

İnek sütü ve prostat kanseri ilişkisi

Tuğba KAHVECİOĞLU^a, Fatma Esra GÜNEŞ^b

ÖZET

Prostat kanseri, prostat bezinin herhangi bir yerinde başlayabilen ilk 5-10 yılında yavaş, sonra hızla büyüme gösteren ve diğer organlara yayılabilen 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 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. Süt tüketimi ve prostat kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalışan mekanizmalardan kalsiyum, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), DNA metiltransferaz 1 (DNMT1) sinyalini zayıflatan süt kaynaklı mikroRNA’lar (miRNA) ve yüksek inek sütü tüketimi ile artan mTORC1 sinyalizasyonu açıklanmıştır. Güncel sonuçlar çocukluk döneminde gerçekleşen süt tüketimini prostat kanseri riski ile ilişkili görmeyip yetişkinlikteki süt tüketiminin biyolojik bir temeli olabileceğine işaret etmektedir. Dünya Kanser Araştırma Fonu (World Cancer Research Fund [WCRF]) süt ve süt ürünleri üzerine mevcut kanıtların sınırlı-düşündürücü olarak raporlayıp, süt ve süt ürünlerinin prostat kanseri risk artışına neden olduğuna vurgu yapmıştır. İnek sütündeki mikro RNA’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: Beslenme bilimi, prostat neoplazileri, süt

The relationship between cow milk and prostate cancer

ABSTRACT

Prostate cancer is a disease that starts in any part of the prostate gland slowly grows in the first 5-10 years, then grows rapidly and spreads to other organs. In 2014, among the 10 most common male cancer in Turkey, prostate cancer was in second place after lung cancer. It is also 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 the disease and the effect of cancer cell development. In addition, the relationship between the incidence of prostate cancer and the mortality rate was questioned. The mechanisms that are potentially thought to be related to milk-prostate cancer such as calcium, insulin-like growth factor (IGF), milk-induced miRNAs that weaken the DNA methyltransferase 1 (DNMT1) 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 (WCRF), 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.

Key words: Nutritional science, prostatic neoplasms, milk

Geliş Tarihi: 30.08.2019

Kabul Tarihi: 09.12.2019

^aMarmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, e-posta: dytkahvecioglu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0864-7506>

^bMarmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, e-posta: fegune@marmara.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0003-0864-7506>

Sorumlu Yazar/Correspondence: Tuğba Kahvecioğlu e-posta: dytkahvecioglu@gmail.com

Atıf: Kahvecioğlu T, Güneş FE. İnek sütü ve prostat kanseri ilişkisi. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi* 2019;1(2):44-49.

Citation: Kahvecioglu T, Güneş FE. The relationship between cow milk and prostate cancer. *Journal of Health and Life Science* 2019;1(2):44-49.

GİRİŞ

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 besleyen 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 hızla büyüyen ve diğer organlara sıçrayabilen bir hastalıktır.¹ Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan Global Kanser İstatistikleri (GLOBOCAN) 2018 verilerine göre erkeklerde en sık görülen ilk 5 kanser türü sıralamasında dünyada dördüncü, Türkiye’de ikinci 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 (TÜİK) 2017 yılı ölüm nedeni istatistiklerine göre prostatın kötü huylu tümörü nedeniyle 3,688 kişi hayatını kaybetmiştir.³ İki bin on dört yılına kadar konu ile ilgili olan hiçbir randomize kontrollü çalışma, prostat kanseri görülme sıklığını etkileyen bir süt tüketimi kısıtlaması olması gerektiğine dair kanıt ortaya koymamış olsa da, çok fazla süt ve süt ürünü tüketiminin prostat kanseri riskini artırabileceği bildirilmektedir.⁴

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

İnek Sütü Bileşenleri ve Prostat Kanseri

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 olması sütün sindirilememesine neden olur.⁷ Avrupa Prospektif Kanser ve Besin Araştırmasının içindeki bir olgu-kontrol çalışmasında, genetik olarak belirlenmiş laktoz toleransının, süt ürünleri alımının artması 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) alel sıklığının en düşük görüldüğü ülke %7 ile Yunanistan iken en yüksek görüldüğü ülke %79 ile Danimarka olmuştur. 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 inek sütünden yapılmış 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 ulaşılamamıştır.

Kazein

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 ulaşılamamıştır.

