ekspresiji gena koji su odgovorni za normalan rast stanica i sprečavanje njihove malignosti. Vitamin D može smanjiti brzinu kojom se stanice dijele i rastu. Ovaj učinak pomaže u održavanju kontrole nad abnormalnim rastom stanica, koji je karakterističan za mnoge vrste raka. Također, vitamin D potiče apoptozu, čime eliminira stanice koje su oštećene ili abnormalne, smanjujući rizik od njihove transformacije u kancerogene stanice. Vitamin D ima važnu ulogu u regulaciji imunološkog sustava. Povećava funkciju imunoloških stanica kao što su makrofagi i T-limfociti, koji mogu prepoznati i uništiti stanice raka. Također može smanjiti upalni odgovor, koji je povezan s razvojem raka. Angiogeneza je proces stvaranja novih krvnih žila, koji je neophodan za rast raka. Vitamin D može inhibirati angiogenezu smanjujući proizvodnju čimbenika rasta i angiogenih stimulansa, čime ograničava opskrbu raka hranjivim tvarima i kisikom.



Slika 5. Uloga vitamina D na mehanizam prevencije raka (Yang i sur., 2014).

2.5.3. Antikancerogeni učinci masnih kiselina

Masti iz mlijeka ne samo da nude korisne hranjive tvari za ljudsku prehranu, već također pokazuju značajne aktivnosti protiv različitih vrsta raka. Rak je skupina bolesti koje se odlikuju dubokom metaboličkom preradom, pri čemu održavanje stanične proliferacije djelomično ovisi o sintezi masnih kiselina, fosfolipida i kolesteril estera, kao i o unosu lipida (Rodríguez-Alcalá i sur., 2017).

Masne kiseline u mlijeku nalaze se u obliku estera ili u slobodnoj formi. Većina masnih kiselina je zasićena (od 60 do 70 g na 100 g masti), zbog životinjskog podrijetla mlijeka. Oko polovinu tih kiselina čine C14:0, C16:0 i C18:0. Iako se nekada smatralo da zasićene masne kiseline povećavaju rizik od kardiovaskularnih bolesti, novija istraživanja sugeriraju da to nije slučaj kod umjerenog unosa. Naprotiv, C18:0 može smanjiti razinu kolesterola u krvi. Kratkolančanim i srednje lančanim masnim kiselinama pripisuju se pozitivni učinci na zdravlje, uključujući antikancerogene, antibakterijske i antivirusne učinke. Mononezasićene masne

kiseline, kao što je oleinska kiselina, povezane su s pozitivnim učincima na zdravlje koji uključuju smanjenje rizika od raka, snižavanje razine kolesterola i poboljšanje funkcije imunološkog sustava. S druge strane, trans masne kiseline iz mlijeka, poput trans-vakcenske kiseline, mogu imati korisne učinke na lipidni metabolizam i prevenciju arterioskleroze. Također, trans-vakcenska kiselina služi kao prekursor rumeninske kiseline, koja ima ulogu u regulaciji lipidnog metabolizma.

Polinezasićene masne kiseline, iako prisutne u manjim količinama, također su važne za zdravlje. One su ključne za proizvodnju drugih omega-6 i omega-3 masnih kiselina. Konjugirana linolna kiselina (CLA) i njezini izomeri, uključujući rumeninsku kiselinu, pokazali su pozitivne učinke na zdravlje, kao što su smanjenje rizika od raka, dijabetesa i hipertenzije.

Funkcionalne masne kiseline poput SCFA (butanska, kapronska i kaprilna kiselina), OBCFA (margarinska i fitanska kiselina), MUFA (palmitoleinska, vakcenska i oleinska kiselina) i PUFA (linoleinska, alfa-linolenska kiselina, CLA i CLnA) teme su istraživanja zbog svojih potencijalnih pozitivnih učinaka na rizik od raka, no klinički podaci su još ograničeni.

