

درباره سویا و خطر سرطان پستان

فهیمه حقیقت‌دوست^۱، زمزم پاکنها^۲

مقاله مروی

چکیده

با توجه به شیوع رو به افزایش سرطان پستان در بین نسل‌های مهاجر آسیایی به کشورهای غربی، به نظر می‌رسد که عوامل محیطی از قبیل عوامل مرتبط با سبک زندگی و رژیم غذایی، بیش از عوامل ژنتیکی در وقوع سرطان نقش داشته باشند. به منظور جستجوی مقالات در این زمینه از موتور جستجوی Pubmed استفاده گردید و کلماتی همچون Phytoestrogen Isoflavone و Breast cancer به عنوان کلید واژه جهت جستجو انتخاب شد و مقالاتی که در بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۲ به چاپ رسیده بودند، انتخاب گردید. مطالعات تجربی متعددی نشان داده‌اند که هم سویا و هم ایزوافلاون آن ممکن است فرد را از ابتلا به سرطان پستان محافظت نماید. ضمن این که برخی مطالعات نشان داده‌اند که ایزوافلاون سویا، تقسیم سلولی را در شرایط آزمایشگاهی افزایش می‌دهد و یا با اثربخشی تاموکسیفن تداخل دارد. در واقع، مطالعات اپیدمیولوژیک که ارتباط درباره سویا و سرطان پستان را بررسی کرده‌اند، نتایج متفاوتی نشان داده‌اند. یافته‌ها حاکی از آنند که مصرف سویا در مقداری که در بین زنان کشورهای آسیایی رایج است، دارای اثرات محافظتی علیه سرطان پستان است. در واقع، میزان سویایی مصرفی باید به اندازه‌ای باشد که با تأمین ۵۰-۵۰ میلی گرم ایزوافلاون در روز همراه باشد. این اثر محافظتی سویا علیه سرطان پستان، بهترین اثربخشی را دارد و پیامدش زمانی مشهورتر است که در دوران کودکی مصرف شده باشد. با این حال، مصرف سویا در نوجوانی نیز نسبت به مصرف سویا در بزرگسالی دارای مزایای بیشتری است.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، سویا، ایزوافلاون، فیتو استروئن

ارجاع: حقیقت‌دوست فهیمه، پاکنها زمزم. درباره سویا و خطر سرطان پستان. مجله تحقیقات نظام سلامت ۹؛ ۱۳۹۲ (۵): ۴۵۹-۴۴۹.

پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۰۲/۲۱

دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۶/۰۷

مقدمه

شیوع سرطان پستان در کشورهای غربی بیشتر از کشورهای آسیایی است؛ به طوری که میزان بروز سرطان پستان در زنان آسیایی $\frac{1}{3}$ در هر $100,000$ زن و در کشورهای غربی $\frac{7}{100}$ در هر $100,000$ زن است. این امر

سبب شده است که سرطان دومین بیماری شایع در بین زنان در سراسر جهان باشد؛ به طوری که $\frac{1}{10}$ درصد سرطان‌ها را شامل می‌شود (۱). با توجه به شیوع رو به افزایش سرطان پستان در بین نسل‌های مهاجر آسیایی به کشورهای غربی (۲)، این طور بر می‌آید که عوامل محیطی

- ۱- دانشجوی دکتری، کمیته تحقیقات دانشجویی، گروه تغذیه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- دانشیار، گروه تغذیه بالینی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران (نویسنده مسؤول)

Email: paknahad@hlth.mui.ac.ir

نشان داده‌اند که سویا علیه سرطان پستان دارای اثر محافظتی است که ممکن است به علت مقادیر بالای مصرف سویا در این جمعیت‌ها باشد (۲۲-۱۶). مطالعاتی نیز با بررسی دریافت نوجوانان، نشان دادند که خطر سرطان در افرادی که دریافت بالای سویا -در حد مقادیر مصرف در بین آسیایی‌ها- (۱۸، ۱۹) یا فیتو استروژن دارند (۲۰)، کاهش می‌یابد.

