

## *Sammanfattning*

- *Det finns många rapporter som visar ett samband mellan margarin eller fleromättat fett och olika cancerformer, t ex cancer i bröst, prostata, njure, bukspottskörtel och ändtarm.*
- *Utgången av cancersjukdom förvärras av margarin.*
- *Immunförsvaret, som hjälper oss att bekämpa cancer, sätts ned av fleromättade fetter.*
- *Immunosuppressionen märks på så sätt att intag av fleromättade fetter gör att transplanterade njurar inte stöts av så lätt.*
- *En speciell nedsättning av hudens immunförsvaret sker genom solens UV-strålning, s k fotoimmunosuppression. Smör kan upphäva detta, till skillnad från fleromättat fett och margarin. Fotoimmunosuppressionen sätts i samband med hudcancer och andra sjukdomstillstånd i huden.*
- *Det finns misstankar att olika kemikalier inom margarinindustrin samt föroreningar i oljorna ger upphov till cancer hos de anställda.*
- *Man måste ha en rimlig mekanism som kan förklara orsaken till att intag av ett särskilt fett har samband med cancerförekomst.*
- *Det är inte så att fett i sig är cancerframkallande, utan här diskuteras i stället fettets innehåll av kemikalierester efter processerna i fettindustrin, förorening genom båtfrakt i kemikalietankar samt miljögifter. Men även borttagandet och frånvaron av viktiga näringsämnen och antioxidanter i processade fetter, samt s k konjugerade linolsyror (CLA), är möjliga orsaker till sambandet med cancer.*

Det finns tyvärr många medicinska forskningsrapporter som visar att det hos människor eller försöksdjur finns ett samband mellan konsumtion av margarin och cancer, eller fleromättade fetter och cancer. Många margariner innehåller förhållandevis mycket fleromättat fett. Hur dessa rapporter skall värderas diskuteras nedan.

### ***Bröstcancer***

*Trichopoulou m fl* (1995) har visat att intag av margariner har ett samband med ökad risk för bröstcancer. Däremot har intag av olivolja samband med minskad risk för bröstcancer. (Se bilaga 1)

*Wolk m fl* (1998) har visat ett samband mellan konsumtion av fleromättat fett och bröstcancer. Däremot finns ett negativt samband mellan enkelomättat fett och bröstcancer. (I olivolja finns det gott om enkelomättat fett) (Se bilaga 2)

*La Vecchia m fl* (1995) visar samband mellan margarinkonsumtion och risk för bröstcancer, samt omvänd risk när det gäller olivolja och bröstcancer. (Se bilaga 3)

### ***Prostatacancer***

*Tzonou m fl* (1999) visade att konsumtion av fleromättat fett har samband med ökad risk för prostatacancer, medan olivolja har samband med minskad risk liksom antioxidanten vitamin E. Margarin var också förenat med ökad risk, men utan signifikans. (Se bilaga 4)

### ***Cancer i njuren***

*Talamini m fl* (1990) visade ett samband mellan margarin och cancer i njurvävnad, medan en rad andra möjliga faktorer saknade samband. (Se bilaga 5)

### ***Cancer i bukspottkörtel***

*Norell m fl* (1986) visade ett samband mellan margarin och cancer i bukspottskörteln. (Se bilaga 6)

### ***Cancer i ändtarmen***

*Malave m fl* (1992) visade samband mellan död i cancer och konsumtion av margarin, och nämner fleromättat fett som möjlig orsak. (Se bilaga 7)

### ***Utgången av cancersjukdom förvärras av margarin***

*Yanagi m fl* (1984) lät alstra cancer i levern på tre grupper möss med hjälp av en cancerframkallande kemikalie. Den grupp som åt margarin hade signifikant lägre överlevnad än de två andra grupperna. Den andra gruppen åt samma olja som margarinet var gjort av, men utan kemiska processer medan den tredje åt stärkelse. Det fanns också en signifikant högre bildning av levertumörer typ 2 i margaringruppen. (Se bilaga 8).

*Yanagi m fl* (1994) lät alstra cancer i bröstet på råttor med hjälp av en cancerframkallande kemikalie. Margarinkonsumtion förvärrade situationen både när det gäller antalet nya fall och antal tumörer. (Se bilaga 9)

### ***Nedsatt immunförsvar***

Immunförsvaret har en viktig roll när det gäller att hindra att cancer utvecklas. I samband med njurtransplantationer har man visat att nya tumörer kan uppstå. Det anses bero på att man vill trycka ned immunförsvaret med hjälp av vissa medikamenter för att hindra avstötning av den nya njuren. Men samtidigt minskar motståndskraften mot cancer.

*McHugh m fl* (1977) visade att en transplanterad njure inte stöts bort i samma omfattning hos grupp patienter som åt fleromättat fett jämfört med en grupp som inte gjorde det. Detta sätts i samband med att fleromättade fetter anses sätta ned immunförsvaret. (Se bilaga 10)

### ***Hudcancer, vårtor, rynkor och åldrande hud***

*Meunier L m fl* (1998), Bilaga 12,

*Leigh IM m fl* (1995), Bilaga 13

*Reeve VE m fl* (1996), Bilaga 14

*Reeve VE m fl* (1996) Bilaga 15

*Cope RB m fl* (1996) Bilaga 16

De senaste åren har det framkommit i flera studier att hudcancer och andra sjukdomstillstånd i huden har samband med nedsatt immunförsvar där. Man har sett att de preparat som man ger till transplanterade patienter för att sätta ned immunförsvaret för att inte njuren skall stötas bort, samtidigt ger ökad risk för dessa sjukdomstillstånd i huden. Immunförsvaret i huden kan sättas ned av UV-strålning och kallas då fotoimmunosuppression.

Smör skyddar mot fotoimmunosuppression i jämförelse med margarin och fleromättat fett i solrosolja. Vid ett försök med möss hade smör förmågan att nästan fullständigt upphäva fotoimmunosuppressionen.