Među njima se spominju izomeri linolenske kiseline te izomeri CLA. Izomeri CLA dobivaju se iz PUFA preko bakterija u buragu i enzima u mliječnoj žlijezdi. Većinu CLA u mlijeku čini rumeninska kiselina (RA) koja se smatra antikarcinogenom, no klinički podaci su ograničeni. Trans-vakcenska kiselina (TVA, omega-7) je glavna trans-masna kiselina u mlijeku i može se konvertirati u RA. Istraživanja su povezana sa smanjenjem raka na životinjama te smanjenjem proliferacije stanica raka. Zasićene razgranate masne kiseline s neparnim brojem ugljikovih atoma nalaze se u mlijeku i masnom tkivu životinja, te mogu imati slične učinke kao CLA, uključujući smanjenje biosinteze masnih kiselina i inhibiciju rasta stanica raka. Kratkolančane masne kiseline doprinose okusu mliječnih proizvoda, među kojima se spominje terapijski učinak butanske i njenog estera tributirina na rak debelog crijeva. Srednjelančane masne kiseline spominju se zbog potencijalnog smanjenja rizika od raka (Castro-Gómez i sur., 2016). Gantner i suradnici u svom su radu iz 2024 istraživali antikancerogena svojstva kratkolančanih zasićenih masnih kiselina. Prema rezultatima rada, SCFA su pokazale sposobnost inhibicije rasta tumorskih stanica, induciranja apoptoze (programirane stanične smrti) i smanjenja upale. Mehanizmi djelovanja su mijenjanje epigenetskih profila stanica, utječući na ekspresiju gena koji su povezani s nastankom raka. Posebna pažnja u ovome radu posvećena je butiratu, koji se pokazao učinkovitim u modulaciji imunološkog odgovora i poboljšanju zdravlja crijeva, što može smanjiti rizik od razvoja određenih tipova raka, poput raka debelog crijeva. Udio maslačne kiseline u pojedinim mliječnim proizvodima nalazi se u Tablici 2.

Tablica 2. Udio maslačne kiseline u pojedinim mliječnim proizvodima (FitAudit, 2024).

Proizvod	C 4:0, g	Proizvod	C 4:0, g	Proizvod	C 4:0, g
Ulje maslaca	3.23	Cotija sir	1.58	Kozji sir	1.50
Romano sir	1.36	Parmesan sir	1.30	Gruyere sir	1.05
Muenster sir	1.04	Colby sir	1.04	Port Du Salut sir	1.03
Edam sir	1.00	Gouda sir	1.00	Monterey sir	0.98
Provolone sir	0.98	Cheshire sir	0.97	Gjetost sir	0.96
Anejo sir	0.91	Queso Chihuahua sir	0.90	Tilsit sir	0.88
Roquefort sir	0.88	Dehidrirano mlijeko	0.87	Asadero sir	0.86
Limburger sir	0.80	Feta sir	0.78	Krem sir	0.72
Fontina sir	0.72	Švicarski sir	0.68	Plavi sir	0.66
Cheddar sir	0.63	Neufchatel sir	0.61	Brie sir	0.56
Camembert sir	0.49	Queso Fresco sir	0.49	Mozzarella sir	0.39
Kiselo vrhnje	0.34	Slatko kondenzirano mlijeko	0.28	Ricotta sir	0.25
Ovčje mlijeko	0.20	Kozje mlijeko	0.13	Punomasno mlijeko (3.7% masti)	0.12
Mlijeko (2% masti)	0.08	Mlačenica	0.08	Jogurt	0.06
Philadelphia krem sir	0.06	Svježi sir	0.04	Kefir	0.03
Sirutka	0.00	Majčino mlijeko	n/d	Mlijeko u prahu	n/d
Mlijeko bez masnoće	n/d				

2.5.4. Antikancerogeno djelovanje fosfolipida iz mlijeka

Fosfolipidi su važni za održavanje funkcionalnosti staničnih membrana te imaju brojne povoljne učinke na zdravlje, među kojima se spominju i antikancerogena svojstva. Mliječna mast, točnije membrana globula masti (MFGM) koju čine sloj lipida i proteina, jedini je

prehrambeni izvor svih fosfolipida i sfingomijelina. MFGM okružuje triacilglicerole i štiti ih od razgradnje i oksidacije. Fosfolipidi mogu smanjiti proliferaciju stanica i imati preventivni učinak protiv raka koji se može očitovati na migraciji stanica raka (metastaze). Istraživanja su pokazala potencijal za smanjenje rasta stanica raka debelog crijeva i drugih vrsta raka, kao što su rak gušterače i jajnici. Tu se posebice izdvajaju MFGM i drugi fosfolipidi. Antimetastatske učinke u laboratorijskim studijama pokazao je oblik fosfolipida koji nema jednu masnu kiselinu. Pokazao se povoljan utjecaj fosfolipida na stanice raka debelog crijeva, no nije razjašnjeno imaju li i druge mliječne komponente u tome učinak. Zaključci istraživanja na utjecaj od raka dojke, prostate, jetre nisu posve jednoznačna jer nisu dokazani učinci fosfolipida iz mliječnih izvora i/ili zaključci nisu doneseni na temelju rezultata na ljudima. Sfingolipidi su pokazali povoljan učinak na intenzitet terapijskog djelovanja pri liječenju raka gušterače. Istraživanje Castro-Gómez i suradnika (2016) pokazalo je antiproliferativni učinak fosfolipida iz kiselog vrhnja na stanice raka jajnika. Nisu pronađene poveznice mliječnih proizvoda i raka želuca.

