

LATTE E DERIVATI E TUMORE

Sabina Sieri
Unità di Epidemiologia e Prevenzione
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano



MEDIE (g/die) DI CONSUMO DI LATTICINI IN ITALIA: INDAGINE INRAN-SCAI 2005–06

Latte, prodotti a base di latte
(totale)

198.0 g/die

Latte

119.3 g/die

Yogurt

20.6 g/die

Formaggio

57.0 g/die

Dolci a base di latte

1.1 g/die

COMPOSIZIONE DEL LATTE



- ✓ **3.5% PROTEINE** (80% caseine e 20% sieroproteine)
- ✓ **3-4% LIPIDI** (trigliceridi)
- ✓ **4.6% CARBOIDRATI** (lattosio)
- ✓ **1% SALI MINERALI**
(calcio, fosforo, potassio, magnesio, sodio)
- ✓ **VITAMINE** (B1, B2, B6, retinolo, caroteni, tocoferolo e vitamina D)
- ✓ **88% ACQUA**



COMPONENTI DEL LATTE E DERIVATI PER I QUALI ESISTONO IPOTESI EZIOLOGICHE CONSISTENTI

- **Acidi grassi saturi**
- **Acido linoleico coniugato (CLA)**
- **Calcio**
- **Vitamina D**
- **Fattore di crescita insulino-simile (IGF-I)**
- **Estrogeni ed altri ormoni sessuali**
- **Pesticidi**



Acidi grassi

Saturi

- Possono aumentare la secrezione di acidi biliari e acidi grassi nel lume intestinale
- Possono aumentare la concentrazione di insulina che è un fattore di crescita per le cellule
- Possono aumentare la sintesi di ormoni steroidei

Acido linoleico coniugato (CLA)

- È un acido grasso sintetizzato nel rumine, inibisce la proliferazione cellulare e potrebbe avere anche un effetto sulla fluidità di membrana riducendo la produzione di prostaglandine e/o stimolando risposta immunitaria



CALCIO

- L'azione protettiva del latte sembra sia dovuta in parte al calcio: influenza direttamente crescita cellulare e apoptosi, si lega agli acidi biliari secondari e acidi grassi liberi con effetti protettivi per **l'intestino**
- L'eccesso di calcio sembra invece avere un ruolo negativo per la **prostata** in quanto favorisce la proliferazione cellulare attraverso il metabolismo della vitamina D



Fattore di crescita insulino-simile IGF-I

IGF-I-tumori

IGF-I è un ormone peptidico prodotto dal fegato e circola nel sangue legato alla proteina IGF-BP3 e altre cinque proteine

- IGF-I stimola la mitosi e inibisce l'apoptosi in molti tessuti nel corpo
- Elevati livelli di IGF-I sono stati associati ad un aumentato rischio di tumore della mammella, della prostata mentre per le altre sedi tumorali le informazioni sul ruolo dell'IGF-I sono più scarse

IGF-I-dieta

- La malnutrizione calorico-proteica determina una diminuzione dei livelli di IGF-I (*Thissen 1994, Ketelslegers 1995*)
- Livelli di IGF-I inferiori al 10% nei vegani rispetto ai vegetariani o mangiatori di carne (*Allen 2002*)



Fattore di crescita insulino-simile IGF-I

IGF-I -latte

Dieta ricca in latte e derivati aumenterebbe la concentrazione di IGF-I:

1. Presenza di IGF-I nel latte



IGF-1 4 ng/mL

1.5 L di latte al
giorno

IGF-1 6000 ng

IGF-1 dalla saliva, fluidi biliari,
succo pancreatico e secrezioni
intestinali è stimato intorno
380000 ng/die

IGF-1 prodotto dal fegato e tessuti
extra epatici è stimato intorno 107
ng/die

Il contributo di IGF-I bovino è dello 0.06%
È improbabile che riesca ad evitare la proteolisi e sia assorbito
nell'intestino e quindi passi in circolo



FATTORE DI CRESCITA INSULINO-SIMILE IGF-I

IGF-I -latte

2. Il latte stimola la secrezione endogena di IGF-I (la caseina piuttosto che le siero proteine è maggiormente associata all'aumento di IGF-I circolante)



MEDIA DEI LIVELLI SIERICI DI IGF-I IN RELAZIONE AI QUINTILI DI CONSUMO DI ALIMENTI IN EPIC

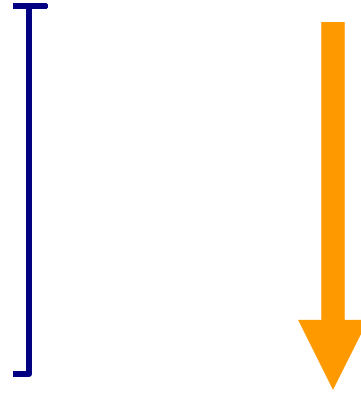


IGF-I (ng/ml)

| | 1st quintile | 5th quintile | P-trend |
|----------------------------|--------------|--------------|---------|
| Red meat | 223 | 230 | 0.27 |
| Processed meat | 225 | 252 | 0.51 |
| Poultry | 225 | 231 | 0.18 |
| Fish and shellfish | 219 | 225 | 0.84 |
| Eggs and egg products | 224 | 233 | 0.56 |
| Milk and milk beverages | 216 | 233 | 0.007 |
| Cheese and fromage blanc | 224 | 230 | 0.03 |
| Yogurt | 220 | 228 | 0.07 |
| Vegetables | 232 | 222 | 0.02 |
| Fruits | 220 | 231 | 0.06 |
| Legumes | 226 | 229 | 0.48 |
| Potatoes and other tubers | 288 | 228 | 0.15 |
| Cereal and cereal products | 230 | 226 | 0.34 |
| Sugar and confectionery | 227 | 230 | 0.92 |
| Cakes | 229 | 227 | 0.50 |
| Non-alcoholic beverages | 230 | 229 | 0.68 |
| Added vegetable oil | 227 | 220 | 0.28 |
| Butter | 227 | 220 | 0.27 |
| Margarines | 222 | 224 | 0.99 |

ESTROGENI

- 17 β -estradiolo (E2)
- Estriolo
- Estrone (E1)
- 17 α -estradiolo



Estrogeni -tumori

Gli estrogeni svolgono un importante ruolo nell'eziologia di diversi tipi di tumore come mammella, endometrio e ovaio attraverso:

- un effetto sul controllo della crescita e differenziazione cellulare
- un aumento dell'espressione del recettore dell'IGF-I e una diminuzione della sintesi di IGFBP-3



Concentrazione degli estrogeni nel latte



- La concentrazione di Estrone (E1) è molto maggiore della forma più biologicamente attiva di 17β -estradiolo (E2)
- La concentrazioni di E2 non è influenzata da processi di pastorizzazione
- La concentrazione di E1 ed E2 aumenta con la gravidanza
- La concentrazione di E1 ed E2 è più alta nei prodotti con più grassi



Il contenuto di estrogeni nei latticini è strettamente associato al loro contenuto in grassi

Table 1. Mean concentrations¹ and masses² of estrone (E₁) and 17β-estradiol (E₂) in dairy products with varying amounts of milk fat

| Product | Milk fat (%) | E ₁ (pg/mL) | E ₁ /serving (ng) | E ₂ (pg/mL) | E ₂ /serving (ng) |
|---------------|-------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| Skim milk | <0.05 | 2.9 ± 0.07 | 0.7 | 0.4 ± 0.03 | 0.1 |
| 1% milk | 1 | 4.2 ± 0.11 | 1.0 | 0.6 ± 0.03 | 0.1 |
| 2% milk | 2 | 5.7 ± 0.12 | 1.4 | 0.9 ± 0.06 | 0.2 |
| Whole milk | 3.25 ³ | 7.9 ± 0.27 | 1.9 | 1.1 ± 0.05 | 0.3 |
| Half-and-half | 11 | 20.4 ± 0.41 | 0.6 | 1.9 ± 0.11 | 0.1 |
| Cream | 36 | 54.1 ± 2.77 | 0.8 | 6.0 ± 0.29 | 0.1 |
| Butter | 80 | 118.9 ± 6.47 ⁴ | 1.7 | 15.8 ± 1.17 ⁴ | 0.2 |

¹Mean ± standard error of the mean.

