

İnek Sütü ve Prostat Kanseri İlişkisi

The Relationship Between Cow Milk and Prostate Cancer

• Tuğba KAHVECİOĞLU^a,
• Fatma Esra GÜNEŞ^a

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Marmara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
İstanbul, TÜRKİYE

Received: 13 Jul 2019
Received in revised form: 14 Sep 2019
Accepted: 18 Sep 2019
Available online: 02 Oct 2019

Correspondence:
Tuğba KAHVECİOĞLU
Marmara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
dytkahvecioglu@gmail.com

ÖZET Prostat kanseri, prostat bezinin herhangi bir yerinde başlayabilen, ilk 5-10 yılında yavaş, sonra hızla büyüyen ve diğer organlara yayılabilen tedavi edilmesi güç bir hastalıktır. Türkiye’de 2014 yılında erkeklerde en sık görülen 10 kanser sıralamasında akciğer kanserini takiben ikinci sıraya yerleşen prostat kanseri, tüm yaş grupları sıralamasında da ikinci sırada yer almaktadır. Bu derlemede, prostat kanserli bireylerin inek sütü tüketiminin hastalığın seyrine olan etkisi ve inek sütünün kanser hücre gelişimi üzerine etkisini açıklamak amaçlanmıştır. Bunun yanında, prostat kanseri görülme sıklığı ve ölüm oranı ile ne kadar ilişkili olabileceği sorgulanmıştır. Süt tüketimi ve prostat kanseri ile ilişkili olduğu düşünülen muhtemel mekanizmalardan kalsiyum, insülin benzeri büyüme faktörü, DNA metiltransferaz 1 sinyalini zayıflatan süt kaynaklı mikroRNA’lar ve yüksek inek sütü tüketimi ile artan mTORC1 sinyali-zasyonu açıklanmıştır. Güncel sonuçlar çocukluk dönemindeki süt tüketimini prostat kanseri riski ile ilişkili görmeyip, erişkinlikteki süt tüketiminin biyolojik bir temeli olabileceğine işaret etmektedir. Dünya Kanser Araştırma Fonu’nda süt ve süt ürünleri üzerine mevcut kanıtlar sınırlı olarak raporlanıp, süt ve süt ürünlerinin prostat kanseri risk artışına neden olduğuna vurgu yapılmıştır. İnek sütündeki mikroRNA’ların insan besin zincirinden çıkarılması, prostat gelişimi ve farklılaşmasının mTORC1’e bağlı gerçekleşen fazları sırasında inek sütü alımının kısıtlanması ve mTORC1 sinyallerini zayıflatıcı yönde diyet müdahaleleri prostat kanserinden korunma amaçlı girişimler olarak uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri; süt; diyet; besin ve beslenme

ABSTRACT Prostate cancer is a difficult disease that is slowly grow in the first 5-10 years that can start any part of the prostate gland, then grow rapidly and spread to other organs. In 2014 the 10 most common male cancer in Turkey ranking of prostate cancer into second place after lung cancer, it is in second place in the ranking of all age groups. In this review, it is aimed to explain the effect of cow milk consumption on the course of disease and the effect of cancer cell development. In addition, the relationship between the incidence of prostate cancer and the mortality rate were questioned. Potentially thought to be related to milk-prostate cancer, calcium, insulin-like growth factor, milk-induced miRNAs that weaken the DNA methyltransferase 1 signal, and increased mTORC1 signaling with high cow milk consumption have been described. Recent results suggest that milk consumption in childhood is not associated with prostate cancer risk, and that milk consumption in adulthood may have a biological basis. According to the World Cancer Research Fund, evidence on milk and dairy products has been reported as limited-thought-provoking and emphasized that milk and dairy products cause an increased risk of prostate cancer. Removal of miRNAs from cow’s milk from the human food chain, restriction of cow’s milk intake during mTORC1-dependent phases of prostate development and differentiation, and dietary interventions in the direction of attenuating mTORC1 signals can be applied as prophylaxis of prostate cancer prevention.

Keywords: Prostate cancer; milk; diet; food and nutrition

Prostat; erkek üreme sisteminin önemli bir parçası olan, yaklaşık ceviz büyüklüğündeki bir bezdir. Karın boşluğunun alt ön bölgesinde, mesanenin altında ve rektumun önünde bulunmaktadır. Spermi destekleyen beyaz renkli bir sıvı üretir ve depolar. İyi huylu prostat hiperplazisi

ve prostat kanseri olmak üzere iki tür prostat hastalığı vardır. Prostat kanseri, prostat bezinin herhangi bir yerinde başlayabilen, ilk 5-10 yılında yavaş, sonra hızlı seyreden ve diğer organlara sıçrayabilen tedavi edilmesi güç bir hastalıktır.¹ Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı [International Agency for Research on Cancer (IARC)] tarafından yayımlanan Global Kanser İstatistikleri 2012 verilerine göre, erkeklerde en sık görülen ilk 5 kanser türü sıralamasında Türkiye ve dünyada ikinci sırada yer alırken; Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa Birliği ve IARC'a üye 24 ülkede ilk sırada yer almaktadır. Türkiye'de 2014 yılında erkeklerde en sık görülen 10 kanser sıralamasında akciğer kanserini takiben ikinci sıraya yerleşen prostat kanseri, tüm yaş grupları sıralamasında da ikinci sırada yer almaktadır.² Türkiye İstatistik Kurumu 2017 yılı ölüm nedeni istatistiklerine göre, prostatın kötü huylu tümörü nedeni ile 3.688 kişi hayatını kaybetmiştir.³ Konu ile ilgili olarak 2014 yılına kadar yapılmış olan hiçbir randomize kontrollü çalışma, prostat kanseri görülme sıklığını etkileyen bir süt tüketimi kısıtlaması olması gerektiğini ortaya koymamış olsa da bu çalışmalardan çok fazla süt ve süt ürünü tüketiminin prostat kanseri riskini artırabileceği ve bu nedenle süt ve süt ürünleri tüketiminden kaçınılması gerektiği sonucuna varılabilir.⁴