2.5.5. Antikancerogeni učinci produkata fermentacije

Antikancerogeni učinci fermentiranih mliječnih proizvoda postižu se starter kulturama ili njihovim metabolitima. Fermentirani mliječni proizvodi sadrže žive bakterije mliječne kiseline (LAB) koje mogu utjecati na imunološki odgovor. Navodi se da mogu suzbiti karcinogenezu kod glodavaca, inhibirati aktivnosti enzima povezane s karcinogenezom i vezati mutagene i kancerogene spojeve. Također, fermentacijom se smanjuje sadržaj laktoze i povećava udio mliječne kiseline. Bioaktivni peptidi kao produkt djelovanja starter kulture tijekom fermentacije mlijeka uključuju antitrombotska, antihipertenzivna, imunomodulirajuća, antioksidativna, antimikrobna, antikancerogena i svojstva promicanja rasta. Navodi se da in vitro peptidi izvedeni iz kazeina mikrobiološkom fermentacijom mlijeka mogu inhibirati rak debelog crijeva. Povoljni učinci pokazali su se na rizik od raka mjehura i raka debelog crijeva pod posredovanjem probiotskih vrsta *E. faecium* i *L. fermentum*, koje su pokazale antiproliferativne učinke (Davoodi i sur., 2013).

Fermentirani mliječni proizvodi mogu preventivno djelovati na neke vrste raka - jogurt i kefir, najčešće istraživani fermentirani mliječni proizvodi, dok sir i drugi proizvodi nisu uvijek pokazali dosljedne rezultate. Prisutni probiotici, posebice *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* mogu povoljno djelovati na stanje crijevne mikroflore i ublažiti upalne procese povezane s rakom debelog crijeva te usporiti rast stanica raka. Osim probiotika, u mliječnim fermentiranim

proizvodima nalaze se i bioaktivne molekule te već spomenuti kalcij kojima se pripisuju zaštitni učinci (Zhang i sur., 2018; Ralston i sur., 2014). Neka istraživanja sugeriraju da su više koncentracije vitamina D u serumu povezane s nižim stopama raka dojke, jajnika, prostate i debelog crijeva. Stoga je obogaćivanje tekućeg mlijeka, sira, jogurta, fermentiranih mliječnih napitaka i sladoleda vitaminom D3 vrlo važno (Davoodi i sur., 2013).

2.6. Mlijeko i mliječni proizvodi u prevenciji određenih vrsta raka

2.6.1. Prevencija raka debelog crijeva

Mliječni proizvodi su inverzno povezani s rizikom od kolorektalnog raka (Song i sur., 2015). Kalcij i vitamin D kao komponente mliječnih proizvoda putem različitih mehanizama mogu štiti od kolorektalnih neoplazmi (Malcomson, 2018). Kalcij, koji je prisutan u mliječnim proizvodima, može imati zaštitni učinak smanjujući proliferaciju stanica u debelom crijevu i neutralizirajući žučne kiseline koje mogu biti karcinogene (Song i sur., 2015), pobliže, kalcij može izvući žučne kiseline i masne kiseline iz otopine u lumenu debelog crijeva, čime bi se smanjila citotoksičnost tih tvari (Holt, 2008). Holt također navodi da kao standard za mjerenje smanjenja rizika kod kolorektalnog raka je određivanje incidencije ponovne pojave adenomnih polipa nakon uklanjanja svih polipa u debelom crijevu. Dodaci kalcija u dozi od 1200 mg dnevno smanjili su ukupne adenome za otprilike 20%, dok su napredni adenomi smanjeni za oko 45%. Većina učinka kalcija na smanjenje incidencije ponovnih adenoma dogodila se kod osoba koje su imale početne razine seruma 25-hidroksivitamina D otprilike 29 ng/mL, s malim učinkom kod osoba s nižim razinama. Iz navedenog se zaključuje da je kombinacija kalcija i vitamina D važna u promjeni ponovne pojave adenoma, odnosno, s kalcijem sinergijski djeluje vitamin D. Vitamin D može pomoći u regulaciji staničnog rasta i diferencijacije (Holt, 2008; Song i sur., 2015).