²Serving sizes were as follows: 237 mL (8 fl. oz.) for milk; 30 mL (1 fl. oz.) for half-and-half; 15 mL (0.5 fl. oz.) for cream; and 14 g (1 tablespoon) for butter.

³Milk fat percentage is minimally 3.25%.

⁴E₁ and E₂ concentrations for butter are in picograms per gram.



- La quota di E1 ed E2 presenti nei latticini è minimale rispetto alla produzione endogena



**Fase
prepuberale**

[E1+E2] 54,000 ng/die

[E1+E2] 100,000 ng/die

Adulti

[E1+E2] 630,000 ng/die

[E1+E2] 140,000 ng/die

Una porzione di latte (237 ml) al 2% di grassi
con



1.4 ng di E1

0.22 ng di E2

- Sono metabolizzati dalla mucosa intestinale e dal fegato e quindi hanno una bassa biodisponibilità

Contaminanti del latte

- Pesticidi (clororganici)
- Inquinanti di origine industriale (policlorobifenili)
- Aflatossine

Le mucche possono assorbire questi composti tramite diverse vie (inalazione, ingestione e assorbimento cutaneo) e quindi possono essere secreti nel latte



Fondo Mondiale per la Ricerca sul cancro 2007 (WCRF)



MILK, DAIRY PRODUCTS, AND THE RISK OF CANCER

In the judgement of the Panel, the factors listed below modify the risk of cancer. Judgements are graded according to the strength of the evidence.

| | DECREASES RISK | | INCREASES RISK | |
|--|---------------------|-------------|---|------------------------|
| | Exposure | Cancer site | Exposure | Cancer site |
| Convincing | | | | |
| Probable | Milk ^{1,4} | Colorectum | Diets high in calcium ^{2,3} | Prostate |
| Limited — suggestive | Milk ¹ | Bladder | Milk and dairy products ² Cheese ⁴ | Prostate Colorectum |
| Substantial effect on risk unlikely | None identified | | | |

- 1 Milk from cows. Most data are from high-income populations, where calcium can be taken to be a marker for milk/dairy consumption. *The Panel judges* that a higher intake of dietary calcium is one way in which milk could have a protective effect.
- 2 Effect only apparent at high calcium intakes (around 1.5 g/day or more). Evidence for milk and dairy products (but not calcium) was derived only from data for countries with populations that have high calcium and dairy consumption.
- 3 Includes diets that naturally contain calcium and that contain foods fortified with calcium. See box 4.10.1.
- 4 Although both milk and cheese are included in the general category of dairy products, their different nutritional composition and consumption patterns may result in different findings.

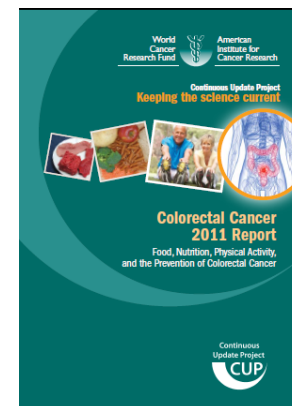
TUMORE DEL COLON-RETTO



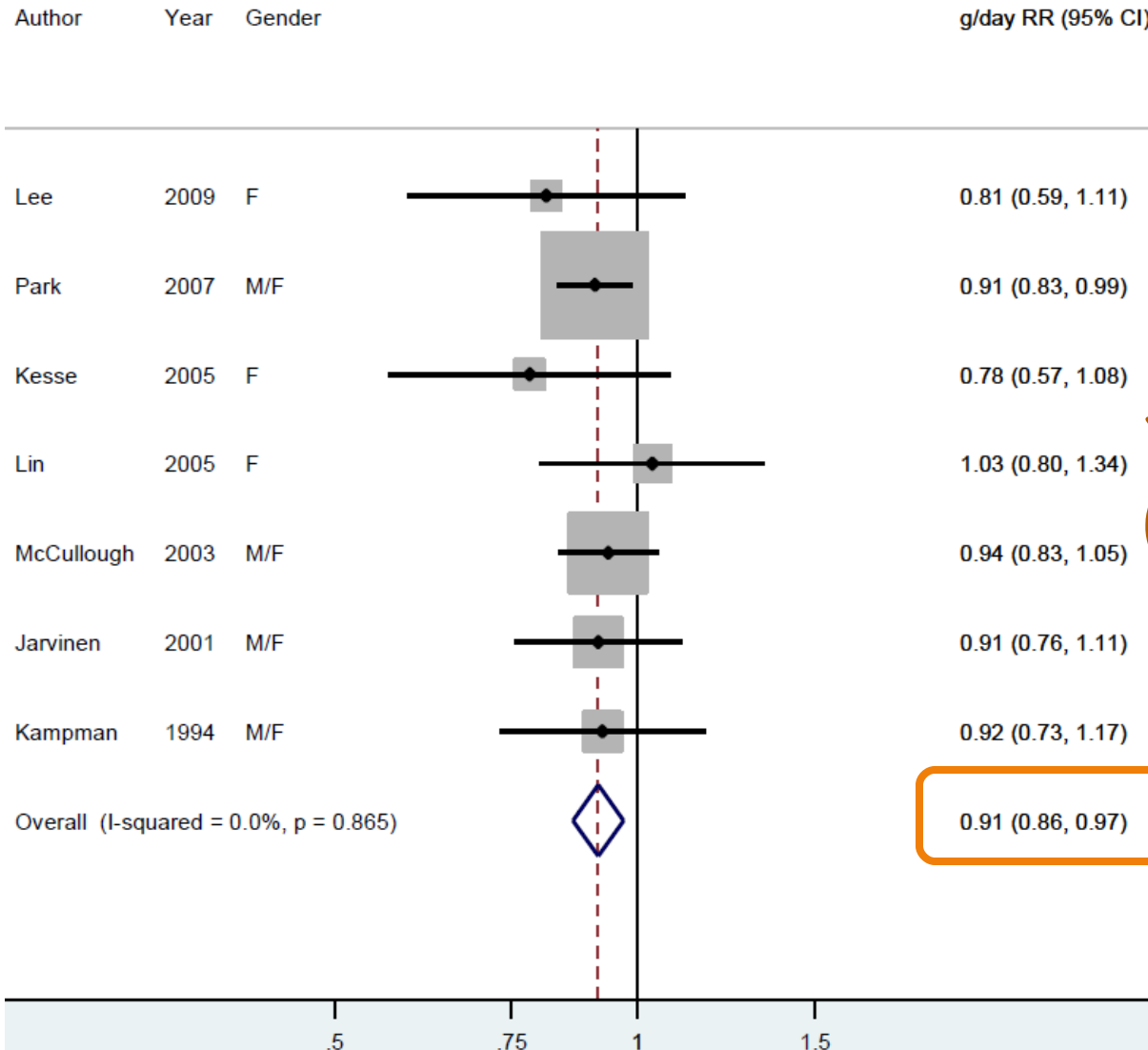
FONDO MONDIALE PER LA RICERCA SUL CANCRO 2011 (UPDATE)