Bu derlemede, prostat kanserli bireylerin inek sütü tüketiminin hastalığın seyrine olan etkisi ve kanser hücre gelişimi üzerine etkisini açıklamak amaçlanmıştır. Bunun yanında, inek sütü tüketiminin prostat kanseri görülme sıklığı ve ölüm oranı ile ne kadar ilişkili olabileceği sorgulanmıştır.

ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLME KRİTERLERİ

- 1) 01 Ocak 2010-31 Mart 2019 tarihleri arasında belirlenen arama motorunda taranan dergilerde yayımlanmış olması,
- 2) Orijinal nitelikte olması,
- 3) Örneklemin prostat kanserli bireylerden oluşması,
- 4) İnek sütü bileşenlerinin prostat kanser hücreleri üzerine etkilerini açıklayıcı nitelikte olması,
- 5) İngilizce yayımlanmış olması.
- 6) Makalenin tam metnine erişilebilmesi

ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- 1) Deve sütü, eşek sütü, manda sütü, keçi sütü, koyun sütü ve soya sütü gibi sütlerle yapılmış olan çalışmalar,
- 2) Sadece süt ürünleri ile yapılmış olan çalışmalar,
- 3) İnek sütü dışındaki besin öğeleriyle yapılmış olan çalışmalar.

ÇALIŞMANIN YÜRÜTÜLMESİ

Ulakbim, Türk Tıp Dizini, Türk Medline ve PubMed veri tabanları üzerinden "prostate cancer" ve "milk" anahtar kelimeleri kullanılarak tarama yapılmıştır. PubMed veri tabanında makalelerin başlık/özet bölümlerinde bulunma koşuluyla aratılarak 2010-2019 yılı Nisan ayına kadar yayımlanmış makaleler incelenmiştir. Bu yıllar arasında yayımlanmış toplam 69 makaleye ulaşılmıştır. Deve sütü, eşek sütü, manda sütü, keçi sütü, koyun sütü ve soya sütü gibi sütlerle yapılmış olan çalışmalar dışlanınca makale sayısı 59'a düşmüştür. Bu 59 makalenin 3'ü metaanaliz, 4'ü sistematik derleme, 1'i çift kör randomize kontrollü çalışma, 11'i kohort, 5'i olgu-kontrol, 13'ü derleme, 2'si klinik görüş (1'i perspektif makale), 3'ü hayvan çalışması ve 17'si in vitro çalışmadır. Başlık ve özet incelemesiyle çalışmaya dâhil edilme kriterlerine uymayan 41 makale dışlanmış, kriterlere uygun 18 makale çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu 18 makalenin 3'ü metaanaliz, 3'ü sistematik derleme, 6'sı kohort, 1'i olgu-kontrol, 1'i perspektif ve 4'ü hayvan ve in vitro çalışmadır. Değerlendirmeye alınan bütün makaleler aynı yazar tarafından okunup denetlenmiştir (Tablo 1, Tablo 2).

İNEK SÜTÜ BİLEŞENLERİ VE PROSTAT KANSERİ

İnek sütü bileşimi laktoz, süt yağı, peynir altı suyu (whey) ve kazeinden oluşmaktadır.⁵

LAKTOZ

Laktozun vücudumuzda fizyolojik olarak parçalanması için laktaz enzimi ile hidrolize edilmesi gereklidir.⁶ Bağırsakta laktaz enzim aktivitesinin yetersiz

TABLO 1: Çalışmaya dâhil edilen insanlar üzerinde yapılmış olan çalışmaların özellikleri.

