

## Antitumorsko djelovanje fermentiranih mliječnih proizvoda\*

Marija Strnad i Vladimir Babuš

Stručni rad - Professional paper

UDK: 637.146.1

### Sažetak

*Specifične kulture bakterija mliječne kiseline koje se upotrebljavaju u fermentaciji mlijeka, pripadaju, prema nekim istraživanjima, u antimutagene i antikarcinogene tvari. U svjetlu tih istraživanja razmatra se uloga jogurta, maslaca i sira. Naime, postoji bazični odnos između intestinalnih bakterija, njihovih metaboličkih proizvoda te prehrane i zdravlja. U eksperimentima je utvrđena smanjena aktivnost fekalnih enzima koji proizvode karcinogene u osoba koje su dobivale kulture laktobacila. Studije "in vitro" humanih limfocita pokazale su da laktobacili stimuliraju lokalni i sistemski imuni sustav, a neke kulture imaju i antioksidativna svojstva. Fermentirani mliječni proizvodi znatno pridonose i unosu kalcija u organizam. Pri tome kalcij, odnosno kalcijev fosfat veže slobodne masne i žučne kiseline pa tako smanjuje učinke toksičnih doza na epitelne stanice crijeva i njihovu proliferaciju.*

*Znatno smanjenje rizika za rak debelog crijeva pri konzumiranju fermentiranih mliječnih proizvoda nađeno je u nekim američkim istraživanjima, ali ne i u istraživanjima u Nizozemskoj. Ta se razlika u rezultatima objašnjava razlikama u primjenjenim bakterijskim kulturama. Smanjeni rizik za rak dojke i rak egzokrinog pankreasa također se povezuje s konzumiranjem fermentiranih mliječnih proizvoda.*

*Ključne riječi: fermentirani mliječni proizvodi, rak*

Znatan postotak humanih tumora pripisuje se danas navikama u prehrani. Jedan od načina za poboljšanje tih navika je povećanje unosa u organizam zaštitnih čimbenika kao što su inhibitori oštećenja DNK i ostale vrste antikarcinogena. Specifične kulture bakterija mliječne kiseline koje se

---

\* Rad je izložen na znanstveno-stručnom simpoziju. Fermentirani mliječni proizvodi u prehrani i dijetetici, Zagreb. 1996.

upotrebljavaju u fermentaciji mlijeka pripadaju, prema nekim istraživačima, u takve antimutagene i antikarcinogene tvari (P o l - Z o b e l, et al., 1993.: K u b o, et al., 1992.).

Moguća zaštitna uloga fermentiranih mliječnih proizvoda, kao što su jogurt, maslac i sir, koju je početkom ovog stoljeća (1908. godine) izložio M e t c h n i k o f f, posljednjih desetljeća ponovo zaokuplja pažnju znanstvenika. Naime, tumačenje je da intestinalne bakterije proizvode ptomine, toksične amine, koji štetno djeluju na organizam, dok prisutnost određenih laktobacila u gastrointestinalnom traktu može doprinijeti stabilizaciji crijevne flore, spriječiti štetne, odnosno izazvati povoljne učinke. Ranija opažanja B o g d a n o v a i suradnika (1960.), koji su *Lactobacillus bulgaricus* povezali s antitumorskim djelovanjem, dovela su do istraživanja o mogućoj regresiji tumora pod utjecajem nekih kultura fermentiranih mliječnih proizvoda. R e d d y i suradnici (1973.) te F a r m e r i suradnici (1975.) istraživali su inhibitorni utjecaj jogurta na proliferaciju stanica tz. Erlichova ascites tumora u miša. Hranjenje miševa jogurtom rezultiralo je u 28-35% slučajeva smanjenjem broja tumorskih stanica u usporedbi s drugom, kontrolnom skupinom miševa hranjenih samo mlijekom. Slične su rezultate dobili istraživači B a i l e y i S h a h a n i (1976.) upotrebljavajući kolostrum i mlijeko za dojenje koji su bili fermentirani s *L. acidophilus*. Važnu ulogu pri inhibiciji proliferacije ascites tumora "in vivo" imala je pri tome anionska frakcija dijalizata jogurta.

Postoji bazični odnos između intestinalnih bakterija, njihovih metaboličkih proizvoda te prehrane i zdravlja. G o l d i n i G o r b a c h (1970.) su zapazili da dodatkom *L. acidophilus* hrani štakora kod njih dolazi do smanjene aktivnosti fekalne nitroreduktaze, azoreduktaze, B-glukoronidaze. Značenje tih enzima treba razmatrati u svjetlu njihove uloge u kemijskoj karcinogenezi. Naime, ti enzimi mogu katalizirati konverziju prokarcinogenih tvari u karcinogene.