Potencijalni učinci vitamina D na smanjenje rizika od raka debelog crijeva prvi su put zamijećeni u istraživanju 1980-ih godina. Vitamin D može imati protuupalne učinke povezane s rakom debelog crijeva te učinke na stanične procese koji su uključeni u karcinogenezu: staničnu proliferaciju, diferencijaciju i angiogenezu. Mogu modulirati APC (*Adenomatous Polyposis Coli*) put karcinogeneze debelog crijeva, i zaštititi od oksidativnog oštećenja DNK, međutim, dosadašnja se istraživanja još uvijek smatraju ograničenima.

Holt navodi da postoje dodatni mehanizmi kojima kalcij djeluje na stanice: prvi mehanizam se odnosi na specifičan receptor za kalcij, koji se nalazi u stanicama debelog crijeva i može prepoznati promjene u razini kalcija. Ovaj receptor se gubi ili smanjuje tijekom razvoja

raka debelog crijeva. Kalcij i vitamin D mogu utjecati na ovaj receptor kako bi pomogli u sprječavanju širenja raka i održavanju zdravlja stanica. Drugi mehanizam odnosi se na posebne kalcijeve kanale koji su inače prisutni u srcu, a također postoje u tkivu debelog crijeva. Ovi kanali mogu pomoći u regulaciji koliko kalcija ulazi u stanice debelog crijeva, što može biti važno za zdravlje tih stanica i sprječavanje raka.

Osim kalcija i vitamina D, među sastojcima mlijeka koji se još vezuju uz prevenciju od raka debelog crijeva su folati, faktori rasta, masti te vitamini topivi u mastima. Među lipidima dokazano je da u *in vitro* uvjetima na inhibiciju proliferacije stanica i induciranje diferencijacije djeluju butirat i konjugirane linolne kiseline (Malcomson, 2018).

Butirat, koji je jedan od glavnih SCFA prisutnih u mliječnim proizvodima, pokazuje značajan potencijal u prevenciji raka debelog crijeva. On djeluje tako da modulira stanične procese koji su uključeni u rast i proliferaciju stanica raka, promiče apoptozu (programiranu smrt stanica raka), te smanjuje upalu i oksidativni stres u crijevima, što su faktori povezani s razvojem ovog tipa raka (Gantner i sur., 2024).

Probiotici i proteini iz mliječnih proizvoda također imaju zaštitne učinke (Song i sur., 2015). Pokazalo se da probiotici mogu imati zaštitnu ulogu protiv različitih vrsta raka - u debelom crijevu, jetri, dojka i mjehuru. Ova zaštitna svojstva mogu biti rezultat vezivanja mutagena od strane crijevnih bakterija, suzbijanja prokarcinogenih bakterija, smanjenja kancerogenih tvari, modifikacije imunoloških odgovora i povećanja aktivnosti antioksidativnih enzima. Simbiotsko djelovanje prebiotika i probiotika mogu pokazivati antikancerogena svojstva u probavnom traktu putem mehanizama kao što su promjena pH crijeva, modifikacija imunološkog odgovora, smanjenje upale debelog crijeva, i proizvodnja antitumorskih spojeva.

Kazein, koji čini gotovo 80% proteina u kravljem mlijeku, pokazao je antikarcinogene osobine. Kazein može štititi od raka debelog crijeva inhibirajući enzime koje proizvode crijevne bakterije i koji su odgovorni za dekonjugaciju prokancerogenih glukuronida u kancerogene tvari. Osim toga, kazein također štiti od raka debelog crijeva svojim učinkom na imunološki sustav, posebno svojom sposobnošću da stimulira fagocitne aktivnosti i poveća broj limfocita. Različite studije upućuju na to da proteini iz mlijeka, poput kazeina i posebno proteina sirutke, mogu zaštititi od nekih vrsta raka poput raka debelog crijeva, dojke i prostate. Antikancerogena svojstva proteina sirutke mogu se pripisati njihovoj sposobnosti da povećaju razine glutationa u stanicama. Također, proteini sirutke mogu smanjiti rizik od raka poboljšavajući hormonske i stanično posredovane imunološke odgovore. Među proteinima sirutke s biološkim učincima spominju se laktoalbumin, laktoglobulin, laktoferin, laktoperoksidaza i imunoglobulini (Davoodi i sur., 2013).

Mikrobi iz fermentiranih mliječnih proizvoda djeluju na način da štite od oštećenja kolorektalnih stanica, primjerice, *Lactobacillus bulgaricus* može zaštititi kolorektalne epitelne stanice izravnim vezanjem za njihovu apikalnu površinu (Malcomson, 2018).