### ***Cancer hos anställda inom olje- och margarinindustrin***

Det finns misstankar att kemikalier i oljorna eller i arbetsmiljön kan orsaka cancer hos de anställda.

I tidningen Arbetsmiljö Nr 8/9, 16 aug 1993, redovisas ett fall där en manlig anställd vid Karlshamns AB arbetade med en tillverkning av specialfetter som bl a används i choklad. Processen byggde då på lösningsmedlet *2-nitropropan* som är på cancerlistan. Ett barn avlades under denna tid och fick lymfcancer (Hodgkins sjukdom) – ovanlig hos barn. Expertis ansåg att det var ”teoretiskt möjligt att sädescellerna skadats och förorsakat barnets cancer”. Denna typ av ärenden är dock svåra att föra i bevis. (Efter EU inträdet har industrin bytt ut *2-nitropropan* mot extraktionsbensin (hexan)).

I DN den 10 okt 1993 redovisas ett fall där en kvinna som provsmakade oljor hos Karlshamns AB fick cancer i strupen. I artikeln konstateras att vissa nickelföreningar är cancerframkallande samt att industribensin kan innehålla små mängder bensen. En cancerframkallande nickelförening som observerats inom den petrokemiska industrin är *nickelkarbonyl* och som där har ett mycket skärpt hygieniskt gränsvärde. Ämnet bildas när nickel används som katalysator i en process som liknar härdningen. Bildas nickelkarbonyl också i härdningsreaktorn?

Strupcancer sätts annars i samband med rökning och alkohol, vilket kvinnan inte använde. I tobaksrök finns de cancerframkallande ämnena PAH. Dessa miljögifter har också påvisats i matoljor och margariner. I vissa oljor, som utvinns över öppen eld, har man mätt upp mycket höga PAH-halter. Även i detta fall var det svårt att med säkerhet knyta cancern till kvinnans arbete.

### **Att värdera forskningsresultat**

När vi värderar forskningsresultat finns det några olika saker man bör tänka på. Flera av de rapporter som redovisas i detta avsnitt är s k epidemiologiska studier. Det innebär att man i en större grupp människor försöker se samband mellan sjukdom och olika former av aktivitet, arbete, födointag etc. Man jämför en grupp exponerade människor med en icke exponerad grupp. Även om man ser ett samband mellan exponering och effekt är det inte säkert att detta är verkligt. Om man till exempel ser ett samband mellan innehav av cigarettändare och lungcancer betyder inte detta att tändarna orsakar cancer, men däremot att rökning orsakar cancer. Många icke beaktade faktorer kan spela in. Dessa kallas ”confounding factors”. Man skulle t ex kunna anföra att fördelarna med olivolja i Medelhavskosten i själva verket har att göra med intaget av frukt och grönsaker. Olivolja används ofta tillsammans med grönsaker.

Om man hittar en skillnad i sjuklighet/effekt mellan två grupper mäts denna som en form av riskförhållande RR eller OR. Om förhållandet är 1 innebär detta att det inte finns någon skillnad mellan grupperna. Om detta ligger under 1 så kan man se en minskad risk för den exponerade gruppen - exponeringen minskar risken. Om den är större än 1 ökar risken. Ju större avvikelser är, desto tydligare är resultatet. Resultat nära 1 bör tolkas försiktigt. Sambanden måste vara signifikanta (statistiskt säkerställda), men även ett icke signifikant samband kan vara av intresse i ett större sammanhang.

Här skall nämnas att det ibland förekommer att sammanfattningen inte helt sammanfaller med den fullständiga rapporten.

Vid djurexperiment är det lättare att hålla de olika gruppernas betingelser konstanta och resultatet kan vara säkrare. Men det uppstår problem när man skall översätta resultat från djurförsök till människan.

Även om vi kan se ett samband, måste man också kunna visa på en mekanism som kan förklara detta samband. Samband mellan tobaksrökning och lungcancer kan exempelvis förklaras med bl a cancerframkallande PAH i cigarettröken. På samma sätt kan olivoljans fördelar förklaras med frånvaron av fleromättade fetter.

Av detta skäl redovisas flera sådana möjliga mekanismer när det gäller margarin och cancer.

Det skall också nämnas att i floran av forskningsrapporter finns i regel både de som stöder och säger emot en hypotes. När tobaksindustrin blir ifrågasatt försöker man hitta rapporter som inte kan påvisa samband mellan rökning och ohälsa. På samma sätt kommer margarinindustrin och dess talesmän att hålla fram rapporter som passar dem, eller "hitta fel" på eller förklara studier som pekar på samband mellan margariner och ohälsa.

De flesta samband mellan ett livsmedel och hälsa/sjukdom kan ifrågasättas av den som har ett sådant syfte. Men å andra sidan har vi alla – både experter och vanliga medborgare – privilegiet att avgöra rimligheten i forskningsresultat. Detta gäller enligt min mening i synnerhet synen på matfetter, där affärsintressen och forskning alltför länge gått hand i hand.

### **Varför kan margariner vara cancerframkallande?**

Det finns flera olika möjliga orsaker till att intag av margariner har samband med cancer. Det är sannolikt inte fettet i sig som är cancerframkallande eller mutagent. Det är troligen i stället andra faktorer knutna till föroreningar, framställningsprocesser eller borttagande av skyddande ämnen som är orsaken. Sannolikt är det dessa orsaker sammantagna som skall räknas.

#### *PAH*

I margariner och matoljor har Livsmedelsverket funnit en typ av miljögifter som kallas polyaromatiska kolväten eller PAH. I denna grupp hittar vi några av de mest cancerframkallande ämnen man känner. Farligheten kan beskrivas genom följande: "Cirka 3 mikrogram *dibenso(a,h)pyren* (en mycket liten dos av PAH – författarens anmärkning) injicerades i bukhålan på en grupp (80 st) nyfödda möss. Denna dos var tillräcklig för att ge nära 100 % av de möss som överlevt ett år (40 st) en eller flera lungtumörer." (Ur boken "Kemiska Hälsorisker", Liber 1983).