U eksperimentima je utvrđena smanjena aktivnost fekalnih enzima koji proizvode karcinogene u osoba koje su dobivale kulture laktobacila. Studije "in vitro" humanih limfocita upućivale su na to da lactobacili stimuliraju i lokalni i sistemski imuni sustav, a govori se i o antioksidativnim svojstvima nekih kultura. Jogurt može inhibirati rast intestinalnih karcinoma povećanom aktivnošću Ig, T stanica i makrofaga (P e r d i g o n, et al., 1995.).

Dodatno tom mehanizmu kojem posreduju mikroorganizmi, fermentirani mliječni proizvodi znatno pridonose dnevnom unosu kalcija u organizam. Hipoteza je da kalcij, odnosno kalcijev fosfat, veže na sebe slobodne masne

i žučne kiseline pa tako smanjuje učinke toksičnih doza na epitelne stanice crijeva i njihov proliferativni odgovor. Kalcij može također izravno utjecati na proliferaciju stanica inducirajući njihovu diferencijaciju.

Značajno smanjenje rizika za rak debelog crijeva pri konzumaciji fermentiranih mliječnih proizvoda nađeno je u nekim američkim istraživanjima, ali ne i u istraživanju provedenom u Nizozemskoj, koja je poznata po velikoj potrošnji tih proizvoda po stanovniku (18,9 kg godišnje, za razliku od 2,1 kg u SAD).

Očita kontradikcija između rezultata epidemioloških istraživanja ili nekih epidemioloških i eksperimentalnih studija o laktobacilima zbunjuje, ali se može objasniti razlikama u bakterijskim kulturama. U većini pokusa primjenjivao se *Lactobacillus acidophilus*, koji prolazi kroz želudac i preživi u gastrointestinalnom traktu, dok su *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermoophilus*, *Streptococcus lactis* i *Streptococcus tremor* koji se najčešće upotrebljavaju u jogurtu i maslacu u Nizozemskoj manje rezistentni na kiselu sredinu u želucu (K a m p m a n, et al., 1994.). U istraživanjima provedenim u Nizozemskoj, o raku dojke i raku egzokrinog pankreasa, nađen je također smanjeni rizik povezan s konzumacijom fermentiranih mliječnih proizvoda (V a n t V e e r, et al., 1989., B u e n o d e M e s q u i t a, et al., 1990.).

**Rak debelog crijeva.** Eksperimentalne studije upućuju na to da povećana konzumacija fermentiranih mliječnih proizvoda i kalcija smanjuje rizik od raka debelog crijeva (rak kolona i rektuma). Još je nedovoljno poznato da li konzumni i komercijalno dostupni fermentirani mliječni proizvodi povećavaju antikarcinogene i antimutagene učinke, iako je nekoliko epidemioloških studija pokazalo povezanost između konzumacije fermentiranih mliječnih proizvoda (jogurt, kultura mlijeka) i smanjenog rizika za rak kolona i statistički nesignifikantno smanjeni rizik za polipe debelog crijeva. Tim više što pri svemu tome treba uzeti u obzir i niz drugih mogućih rizičnih čimbenika, a i genetsku predispoziciju za obolijevanje od raka.

Iako konzumacija sira znatno doprinosi unosu zasićenih masnih kiselina u organizam, u istraživanjima do sada nije nađena signifikantna povezanost s rizikom za rak debelog crijeva.

Pozitivna je korelacija nađena za nekoliko zemalja između potrošnje mesa, ukupnih i životinjskih masti i raka debelog crijeva. Iznimka je bila jedino Finska, s vrlo visokom potrošnjom masti, ali niskom incidencijom tog raka. Međutim, uobičajena su komponenta finske prehrane baš mliječni proizvodi, a posebice jogurt, što onda utječe i na intestinalnu floru bogatu laktobacilima (G o l d i n i G o r b a c h 1984.).

Posebno su zanimljiva istraživanja, kao što je već spomenuto, provedena u Nizozemskoj. Različiti rezultati istraživanja između pojedinih zemalja vjerojatno su rezultat korištenja baš različitih vrsta kultura laktobacila u fermentiranim mliječnim proizvodima. Razlika koja je nađena s obzirom na spolove, odnosno manji rizik za rak kolona za žene može se objasniti možda različitim biološkim mehanizmom djelovanja u muškaraca i žena. To se odnosi na metabolizam žučnih kiselina, kad se radi o kalciju, a kad se radi o fermentiranim mliječnim proizvodima, onda možda određeni sojevi bakterija mliječne kiseline lakše naseljavaju kolon u žena nego u muškaraca. Međutim, za to još treba naći potvrdu u eksperimentalnim istraživanjima.