Süt Yağı

Soki ve ark. 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 arttırmadığı ve süt tüketiminin olumsuz etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.¹³ İnsanlar ile yapılmış olan bir çalışmada tam yağlı süt tüketimi, prostat kanseri riski ile pozitif ilişkili bulunmuştur.¹⁴ Song ve ark. prospektif kohort çalışmasında yağsız/az yağlı süt tüketiminin agresif olmayan prostat kanseri riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca tam yağlı süt tüketiminin ölümcül prostat kanseri görülme sıklığı ve prostat kanseri spesifik yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir.¹⁵ Lokalize prostat kanseri tanısı almış 230 erkekte yapılan başka bir çalışmada tam yağlı süt alımı, prostat kanserine özgü mortalite ve genel mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur. Ek olarak, günde bir porsiyon süt içmiş olanlar arasında, miktar ne olursa olsun, az yağlı süttten daha fazla 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 1334 erkeğin alındığı prospektif bir çalışmada, ≥ 4 porsiyon/hafta tam yağlı süt tüketen erkeklerin, < 3 porsiyon/ay tüketen erkeklere kıyasla %73 oranında artmış tekrarlaması riski olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca, aşırı kilolu ve obez erkekler arasında (beden kütle indeksi $\geq 27 \text{ kg/m}^2$), > 4 porsiyon/haftaya karşılık 0-3 porsiyon/ay tam yağlı süt tüketimi, 3 kat daha yüksek nüks riski ile ilişkilendirilmiştir.¹⁸

Muhtemel Mekanizmalar

Kalsiyum Alımı

Steck ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada sadece diyetel kaynaklı veya takviyelerden kalsiyum alımı ile prostat kanseri progresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.¹⁹ Bir meta-analizde de 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 dayandığı için bu konu hakkında daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.²⁰

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF) Düzeyi

Bir meta-analizde süt tüketimi ile dolaşımda IGF-I ve IGFBP-3'ün arttığı; IGF-II, IGFBP-1 ve IGFBP-2 için ise güçlü bir ilişki gözlenmediği ortaya konmuştur. Dolaşımda artan IGF-I ile prostat kanseri riskinin arttığı ve IGFBP-3'te meydana gelen 202A/C tek nükleotid polimorfizmi ile prostat kanserinin pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur.²¹ Genistein'in IGF-I/IGF-I reseptör (IGF-IR) sinyal yolağı ve hormon refrakter prostat kanseri hücre büyümesine etkisini inceleyen bir çalışmada Genistein tedavisi, IGF-I ile uyarılmış hücre büyümesinin önemli bir inhibisyonuna neden olmuştur. Bu sonuçlar, Genistein'in, IGF-IR aktivasyonunun aracılık ettiği sinyal yollarını inhibe ettiği düşünülerek IGF-I ile uyarılmış prostat kanser hücrelerinde hücre büyümesini etkili bir şekilde inhibe ettiği ortaya konmuştur.²² İnsülin benzeri büyüme faktörü-I ve IGF-IR aktivasyonunun aracılık ettiği sinyal yollarının inhibisyonu, rasyonel bir terapötik yaklaşım olarak prostat karsinogenezinin inhibe edilmesinde rol oynayabileceği vurgulanmıştır.^{22,23}

Genetik Temelli Mekanizma

İnek sütü eksozomları mikroRNA'larını (miRNA) kan dolaşımına girip uzak hücrelerde etki gösterebilmek için zorlu sindirim işlemlerine karşı korur ve bağırsak bariyerini geçmelerini sağlar.²⁴ DNA metiltransferaz 1 (DNMT1), miRNA tarafından düzenlenen transkripsiyon faktörü P53'ün gen ekspresyonu ve

transkripsiyon aktivitesini kontrol eder. DNMT1, insan genomunun iki koruyucusundan biridir.²⁵⁻³⁰ Süt tüketimi ve DNMT1 ilişkisinin ortaya konduğu bir perspektif makalede P53'ün DNMT1 ile nükleer etkileşim yoluyla gen sessizliğini kontrol ettiği,³¹ süt ve süt yağının en bol olan miRNA'sı miRNA-148a'nın doğrudan DNMT1'i hedeflediği³² ve azalan DNMT1 ekspresyonunun kromatin yapının düzenlenmesinde rol oynayan histon deasetilaz 1'in (HDAC1) aktivitesini azaltarak transkripsiyona erişimi azalttığı vurgulanmıştır.³³ Transkripsiyon faktörü P53 ve DNMT1 sinyalini zayıflatan süt kaynaklı miRNA'lara sürekli maruz kalan insanlar P53/DNMT1 ile ilişkili Batı hastalıkları bakımından risk altında olabilirler.³⁴ Meme kanseri, prostat kanseri, koroner kalp hastalığı ve kolon kanseri Batı hastalıkları olarak nitelenmektedir ve genel bir görüş olarak Batı dünyasının benimsediği beslenme tarzının bu hastalıkların insidansını ve mortalitesini artıran önemli ana faktörlerden biri olduğu yönündedir.³⁵