Çalışma çalışmanın türü	Örneklem sayısı	Örneklem kaynağı	OR-p değerleri	Sütün miktarı	Sütün özelliği	Süt tüketimi ve prostat kanseriyle ilgili sonuçlar
Downer ve ark., kohort ¹⁶	525 katılımcı	1989-1994 yılları arasında tanı almış kişiler	HR= 6,10; %95 GA: 2,14, p-trend= 0,004	Günde ≥ 3 porsiyon/gün tüketenlere kıyasla <1 porsiyon/gün tam yağlı süt tüketenler	Tam yağlı süt	Lokalize prostat kanseri teşhisi almış hastalarda tam yağlı süt tüketimi prostat kanseri progresyonuyla pozitif ilişki
Song ve ark., kohort ¹⁵	21.660 katılımcı	PHS* çalışmasına katılmış kişiler	HR= 1,12; %95 GA: 0,93, 1,35 HR= 1,49; %95 GA: 0,97, 2,28; p-trend= 0,01 HR= 1,19; %95 GA: 1,06, 1,33; p-trend= 0,001	Total süt ürünleri ($\leq 0,5$; 0,5-1,0; 1,0-1,5; 1,5-2,5; >2,5) porsiyon/gün Tam yağlı süt (≤ 1 ; 2-6; ≥ 7) porsiyon/hafta Yağsız/az yağlı süt (≤ 1 ; 2-6; ≥ 7) porsiyon/hafta	Süt ürünleri, tam yağlı süt ve yağsız/az yağlı süt	Yağsız/az yağlı süt tüketimi agresif olmayan hastalık riski ile pozitif ilişki Tam yağlı süt tüketimi ölümcül prostat kanseri riski ve prostat kanseri progresyonuyla pozitif ilişki
Steck ve ark., kohort ²¹	1.064 Amerikan-996 Afro-Amerikan toplam 2.060 katılımcı	PCaP** projesinde prostat kanseri tanısı almış kişiler	OR= 1,74; %95 GA: 1,16, 2,62	Günde $\geq 1,25$ porsiyon/gün tam yağlı süt tüketenlere kıyasla az yağlı süt tüketenler	Tam yağlı süt ve az yağlı süt	Diyetel kalsiyum alımı veya sadece takviyelerden kalsiyum alımı ile prostat kanseri progresyonu arasında ilişki yok Tam yağlı süt tüketenlerde az yağlı süt tüketenlere kıyasla yüksek-agresif prostat kanseri oranında pozitif ilişki var
Tat ve ark., kohort ¹³	1.334 katılımcı	2004-2006 yılları arasında CaPSURE*** çalışmasına katılmış kişiler	HR= 1,73; %95 GA: 1,00, 2,98; p-trend= 0,04	≥ 4 porsiyon/hafta tam yağlı süt tüketenlere kıyasla <3 porsiyon/ay tüketenler	Tam yağlı süt	Sadece tam yağlı süt tüketiminin prostat kanseri nüksü ile pozitif ilişki var
Deneo-Pellegrini ve ark., olgu-kontrol ¹⁴	326 vaka- 652 kontrol toplam 978 katılımcı	1996-2004 yılları arasındaki prostat kanseri vakaları	OR= 2,01; %95 GA: 1,42-2,82, p-trend $\leq 0,0001$	ND****	Tam yağlı süt	Süt tüketiminin prostat kanseri riski ile pozitif ilişki var
Travis ve ark., olgu-kontrol ⁸	630 vaka- 873 kontrol toplam 1.503 katılımcı	EPIC***** çalışmasına katılmış kişiler	Düzeltilmiş OR= TT'ye karşı CC homozigotları: 1,10, %95 GA: 0,76-1,59	ND	ND	Laktaz genindeki değişim, erkeklerde süt alımı ile ilişki olmasına rağmen, laktaz polimorfizminin prostat kanseri riski üzerinde büyük bir etkisi yok

*PHS: Physicians' Health Study; ** PCaP: North Carolina-Louisiana Prostate Cancer Project; *** CaPSURE: Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor; **** ND: Not Defined (tanımlanmamış); ***** EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.

HR: Tehlike oranı, GA: Güven aralığı, OR: Odds oranı.

TABLO 2: Çalışmaya dâhil edilmiş sistematik derleme ve metaanalizlerin özellikleri.

Çalışma çalışmanın türü	Yayın yılı	Örneklem sayısı	Örneklem kaynağı	Çalışmaların konu dağılımı	Süt tüketimi ve prostat kanseriyle ilgili sonuçlar
Aune ve ark., metaanaliz ²	2015	32 çalışma	2007-Nisan 2013 yılları arasında yayımlanmış makaleler	Süt, tam yağlı süt, az yağlı süt, peynir, yoğurt ve diğer süt ürünleri	Süt, peynir, az yağlı ve yağsız süt, toplam kalsiyum, diyet kalsiyum ve süt kalsiyum alımının artmasıyla prostat kanseri riskinde artış olduğu görülmüştür
Harrison ve ark., metaanaliz ³	2017	162 çalışma	MEDLINE (1950-Mart 2014), EMBASE (1980-Mart 2014), BIOSIS (1969- Mart 2014), CINAHL (1981- Mart 2014) veri tabanlarından erişilen makaleler	Süt-IGF* ilişkisi →31 çalışma, IGF-PC** ilişkisi: insan çalışmaları →132 çalışma, hayvan çalışmaları →10 çalışma	Prostat kanseri riskinin IGF-1 ile arttığına dair orta dereceli kanıtlar mevcuttur
Lu ve ark., metaanaliz ⁷	2016	11 kohort çalışma	PubMed ve EMBASE veri tabanlarından Mayıs 2016'ya kadar ulaşılmış makaleler	Süt, yoğurt, peynir, tereyağ, tam yağlı süt, az yağlı/yağsız süt	Yüksek doz tam yağlı süt tüketimi prostat kanseri mortalite riskini %50 artırmaktadır. Diğer süt türlerinde aynı etki görülmemiştir
Norat ve ark., sistematik derleme ⁵⁷	2014	217 çalışma	30 Nisan 2013'e kadar yayımlanmış olan makaleler	Folik asit, E ve C vitamini, multivitamin takviyeleri, selenyum, kalsiyum, beta karoten, kök sebzeler, domates, domates suyu/sosu, meyveler, soya, et, balık, yumurta, tam yağlı süt, az yağlı süt, yoğurt, peynir, kahve, yeşil çay, alkolü içecekler, yağlar	Süt ve süt ürünleri üzerine kanıtlar sınırlı-düşündürücüdür
Ma ve Chapman, sistematik derleme ²⁰	2009	Kanıt düzeyi IIIb ve üzeri olan çalışmalar	Ocak 1965-Nisan 2008 yılları arasında yayımlanmış makaleler	Domates ve likopen, selenyum, E vitamini, kök sebzeler, soya/zoflavonlar, balık ve omega-3 yağ asidi, folat, yeşil çay, alkol/şarap, et, kalsiyum, süt ürünleri, yağ, beta karoten	PC riski normal süt ile sınırlı değildir, çünkü PC riski hakkındaki bazı raporlar az yağlı veya yağsız sütü de içermektedir
Mandair ve ark., sistematik derleme ⁴	2014	85 çalışma	1990-2013 yılları arasında yayımlanmış makaleler	Et →14 çalışma, yağ asitleri →11 çalışma, süt tüketimi →7 çalışma, meyve ve sebzeler →14 çalışma, polifenoller →11 çalışma, selenyum ve vitamin desteği →21 çalışma, probiyotik ve prebiyotikler →6 çalışma	Süt tüketiminin tümör progresyonu üzerine etkisi olduğuna dair kesin bir veri yoktur

*IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü; **PC: Prostat kanseri.

olması, özellikle sütün sindirilememesine neden olur.⁷ Avrupa Prospektif Kanseri ve Besin Araştırması'nın içindeki bir olgu-kontrol çalışmasında, genetik olarak belirlenmiş laktoz toleransının, süt ürünleri alımının artması ile ilişkili olduğu ve prostat kanseri riskindeki artış ile ilişkili olduğu hipotezi incelenmiştir. Çalışmaya, prostat kanserli 630 erkek ve kontrol grubu olarak 873 erkek katılmıştır. Laktaz genotip sıklığı ve T (laktaz kalıcılığı) allel sıklığının en düşük görüldüğü ülke %7 ile Yunanistan iken, en yüksek görüldüğü ülke %79 ile Danimarka'dır. Bu sonuçlar, laktoz toleransının ülkeler arasında önemli ölçüde değişiklik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Laktaz varyantı erkeklerde süt alımıyla ilişkili bulunurken, prostat kanseri riski ile laktaz varyantı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.⁸

WHEY

İnsan kanser epitel hücreleri üzerinde yapılmış olan bir çalışmada, diyet tedavisinden bağımsız olarak ineklerin peynir altı suyunun prostat kanserli hücre büyümesi üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olduğu ortaya konulmuştur.⁹ Whey proteini tüketimi ve prostat kanseri ile ilgili insan çalışmasına ulaşılammıştır.

KAZEİN

Kazein, ana süt proteindir ve günlük diyetimizin ayrılmaz bir parçasını oluşturur.¹⁰ Prostat kanseri hücresine kazein ve α -kazein ile işleme tabi tutularak yapılan bir çalışmada, kazein ve α -kazeinin prostat kanseri hücreleri (PC-3) üzerinde proliferatif etkisi olduğu ortaya konmuştur. Kazein, bu çalışmada serumsuz koşullar altında kanser hücrelerinin büyümesini teşvik etmiş olsa da diyet kazeininin in vivo olarak prostat kanseri hücreleri üzerinde bir etkisinin olup olmadığı açık değildir.¹¹ Kazein tüketimi ve prostat kanseri ile ilgili insan çalışmasına ulaşılammıştır.

SÜT YAĞI

Soki ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada primer ve metastatik prostat kanserli fareler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında prostat kanserli farelerin prostat dokusu ve kan eksozomlarında süt yağ globülü-E8 ekspresyonunun daha yüksek olduğu ortaya konmuştur.¹² Başka bir çalışmada, fareler 15 ila 27