**Rak dojke.** Rezultati nekih korelacijskih studija vođenih u Italiji i Francuskoj pokazali su povezanost između mortaliteta od raka dojke i konzumacije mliječnih proizvoda. U jednoj od studija (Le et al., 1986.) zapaženo je da kontrolna skupina s obzirom na grupu bolesnica s rakom dojke češće konzumira jogurt. To je opažanje posebno zanimljivo jer u okusima hranjenje s fermentiranim mliječnim proizvodima smanjuje razvoj sarkoma 180 i Erlichovih ascites tumora. Bakterije mliječne kiseline koje se upotrebljavaju u fermentaciji mliječnih proizvoda mogu preživjeti u digestivnom traktu i interferirati s drugim crijevnim bakterijama. Gold i ni i Gorbach (1977.) su pokazali da je aktivnost bakterijskih enzima promijenjena tijekom razdoblja hranjenja mlijekom u kojem se nalazi *Lactobacillus acidophilus*, u štrakora i u čovjeka. Takve promjene mogu utjecati na stvaranje ili povlačenja estrogenih spojeva ili mogu mijenjati kiseli metabolizam u enterohepatičnom ciklusu. Nadalje, mikroorganizmi iz kultura mliječnih proizvoda mogu stimulirati imunološku aktivnost u domaćina, vjerojatno na način da posreduju preko glikopeptida u bakterijskim stanicama.

U istraživanju provedenom u Nizozemskoj (Van t Veer, et al., 1989.) rezultati su pokazali da konzumiranje fermentiranih mliječnih proizvoda u većim količinama može imati protektivne učinke na rizik od raka dojke. Biološki dokazi podržavaju hipotezu da fermentirani mliječni proizvodi mogu imati zaštitnu ulogu kod raka dojke jer bakterije mliječne kiseline mogu interferirati s enterohepatičnom cirkulacijom ili stimulirati imunološku aktivnost.

Slični su rezultati dobiveni i za sir gauda, ali ne i za konzumno mlijeko. U većini provedenih istraživanja nije ustanovljena razlika između fermentiranih i nefermentiranih mliječnih proizvoda. Samo je jedna studija obuhvatila ulogu jogurta s obzirom na rak dojke (Le et al., 1986.). Protektivna uloga konzumacije sira gauda s obzirom na rak dojke dobivena

u istraživanju u Nizozemskoj ne slaže se s rezultatima istraživanja Lea, koji je dobio suprotne rezultate, odnosno pozitivnu povezanost s učestalosti konzumiranja francuskog sira. Interpretacija tih rezultata zahtijeva, međutim, opsežnu klasifikaciju mnogo vrsta (francuskih) sireva. Što se tiče sira gauda, mikroorganizmi koji se upotrebljavaju u njegovoj fermentaciji slični su mikroorganizmima u drugim fermentiranim mliječnim proizvodima. *Lactobacillus bulgaricus* i *Streptococcus thermophilus* imaju važnu ulogu u proizvodnji jogurta, dok se u proizvodnji mliječnog maslaca i sira gauda upotrebljavaju druge bakterije mliječne kiseline (*Streptococcus* spp. *Leuconostoc* spp.). Budući da broj živih bakterija u siru gauda znatno pada tijekom skladištenja, to upućuje na to da zaštitni učinak fermentiranih mliječnih proizvoda vjerojatno nije ograničen samo na žive bakterije mliječne kiseline iz jogurta nego i na mikroorganizme (ne nužno žive) u tim drugim fermentiranim proizvodima. Zaštitna uloga veće potrošnje fermentiranih mliječnih proizvoda kod raka dojke zahtijeva daljnja istraživanja.

**Ostalo.** Treba spomenuti da rezultati istraživanja upućuju na to da dodatak jogurta u prehrani utječe na smanjenje rizika za razvoj gastrointestinalnih simptoma u djece oboljele od raka, a koja primaju kemoterapiju, citostatike. Kemoterapija, naime, utječe na morfološke promjene u proksimalnom dijelu utrobe, što uzrokuje malapsorpciju laktoze i probavne simptome (P e t t o e l l o - M a n t o v a n i, et al., 1995.).