2.6.2. Prevencija raka dojke

Povezanost između konzumacije mlijeka i raka dojke je složena. Eksperimentalne studije na životinjama i in vitro pokazale su zaštitne učinke CLA protiv karcinogeneze u mliječnoj žlijezdi, potencijalno inhibiranjem ciklooksigenaze-2 ili lipooksigenaznog puta ili induciranjem ekspresije apoptotskih gena. Pokazalo se da su žene s visokim unosom mliječnih proizvoda s niskim udjelom masti tijekom godina predmenopauze imale nesignifikantnu negativnu povezanost s rizikom od raka dojke. Dnevni unos sira od 25 g, u usporedbi s unosom od 6 g/dan, pokazao je vrlo povoljne učinke u godinama predmenopauze. Unos kalcija je obrnuto povezan sa smanjenjem rizika od raka prema nekim istraživanjima (Davoodi i sur., 2013).

Kalcij pokazuje antikarcinogene osobine kroz nekoliko mehanizama: a) smanjenje proliferacije stanica i induciranje diferencijacije mliječnih stanica, b) vezanje i neutraliziranje masnih kiselina i mutagenih žučnih kiselina i c) smanjenje epitelne hiperproliferacije uzrokovane mastima u mliječnim žlijezdama glodavaca. Utjecaj kalcija je blisko povezan s vitaminom D koji pokazuje utjecaj na karcinogenezu dojke. Neki od antikarcinogenih učinaka kalcija mogu biti posredovani upravo kroz vitamin D - kalcij može igrati važnu ulogu u apoptozi induciranoj aktivnim oblikom vitamina D. Chen i suradnici (2010) navode da unos vitamina D i kalcija štiti od raka dojke, posebno kod žena u menopauzi.

Međutim, visok udio mliječne masti povezuje se s rizikom od nastanka ove bolesti. Također, među sastojcima s nepovoljnim djelovanjem spominju se IGF-I i estrogen prisutni u mliječnim proizvodima. U istraživanju Chen i suradnici (2019) ispitivani su specifični sastojci mlijeka kao potencijalni uzroci rizika od raka dojke. Uzela se u obzir konzumacija punomasnog mlijeka, obranog mlijeka i jogurta te rezultati sugeriraju da unos navedenih mliječnih proizvoda nema učinak na rizik od raka dojke.

2.6.3. Prevencija raka jajnika

Rak jajnika ima najvišu stopu smrtnosti među svim ginekološkim rakovima i četvrti je vodeći uzrok smrti od raka kod žena. Epitel jajnika sadrži receptore za aktivni oblik vitamina D i istraživanja u laboratorijskim uvjetima pokazala su da rast stanica raka jajnika može biti

inhibiran vitaminom D i njegovim analogima. Neka istraživanja sugeriraju da vitamin D i kalcij sudjeluju u prevenciji raka jajnika, dok je u nekim studijama zabilježen obrnuti odnos između prehranbenog kalcija i raka jajnika. Iako su biološki procesi putem kojih kalcij može utjecati na rak jajnika u velikoj mjeri nepoznati, mogući mehanizmi uključuju: a) učinke kalcija na apoptozu, rast stanica i proliferaciju, b) učinke receptora za kalcij na proliferaciju i diferencijaciju stanica i c) učinke kalcija na snižavanje proizvodnje paratireoidnog hormona. Stoga, smanjenjem proizvodnje paratireoidnog hormona, kalcij potencijalno umanjuje mitogene i antiapoptotske učinke paratireoidnog hormona (Davoodi i sur., 2013). Nalazi studije pokazali su da je konzumacija mlijeka s niskim udjelom masnoće obrnuto povezana s rizikom od raka jajnika (Toriola i sur., 2010). Za laktozu se pak smatra da povećava rizik od raka jajnika zbog nastanka galaktoze (Davoodi i sur., 2013).

2.6.4. Prevencija raka mokraćnog mjehura

Rak mokraćnog mjehura je deveti najčešći maligni rak u svijetu. Uloga prehrane i prehranbenih faktora u karcinogenezi mokraćnog mjehura smatra se vrlo važnom s obzirom na to da se većina tvari ili metabolita, uključujući kancerogene tvari, izlučuje putem mokraćnog sustava. Konzumacija mlijeka i mliječnih proizvoda povezana je sa smanjenjem incidencije raka mokraćnog mjehura. Prema nekim analizama, obrnut je odnos između unosa mlijeka i rizika od raka debelog crijeva i raka mokraćnog mjehura. Smatra se da je konzumacija nepunomasnog mlijeka i fermentiranog mlijeka s niskim udjelom masnoće obrnuto povezana s rizikom od raka mokraćnog mjehura, dok je konzumacija mlijeka s visokim udjelom masnoće pozitivno povezana s rizikom od raka mokraćnog mjehura. Antikarcenogeni učinci se pripisuju kazeinu te proteinima sirutke koji su u laboratorijskim in vivo istraživanjima rezultirali smanjenjem raka debelog crijeva i raka dojke (Davoodi i sur., 2013).