hafta boyunca tam yağlı süt ve yağsız süt olmak üzere iki farklı diyetle beslenerek farklı beslenme modellerinin prostat kanseri progresyonuna olan etkisi incelenmiştir. Süt yağ kompozisyonu ve yüksek süt tüketiminin farelerde prostat histopatolojisini ağırlaştırmadığı, tümör belirteçlerinin ekspresyonunu artırmadığı ve süt tüketiminin olumsuz etkisinin olmadığı sonucu ortaya konmuştur.¹³ İnsanlar ile yapılmış olan bir çalışmada, tam yağlı süt tüketimi, prostat kanseri riski ile pozitif ilişkili [odds oranı (OR), 2,01; %95 güven aralığı (GA), 1,42–2,82, $p \leq 0,0001$] bulunmuştur.¹⁴ Song ve ark.nın prospektif kohort çalışmasında, yağsız/az yağlı süt tüketiminin agresif olmayan prostat kanseri riski ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca, tam yağlı süt tüketimi ölümcül prostat kanseri görülme sıklığı ve prostat kanseri spesifik yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir.¹⁵ Lokalize prostat kanseri tanısı almış 230 erkekle olan başka bir çalışmada, tam yağlı süt alımı, prostat kanserine özgü mortalite (≥ 3 'e karşı < 1 porsiyon/gün: 4,86, 1,52–15,57; p -trend=0,03) ve genel mortalite (≥ 3 'e karşı < 1 porsiyon/gün: 3,32, 1,85–5,97; p -trend=0,001) artışı ile ilişkili bulunmuştur. Ek olarak, günde 1 porsiyon süt içmiş olanlar arasında, miktar ne olursa olsun az yağlı süttten daha fazla miktarda tam yağlı süt içmek, hem prostat kanserine özgü ($p=0,03$) hem de genel ($p=0,05$) mortalite riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.¹⁶ Ayrıca, tam yağlı süt alımının artması ile prostat kanseri mortalite riskinin artması arasında doğrusal bir doz-cevap ilişkisi bulunmuştur.¹⁷ Metastatik olmayan prostat kanseri teşhisi konan 1.334 erkeğin alındığı prospektif bir çalışmada, ≥ 4 porsiyon/hafta tam yağlı süt tüketen erkeklerin, < 3 porsiyon/ay tüketen erkeklere kıyasla %73 oranında artmış tekrarlama riski olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca, aşırı kilolu ve obez erkekler arasında (beden kitle indeksi ≥ 27 kg/), > 4 porsiyon/haftaya karşılık 0-3 porsiyon/ay tam yağlı süt tüketimi, 3 kat daha yüksek nüks riski ile ilişkilendirilmiştir.¹⁸

MUHEMEL MEKANİZMALAR

Süt ve süt ürünlerinin prostat kanseri ile ilişkili olabileceği düşünüldüğünde birkaç metaanaliz de dâhil olmak üzere sayısız gözlemsel epidemiyolojik çalışma, süt ve süt ürünlerinin içeriğindeki kal-

siyumun prostat kanseri riski ile ilişkili olup olmadığını incelemiştir.^{19,20}

Steck ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada, sadece diyet kaynaklı kalsiyum alımı veya kalsiyum takviyeleriyle kalsiyum alımı ile prostat kanseri progresyonu arasında ilişki bulunamamıştır.²¹ Bir metaanalizde, kalsiyum takviyesi kullanımı ile total prostat kanseri riski arasında bir ilişki bulunmadığı ortaya konmuştur. Ölümcül prostat kanseri için yüksek risk gözlenmiş olmasına rağmen, bu sonuç sadece 2 çalışmaya dayandığından, bu konu hakkında daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.²²

Diğer bir hipotez, prostat hücre büyümesini uyaran ve süt alımı ile orta derecede arttığı gösterilmiş olan dolaşımdaki insülin benzeri büyüme faktörü [insulin-like growth factor (IGF)]-1 ile ilgilidir.¹¹ Bir metaanalizde, süt tüketimi ile dolaşımda IGF-1 ve IGFBP-3'ün arttığı; IGF-2, IGFBP-1 ve IGFBP-2 için ise güçlü bir ilişki gözlenmediği ortaya konmuştur. Dolaşımda artan IGF-1 ile prostat kanseri riskinin arttığı (OR, IGF-I 1,09; %95 GA 1,03, 1,16; n=51 çalışma) ve IGFBP-3'te meydana gelen 202A/C tek nükleotid polimorfizmi ile prostat kanserinin pozitif ilişkili olduğu (OR, A/C'ye karşı AA=1,22; %95 GA 0,84, 1,79; OR, C/C'ye karşı AA=1,51; 1,03; 2,21, n=8 çalışma) bulunmuştur.²³ Genistein'in IGF-1/IGF-1 reseptör (IGF-1R) sinyal yolağı ve hormon refrakter prostat kanseri hücre büyümesine etkisini inceleyen bir çalışmada, Genistein tedavisi, IGF-1 ile uyarılmış hücre büyümesinin önemli bir inhibisyonuna neden olmuştur. Bu sonuçlar, Genistein'in, IGF-1R aktivasyonunun aracılık ettiği sinyal yollarını inhibe ettiği düşünülerek IGF-1 ile uyarılmış prostat kanser hücrelerinde hücre büyümesini etkili bir şekilde inhibe ettiği ortaya konmuştur.²⁴ IGF-1 ve IGF-1R aktivasyonunun aracılık ettiği sinyal yollarının inhibisyonu, rasyonel bir terapötik yaklaşım olarak prostat karsinogenezinin inhibe edilmesinde rol oynayabileceği vurgulanmıştır.^{24,25}

İnek sütü eksozomları mikroRNA (miRNA)'larını zorlu sindirim işlemlerine karşı korur ve uzak hücreleri etkilemek amacıyla miRNA'ların kan dolaşımına ulaşması için bağırsak bariyerini geçmelerini sağlar.²⁶ DNA metiltransferaz 1 (DNMT1),

miRNA tarafından düzenlenen transkripsiyon faktörü P53'ün gen ekspresyonu ve transkripsiyon aktivitesini kontrol eden insan genomunun iki koruyucusundan biridir.²⁷⁻³² Süt tüketimi ve DNMT1 ilişkisinin ortaya konduğu perspektif makalede, P53'ün DNMT1 ile nükleer etkileşiminin gen sessizliğini kontrol ettiği, süt ve süt yağının en bol olan miRNA'sı miRNA-148a'nın doğrudan DNMT1'i hedeflediği ve azalan DNMT1 ekspresyonunun kromatin yapının düzenlenmesinde rol oynayan histon deasetilaz 1'in (HDAC1) aktivitesini azalttığı ve transkripsiyona erişimi azalttığı vurgulanmıştır.³³⁻³⁵ Transkripsiyon faktörü P53 ve DNMT1 sinyalini zayıflatan süt kaynaklı miRNA'ları sürekli alan insanlar; akne vulgaris, prostat kanseri ve diğer P53/DNMT1 ile ilişkili Batı hastalıkları bakımından risk altında olabilirler.³⁶