FOOD, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY AND CANCERS OF THE COLON AND THE RECTUM 2011

| | DECREASES RISK | INCREASES RISK |
|-------------------------------------|---|--|
| Convincing | Physical activity ^{1,2} Foods containing dietary fibre ³ | Red meat ^{4,5} Processed meat ^{4,6} Alcoholic drinks (men) ⁷ Body fatness Abdominal fatness Adult attained height ⁸ |
| Probable | Garlic Milk ⁹ Calcium ¹⁰ | Alcoholic drinks (women) ⁷ |
| Limited - suggestive | Non-starchy vegetables Fruits Foods containing vitamin D ^{3,12} | Foods containing iron ^{3,4} Cheese ¹¹ Foods containing animal fats ³ Foods containing sugars ¹³ |
| Limited - no conclusion | Fish; glycaemic index; folate; vitamin C; vitamin E; selenium; low fat; dietary pattern | |
| Substantial effect on risk unlikely | None identified | |

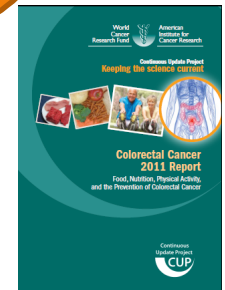


DOSE-RESPONSE META-ANALYSIS OF MILK AND COLORECTAL CANCER, PER 200 g/day

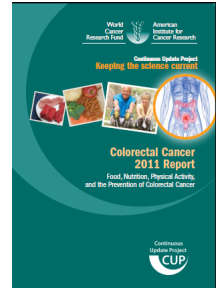
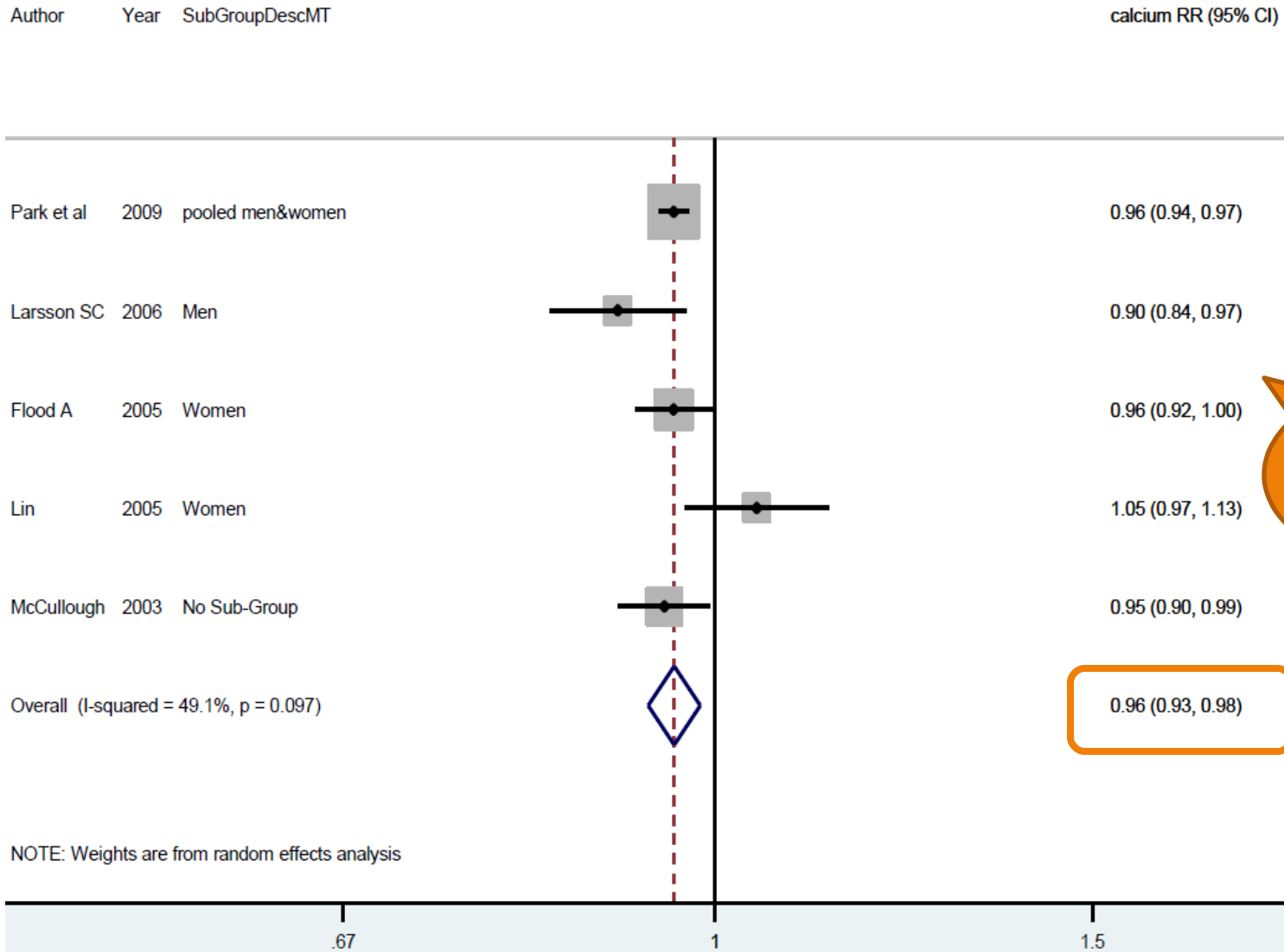


- 9%

0.91 (0.86, 0.97)