اهمیت مصرف سویا در سال‌های ابتدایی زندگی در کارسینوژنی سرطان پستان، روز به روز بیشتر شناخته می‌شود (۲۳) که ممکن است با تغییر تجمعات هورمونی عمل کنند (۲۴). ممکن است مصرف سویا در سال‌های اولیه زندگی، خطر سرطان پستان را از طریق مکانیسم‌های هورمونی تحت تأثیر قرار دهد؛ به طوری که مطالعات موجود نشان داده‌اند که سویا دارای اثرات استروژنی ضعیفی است (۵). همچنین برخی از مطالعات نشان داده‌اند که سن مصرف فیتو استروژن‌ها بر روی اثرات آن‌ها بر سرطان پستان تأثیر می‌گذارند (۲۷-۲۵). در مطالعه مروری حاضر، به بررسی یافته‌های مطالعاتی که ارتباط بین مصرف سویا را در گروه‌های سنی بزرگسالان، نوجوانان و کودکان بررسی کرده‌اند، به تفکیک خواهیم پرداخت.

روش‌ها

در این مطالعه، با استفاده از سیستم موتور جستجوی Pubmed و کلید واژه‌هایی همچون Breast cancer، Isoflavone و Soy phytoestrogen استفاده کردیم. در این مقاله، مطالعاتی با طراحی‌های مختلف (مقطعی و هم‌گروهی) که در بین سال‌های ۱۹۹۰-۲۰۱۲ به چاپ رسیده بود، بررسی شد (جدول ۱).

یافته‌ها

مطالعات بزرگسالان

اولین مطالعه اپیدمیولوژیکی که به بررسی ارتباط مصرف سویا و سرطان پستان پرداخت، مطالعه مورد-شاهدی بود که در

از قبیل عوامل مرتبط با سبک زندگی و رژیم غذایی که قابل تغییر هستند، بیش از عوامل ژنتیکی در وقوع سرطان نقش داشته باشند. وجود ارتباط بین چربی رژیم غذایی و خطر سرطان پستان (۳)، مطالعات را به سمت بررسی سایر اجزای رژیم غذایی از جمله سویا و فیتو استروژن‌ها سوق داده است (۴).

سویا که به عنوان منبع اصلی فیتو استروژن‌ها مطرح است، هر دو خاصیت ضد استروژنی و شبیه استروژنی را دارد (۵). مطالعات تجربی متعددی نشان داده‌اند که هم سویا (به علت دارو بودن فیبر، امگا-۳ و پروتئین گیاهی) و هم ایزووفلاون آن (جنیستئین و لیگنان)، ممکن است فرد را از ابتلا به سرطان پستان محافظت نماید (۶). علاوه بر خواص ضد سرطانی دیگری مانند مهار التهاب و در نتیجه مهار آنزیوژن، مهار تقسیم سلولی و تحریک تولید گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی (Sex hormone-binding globulin) می‌باشند (۷). با این وجود، برخی مطالعات نشان داده‌اند که ایزووفلاون سویا، تقسیم سلولی را در شرایط آزمایشگاهی افزایش می‌دهد (۵)، رشد تومورهای پستان را در موش‌ها تسريع می‌نماید (۸) و به احتمال زیاد، با اثربخشی تاموکسی芬 تداخل دارد (۹، ۱۰). از این‌رو، به زنان مبتلا به سرطان پستان، قطع کامل یا مصرف محدود سویا توصیه می‌شود (۱۱، ۱۲، ۸). البته مطالعات اپیدمیولوژیک که ارتباط دریافت سویا و سرطان پستان را بررسی کرده‌اند، نتایج متفاوتی نشان داده‌اند (۱۳). در دو مطالعه اپیدمیولوژیک که بقای عمر زنان مبتلا به سرطان پستان را در آسیا (۱۴) و آمریکا (۱۵) بررسی نمودند، نشان داده شد که غذاهای حاوی سویا اثر بدی بر پیشرفت سرطان پستان ندارند، با اثرات تاموکسی芬 تداخل ندارند و حتی ممکن است فواید بالقوه‌ای در کاهش خطر عود و یا مرگ ناشی از سرطان داشته باشند. علاوه بر این دو مطالعه، مطالعات زیاد دیگری نیز در بین آسیایی‌ها و آسیایی-آمریکایی‌ها