Rapamisin kompleks 1'in memeli hedefi [mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1)] aktivitesinin anahtar stimülatörü olan IGF-1'in serum seviyeleri süt alımı ile artar.^{37,38}

Prostat kanseri gelişimi, androjen reseptörü sinyalleme ile aşırı ve sürekli büyüme sinyalleme aracılık eden fosfotidil-inozitol-3-kinaz (PI3K)/Akt-mTORC1 sinyal yolağındaki sapmalara bağlıdır.³⁹ mTORC1; protein sentezi, lipid sentezi, hücre büyümesi ve kanser için besin algılamasını birleştiren otofaji yollarının ana düzenleyicisidir.⁴⁰⁻⁴⁵ Besin duyarlı kinaz mTORC1, insan prostat kanser hücrelerinin yaklaşık %100'ünde yukarı regülasyonla düzenlenir.⁴⁶ Onkogenik mTORC1 sinyali, prostat kanserinin başlangıcı ve progresyonunun farklı aşamalarında etkili olan mRNA'ların anahtar alt kümelerini aktive eder.⁴⁷ İnek sütünün sürekli tüketimi, whey proteinleri tarafından sağlanan postprandiyal plazma insülin seviyelerini yükseltir ve kazein tarafından hepatik IGF-1 plazma konsantrasyonunu artıran insülinotropik dallı zincirli amino asitleri sağlar.⁴⁸⁻⁵⁰ Dallı zincirli amino asitler, insülin ve IGF-1, mTORC1'in temel aktive edici sinyalleridir.⁴⁷ İyi dengelenmiş mTORC1 sinyalizasyonu uygun prostat morfogenezinde önemli bir rol oynar.

Yüksek miktarda inek sütü tüketimi sonucu artan mTORC1 sinyalizasyonu, ağırlıklı olarak kritik büyüme aşamalarındaki prostat gelişimi ve

hücre farklılaşması sırasında abartılı olarak etki gösterirken, uzun vadede prostat sağlığı üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilir.^{51,52} Gebe ineklerden elde edilen ticari inek sütü östrojenlerine sürekli maruz kalım ile birlikte artan inek sütü protein aracılı mTORC1 sinyali, Batılı toplumlarda yüksek süt tüketimi ve yüksek prostat kanseri riski arasındaki gözlemlenen ilişkiyi açıklayabilir.⁵³⁻⁵⁶

SONUÇ VE ÖNERİLER

İnek sütü kaynaklı IGF-1, hem normal hem de prostat kanser hücrelerinde proliferasyonu teşvik, apoptozu in vitro inhibe etmektedir. Bu nedenle, epidemiyolojik çalışmalarda artmış prostat kanseri riski ile ilişkilendirilmektedir.²² Güncel sonuçlar, çocukluk dönemindeki süt tüketimini prostat kanseri riski ile ilişkili görmeyip erişkinlikteki süt tüketiminin prostat kanseri yönünden biyolojik bir temeli olabileceğine işaret etmektedir. Bu, uzun süreli ilişki de IGF aksının programlanmasındaki karmaşıklığa bağlanmaktadır.²³ Özellikle ergenlik dönemindeki süt alımının prostat kanseri risk artışı ile ilişkili olduğu ve tüketim miktarının en aza indirgenmesi gerektiği yönünde öneride bulunan sistematik derleme mevcuttur.⁴ Dünya Kanser Araştırma Fonu ve Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü ikinci uzman raporunda, süt ve süt ürünleri üzerine kanıtlar sınırlı olarak sınıflandırılıp süt ve süt ürünlerinin prostat kanseri risk artışına neden olduğu belirtilmektedir.⁵⁷

İnek sütündeki miRNA'ların insan besin zincirinden çıkarılması, prostat gelişimi ve farklılaş-

masının mTORC1'e bağlı fazları sırasında inek sütü alımının kısıtlanması, mTORC1 sinyallerini zayıflatıcı yönde diyet müdahaleleri prostat kanserinden korunma amaçlı girişimler olarak uygulanabilir.^{36,47} Metastatik olmayan prostat kanseri teşhisi almış olan hastalarda inek sütü tüketiminin sınırlandırılması, nüks riskinden koruyucu bir girişim olarak uygulanabilir. Hastalığa özgü tüketim sıklığı önerilerinde bulunulması için doz-yanıt çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Tuğba Kahvecioğlu; **Tasarım:** Tuğba Kahvecioğlu; **Denetleme/Danışmanlık:** Tuğba Kahvecioğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Tuğba Kahvecioğlu; **Analiz ve/veya Yorum:** Tuğba Kahvecioğlu; **Kaynak Taraması:** Tuğba Kahvecioğlu; **Makalenin Yazımı:** Tuğba Kahvecioğlu; **Eleştirel İnceleme:** Fatma Esra Güneş; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Tuğba Kahvecioğlu.