2.6.5. Prevencija raka prostate

Rak prostate je drugi najčešći uzrok raka kod muškaraca. Genetski faktor smatra se najznačajnijim čimbenikom, međutim otkriveni su i zaštitni učinci i/ili terapijske koristi raznih prehranbenih tvari, među kojima se spominje vitamin D. Laboratorijski dokazi upućuju na to da visoke razine cirkulirajućeg vitamina D i njegovog aktivnog metabolita inhibiraju karcinogenezu prostate in vitro smanjujući proliferaciju stanica prostate i poboljšavajući diferencijaciju stanica te, također, da sprječavaju adheziju i migraciju stanica i inhibiraju metastaze. S druge pak strane, prehranbeni unos mliječnih proizvoda bogatih kalcijem

smanjuje serumske razine vitamina D te se povezuje s višim rizikom od raka prostate. S druge pak strane, spojevi mliječnih proizvoda koji se vezuju uz povećanje rizika od ove bolesti su kalcij, u slučaju prevelikog unosa, te masti (Davoodi i sur., 2013). Kako navode Lu i suradnici (2016), punomasno mlijeko može biti povezano s većim rizikom od raka prostate kod muškaraca, dok to nije slučaj kod konzumacije ostalih mliječnih proizvoda poput jogurta, sira i maslaca te obranog mlijeka.

3. ZAKLJUČCI

Temeljem pretražene literature može se zaključiti sljedeće:

1. Na razvoj raka utječu brojni čimbenici koje treba uzeti u obzir i prilikom istraživanja o utjecaju konzumacije pojedine namirnice na razvoj bolesti.
2. Mlijeko je namirnica vrlo složenog sastava te nije jednostavno donijeti jednoznačne zaključke o utjecaju na ljudski organizam, stoga postoji i kompleksna poveznica između konzumacije mlijeka i mliječnih proizvoda i rizika od nastanka različitih vrsta raka.
3. Specifične nutritivne komponente mlijeka kojima se pripisuju pozitivni učinci u prevenciji raka su kalcij, vitamin D, proteini i bioaktivni peptidi. Brojna istraživanja sugeriraju da ove hranjive tvari mogu igrati značajnu ulogu u smanjenju rizika od razvoja raka, posebno raka dojke, debelog crijeva i prostate.
4. Mlijeku i mliječnim proizvodima pripisuju se i korisni i štetni učinci, ovisno o kojoj vrsti raka se govori. Dokazi koji upućuju na zdravstvene učinke konzumacije mlijeka i mliječnih proizvoda na prevenciju raka značajno su veći od onih koji predstavljaju štetne utjecaje te ne postoji dokaz da konzumacija mlijeka može povećati smrtnost od bilo kojeg stanja. Svakako, istraživanja ovise o dnevnom unosu proizvoda, tako da se štetni učinci uglavnom pokazuju kod pretjeranog unosa.
5. Utjecaj pojedine mliječne komponente ovisi i o vrsti raka pa se tako, primjerice, kalcij istodobno spominje kao spoj s povoljnim utjecajem na prevenciju raka debelog crijeva, no ne i na rak jajnika prema nekim istraživanjima.
6. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se bolje razumjeli mehanizmi i potencijalni preventivni i terapijski učinci pojedine komponente. Naročito je, zbog oprečnih rezultata, potrebno provoditi daljnja klinička ispitivanja na ljudima.
7. Na temelju trenutnih saznanja, uključivanje umjerenih količina mliječnih proizvoda u prehranu može biti korisno kao dio sveukupne strategije za prevenciju raka, međutim, važno je pridržavati se uravnotežene prehrane koja uključuje i druge izvore hranjivih tvari i može pomoći u očuvanju općeg zdravlja i smanjenju rizika od raka.