När Yanagi m fl (1994) undersökte margarinets påverkan på utvecklingen av tumörer i bröstet på råttor enligt ovan, var det just ett PAH man använde, *7,12-dimetylbenz(a)antracen*, för att framkalla tumörer.

Ett annat av alla PAH är *bens(a)pyren* som är ett väldokumenterat och mycket kraftigt cancerframkallande ämne. PAH kan bildas av organiska ämnen vid förbränning och vid högre temperaturer.

Livsmedelsverket har behandlat PAH och tillhörande cancerrisker i en publikation hos Naturvårdsverket "Livsmedelstoxikologiska aspekter på rötslam i jordbruket" (SNV Rapport 3623, sid 48 - 49). Där framgår att margarin och matoljor vid denna uppmätning hade de högsta halterna av bensapyren och andra PAH av de redovisade baslivsmedlen (cerealier, bladgrönsaker, andra grönsaker, rotfrukter och frukt). Vidare står margariner och matoljor för ca 16 procent av vårt intag av PAH.

Livsmedelsverket anger också att totala intaget av PAH leder till "en ökning av antalet cancerfall med mellan 1,5 till 10 per miljon exponerade individer under en livstid". Man säger vidare att "både intaget från kosten och via lungorna kan var för sig utgöra en risk för tumörer som överstiger den vanligtvis tolererade  $1 \times 10$  (upphöjt till minus 6)-nivån."

Forskaren *Santodonato* har räknat fram ett "Tolerabelt Dagligt Intag" (TDI) för bensapyren. Livsmedelsverket anger då att "de intagsberäkningar som gjorts av *Santodonato* et al (1980) skulle innebära ett överskridande med 3-34 gånger för kostintaget och tillsammans med luft, vatten och tobak 12 - 44 gånger". Vi kan nu konstatera att av de cancerfall som uppstår i samhället på PAH i livsmedel, står bidraget från margariner och matoljor för vart sjätte cancerfall.

En del av PAH-föreningarna finns redan i matoljorna när de kommer till industrin. Men enligt forskaren *Biernoth och Rost* ("Vorkommen polycyclischer aromatischer Kohlenwasserstoffe in Speiseölen und deren Enternung", Arch. Hyg. 152/3 68, 238 - 250) tycks halten av vissa PAH dessutom öka under raffineringsprocessen i margarinerindustrin, som ju innehåller moment av kraftig upphettning - upp till 230 grader Celsius – och t o m högre. Det är högmolekylära PAH – just den grupp som har den kraftigaste cancerogena effekterna – som tycks öka vid raffineringen.

Förutom sin rent cancerframkallande förmåga har också flera PAH visat sig kunna sätta ned immunförsvaret, vilket även detta kan medverka till uppkomst av tumörer.

*Det finns inga gränsvärden för PAH eller bensapyren i livsmedel. Halterna i margariner kan i princip vara hur höga som helst, då ingen myndighet kontrollerar detta. I arbetslivet däremot har bensapyren det mest skärpta gränsvärdet av alla i gränsvärdeslistan.*

Några uppmätta värden av bensapyren:

Solrosolja	10,6 mikrogram/kg
Jordnötolja	4
Sojaolja	1,7
Bomullsolja	1,4

(Källa för tabell: "Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals", Van Nostrand Reinhold 1983)

Det finns dock ett särskilt gränsvärde för *bensapyren* i de livsmedel där man tillsatt rökarom. Detta ligger vid 0,01 mikrogram/kg, vilket säger en del om ämnets farlighet. Svenska margariner innehåller enligt Livsmedelsverket ca 0,3 mikrogram/kg bensapyren, dvs ca 30 ggr högre än gränsvärdet. Margarin borde inte få saluföras om detta gränsvärde gällde också för andra livsmedel.

#### *Fleromättade fetter*

Att fleromättade fetter kan orsaka skada i olika sammanhang, inte bara cancer, beror på deras dubbelbindningar som gör dem instabila. Man talar om bildning av epoxider och peroxider. De cancerframkallande egenskaperna anses bero på bildning av fria radikaler, se nedan.

#### *Cancerframkallande lösningsmedel*

De fetter som används i margariner kommer delvis från inhemska källor och delvis från en svåröverblickbar internationell marknad. Inom margarin och fettindustrin används lösningsmedel i olika sammanhang, t ex vid extraktion av oljor ur frön eller vid sk fraktionering av fetter. Vidare innefattar industriell framställning av sojaprodukter normalt användning av lösningsmedel.

I Sverige används i huvudsak extraktionsbensin (hexan) i dessa sammanhang, men internationellt finns en rad andra lösningsmedel i processerna. En inventering gjord av "Codex Alimentarius Commission" används även cancerframkallande lösningsmedel som exempelvis: *trikloretylen* och *metylenklorid*. Lösningsmedlet *2-nitropropan* (på cancerlistan) kan också förekomma, men i Sverige avbröts denna användning när vi gick med i EU. Då både färdiga produkter och råvaror ingår i en icke överblickbar internationell handel, kan man på förhand inte veta vilka kemikalier som finns i margariner och matoljor på butikshyllorna.

Ett anmärkningsvärt förhållande är att matoljor får fraktas i båttankar som tidigare fraktat kemikalier. En lista med "Acceptable Previous Cargos" anger ett hundratal kemikalier och lösningsmedel som sedan kan finnas som föroreningar i matfettet.

Livsmedelsverket har uppmätt förhållandevis höga halter av lösningsmedlet *hexan* i margariner "Milda" och "Nytt/Becel" från tillverkaren Van den Bergh Foods AB.

### *Transfettsyror*

Vissa av våra svenska margariner innehåller härdade fetter, dvs transfetter.

Den amerikanska forskaren *Mary G Enig* har givit ut boken "Trans fatty acids in the food supply: A comprehensive report covering 60 years of research." (*Enig* 1995).