Rapamisin Kompleks 1'in Memeli Hedefi (Mammalian Target of Rapamycin Complex 1, mTORC1) aktivitesinin anahtar stimülatörü olan IGF-I'in serum seviyeleri süt alımı sırasında artar.^{36,37}

Prostat kanseri oluşumu, androjen reseptörü sinyalleme ile aşırı ve sürekli büyüme sinyallemesine aracılık eden fosfotidil-inozitol-3-kinaz (PI3K)/Akt-mTORC1 sinyal yolağındaki sapmalara bağlıdır.³⁸ mTORC1, protein sentezi, lipid sentezi ve hücre büyümesi ve kanser için besin algılamasını birleştiren otofaji yollarının ana düzenleyicisidir.³⁹⁻⁴⁴ Besin duyarlı kinaz mTORC1, insan prostat kanser hücrelerinin yaklaşık %100'ünde up-regülasyonla düzenlenir.⁴⁵ Onkojenik mTORC1 sinyali, prostat kanserinin başlangıcı ve progresyonunun farklı aşamalarında iş birliği yapan mRNA'ların anahtar altkümelerini aktive eder.⁴⁶

İnek sütünün sürekli tüketimi, whey proteinleri tarafından sağlanan postprandiyal plazma insülin seviyelerini yükseltir⁴⁷ ve kazein tarafından hepatik IGF-I plazma konsantrasyonunu arttıran insülinotropik dallı zincirli aminoasitleri (DZAA'ları) sağlar.^{48,49} Dallı zincirli aminoasitler, insülin ve IGF-I, mTORC1'in temel aktive edici sinyalleridir.⁴⁶ İyi dengelenmiş mTORC1 sinyalizasyonu uygun prostat morfogenez ve farklılaşmasında önemli bir rol oynar. Yüksek inek sütü tüketimi ile artan mTORC1 sinyalizasyonu, ağırlıklı olarak prostat gelişimi ve farklılaşmasının kritik aşamaları sırasında abartılı olarak, prostat sağlığı üzerinde uzun sürede olumsuz etkiler oluşturabilir.⁵⁰⁻⁵¹ Hamile ineklerden elde edilen ticari inek sütü östrojenlerine sürekli maruz kalma ile birlikte artan inek sütü protein aracılı mTORC1 sinyali, Batılı toplumlarda yüksek süt tüketimi ve yüksek prostat kanseri riski arasındaki gözlemlenen ilişkiyi açıklayabilir.⁵²⁻⁵⁵

İnek sütü kaynaklı IGF-I, hem normal hem de prostat kanseri hücrelerinde proliferasyonu teşvik, apoptozu in vitro inhibe etmektedir. Bu nedenle epidemiyolojik çalışmalarda artmış prostat kanseri riski ile ilişkilendirilmektedir.⁵⁶ Güncel sonuçlar çocukluk döneminde süt tüketiminin prostat kanseri riski ile ilişkili görmeyip yetişkinlikteki süt tüketiminin biyolojik bir temeli olabileceğine işaret etmektedir. Bu, uzun süreli ilişki de IGF aksının programlanmasındaki karmaşıklığa bağlanmaktadır.¹⁹ Özellikle ergenlik döneminde süt alımının prostat kanseri riskinin artması ile ilişkili olduğu ve alım miktarının en aza indirgenmesi gerektiği yönünde öneride bulunan sistematik derleme mevcuttur.⁴ World Cancer Research Fund ve American Institute for Cancer Research ikinci uzman raporunda süt ve süt ürünleri üzerine kanıtlar sınırlı-düşündürücü olarak sınıflandırılıp süt ve süt ürünlerinin prostat kanseri risk artışına neden olduğu belirtilmektedir.⁵⁷