DOSE-RESPONSE META-ANALYSIS OF TOTAL CALCIUM AND COLORECTAL CANCER, PER 200 mg/day



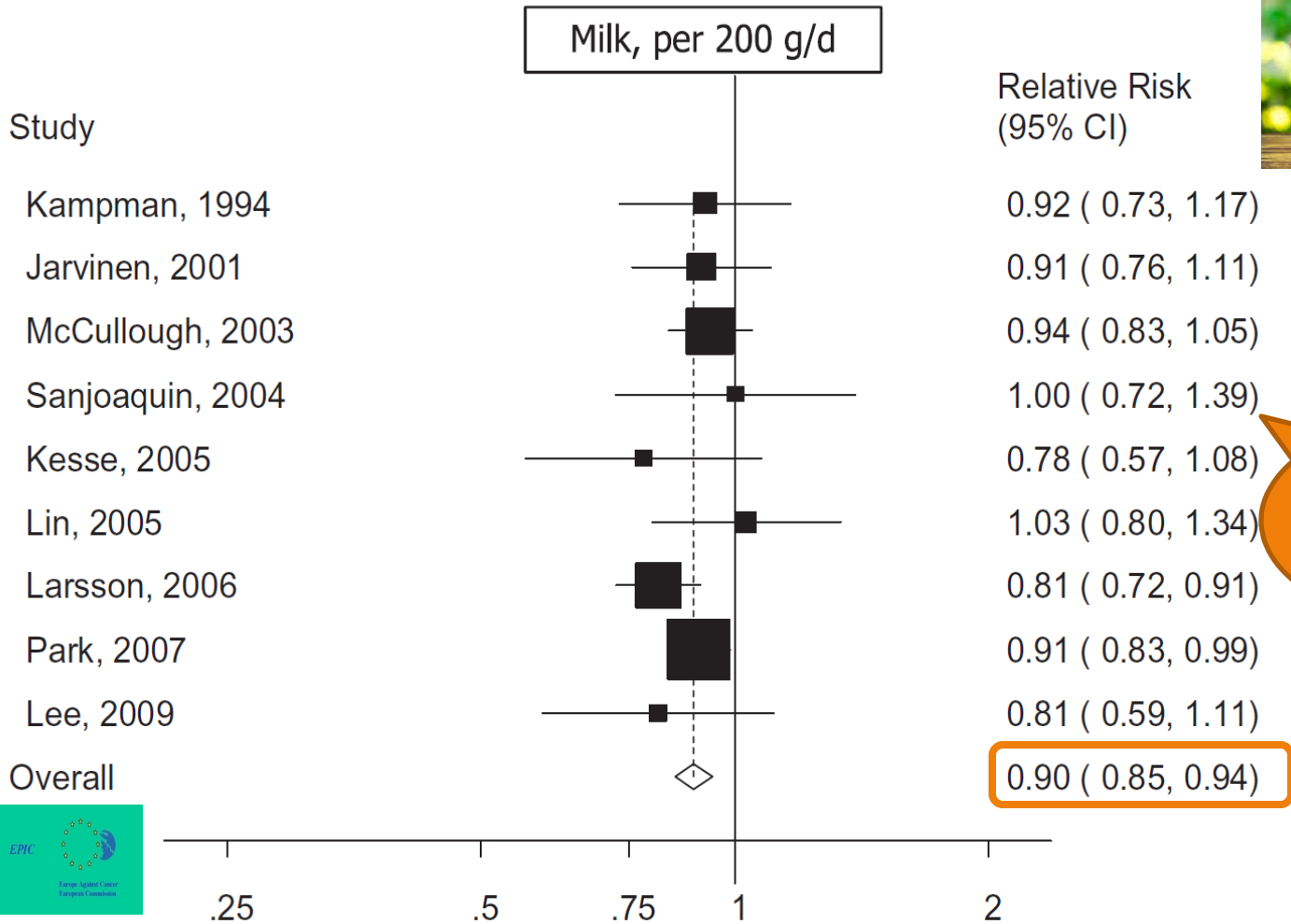
2011

- 4%

0.96 (0.93, 0.98)