4. LITERATURA

1. Arafat, H. M., Omar, J., Shafii, N., Naser, I. A., Al Laham, N. A., Muhamad, R., Al-Astani, T. A. D., Shaqaliah, A. J., Shamallakh, O. M., Shamallakh, K. M., Abusalah, M. A. H. (2023): The association between breast cancer and consumption of dairy products: a systematic review. *Ann Med*, **55** (1), 2198256.
2. Aune, D., Navarro Rosenblatt, D. A., Chan, D. S., Vieira, A. R., Vieira, R., Greenwood, D. C., Vatten, L. J., Norat, T. (2014): Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **101**, 87–117.
3. Barrubés, L., Babio, N., Becerra-Tomás, N., Rosique-Esteban, N., Salas-Salvadó, J. (2018): Association Between Dairy Product Consumption and Colorectal Cancer Risk in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *Advances in Nutrition*, **10**, 190–211.
4. Castro-Gómez, P., Rodríguez-Alcalá, L.M., Monteiro, K.M., Ruiz, A.L.T.G., Carvalho, J.E., Fontecha, J. (2016): Antiproliferative activity of buttermilk lipid 23 fractions isolated using food grade and non-food grade solvents on human cancer 24 cell lines. *Food Chem.*, **212**, 695-702.
5. Chen, L., Li, M., Li, H. (2019): Milk and yogurt intake and breast cancer risk. *Medicine*, **98** (12).
6. Chen, P., Hu, P., Xie, D., Qin, Y., Wang, F., Wang, H. (2010): Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.*, **121** (2), 469–77.
7. Cho, E., Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Beeson, W.L., van den Brandt, P.A., Colditz, G.A., Folsom, A. R., Fraser, G. E., Freudenheim, J. L., Giovannucci, E. (2004): Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst.*, **96**, 1015–22.
8. Cho, E., Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Beeson, W.L., van den Brandt, P.A., Colditz, G.A., Folsom, A. R., Fraser, G. E., Freudenheim, J. L., Giovannucci, E., Goldbohm, R. A., Graham, S., Miller, A. B., Pietinen, P., Potter, J. D., Rohan, T. E., Terry, P., Toniolo, P., Virtanen, M. J., Willett, W.C., Wolk, A., Wu, K., Yaun, S. S., Zeleniuch-Jacquotte, A.,

- Hunter, D. J. (2004): Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst.*, **96**, 1015–22.
9. Course Hero (2024): Mechanisms of cancer, <https://www.coursehero.com/sg/cell-biology/mechanisms-of-cancer/> , (1. 8. 2024.).
 10. Davoodi, H., Esmaeili, S., Mortazavian, A. M. (2013): Effects of Milk and Milk Products Consumption on Cancer: A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, **12**, 249–264.
 11. Douaiher, J., Ravipati, A., Grams, B., Chowdhury, S., Alatise, O., Are, C. (2017): Colorectal cancer-global burden, trends, and geographical variations. *Journal of Surgical Oncology*, **115**, 619–630.
 12. FitAudit (2024): Butyric acid (4:0) in Milk and Dairy Products, <https://fitaudit.com/categories/mlk/butyric>, (1. 9. 2024.).
 13. Foroutan, A., Guo, A. C., Vazquez-Fresno, R., Lipfert, M., Zhang, L., Zheng, J., Badran, H., Budinski, Z., Mandal, R., Ametaj, B. N., Wishart, D. S. (2019): Chemical Composition of Commercial Cow's Milk. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **67**(17), 4897-4914
 14. Fraser, G. E., Jaceldo-Siegl, K., Orlich, M., Mashchak, A., Sirirat, R., Knutsen, S. (2020): Dairy, soy, and risk of breast cancer: those confounded milks. *International Journal of Epidemiology*, **49** (5), 1526-1537.
 15. Gantner, V., Ćosić, M., Kuterovac, K., Popović, V., Gantner, R. (2004): Anticancer potential of short-chain saturated fatty acids in milk and dairy products, *11th JEEP International Scientific Agribusiness Conference „Food for the future – vision of Serbia, region and Southeast Europe*, Kraljevo, 134-145.
 16. GBD (2022): Cancer Risk Factors Collaborators. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010-19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35988567/> , (15. 7. 2024.).
 17. Genkinger, J. M., Wang, M., Li, R., Albanes, D., Anderson, K. E., Bernstein, L., van den Brandt, P. A., English, D. R., Freudenheim, J. L., Fuchs, C. S., Gapstur, S. M., Giles, G. G., Goldbohm, R. A., Håkansson, N., Horn-Ross, P. L., Koushik, A., Marshall, J. R.,