İnek sütündeki miRNA'ların insan besin zincirinden çıkarılması³⁴, prostat gelişimi ve farklılaşmasının mTORC1'e bağlı fazları sırasında inek sütü alımının kısıtlanması⁴⁶, mTORC1 sinyallerini zayıflatıcı yönde diyet müdahaleleri prostat kanserinden korunma amaçlı girişimler olarak uygulanabilir. Metastatik olmayan prostat kanseri teşhisi almış olan hastalarda inek sütü tüketiminin sınırlanması nüks riskinden koruyucu bir girişim olarak uygulanabilir. Prostat kanseri progresyon riskini azaltmak için yağlı süt ürünlerinin diyet ile alımının azaltılması önerilebilir.⁵⁸ Hastalığa özgü tüketim sıklığı önerilerinde bulunulması için doz-yanıt çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Baysal A, Criss W. Get to Know Cancer: Symptoms, Causes, Prevention and Treatment. 2004, Ankara: Hatiboğlu Basın ve Yayın San. Tic. Ltd. Şti, s. 65-66.
2. TC. Ministry of Health Turkish Public Health Institution. Cancer Statistics of Turkey 2018, Ankara. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf Accessed: November 11, 2019.
3. TÜİK. Death reason statistics of Turkey 2017 Available from: http://tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083 Accessed: April 14, 2019.
4. Mandair D, Rossi RE, Pericleous M, Whyand T, Caplin ME. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review. *Nutrition & Metabolism*. 2014;11:30. Doi: 10.1186/1743-7075-11-30.
5. TC. Ministry of Health. The Importance of Milk in Nutrition. Ankara, 2008. Available from: <http://sbu.saglik.gov.tr/ekutuphane/kitaplar/b%208.pdf> Accessed: April 14, 2019.
6. Stoops, E.H.; Caplan, M.J. Trafficking to the apical and basolateral membranes in polarized epithelial cells. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1375-1386. Doi:10.1681/ASN.2013080883
7. Kuokkanen M, Enattah NS, Oksanen A, Savilahti E, Orpana A, Jarvela I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut*. 2003;52:647-652. Doi:10.1136/gut.52.5.647
8. Travis RC, Appleby PN, Siddiq A, 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;132:1901-1910. Doi:10.1002/ijc.27836
9. Nielsen, T, Höjer A, Gustavsson A, Hansen-Møller J, Purup S. Proliferative effect of whey from cows' milk varying in phyto-oestrogens in human breast and prostate cancer cells. *Journal of Dairy Research*. 2012;79(2):143-149. Doi:10.1017/S0022029911000902.
10. Elzoghby AO, Abo El-Fotoh WS, Elgindy NA. Casein-based formulations as promising controlled release drug delivery systems. *J Control Release*. 2011;153:206-216. Doi:10.1016/j.jconrel.2011.02.010.
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. Doi: 10.1186/21937-016-0210-9
12. Soki FN, Koh AJ, Jones JD, 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. Doi: 10.1074/jbc.M114.571620
13. Bernichtein S, Pigat N, Capiod T, 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. Doi: 10.1371/journal.pone.0125423.
14. Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, De Stefani E, et al. Food groups and risk of prostate cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control*. 2012;23(7):1031-1038. Doi: 10.1007/s10552-012-9968-z.
15. Song Y, Chavarro JE, Cao Y, et al. Whole milk intake is associated with prostate cancer-specific mortality among U.S. male physicians. *J Nutr* 2013;143:189-196. Doi:10.3945/jn.112.168484.
16. Downer MK, Batista JL, Mucci LA, et al. Dairy intake in relation to prostate cancer survival. *Int J Cancer*. 2017;140:2060-2069. Doi:10.1002/ijc.30642.
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. *Nutrition Journal*. 2016;15(91):1-11. Doi: 10.1186/s12937-016-0210-9.
18. Tat D, Kenfield SA, Cowan JE, 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™). *The Prostate*. 2017;78(1):32-39. Doi: 10.1002/pros.23441.
19. Steck SE, Omofuma OO, Su LJ, et al. Calcium, magnesium, and whole-milk intakes and high-aggressive prostate cancer in the North Carolina-Louisiana Prostate Cancer Project (PCaP). *The*