جدول ۱: خلاصه‌ای از مطالعات بررسی شده در مقاله مروی حاضر

منبع	طراحی مطالعه	گروه مورد بررسی	توضیح مطالعه	نتایج مطالعه
Shu و همکاران (۱۴)	هم‌گروهی آینده‌نگر	متلا به سرطان پستان (با) تشخیص حداقل ۶ ماهه)	۵۰۴۲ زن متلا که ۳/۹ سال پیگیری شدن/چین	دریافت سویا (هم پروتئین و هم ایزوافلاون) در بین زنان متلا به سرطان پستان به طور معنی‌داری میزان مرگ و میر را کاهش داد.
Korde و همکاران (۲۸)	مورد-شاهد	زنان یائسه و غیر یائسه- ارزیابی دریافت در کودکی، نوجوانی و بزرگسالی	۹۶۶ مورد و ۹۷ شاهد از بین زنان آسیایی-آمریکایی/ آمریکا	ارتباط معکوس بین دریافت هر سه دوره و سرطان پستان مشاهده شد. تعديل عوامل سبک زندگی غربی، ارتیاط دریافت در نوجوانی و بزرگسالی را کاهش داد اما در کودکی را تغییر نداد.
Lee و همکاران (۲۹)	هم‌گروهی آینده‌نگر	زنان یائسه و غیر یائسه- ارزیابی دریافت در نوجوانی و بزرگسالی	۷۳۲۲۳ فرد در ۵۹۲ هم‌گروهی و بیمار پس از ۷/۴ سال پیگیری/ چین	پروتئین سویا و ایزوافلاون سویا هر دو ارتباط معکوس و قوی با سرطان پستان در زنان غیر یائسه داشتند. ولی هیچ ارتباط معنی‌داری در زنان یائسه مشاهده نشد. دریافت سویا در نوجوانی نیز ارتباط معکوسی با سرطان پستان در بزرگسالی داشت.
Iwasaki و همکاران (۳۰)	Nested -case- hemgroohi	زنان ۱۴۴ زن تازه متلا شده به سرطان پستان با ۲ نفر شاهد ژاپنی به ازای هر مورد پس از ۱۰/۶ سال پیگیری/ ژاپن	FFQ و سطح پلاسمایی ایزوافلاون/ کمترین مقدار پلاسمایی ایزوافلاون در گروه شاهد برابر با گروه مورد برابر با	ارتباط معکوسی بین جنیستئین و سرطان پستان مشاهده شد. این ارتیاط برای دیادزئین و دیادزئین + جنیستئین معنی‌دار نبود.
Lampe و همکاران (۳۱)	مورد-شاهد	افراد شرکت کننده در برنامه مداخله خود- ارزیابی پستان در شانگهای افراد شرکت کننده در برنامه مداخله شانگهای	۵۰۰ مورد و چین شاهد/ چین	ارتباط معکوسی بین ایزوافلاون پلاسمایی دیادزئین/ بیشترین چارک غلظت پلاسمایی (<) ng/ml و کمترین چارک غلظت پلاسمایی (>) ng/ml بود
Shannon و همکاران (۳۲)	مورد-شاهد	افراد شرکت کننده در برنامه مداخله خود- ارزیابی پستان در شانگهای	۳۷۸ مورد و ۱۰۰۲ شاهد/ چین	هیچ ارتباطی بین سویای دریافتی و خطر سرطان پستان مشاهده نشد