- McCullough, M. L., Miller, A. B., Robien, K., Rohan, T. E., Schairer, C., Silverman, D. T., Stolzenberg-Solomon, R.Z., Virtamo, J., Willett, W. C., Wolk, A., Ziegler, R. G., Smith-Warner, S. A. (2014): Dairy products and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of 14 cohort studies. *Ann Oncol.*, **25** (6), 1106-15.
18. Holt, P. R. (2008): New insights into calcium, dairy and colon cancer. *World J Gastroenterol*, **14**, 4429-4433.
19. Lu, W., Chen, H., Niu, Y., Wu, H., Xia, D., Wu, Y. (2016): Dairy products intake and cancer mortality risk: a meta-analysis of 11 population-based cohort studies. *Nutrition Journal*, **15** (1), 91.
20. Lukač Havranek, J., Antunac, N. (1996): Prehrambena svojstva mlijeka. *Mljekarstvo*, **46**, 3-14.
21. Malcomson, F. C. (2018): Mechanisms underlying the effects of nutrition, adiposity and physical activity on colorectal cancer risk. *Nutrition Bulletin*, **43**, 400–415.
22. Mozaffarian, D., Rosenberg, I., Uauy, R. (2018): A History of Modern Nutrition Science – Implications for Current Research, Dietary Guidelines, and Food Policy. *BMJ*.
23. Peterlik, M., Grant, W. B., Cross, H.S. (2009): Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer Res.*, **29**, 3687-98.
24. Ralston, R. A., Truby, H., Palermo, C. E., Walker, K. Z. (2014): Colorectal Cancer and Nonfermented Milk, Solid Cheese, and Fermented Milk Consumption: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **54**, 1167–1179.
25. Rodríguez-Alcalá, L. M., Castro-Gómez, M. P., Pimentel, L. L., Fontecha, J. (2017): Milk fat components with potential anticancer activity—a review. *Bioscience Reports*, **37** (6).
26. Romo Ventura, E., Konigorski, S., Rohrmann, S., Schneider, H., Stalla, G. K., Pischon, T., Linseisen, J., Nimptsch, K. (2020): Association of dietary intake of milk and dairy products with blood concentrations of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in Bavarian adults. *European Journal of Nutrition*, **59** (4), 1413-1420.

27. Song, M., Garrett, W. S., Chan, A. T. (2015): Nutrients, Foods, and Colorectal Cancer Prevention. *Gastroenterology*, **148**, 1244–1260.
28. Statista (2023), <https://www.statista.com/statistics/535806/consumption-of-fluid-milk-per-capita-worldwide-country/>, (16. 8. 2024.).
29. Thorning, T. K., Raben, A., Tholstrup, T., Soedamah-Muthu, S. S., Givens, I., Astrup, A. (2016): Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. *Food & Nutrition Research*, **60**, 32527.
30. Topal, E., Kashani, S., Arda, B., Erbaş, O. (2021): Milk and Cancer: Is There any Relation? *JEB Med Sci*, **2**, 34-40.
31. Toriola, A. T., Surcel, H. M., Calypse, A., Grankvist, K., Luostarinen, T., Lukanova, A., Pukkala, E., Lehtinen, M. (2010): Independent and joint effects of serum 25-hydroxyvitamin D and calcium on ovarian cancer risk: a prospective nested case-control study. *Eur J Cancer*, **46**, 2799–805.
32. Tsuda, H., Sekine, K., Ushida, Y., Kuhara, T., Takasuka, N., Iigo, M., Han, B. S., Moore, M. A. (2000): Milk and dairy products in cancer prevention: focus on bovine lactoferrin. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, **462** (2-3), 227–233.
33. Visioli, F., Strata, A. (2014): Milk, Dairy Products, and Their Functional Effects in Humans: A Narrative Review of Recent Evidence. *Advances in Nutritio*, **5**, 131–143.
34. WCRF International (2024): Prostate cancer statistics, <https://www.wcrf.org/cancer-trends/prostate-cancer-statistics/>, (15. 9. 2024.).
35. WHO (2024): Breast cancer, March 2024, <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/breast-cancer>, (15. 9. 2024.).
36. WHO (2024): Cancer, February 2022, <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cancer>, (1. 9. 2024.).
37. WHO (2024): Colorectal cancer, July 2023, <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/colorectal-cancer>, (16. 8. 2024.).
38. Yang, B., McCullough, M. L., Gapstur, S. M., Jacobs, E. J., Bostick, R. M., Fedirko, V., Flanders, W. D., Campbell, P. T. (2014): Calcium, vitamin D, dairy products, and mortality

among colorectal cancer survivors: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol*, **32**, 2335-2343.

39. Zhang, K., Dai, H., Liang, W., Zhang, L., Deng, Z. (2018): Fermented dairy foods intake and risk of cancer. *International Journal of Cancer*, **44** (9), 2099-2108.