LATTE E TUMORE DEL COLON-RETTO

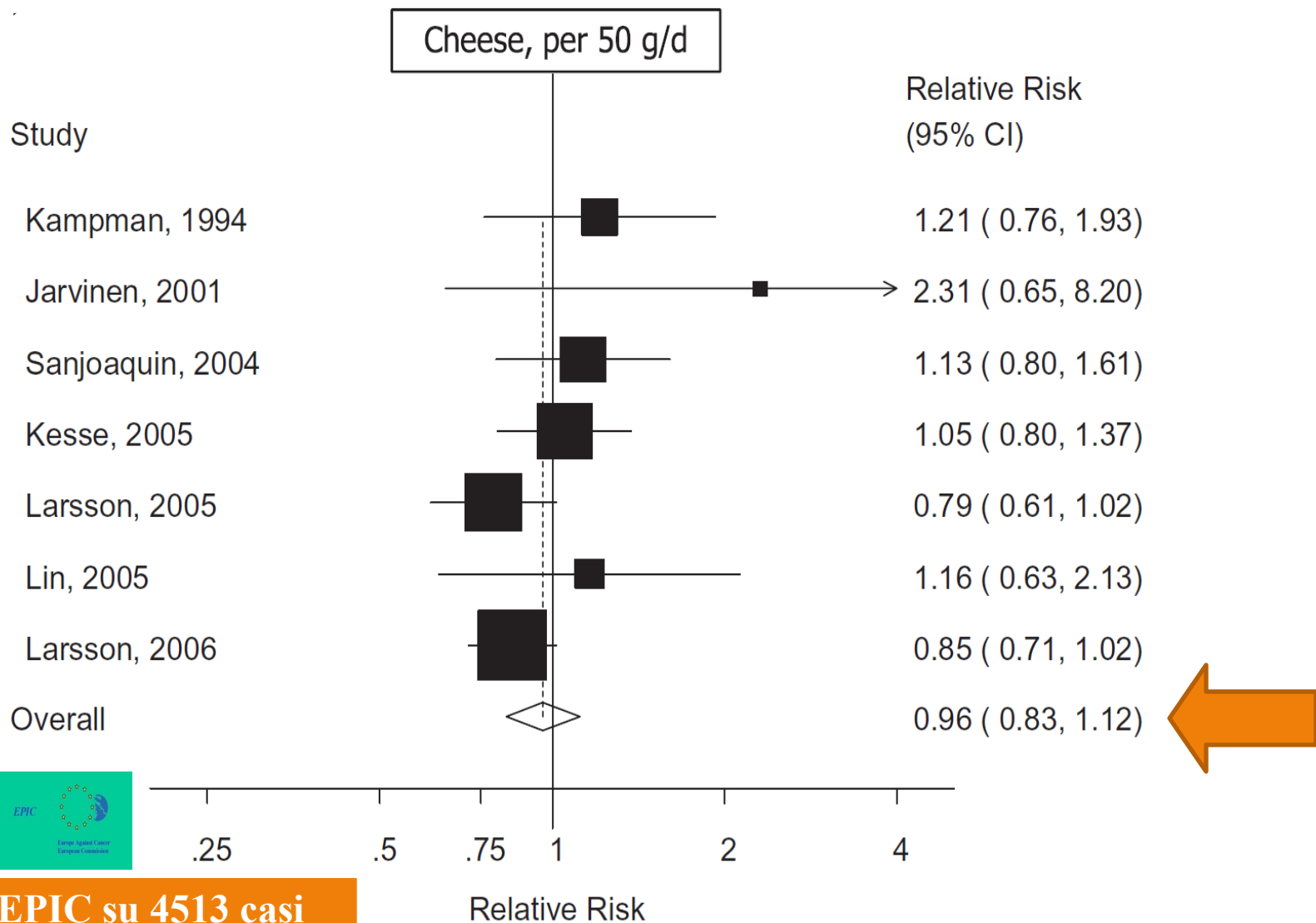


- 10%



**EPIC su 4513 casi
0.93 (0.89-0.98)**

FORMAGGIO E TUMORE DEL COLON-RETTO

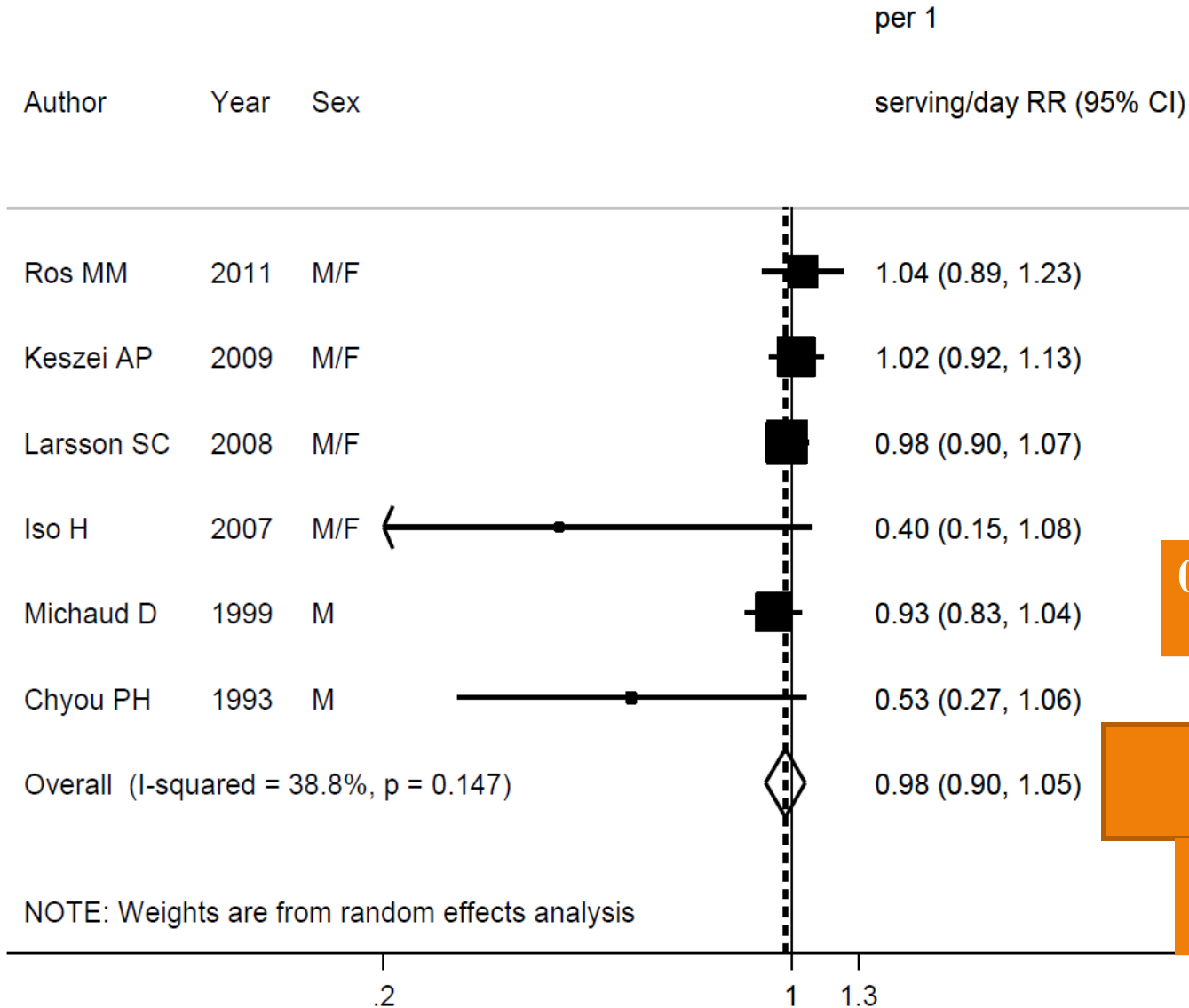


EPIC su 4513 casi
0.92 (0.80-1.06)

TUMORE DELLA VESCICA



DOSE-RESPONSE META-ANALYSIS OF MILK AND BLADDER CANCER, per 1 serving/day (200ml)



2015



0.84 (0.71-0.97)
Mao, 2011



0.89 (0.77-1.02)
Li, 2011

NOTE: Weights are from random effects analysis

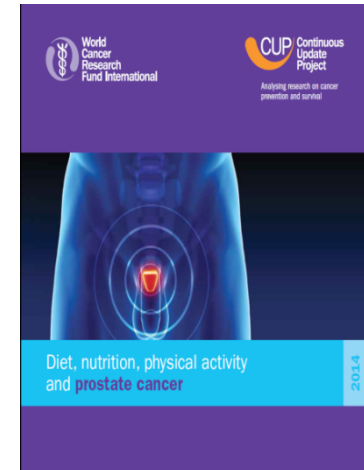
TUMORE DELLA PROSTATA



FONDO MONDIALE PER LA RICERCA SUL CANCRO 2014 (UPDATE)

DIET, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY AND PROSTATE CANCER

| | | DECREASES RISK | INCREASES RISK |
|------------------|-------------------------------------|--|---|
| STRONG EVIDENCE | Convincing | | |
| | Probable | | Body fatness (advanced prostate cancer) ^{1,2} Adult attained height ³ |
| LIMITED EVIDENCE | Limited-suggestive | | Dairy products Diets high in calcium Low plasma alpha-tocopherol concentrations Low plasma selenium concentrations |
| | Limited-no conclusion | Cereals (grains) and their products, dietary fibre, potatoes, non-starchy vegetables, fruits, pulses (legumes), processed meat, red meat, poultry, fish, eggs, total fat, saturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, plant oils, sugar (sucrose), sugary foods and drinks, coffee, tea, alcoholic drinks, carbohydrate, protein, vitamin A, retinol, alpha carotene, lycopene, folate, thiamin, riboflavin, niacin, vitamin C, vitamin D, vitamin E supplements, gamma-tocopherol, multivitamins, selenium supplements, iron, phosphorus, calcium supplements, zinc, physical activity, energy expenditure, vegetarian diets, Seventh-day Adventist diets, individual dietary patterns, body fatness (non-advanced prostate cancer), birth weight, energy intake | |
| STRONG EVIDENCE | Substantial effect on risk unlikely | Beta-carotene ^{4,5} | |



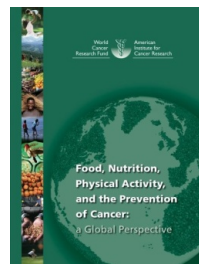
LATTICINI E TUMORE DELLA PROSTATA



| | WCRF 2007 | WCRF 2014 |
|-------------|------------------|------------------|
| Studi (n) | 8 | 15 |
| Casi (n) | 7367 | 38107 |
| Unità | 1 serving/die | 400g/die |
| RR (95% CI) | 1.06 (1.01-1.11) | 1.07 (1.02-1.12) |