*Enig* m fl visade 1978 ett samband mellan fettintag och ökat dödlighet i cancer. Hon kunde identifiera ett samband med intaget av transfetter. *Enig* har också identifierat en mekanism för detta 1984. Andra har bekräftat denna mekanism. (*Hogan o Shamsuddin* 1984, *Ostlund o Lindqvist* 1985 och *Ponder o Green* 1985).

### *Riskabel obalans mellan fria radikaler och antioxidanter i margariner*

Fria radikaler kan bildas av exempelvis fleromättat fett. Fria radikaler kan ställa till stor skada i cellen och t ex ge upphov till cancer. De oxiderar fetter så att de härsknar under en form av kedjereaktion. Men antioxidanter skyddar mot fria radikalernas skador. Därför är det viktigt att fetter och i synnerhet fleromättade fetter får behålla sina naturliga antioxidanter.

De mest kända är tokoferoler (Vitamin E), som tyvärr reduceras i margarinframställningens processer, i synnerhet vid extraktion med lösningsmedel. Andra viktiga antioxidanter som tas bort är vissa karotenoider och tokotrienoler.

I en levande cell sker en fullt normal oxidation under kontrollerade former, och där är det också viktigt att exempelvis vitamin E finns närvarande. Att minska innehållet av antioxidanter i matfett kan på sätt och vis ses som en planerad åtgärd, som tyvärr sannolikt gör det svårare för oss att hålla oss friska och inte drabbas av cancer och andra sjukdomar. Här avses alla sjukdomar som kan relateras till fria radikaler, oavsett om det är fleromättat fett eller andra förhållanden som givit upphov till dessa.

### *Frånvaro av CLA (Conjugated Linoleic Acid - Konjugerade linolsyror) i margariner*

De senaste åren har det riktats stort intresse mot CLA. Denna unika fettsyra har visat sig ha anticancerogena effekter. (Se bilaga 11). Den bildas i magen hos idisslande djur som kor, får m fl och finns exklusivt i animaliskt fett. Andra unika animaliska fetter kan omvandlas till CLA i vår kropp. Mjölks och smörs leverantörer av denna typ av fetter.

### *Kemisk förändring av viktiga näringsämnen*

Två kemiska processer i margarinindustrin är särskilt brutala mot de viktiga näringsämnena i fetterna. Det gäller dels *härddningen* (förändring av molekylerna med hjälp av katalytiska nickelspån) och dels *omestringen* (förändring av molekylerna med den oerhört reaktiva kemikalien natriummetylat). Hur förändras samtidigt t ex de fosfolipider, karotenoider, tokoferoler som finns i fetterna? Ökar risken för att cancer skall uppstå? Uppgifter om detta tycks saknas i litteraturen. Livsmedelsverket har tillskrivits i just detta ärende, men har inte svarat på frågorna.

---

Gunnar Lindgren  
Starrkärr 210, 446 95 Älvängen  
Tel 0303-745 155 el 070-567 90 54  
gunnar.lindgren@ale.mail.telia.com

## **Bilagor: (Endast sammanfattningar)**

### Bilaga 1

- TITLE:** Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece.
- AUTHORS:** Trichopoulou A; Katsouyanni K; Stuver S; Tzala L; Gnardellis C; Rimm E; Trichopoulos D
- AUTHOR AFFILIATION:** Department of Nutrition and Biochemistry, Athens School of Public Health, Greece.
- SOURCE:** J Natl Cancer Inst 1995 Jan 18;87(2):110-6.
- CITATION IDS:** PMID: 7503842 UI: No Cit. ID assigned
- COMMENT IN:** J Natl Cancer Inst. 1995 Jul 5;87(13):1020-1; discussion 1022  
J Natl Cancer Inst. 1995 Jul 5;87(13):1021-2
- ABSTRACT:** BACKGROUND: Experimental animal studies suggest that olive oil consumption, as contrasted to consumption of other fat types, does not enhance the occurrence of chemically induced mammary tumors, but human data are sparse. Furthermore, evidence is inconclusive concerning the role of food groups, as distinct from that of major nutrients, in the etiology of breast cancer in women. PURPOSE: This analysis was conducted to evaluate and quantify the effect of consumption of olive oil, margarine, and a range of food groups on the risk of breast cancer. METHODS: Data from a comprehensive, semiquantitative food-frequency questionnaire administered to 820 women with breast cancer and 1548 control women from the study base were used to calculate odds ratios (ORs) and X statistics of linear trend for the consumption of olive oil, margarine, and a series of food groups classified in quintiles. Adjustment for the effects of reproductive risk factors, energy intake, and mutual confounding influences was implemented through unconditional logistic regression modeling. RESULTS: Vegetable consumption and fruit consumption were independently associated with statistically significant reductions of breast cancer risk by 12% and 8%, respectively, per quintile increase; no significant associations were evident for the other food

groups examined. Increased olive oil consumption was associated with significantly reduced breast cancer risk (OR = 0.75 [95% confidence interval = 0.57-0.98] for more than once a day versus once a day), whereas increased margarine consumption was associated with significantly increased risk (OR = 1.05 [95% confidence interval = 1.00-1.10] for an increment of four times a month). The olive oil association was apparently concentrated among postmenopausal women, but the relevant interaction term was not statistically significant; there was no suggestion of interaction with menopausal status for consumption of either vegetables, fruits, or margarine. **CONCLUSIONS:** Although major categories of macronutrients do not show significant associations with breast cancer risk in most studies, including the present one, vegetables and fruits are inversely, significantly, and strongly associated with this risk. There also is evidence that olive oil consumption may reduce the risk of breast cancer, whereas margarine intake appears to be associated with an elevated risk for the disease.