- American Journal of Clinical Nutrition*. 2018;107(5):799-807. Doi: 10.1093/ajcn/nqy037.
20. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DSM, et al. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015;101(1):87-17. Doi: 10.3945/ajcn.113.067157
21. Harrison S, Lennon R, Holly J, 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: CCC*. 2017;28(6):497-528. Doi:10.1007/s10552-017-0883-1
22. 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, *Nutrition and Cancer*. 2012;64:1:153-162, Doi:10.1080/01635581.2012.630161
23. Dayyani F, Parikh NU, Varkaris AS, 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. Doi: 10.1371/journal.pone.0051189.
24. 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.
25. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature*. 1992;358:15-6.
26. 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;99:8467-72.
27. Fischer M. Census and evaluation of p53 target genes. *Oncogene*. 2017;36:3943-56.
28. Liu J, Zhang C, Zhao Y, Feng Z. MicroRNA control of p53. *J Cell Biochem*. 2017;118:7-14.
29. Golan-Gerstl R, Shiff YE, Lavi-Moshayoff V, Leshkowitz DSD, Reif S. Characterization and biological function of milk-derived miRNAs. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(10): Doi:10.1002/mnfr.201700009.
30. Culotta E, Koshland DE Jr. p53 sweeps through cancer research. *Science*. 1993;262:1958-61.
31. Li E, Zhang Y. DNA methylation in mammals. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6:a019133.
32. Lee E, Wang J, Yumoto K, et al. DNMT1 regulates epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells, which promotes prostate cancer metastasis. *Neoplasia*. 2016;18:553-566.
33. 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;277:3247-3257.
34. Melnik B. Milk disrupts p53 and DNMT1, the guardians of the genome: Implications for acne vulgaris and prostate cancer. *Nutrition & Metabolism*. 2017;14(55):1-12. Doi: 10.1186/s12986-017-0212-4
35. Adlercreutz H. Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1990;201:3-23.
36. Rich-Edwards JW, Ganmaa D, Pollak MN, et al. Milk consumption and the prepubertal somatotrophic axis. *Nutr J*. 2007;6:28.
37. 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):330-340.
38. Melnik BC. Dietary intervention in acne: attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. *Dermatoendocrinology*. 2012;4:1.
39. Inoki K, Ouyang H, Li Y, Guan KL. Signaling by target of rapamycin proteins in cell growth control. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2005;69:79-100.
40. Bhaskar PT, Hay N. The two TORCs and Akt. *Develop Cell*. 2007;12:487-502.
41. Wang X, Proud CG. Nutrient control of TORC1, a cell-cycle regulator. *Cell*. 2009;19:260-267.
42. Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol Cell*. 2010;40:310-322.
43. Suzuki T, Inoki K. Spatial regulation of the mTORC1 system in amino acids sensing pathway. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2011;43:671-679.
44. Wang X, Proud CG: mTORC1 signaling: what we still don't know. *J Mol Cell Biol*. 2011;3:206-220.
45. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, et al. Prostate Cancer Oncogenome Group (PCOG): Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell*. 2010;18:11-22.
46. 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. *Nutrition & metabolism*. 2012; 9(1):74. Doi: 10.1186/1743-7075-9-74.
47. Manders RJ, Prate SF, Meex RC, et al. Protein hydrolysate/leucine co-ingestion reduces the prevalence of hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006;29:2721-2722.
48. Hoppe C, Molgaard 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;58:1211-1216.
49. 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;59:393-398.
50. Torfadottir JE, Steingrimsdottir L, Mucci L, et al. Milk intake in early life and risk of advanced prostate cancer. *Am J Epidemiol*. 2012;175:144-153.
51. Parkin DM. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 2011;105:S2-S5.
52. Malekinejad H, Scherpenisse P, Bergwerff AA. Naturally occurring estrogens in processed milk and in raw milk (from gestated cows). *J Agric Food Chem*. 2006;54:9785-9791.
53. Farlow DW, Xu X, Veenstra TD. Quantitative measurement of endogenous estrogen metabolites, risk-factors for development of breast cancer, in commercial milk products by LC-MS/MS. *J*

- Chromatography B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2009;877:1327-1334.
54. Danby FW. Acne, dairy and cancer. The 5alpha-P link. *Dermatoendocrinology.* 2009;1:9-13.
55. Maruyama K, Oshima T, Ohyama K. Exposure to exogenous estrogen through intake of commercial milk produced from pregnant cows. *Pediatr Internat.* 2010;52:33-38.
56. Ma RW, Chapman K. A systematic review of the effect of diet in prostate cancer prevention and treatment. *J Hum Nutr Diet.* 2009;22:187-199. Doi:10.1111/j.1365-277X.2009.00946.x.
57. Norat T, Vieira AR, Chan 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. *Continuous Update Project.* 2014. P.181. <https://www.wcrf.org/sites/default/files/prostate-cancer-slr.pdf> Accessed April 14,2019.
58. Çelik S. Recommendations of diet and lifestyle in prostate cancer patients. *Bulletin of Urooncology.* 2015;14:88-93. Doi: 10.4274/uob.307.