+ 6%

1.18 (1.07-1.30)
Qin, 2007



+ 7%

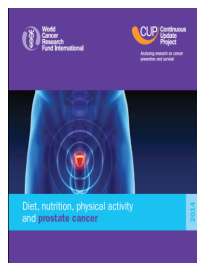
1.11 (1.03-1.19)
Huncharek, 2009



LATTICINI E TUMORE DELLA PROSTATA



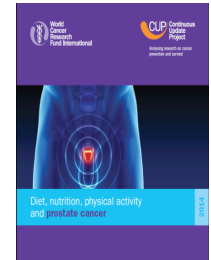
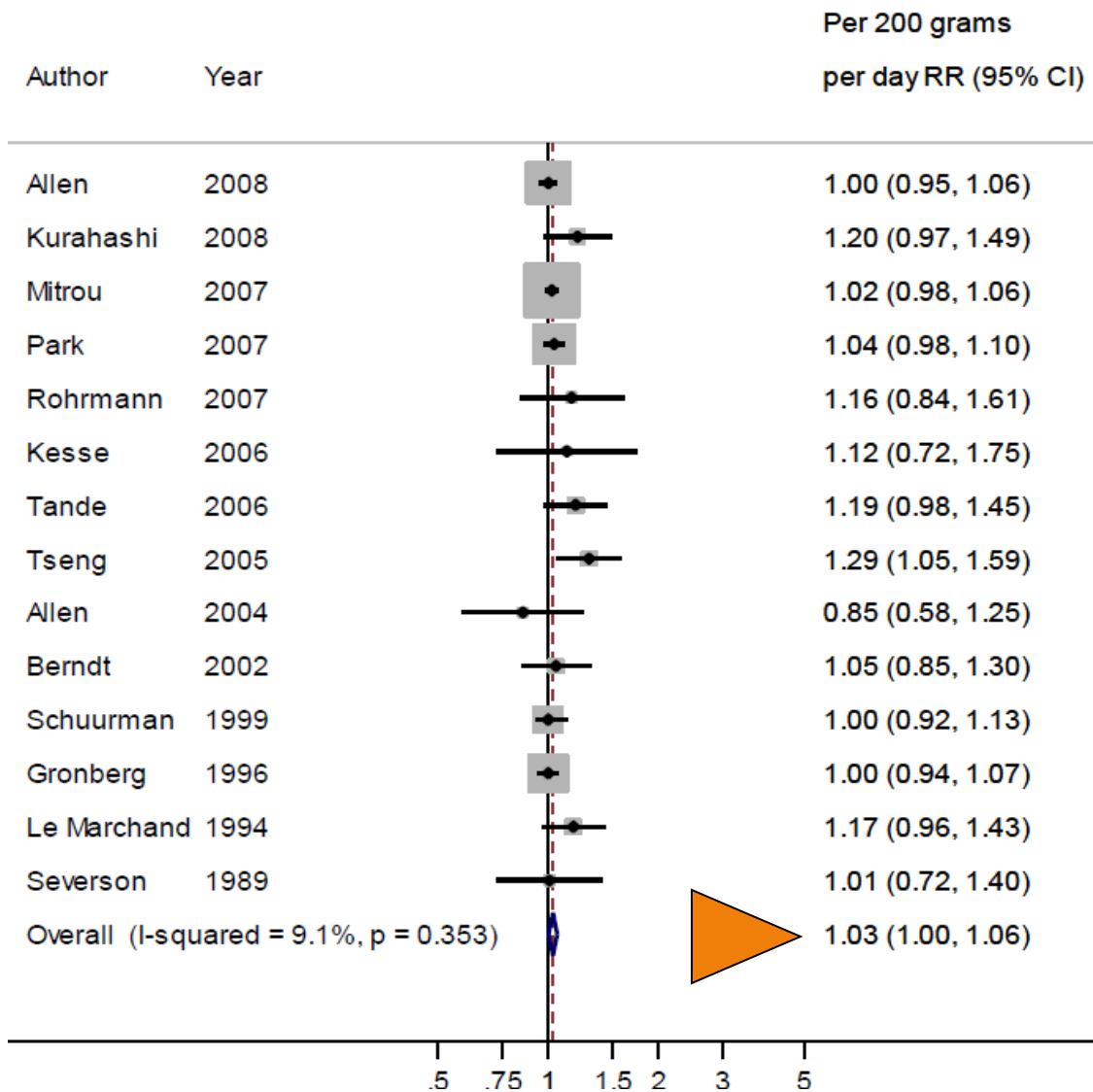
| CANCER TYPE | INCREMENT | RR (95% CI) | I ² | NO. STUDIES | NO. CASES |
|----------------------------------|--------------|---------------------|----------------|-------------|-----------|
| CUP 2014 Non-advanced | Per 400g/day | 1.09 (1.00-1.18) | 53% | 8 | 16,749 |
| CUP 2014 Advanced | Per 400g/day | 0.97 (0.91-1.05) | 0% | 10 | 4,465 |
| CUP 2014 Fatal | Per 400g/day | 1.11 (0.92-1.33) | 20% | 5 | 898 |



2014



DOSE-RESPONSE META-ANALYSIS OF MILK AND PROSTATE CANCER, per 200 g/day



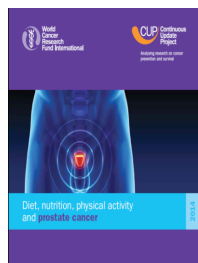
1.06 (0.91-1.23)
Huncharek, 2009



LATTE E TUMORE DELLA PROSTATA



| CANCER TYPE | INCREMENT | RR (95% CI) | I ² | NO. STUDIES | NO. CASES |
|------------------------------|--------------|---------------------|----------------|-------------|-----------|
| CUP 2014 Non-advanced | Per 200g/day | 1.06 (1.00-1.13) | 0% | 4 | 4,092 |
| CUP 2014 Advanced | Per 200g/day | 0.98 (0.89-1.09) | 0% | 4 | 1,072 |
| CUP 2014 Fatal | Per 200g/day | 1.04 (0.73-1.50) | 68% | 2 | 253 |



LATTICINI E TUMORE DELLA PROSTATA



| EXPOSURE | INCREMENT | RR (95% CI) | I ² | NO. STUDIES | NO. CASES |
|----------------------------------|--------------|---------------------|----------------|----------------|--------------|
| CUP 2014 Whole milk | Per 200g/day | 0.98 (0.95-1.01) | 0% | 8 | 19,664 |
| CUP 2014 Low-fat milk | Per 200g/day | 1.06 (1.01-1.11) | 67% | 6 | 19,430 |
| CUP 2014 Cheese | Per 50g/day | 1.09 (1.02-1.18) | 0% | 11 | 22,950 |
| CUP 2014 Yoghurt | Per 100g/day | 1.08 (0.93-1.24) | 82% | 6 | 18,282 |