---

## Bilaga 2

---

### A Prospective Study of Association of Monounsaturated Fat and Other Types of Fat With Risk of Breast Cancer

*Alicja Wolk, PhD; Reinhold Bergström, PhD; David Hunter, MD; Walter Willett, MD; Håkan Ljung, MSc; Lars Holmberg, MD; Leif Bergkvist, MD; Åke Bruce, MD; Hans-Olov Adami, MD*

**Background:** Animal studies suggest that monounsaturated and polyunsaturated fat may have opposite effects on the risk of breast cancer.

**Methods:** We performed a population-based prospective cohort study, including 61 471 women aged 40 to 76 years from 2 counties in central Sweden who did not have any previous diagnosis of cancer; 674 cases of invasive breast cancer occurred during an average follow-up of 4.2 years. All subjects answered a validated 67-item food frequency questionnaire at baseline. Cox proportional hazards models were used to obtain adjusted rate ratio (RR) estimates with 95% confidence intervals (CIs).

**Results:** After mutual adjustment of different types of fat, an inverse association with monounsaturated fat and a positive association with polyunsaturated fat were found. The RR for each 10-g increment in daily intake of monounsaturated fat was 0.45 (95% CI, 0.22-0.95), whereas the RR for a 5-g increment of polyunsaturated fat was 1.69 (95% CI, 1.02-2.78); the increments correspond to approximately 2 SDs of intake in the population. Comparing the highest quartile of intake with the lowest, we found an RR of 0.8 (95% CI, 0.5-1.2) for monounsaturated fat and 1.2 (95% CI, 0.9-1.6) for polyunsaturated fat. Saturated fat was not associated with the risk of breast cancer.

**Conclusions:** Our results indicate that various types of fat may have specific opposite effects on the risk of breast cancer that closely resemble the corresponding effects in experimental animals.

Research investigations and health policy considerations should take into account the emerging evidence that monounsaturated fat might be protective for risk of breast cancer.

*Arch Intern Med.* 1998;158:41-45

---

Bilaga 3

*Cancer Causes Control* 1995 Nov;6(6):545-50

[Related Articles, Books, LinkOut](#)

### **Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy).**

**la Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Decarli A, Giacosa A, Lipworth L**

Istituto di Statistica Medica e Biometria, Università di Milano, Italy.

Data from a multicenter case-control study on breast cancer conducted in Italy have been used to analyze the relationship of olive oil and other dietary fats to breast cancer risk. Cases were 2,564 women hospitalized with histologically confirmed, incident breast cancer. Controls were 2,588 women admitted to the same network of hospitals for acute, non-neoplastic, non-hormone related, non-digestive tract disorders. Cases and controls were interviewed between 1991 and 1994 using a validated food-frequency questionnaire. The data were modelled through multiple logistic regression controlling for demographic and reproductive breast-cancer risk factors, energy intake and, mutually, for types of dietary fat. For olive oil, compared with the lowest quintile, the odds ratios (OR) were 1.05, 0.99, 0.93, and 0.87 for increasing quintiles of intake; in a model postulating linear logit increase, the OR per unit (30 g) was 0.89 (95 percent confidence interval [CI] = 0.81-0.99, P = 0.03). Among other oils or fats considered, the OR for the highest level of intake was 0.72 (CI = 0.6-0.9) for a group of specific seed oils (including safflower, maize, peanut, and soya) compared with nonusers. The ORs for the highest of lowest level of intake were 0.80 for mixed or unspecified seed oils, 0.95 for butter, and 0.96 for margarine. The study, based on a large dataset from various Italian regions, shows an inverse relationship of breast cancer risk with intake of olive oil and other vegetable oils, but not with butter or margarine.

---

**Fel! Okänt växelargument.**

**Diet and cancer of the prostate: a case-control study in Greece.**

**Tzonou A, Signorello LB, Lagiou P, Wu J, Trichopoulos D, Trichopoulou A**

Department of Hygiene and Epidemiology, University of Athens Medical School, Goudi, Greece.

The nutritional aetiology of prostate cancer was evaluated in Athens, Greece, through a case-control study that included 320 patients with histologically confirmed incident prostate cancer and 246 controls without history or symptomatology of benign prostatic hyperplasia or prostate cancer, treated in the same hospital as the cases for minor diseases or conditions.

Among major food groups, milk and dairy products as well as added lipids were marginally positively associated with risk for prostate cancer. Among added lipids, seed oils were significantly and butter and margarine non-significantly positively associated with prostate cancer risk, whereas olive oil was unrelated to this risk. Cooked tomatoes and to a lesser extent raw tomatoes were inversely associated with the risk for prostate cancer. In analyses focusing on nutrients, rather than foods, polyunsaturated fats were positively and vitamin E inversely associated with prostate cancer. We conclude that several nutrition-related processes jointly contribute to prostate carcinogenesis.

---

Bilaga 5

**TITLE:** A case-control study of risk factor for renal cell cancer in northern Italy.

**AUTHORS:** Talamini R; Baron AE; Barra S; Bidoli E; La Vecchia C; Negri E; Serraino D; Franceschi S

**AUTHOR AFFILIATION:** Epidemiology Unit, Aviano Cancer Center, Italy.

**SOURCE:** *Cancer Causes Control* 1990 Sep;1(2):125-31.

**CITATION IDS:** PMID: 2102282 UI: 91338373

**ABSTRACT:** A hospital-based case-control study of renal cell cancer was conducted in northern Italy between 1986 and 1989, with 240 cases of renal cell cancer (150 males and 90 females), and 665 controls (445 males and 220 females) chosen on the basis of age, sex, and area of residence. No associations were found between renal cell cancer and: body mass index (BMI); number of cigarettes smoked; age at starting to smoke; years of smoking; consumption of wine, beer, spirits, coffee, decaffeinated coffee; tea; intake of animal protein, fruits, and vegetables; various reproductive factors; hormonal use; sexual habits; sexually transmitted diseases; or selected occupational exposures. The odds ratio (OR) was above unity in smokers (OR = 1.34 for

greater than or equal to 15 cigarettes/day), but the trends in risk with dose or duration were not statistically significant. Significant positive associations were found between renal cell cancer and sources of fat intake, especially margarine (OR for highest vs lowest intake = 1.71), and oils (OR = 1.89) whereas carrot intake showed a negative association (OR = 0.62). Also, a history of nephrolithiasis and multiple episodes of cystitis showed weak positive associations (OR = 2.00, 95 percent confidence interval (CI) 1.07-3.73; and OR = 1.60, 95 percent CI 0.95-2.70, respectively).