## ANTICARCINOGENIC ACTIVITY OF FERMENTED DAIRY PRODUCTS

### Summary

*According to some reports, the specific cultures of lactic acid bacteria which are used in milk fermentation belong to antimutagens and anticarcinogens. The roles of yoghurt, butter and cheese are considered in the light of these studies. There is a fundamental relationship between intestinal bacteria, their metabolic products, nutrition and health. Experiments have shown that the persons, who had received lactobacillar cultures, produced less fecal enzymes which produce carcinogens. The "in vitro" human lymphocyte studies indicate that lactobacilli stimulate the local and systemic immune system, and that some cultures have antioxidative properties. Fermented dairy products are also a significant factor in calcium ingestion. In the process, calcium with calcium phosphate, binds with free fatty and*



*biliary acids, resulting in weaker toxic effects of the doses in intestinal epithelial cells and in their lower proliferation.*

*While some American studies found the occurrence of colonic cancer to be significantly reduced by taking fermented dairy products, this was not the case with the Dutch studies. This difference has been explained by the use of different bacterial cultures. The lower risks of breast cancer and exocrine pancreas cancer are also associated with the ingestion of fermented dairy products.*

*Key words: fermented dairy products, cancer*

### **Literatura**

- Bueno de Mesquita, H. B., Maisonneuve, P., Runia, S., Moerman, C. J. (1990): "Intake of foods and nutrients and cancer of the exocrine pancreas: a population based case-control study in The Netherlands", *International Journal of Cancer*, 48, 540-549.
- Farmer, R. E., Shahani, K. M., Reddy, G. V. (1975): "Inhibitory effect of yogurt components", *Journal of Dairy Science*, 58, 787. (Abstr.)
- Goldin, B. R., Gorbach, S.L. (1984): "The effect of milk and lactobacillus feeding on human intestinal bacterial enzyme activity", *American Journal of Clinical Nutrition*, 39, 756-761.
- Kapman, E., Goldbohm, R. A., Van den Brandt, P. A., Van T Veer, P. (1994): "Fermented dairy products, calcium, and colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study", *Cancer Research*, 54 (12) 3186-3190.
- Kapman, E., Van T Veer, P., Hiddink, G.J., Van Aken-Schneijder, P., Kok, F. J., Hermus, R. J. (1994): "Fermented dairy products, dietary calcium and colon cancer: a case-control study in The Netherlands", *International Journal of Cancer*, 59 (2) 170-176.
- Kubo, M., Odani, T., Nakamura, S., Tokumaru, S., Matsuda, H. (1992): "Pharmacological study on kefir-a fermented milk product in Caucasus. I. On antitumor activity", *Yakugaku Zasshi - Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 112 (7) 489-495.
- Le, M. G., Moulton, L. H., Hill, C., Kramar, A. (1986): "Consumption of dairy produce and alcohol in a casecontrol study of breast cancer", *Journal of National Cancer Institute*, 77, 633-636.
- Perdigon, G., Alvarez, S., Rachid, M., Aguero, G., Gobbato, N. (1995): "Immune system stimulation by probiotics", *Journal of Dairy Science*, 78 (7) 1597-1606.
- Pettoello-Mantovani, M., Guandalini, S., di Martino, L., Corvino, C., Indolfi, P., Casale, F., Giuliano, M., Dubrovsky, L., Di Tulio, M. T. (1995): "Prospective study of lactose absorption during cancer chemotherapy: feasibility of a yogurt-supplemented diet in lactose malabsorbers", *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 20 (2) 189-195.
- Pool-Zobel, B. L., Munzner, R., Holzapfel, W. H. (1993): "Antigenotoxic properties of lactic acid bacteria in the S. typhimurium mutagenicity assay", *Nutrition & Cancer*, 20 (3) 261-270).

- Reddy, G. V., Shahani, K. M., Banerjee, M. B. (1973): "Inhibitory effect of yogurt on Erlich ascites tumor-cell proliferation", Journal of National Cancer Institute, 50, 815.*
- Shahani, K. M., Ayebo, A. D. (1980): "Role of dietary lactobacilli in gastrointestinal microecology", American Journal of Clinical Nutrition, 33 2448-2457.*
- Van t Veer, P., Dekker, J. M., Lamers, J. W. J., Kok, F. J., Schouten, E. G., Brants, H.A.M., Sturmans, F., Hermus, R. J. J. (1989): "Consumption of Fermented Milk Products and Breast Cancer: A case-Control Study in the Netherlands", Cancer Rescarch, 49 4020-4023.*

**Adresa autora - Authors addresses:**

Dr. sc. Marija Strnad  
Hrvatski zavod za javno zdravstvo Zagreb  
Doc. dr. sc. Vladimir Babuš  
Škola narodnog zdravlja "Andrija Štampar"  
Medicinskog fakulteta, Zagreb

**Primljeno - Received:**

15. 4. 1997.