+

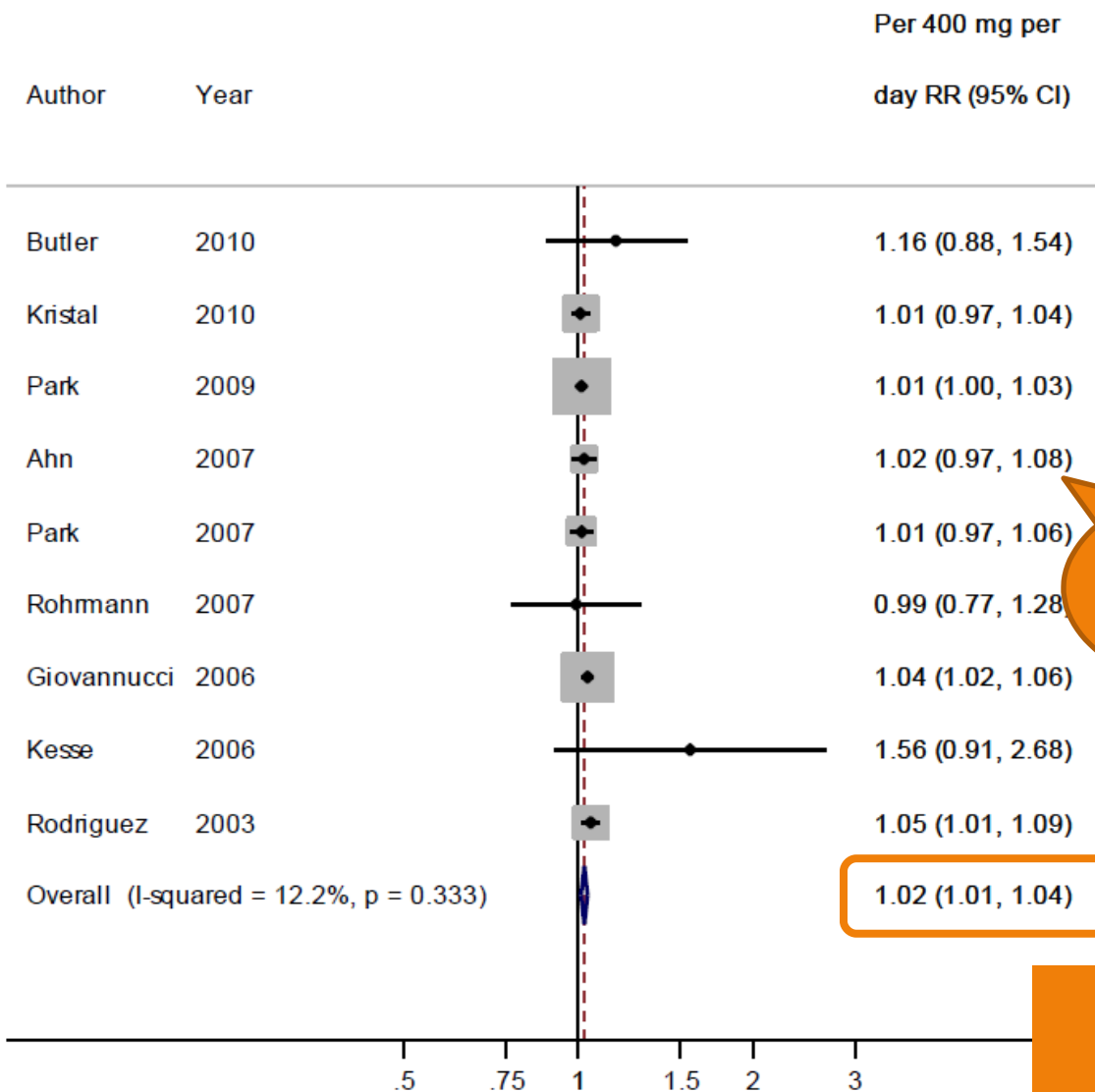
6%

+

9%



DOSE-RESPONSE META-ANALYSIS OF TOTAL CALCIUM AND PROSTATE CANCER, per 400 mg/day



Calcio da latticini
1.06 (1.02–1.09)

+ 2 %



EPIC su 2727 casi 300 mg/d
1.09 (1.01–1.16)

CALCIO E TUMORE DELLA PROSTATA

+ 7%

| CANCER TYPE | INCREMENT | RR (95% CI) | I ² | NO. STUDIES | NO. CASES |
|----------------------------------|----------------|------------------|----------------|-------------|-----------|
| CUP 2014 Non-advanced | Per 400 mg/day | 1.07 (1.03-1.12) | 7% | 8 | 9,048 |
| CUP 2014 Advanced | Per 400 mg/day | 1.02 (0.93-1.12) | 55% | 10 | 3,999 |



2014



CONSUMO DI LATTE E LATTICINI E PROGRESSIONE DEL TUMORE DELLA PROSTATA

Whole milk, servings

| | | |
|---------------|-----|------------------|
| 0–3/mo | 264 | 1.00 |
| >3/mo to 4/wk | 13 | 0.89 (0.47–1.67) |
| >4/wk | 21 | 2.15 (1.28–3.60) |
| | | <0.01 |

Low-fat dairy, quintiles^d, servings

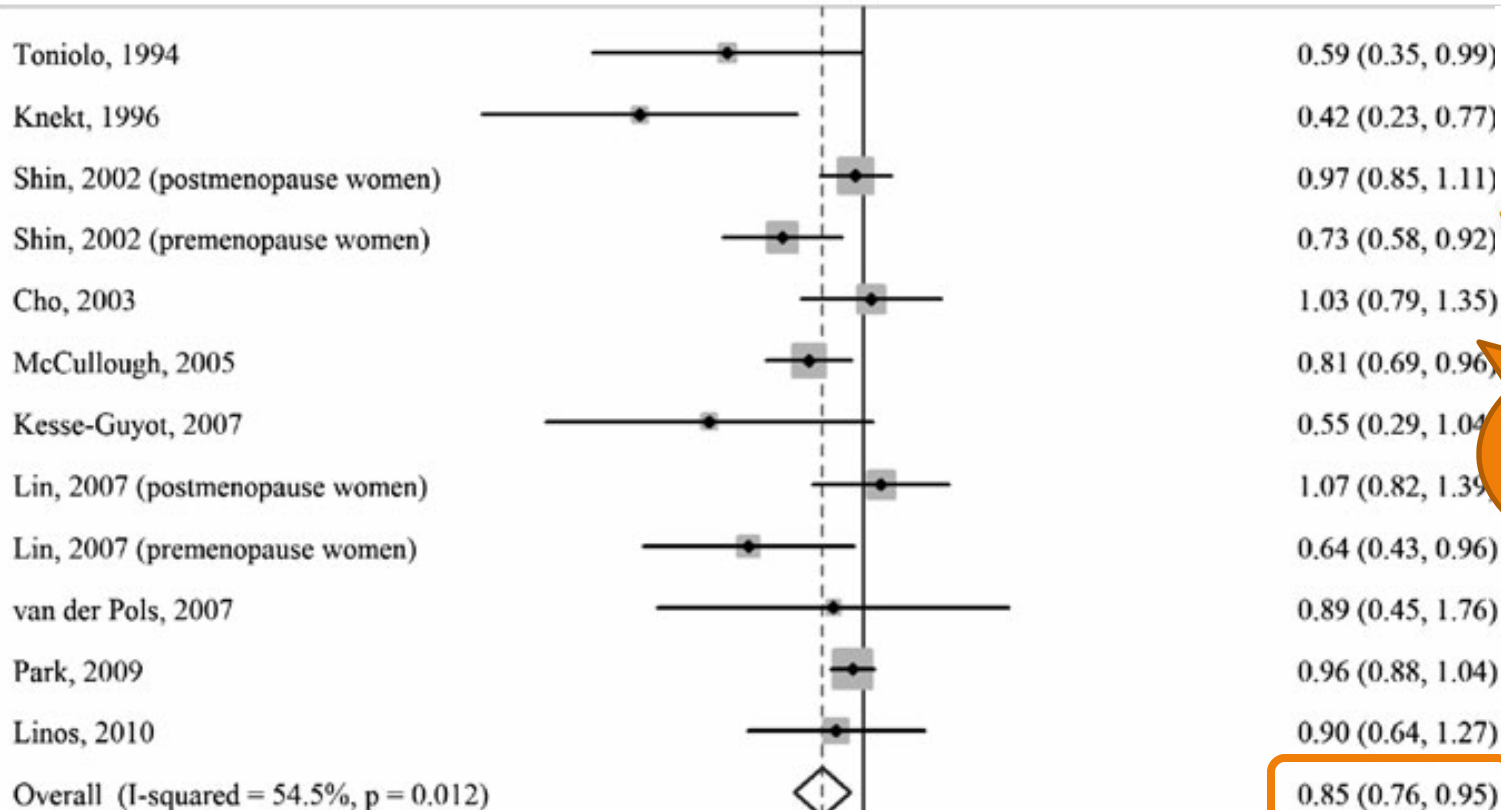
| | | |
|-------------------|----|------------------|
| 1 (0 to 0.1/d) | 65 | 1.00 |
| 2 (>0.1 to 0.6/d) | 52 | 0.76 (0.50–1.14) |
| 3 (>0.6 to 1.0/d) | 60 | 0.83 (0.56–1.23) |
| 4 (>1.0 to 1.4/d) | 67 | 0.95 (0.64–1.41) |
| 5 (>1.4/d) | 54 | 0.62 (0.40–0.95) |
| | | 0.07 |



Tumore Mammella



LATTICINI E TUMORE DELLA MAMMELLA: META-ANALISI SU 10 STUDI DI COORTE



- 15 %

per 200g/d 0.96 (0.94-0.98)