---

## Bilaga 6

**TITLE:** Diet and pancreatic cancer: a case-control study.

**AUTHORS:** Norell SE; Ahlbom A; Erwald R; Jacobson G; Lindberg-Navier I; Olin R; Tornberg B; Wiechel KL

**SOURCE:** Am J Epidemiol 1986 Dec;124(6):894-902.

**CITATION** PMID: 3776972 UI: 87046023

**IDS:**

**ABSTRACT:** In a population-based case-control study carried out in Sweden in 1982-1984, the authors examined the association of pancreatic cancer with several dietary factors, coffee, alcohol, and tobacco. Analyses were based on 99 cases, 138 population controls, and 163 hospital controls. The cases were persons aged 40-79 years diagnosed with cancer of the exocrine pancreas at three surgical departments in Stockholm and Uppsala. The risk increased with higher consumption frequency of fried and grilled meat in the comparison with each series of controls (e.g., relative risk (RR) = 1.7 (90% confidence interval (CI) = 1.1-2.7) for weekly intake and RR = 13.4 (90% CI = 2.4-74.7) for almost daily intake, in the comparison with population controls). Furthermore, associations were found with other fried or grilled foods, but not with meat other than fried or grilled. The risk also increased with the intake of margarine (e.g., RR = 9.7 (90% CI = 3.1-30.2) for 15+ g of margarine on a slice of bread, in the comparison with population controls). In contrast, no excess risk was associated with high intake of butter. A low risk was associated with frequent consumption of fruits and vegetables, particularly carrots (RR = 0.3 (90% CI = 0.2-0.7)) and citrus fruits (RR = 0.5 (90% CI = 0.3-0.9)) for almost daily intake. No consistent associations were found with coffee, artificial sweeteners or alcohol consumption, but a threefold increase in risk was associated with smoking at least one pack of cigarettes per day.

---

Bilaga 7

**TITLE:** [Relation of fat consumption to colorectal cancer mortality in a Venezuelan population]

**VERNACULAR TITLE:** Relacion entre el consumo de grasas y la mortalidad por cancer colorrectal en la poblacion venezolana.

**AUTHORS:** Malave H; Mendez Castellano H; Malave I

**AUTHOR AFFILIATION:** Centro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Cientificas, Caracas.

**SOURCE:** Arch Latinoam Nutr 1992 Jun;42(2):110-7.

**CITATION IDS:** PMID: 1341850 UI: 94091926

**ABSTRACT:** Epidemiologic and experimental studies have pointed to an association between fat intake and colorectal carcinogenesis. In the present work we have studied the correlation between fat intake and mortality caused by colorectal cancer in the venezuelan population. For this purpose, we have calculated the correlation coefficients between the ingestion of total fat, visible fat (vegetable oil, margarine, butter, mayonnaise) as well as non-visible fat (that contained in other foods) and the mortality rate by colorectal cancer with data from nine venezuelan states and geographical regions. The highest lipid consumption and mortality rates were observed in the more developed states. There was a positive and significant correlation between total as well as visible fat consumption and colorectal cancer mortality ( $r = 0.756$   $p < 0.02$ , and  $r = 0.958$ ,  $p < 0.001$ ; respectively). In contrast, there was no significant correlation between the consumption of non visible fats and colorectal mortality ( $r = 0.543$ ,  $p < 0.05$ ). More than 80% of the visible fats ingested in Venezuela are constituted by vegetable oil and margarine, which contain a high proportion of polyunsaturated fatty acids. Based on the above, is possible to infer that colorectal carcinogenesis in Venezuela is associated to the uptake of unsaturated fat, and that measures leading to the prevention of this disease should be based on the reduction in the consumption of total and unsaturated lipids.

---

**Effects of margarine on hepatocarcinogenesis by N,N'-2, 7-fluorenylenebisacetamide in mice.**

**Yanagi S, Tsuda H, Sakamoto M, Fuse E, Ito N**

The effect of a safflower margarine on hepatocarcinogenesis by N,N'-2, 7-fluorenylenebisacetamide was compared with that of safflower oil from which the margarine was made. A high-dextrin diet was used as a control for the two high-fat diets. The number of surviving mice in the margarine group at the end of the experiment was significantly lower compared with both the dextrin and the oil groups. A significantly high incidence of hepatic nodules type 2 was observed in the margarine group, whereas most liver tumors in both the dextrin and the safflower oil groups were of HN type 1 (p less than 0.05). Hepatocellular carcinomas were induced in some mice in all the groups. However, no statistical difference was found among the three dietary groups. Thus the difference in the types of the hepatic nodules among the three groups was not reflected in the incidence of hepatocellular carcinoma.

---

**Comparative effects of milk, yogurt, butter, and margarine on mammary tumorigenesis induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene in rats.**

**Yanagi S, Yamashita M, Ogoshi K, Imai S**

Department of Biochemistry, Nara Medical College, Japan.

The effects of margarine and butter on mammary tumorigenesis were compared in the first experiment. Altering the levels of dietary margarine and butter influenced the development of mammary tumors induced with 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) in rats. Margarine enhanced tumorigenesis dose dependently in both the incidence and the number of mammary tumors. On the other hand, butter that was substituted for margarine did not show any enhancing effects. Inasmuch as butter is made from cow's milk, the effect of cow's milk was studied in the second experiment. It was expected that milk might inhibit mammary tumorigenesis. Contrary to our expectations, however, milk and yogurt did not inhibit but enhanced the DMBA-induced mammary tumorigenesis. It remains to be elucidated whether the enhancing effect was caused by some specific factors in milk or by the difference in energy or nutrient intakes.