KAYNAKLAR

1. Baysal A, Criss W. [Kanser Türleri Hakkında Bilmemiz Gerekenler]. Kanser Tanıyalım. 1. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Basın ve Yayım San. Tic. Ltd. Şti; 2004. p.65-6.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara: 2017. p.47. Accessed: April 14,2019. [Link]
3. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Ölüm Nedeni İstatistikleri 2017. Accessed: April 14,2019. [Link]
4. Mandair D, Rossi RE, Pericleous M, Whyand T, Caplin ME. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review. Nutr Metab (Lond). 2014;11:30. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Ünal RN, Besler HT. T.C. Sağlık Bakanlığı. Beslenmede Sütün Önemi. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 727. 1. Baskı. Ankara: Klasmat Matbaacılık; 2008. p.29. Accessed: April 14,2019. [Link]
6. Stoops EH, Caplan MJ. Trafficking to the apical and basolateral membranes in polarized epithelial cells. J Am Soc Nephrol. 2014;25(7):1375-86. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Kuokkanen M, Enattah NS, Oksanen A, Savilahti E, Orpana A, Järvelä I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. Gut. 2003;52(5):647-52. [Crossref] [PubMed] [PMC]
8. Travis RC, Appleby PN, Siddiq A, Allen NE, Kaaks R, Canzian F, et al. Genetic variation in the lactase gene, dairy product intake and risk for prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Int J Cancer. 2013;132(8):1901-10. [Crossref] [PubMed] [PMC]

9. Nielsen T, Höjer A, Gustavsson AM, Hansen-Møller J, Purup S. Proliferative effect of whey from cows' milk varying in phyto-oestrogens in human breast and prostate cancer cells. *J Dairy Res.* 2012;79(2):143-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Elzoghby AO, El-Fotoh WS, Elgindy NA. Casein-based formulations as promising controlled release drug delivery systems. *J Control Release.* 2011;153(3):206-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Park SW, Kim JY, Kim YS, Lee SJ, Lee SD, Chung MK. A milk protein, casein, as a proliferation promoting factor in prostate cancer cells. *World J Mens Health.* 2014;32(2):76-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
12. Soki FN, Koh AJ, Jones JD, Kim YW, Dai J, Keller ET, et al. Polarization of prostate cancer-associated macrophages is induced by milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8)-mediated efferocytosis. *J Biol Chem.* 2014;289(35):24560-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Bernichtein S, Pigat N, Capiod T, Boutillon F, Verkarre V, Camparo P, et al. High milk consumption does not affect prostate tumor progression in two mouse models of benign and neoplastic lesions. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125423. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
14. Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, De Stefani E, Boffetta P, Correa P, Mendilaharsu M, et al. Food groups and risk of prostate cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control.* 2012;23(7):1031-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Song Y, Chavarro JE, Cao Y, Qiu W, Mucci L, Sesso HD, et al. Whole milk intake is associated with prostate cancer-specific mortality among U.S. male physicians. *J Nutr.* 2013;143(2):189-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. Downer MK, Batista JL, Mucci LA, Stampfer MJ, Epstein MM, Håkansson N, et al. Dairy intake in relation to prostate cancer survival. *Int J Cancer.* 2017;140(9):2060-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Lu W, Chen H, Niu Y, Wu H, Xia D, Wu Y. Dairy products intake and cancer mortality risk: a meta-analysis of 11 population-based cohort studies. *Nutr J.* 2016;15(1):91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Tat D, Kenfield SA, Cowan JE, Broering JM, Carroll PR, Van Blarigan EL, et al. Milk and other dairy foods in relation to prostate cancer recurrence: data from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CaPSURE™). *Prostate.* 2017;78(1):32-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. World Cancer Research Fund: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. London: World Cancer Research Fund; 2007. Accessed April 14, 2019. [[Link](#)]
20. Ma RW, Chapman K. A systematic review of the effect of diet in prostate cancer prevention and treatment. *J Hum Nutr Diet.* 2009;22(3):187-99. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Steck SE, Omofuma OO, Su LJ, Maise AA, Woloszynska-Read A, Johnson CZ, et al. Calcium, magnesium, and whole-milk intakes and high-aggressive prostate cancer in the North Carolina-Louisiana Prostate Cancer Project (PCaP). *Am J Clin Nutr.* 2018;107(5):799-807. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS, Vieira AR, Vieira R, Greenwood DC, et al. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(1):87-117. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Harrison S, Lennon R, Holly J, Higgins J, Gardner M, Perks C, et al. Does milk intake promote prostate cancer initiation or progression via effects on insulin-like growth factors (IGFs)? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2017;28(6):497-528. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Lee J, Ju J, Park S, Hong SJ, Yoon S. Inhibition of IGF-1 signaling by genistein: modulation of E-cadherin expression and downregulation of β -catenin signaling in hormone refractory PC-3 prostate cancer cells. *Nutr Cancer.* 2012;64(1):153-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Dayyani F, Parikh NU, Varkaris AS, Song JH, Moorthy S, Moorthy S, et al. Combined inhibition of IGF-1R/IR and Src family kinases enhances antitumor effects in prostate cancer by decreasing activated survival pathways. *PLoS One.* 2012;7(12):e51189. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Rani P, Vashisht M, Golla N, Shandilya S, Onteru SK, Singh D. Milk miRNAs encapsulated in exosomes are stable to human digestion and permeable to intestinal barrier in vitro. *J Funct Foods.* 2017;34:431-9. [[Crossref](#)]
27. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature.* 1992;358(6381):15-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Hoh J, Jin S, Parrado T, Edington J, Levine AJ, Ott J. The p53MH algorithm and its application in detecting p53-responsive genes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(13):8467-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Fischer M. Census and evaluation of p53 target genes. *Oncogene.* 2017;36(28):3943-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Liu J, Zhang C, Zhao Y, Feng Z. MicroRNA control of p53. *J Cell Biochem.* 2017;118(1):7-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Golan-Gerstl R, Elbaum-Shiff Y, Moshayoff V, Schester D, Leshkowitz D, Reif S. Characterization and biological function of milk-derived miRNAs. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(10). [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Culotta E, Koshland DE Jr. p53 sweeps through cancer research. *Science.* 1993; 262(5142):1958-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Li E, Zhang Y. DNA methylation in mammals. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(5):a019133. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Lee E, Wang J, Yumoto K, Jung Y, Cackowski FC, Decker AM, et al. DNMT1 regulates epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells, which promotes prostate cancer metastasis. *Neoplasia.* 2016;18(9):553-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Hoffman WH, Biade S, Zilfou JT, Chen J, Murphy M. Transcriptional repression of the anti-apoptotic survivin gene by wild type p53. *J Biol Chem.* 2002;277(5):3247-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Melnik BC. Milk disrupts p53 and DNMT1, the guardians of the genome: implications for acne vulgaris and prostate cancer. *Nutr Metab (Lond).* 2017;14:55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Rich-Edwards JW, Ganmaa D, Pollak MN, Nakamoto EK, Kleinman K, Tserendolgor U, et al. Milk consumption and the prepubertal somatotrophic axis. *Nutr J.* 2007;6:28. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Qin LQ, He K, Xu JY. Milk consumption and circulating insulin-like growth factor-I level: a systematic literature review. *Int J Food Sci Nutr.* 2009;60 Suppl 7:330-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Melnik B. Dietary intervention in acne: attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(1):20-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Inoki K, Ouyang H, Li Y, Guan KL. Signaling by target of rapamycin proteins in cell growth control. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2005;69(1):79-100. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Bhaskar PT, Hay N. The two TORCs and Akt. *Dev Cell.* 2007;12(4):487-502. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Wang X, Proud CG. Nutrient control of TORC1, a cell-cycle regulator. *Trends Cell Biol.* 2009;19(6):260-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol Cell.* 2010;40(2):310-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Suzuki T, Inoki K. Spatial regulation of the mTORC1 system in amino acids sensing pathway. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2011;43(9):671-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