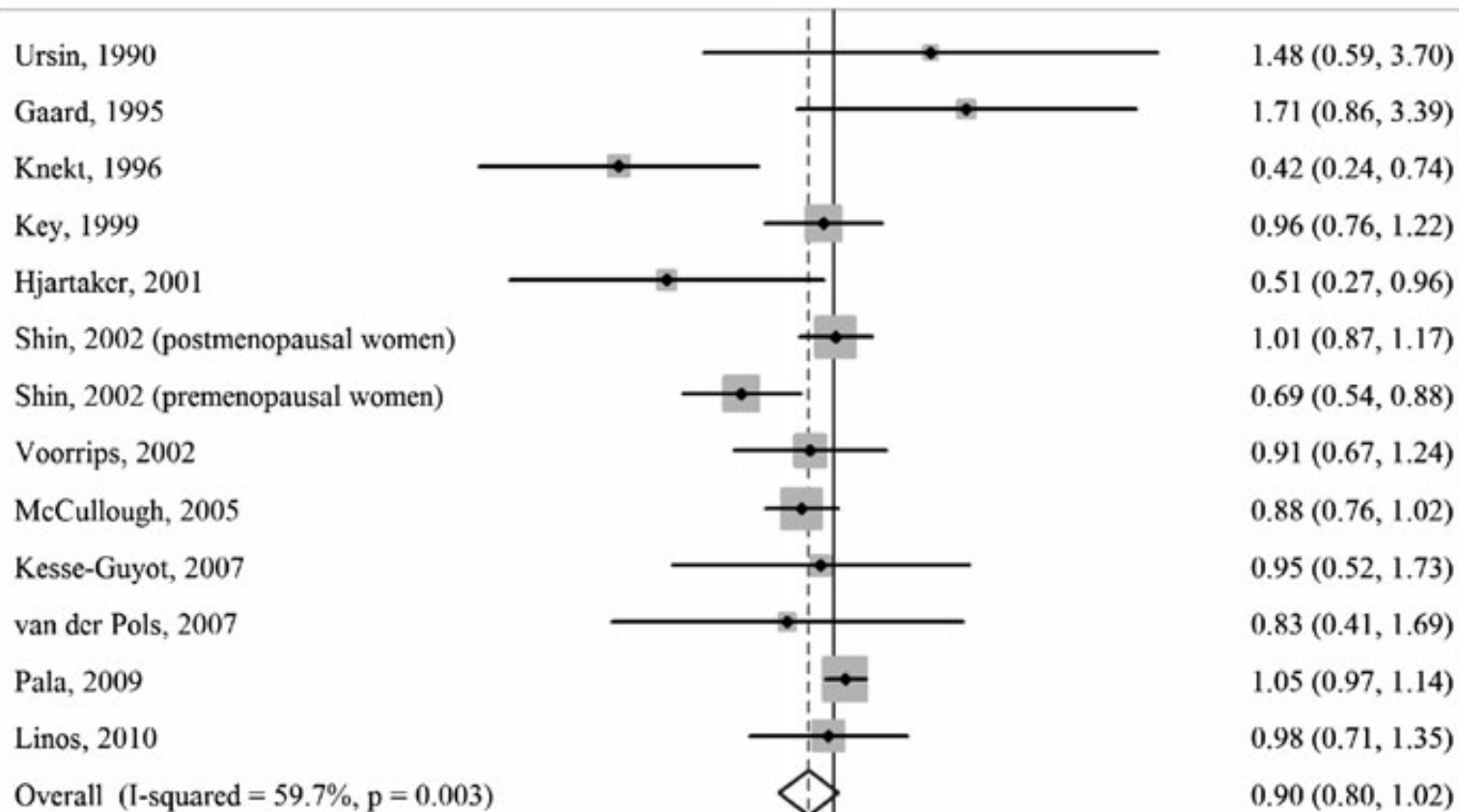


Comparando categorie alto vs basso consumo

LATTICINI AD ALTO E BASSO CONTENUTO DI GRASSI E TUMORE DELLA MAMMELLA:

| Group | Total dairy food | | | |
|-------------|------------------|------------------|----------------------------|-----------|
| | No. of studies | RR (95% CI) | $P_{\text{heterogeneity}}$ | I^2 (%) |
| Fat content | | | | |
| Low-fat | 4 | 0.84 (0.73–0.96) | 0.07 | 53.7 |
| High-fat | 4 | 0.99 (0.85–1.15) | 0.04 | 61.3 |

LATTE E TUMORE DELLA MAMMELLA: META-ANALISI SU 10 STUDI DI COORTE



Comparando categorie alto vs basso consumo

per 200g/d 0.98 (0.95-

Relative Risk

Latticini, latte e tumore della mammella: meta-analisi



Considerazioni

- Variabilità nella definizione della categoria “latticini”: misclassificazione dell’esposizione
- Correlazione con gli altri nutrienti della dieta e difficoltà nel separare l’effetto (chi mangia formaggio potrebbe consumare altri alimenti ricchi in grassi che potrebbero far aumentare il rischio, chi mangia latticini a basso contenuto di grasso potrebbe mangiare più verdura)
- L’alto consumo di latte in una popolazione potrebbe essere considerato il basso in un’altra

| Reference | Items Included in “Dairy” |
|-------------------------|--|
| Chan et al. (20) | Whole milk, skim milk, cold breakfast cereal, cheese, ice cream |
| Giovannucci et al. (21) | Whole milk, skim/low-fat milk, cream, sour cream, sherbet, ice milk, ice cream, yogurt, cottage cheese, cream cheese, other cheese |
| Giovannucci et al. (22) | Whole milk, skim or low-fat milk, cream, sour cream, sherbet or ice milk, ice cream, yogurt, cottage or ricotta cheese, cream cheese, butter, other cheese |
| Hsing et al. (23) | Milk, ice cream |
| Keese et al. (24) | Milk, cheese, fresh cheese, yogurt |
| Koh et al. (25) | Whole milk, low-fat milk, cream, ice cream, yogurt, cheese, butter |
| Michaud et al. (28) | Whole milk, low-fat milk, skim milk, cream, sour cream, ricotta cheese, other cheese, sherbet, ice milk, ice cream, yogurt, cottage cheese, cream cheese, butter |
| Mitrou et al. (30) | Total milk, whole milk, low-fat milk, butter, ice cream, cream, cheese, sour milk |
| Rodriguez et al. (31) | Whole milk, low-fat milk, skim milk, cheese, low-fat yogurt, ice cream |
| Rohrman et al. (32) | Whole milk, 2% milk, skim milk, cream, ice cream |
| Shuurman et al. (33) | Whole milk, low-fat milk, skim milk, cream, butter milk, chocolate milk, dry curd whole and skim yogurt, fat cheese, low-fat cheese |
| Tseng et al. (36) | Whole milk, evaporated milk, low-fat milk, skim milk, cream, sour cream, dry milk, buttermilk, cheese or cheese dishes, yogurt, cottage cheese, ice cream |



Conclusioni

- Tumore del colon-retto: il consumo di latte e calcio è associato ad una probabile diminuzione del rischio
- Tumore della prostata: il consumo di latticini e calcio è associato ad un aumentato rischio, ma le evidenze non sono coerenti in base allo stadio della malattia alla diagnosi
- Tumore della mammella: il consumo di latticini e calcio è associato ad un diminuito rischio
- Suggesto un ruolo divergente dei latticini in base al loro contenuto in grassi



Alimentazione e tumori: update tra scienza e salute

TORINO,
27 Maggio
2016

Auditorium Banca
Popolare di Novara,
Torino



Grazie per
l'attenzione!