---

### **Immunosuppression with polyunsaturated fatty acids in renal transplantation.**

**McHugh MI, Wilkinson R, Elliott RW, Field EJ, Dewar P, Hall RR, Taylor RM, Uldall PR**

A double-blind controlled trial has been undertaken to assess the value of a preparation containing polyunsaturated fatty acids (PUFA) in human cadaveric renal transplantation. Eighty-nine patients were studied and followed for 6 months after transplantation. Forty-four took the PUFA preparation and 45 the placebo (oleic acid). Other immunosuppression was standardised. Functional graft survival was significantly better in the PUFA group than in those taking the placebo during the first 3 to 4 months post-transplant. At 6 months, however, although the difference between the groups persisted, it was no longer statistically significant. Complications were equally distributed between the groups.

---

Bilaga 11.

---

- 1: *Toxicol Sci* 1999 Dec;52(2 Suppl):107-10

**Fel! Okänt växelargument.**

### **Conjugated linoleic acid and the control of cancer and obesity.**

**Pariza MW, Park Y, Cook ME**

Food Research Institute, Department of Food Microbiology and Toxicology, University of Wisconsin-Madison, 53706-1187, USA. [mwpariza@facstaff.wisc.edu](mailto:mwpariza@facstaff.wisc.edu)

The effects of conjugated linoleic acid (CLA) in animals are reviewed. In most of the CLA preparations that have been investigated to date for biological activity, two CLA isomers are present in about equal concentrations: cis-9,trans-11 CLA, and trans-10,cis-12 CLA. The occurrence of these isomers in foods and their production by rumen microorganisms are discussed. Potential mechanisms of action as regards the effects of CLA on cancer and body composition are reviewed, including recent evidence that body composition changes are produced by the trans-10,cis-12 CLA isomer. Evidence is presented indicating that CLA may modulate cellular response to tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha). The mechanistic implications of this finding are considered.

---

## **Mammary cancer prevention by conjugated dienoic derivative of linoleic acid.**

**Ip C, Chin SF, Scimeca JA, Pariza MW**

Department of Surgical Oncology, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, New York 14263.

Conjugated dienoic derivative of linoleic acid (CLA) is a collective term which refers to a mixture of positional and geometric isomers of linoleic acid. It is a naturally occurring substance in food and is present at higher concentrations in products from animal sources. The present study reports that synthetically prepared CLA is an effective agent in inhibiting the development of mammary tumors induced by dimethylbenz(a)anthracene. Rats were fed either the AIN-76A basal diet or the same diet supplemented with 0.5, 1, or 1.5% CLA by weight. These diets were started 2 weeks before carcinogen administration and continued until the end of the experiment. The total number of mammary adenocarcinomas in the 0.5, 1, and 1.5% CLA groups was reduced by 32, 56, and 60%, respectively. The final tumor incidence and cumulative tumor weight were similarly diminished in rats fed the CLA-containing diets. In general, there appeared to be a dose-dependent protection at levels of 1% CLA and below, but no further beneficial effect was evident at levels above 1%. Chronic feeding of up to 1.5% CLA produced no adverse consequences in the animals. Analysis of the phospholipid fraction from liver and mammary tumor extracts showed that only the c9,t11 isomer of CLA was incorporated and that the level of incorporation increased with dietary intake. An interesting property of CLA is its ability to suppress peroxide formation from unsaturated fatty acid in a test-tube model (Cancer Res., Ha et al. 50: 1097-1101, 1990). In view of this information, the amount of thiobarbituric acid-reactive substances (lipid peroxidation products) present endogenously in liver and mammary gland was quantitated. The feeding of CLA (for either 1 or 6 months) resulted in a decrease in the extent of lipid peroxidation in the mammary gland, but such a suppressive effect was not detected in the liver. It should be noted that maximal antioxidant activity was observed with only 0.25% CLA in the diet, whereas maximal tumor inhibition was achieved at about 1% CLA. Hence there is a discrepancy between the antioxidant efficacy of CLA and its anticarcinogenic potency, suggesting that some other mechanisms might be involved in cancer protection. Unlike the stimulatory effect of linoleic acid in carcinogenesis (Cancer Res., Ip et al., 45: 1997-2001, 1985), the reaction of CLA in cancer prevention is specific, and CLA is more powerful than any other fatty acid in modulating tumor development.

1: Rev Med Interne 1998 Apr;19(4):247-54

### [UV-induced immunosuppression and skin cancers].

[Article in French]

**Meunier L, Raison-Peyron N, Meynadier J.**

Service de dermatologie-allergologie-photobiologie, Hopital Saint-Eloi, Montpellier, France.

**INTRODUCTION:** The increased incidence of skin cancers is due to modifications of our behavior toward solar exposure. Photocarcinogenesis represents the sum of complex and intricate events that lead to the occurrence of skin cancers. **CURRENT KNOWLEDGE AND KEY POINTS:** In epidermal cells UV light induces lesions of DNA that lead to modifications in oncogene and tumor suppressor gene expression. UV-induced immunosuppression is also important for tumoral promotion. UV exposure decreases the number of Langerhans cells in the epidermis and modifies their antigen-presenting cell capacity. Numerous experimental data obtained in animal models clearly indicate the existence of a relationship between UV-induced immune suppression and skin cancers. In humans, growing evidence suggests that skin cancers and photoimmunosuppression are linked. **FUTURE PROSPECTS AND PROJECTS:** Better knowledge of mechanisms involved in UV-induced immune suppression is essential for developing new strategies aimed at photoprotection and cancer prevention.

---

1: Recent Results Cancer Res 1995;139:69-86

### **Skin cancer and warts in immunosuppressed renal transplant recipients.**

**Leigh IM, Glover MT.**

Department of Dermatology, Royal London Hospital Trust, UK.