45. Wang X, Proud CG. mTORC1 signaling: what we still don't know. *J Mol Cell Biol.* 2011;3(4):206-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, Gopalan A, Xiao Y, Carver BS, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell.* 2010;18(1):11-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Melnik BC, John SM, Carrera-Bastos P, Cordain L. The impact of cow's milk-mediated mTORC1-signaling in the initiation and progression of prostate cancer. *Nutr Metab (Lond).* 2012;9(1):74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Manders RJ, Prate SF, Meex RC, Koopman R, de Roos AL, Wagenmakers AJ, et al. Protein hydrolysate/leucine co-ingestion reduces the prevalence of hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2721-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Hoppe C, Mølgaard C, Juul A, Michaelsen KF. High intakes of skimmed milk, but not meat, increase serum IGF-I and IGFBP-3 in eight-year-old boys. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(9):1211-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Hoppe C, Mølgaard C, Vaag A, Barkholt V, Michaelsen KF. High intakes of milk, but not meat, increase s-insulin and insulin resistance in 8-year-old boys. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(3):393-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Torfadottir JE, Steingrimsdottir L, Mucci L, Aspelund T, Kasperzyk JL, Olafsson O, et al. Milk intake in early life and risk of advanced prostate cancer. *Am J Epidemiol.* 2012;175(2):144-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
52. Parkin DM. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer.* 2011;105 Suppl 2:S2-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Malekinejad H, Scherpenisse P, Bergwerff AA. Naturally occurring estrogens in processed milk and in raw milk (from gestated cows). *J Agric Food Chem.* 2006;54(26):9785-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Farlow DW, Xu X, Veenstra TD. Quantitative measurement of endogenous estrogen metabolites, risk-factors for development of breast cancer, in commercial milk products by LC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2009;877(13):1327-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Danby FW. Acne, dairy and cancer: the 5alpha-P link. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(1):12-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Maruyama K, Oshima T, Ohshima K. Exposure to exogenous estrogen through intake of commercial milk produced from pregnant cows. *Pediatr Int.* 2010;52(1):33-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Norat T, Vieira AR, Chan D, Aune D, Abar L, Navarro D, et al. World Cancer Research Fund International Systematic Literature Review. The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Prostate Cancer; 2014. p.181. Accessed April 14,2019. [[Link](#)]