Non-melanoma skin cancer (NMSC) is increasingly recognised as a complication of long-term immunosuppression and has been particularly studied in renal transplant recipients (RTR). A population study of renal transplant recipients has been performed with analysis of those features contributing to a high rate of detection of NMSC, such that 40% patients with fair skin have NMSC 5 years after transplantation. 90% of the total patient population have warts 5 years after transplantation, many being atypical and in sun-exposed sites. Therefore, contributory factors in these patients include not only the global immunosuppression, ultraviolet radiation (UVR)-induced mutagenesis and photoimmunosuppression, but also the widespread presence of human papillomavirus (HPV) infection, including the unusual epidermodysplasia verruciformis (EV)-associated cutaneous oncogenic HPV.

- ☑ 1: Cancer Lett 1996 Nov 29;108(2):271-9

[Related Articles, Books](#)

### **Dependence of photocarcinogenesis and photoimmunosuppression in the hairless mouse on dietary polyunsaturated fat.**

**Reeve VE, Bosnic M, Boehm-Wilcox C.**

Department of Veterinary Pathology, University of Sydney, NSW, Australia.

A series of semi-purified diets containing 20% fat by weight, of increasing proportions (0, 5%, 10%, 15% or 20%) of polyunsaturated sunflower oil mixed with hydrogenated saturated cottonseed oil, was fed to groups of Skh:HR-1 hairless mice during induction and promotion of photocarcinogenesis. The photocarcinogenic response was of increasing severity as the polyunsaturated content of the mixed dietary fat was increased, whether measured as tumour incidence, tumour multiplicity, progression of benign tumours to squamous cell carcinoma, or reduced survival. At the termination of the study approximately 6 months following the completion of the 10-week chronic UV irradiation treatment, when most mice bore tumours, the contact hypersensitivity (CHS) reactions in those groups supporting the highest tumour loads (fed 15% or 20% polyunsaturated fat), were significantly suppressed in comparison with the mice bearing smaller tumour loads (fed 0, 5% or 10% polyunsaturated fat). When mice were exposed acutely to UV radiation (UVR), a diet of 20% saturated fat provided almost complete protection from the suppression of CHS, whereas feeding 20% polyunsaturated fat resulted in 57% suppression; the CHS of unirradiated mice was unaffected by the nature of the dietary fat. These results suggest that the enhancement of photocarcinogenesis by the dietary polyunsaturated fat component is mediated by an induced predisposition to persistent immunosuppression caused by the chronic UV irradiation, and supports the evidence for an immunological role in dietary fat modulation of photocarcinogenesis in mice.

---

Bilaga 15

Vol.3 Suppl.1 20-25, 1996

**Protection from ultraviolet radiation pathology by topical and systemic agents**

Vivienne E REEVE Randal B COPE Meira BOSNIC Caroline KERR Christa BOEHM-WILCOX

Department of Veterinary Pathology, University of Sydney, NSW 2006, Australia

Correspondent : Reeve V E

The immunosuppression induced by UV radiation, which is mediated in part by the formation in the UV-irradiated epidermis of cis-urocanic acid, has been postulated to be a prerequisite for the promotion phase of photocarcinogenesis. A number of systemic factors have been demonstrated in our laboratory to provide protection both from photoimmunosuppression or exogenous cisurocanic acid-induced immunosuppression, and from photocarcinogenesis in mice, thus supporting the fundamental hypothesis. These include the H2 histamine receptor antagonist, cimetidine; the dipeptide carnosine beta-alanylhistidine) ; saturated dietary fats, such as hydrogenated sunflower oil or butter, compared with polyunsaturated dietary fats such as sunflower oil or margarine ; and the nonsteroidal antiinflammatory drug, indomethacin. On the other hand, topical sunscreens have been demonstrated to protect from photocarcinogenesis in mice under certain limited experimental conditions, but there is controversy concerning their ability to protect from photoimmunosuppression, and a demonstrated lack of correlation with their prevention of cisurocanic acid formation in mouse skin. It will be shown that the immunoprotective capacity of topical UVB-absorbers in sunscreens appears to be unrelated to their anti-erythema capacity, and to depend on their chemical nature. There is thus lack of understanding of the relationship between sunscreen exposure, immunity and photocarcinogenesis in the mouse, and of the significance of these observations to sunlight exposure through sunscreens in humans.

---

Bilaga 16

---

□ 1: J Nutr 1996 Mar;126(3):681-92

[Related Articles, Books, LinkOut](#)

**Dietary butter protects against ultraviolet radiation-induced suppression of contact hypersensitivity in Skh:HR-1 hairless mice.**

**Cope RB, Bosnic M, Boehm-Wilcox C, Mohr D, Reeve VE.**

Department of Veterinary Pathology, University of Sydney, New South Wales, Australia.

Dietary fats modulate a wide variety of T cell functions in mice and humans. This study examined the effects of four different dietary fats, predominantly polyunsaturated sunflower oil, margarine, and predominantly saturated butter, clarified butter, on the T cell-mediated, systemic suppression of contact hypersensitivity by ultraviolet radiation in the Skh:HR-1 hairless mouse. Diets containing either 200 g/kg or 50 g/kg butter or clarified butter as the sole fat source protected against systemic photoimmunosuppression, whether the radiation source was unfiltered ultraviolet B (280-320 nm) or filtered solar simulated ultraviolet radiation (290-400 nm), in comparison with diets containing either 200 or 50 g/kg margarine or sunflower oil. There was a linear relationship ( $r > 0.9$ ) between protection against photoimmunosuppression and the proportion of clarified butter in mice fed a series of 200 g/kg mixed fat diets that provided varying proportions of clarified butter and sunflower oil. The dietary fats did not modulate the contact hypersensitivity reaction in unirradiated animals. The observed phenomena were not primary due to the carotene, tocopherol, cholecalciferol, retinol, lipid hydroperoxide or the nonfat solid content of the dietary fats used and appeared to be a result of the different fatty acid composition of the fats.

---