جدول ۱: خلاصه‌ای از مطالعات بررسی شده در مقاله مروری حاضر (ادامه)

منبع	مطالعه	طرahi بررسی	کروه مورد بررسی	توضیح مطالعه	روش تخمین و مقدار سویا یا ایزوفلاؤن دریافتی	نتایج مطالعه
Travis و همکاران (۳۳)	هیچ ارتباطی بین ایزوفلاؤن دریافتی و خطر سرطان پستان برای افراد با دریافت‌های بالا در مقایسه با مقدار رفرنس (کمترین دریافت) مشاهده نشد.	دریافت ایزوفلاؤن /FFQ کمترین مقدار دریافتی ایزوفلاؤن ۵۸۵ mg/d (که به عنوان رژیمی ۰/۲ زن ۳۷۶۴۳ دریان مبتلا به سرطان پستان انگلیسی به عنوان رفرنس در نظر گرفته شد) و بیشترین مقدار ۳۱/۶ mg/d بود.	دریافت ایزوفلاؤن رژیمی ۵۸۵ فرد مبتلا به سرطان پستان آریزونا ارزیابی شد/ انگلیس	زنان مبتلا به سرطان پستان در آریزونا مراحل ابتدایی	زنان مبتلا که سال پیگیری شدند/ آریزونا	زنانی که بیشترین میزان دریافت ایزوفلاؤن را داشتند، کاهش غیر معنی‌داری (۵۴ درصد) در میزان مرگ و میرشان مشاهده شد.
Caan و همکاران (۳۴)	دریافت سویا در کودکی و بزرگسالی با کاهش خطر سرطان پستان همراه است. این اثر کاهندگی در کودکی بیشتر از اثر دریافت سویا در بزرگسالی است.	زنان یائسه و غیر مورده ارزیابی شاهد از زنان آسیایی-آمریکایی/ آمریکا	زنان مبتلا به سرطان پستان در آریزونا	۱۶/۳ mg/d /FFQ بیشتر از ۱۲ mg/d ایزوفلاؤن	FFQ/ کمتر از ۱۲ mg/d ایزوفلاؤن	ارتباط معکوس بین دریافت سویا با سرطان پستان در هر دو گروه زنان یائسه و غیر یائسه مشاهده شد.
Wu و همکاران (۳۵)	اصحابه با خود افراد و مادران افراد کمتر از ۴۵ سال در مورد انواع غذاهای حاوی سویا/ کمترین پنچ ۲/۲ g/d و بیشترین ۱۱/۰۱ g/d غذاهای حاوی سویا بود.	زنان یائسه و غیر مورده ارزیابی شاهد از زنان آسیایی-آمریکا	زنان یائسه و غیر مورده در کودکی	۵۰۱ مورده و ۵۹۴ شاهد از زنان آسیایی-آمریکایی/ آمریکا	FFQ/ ۱۲ mg/d ایزوفلاؤن	ارتباط معکوس بین دریافت سویا با سرطان پستان در هر دو گروه زنان یائسه و غیر یائسه مشاهده شد.
Shu و همکاران (۳۶)	دریافت فیتو استروژن در دوره نوجوانی (هم لیگنان و هم ایزوفلاؤن) با کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان همراه بود.	زنان یائسه و غیر مورده ارزیابی در کودکی	زنان یائسه و غیر مورده در کودکی	۱۴۵۹ مورده و ۱۵۵۶ شاهد/ آمریکا	FFQ/ پنچ ۱ ایزوفلاؤن دریافتی برابر با ۳۳ mg/d و پنچ ۵ برابر با ۵۴ mg/d بود	اصحابه با خود افراد و مادران افراد کمتر از ۴۵ سال در مورد انواع غذاهای حاوی سویا/ کمترین پنچ ۲/۲ g/d و بیشترین ۱۱/۰۱ g/d غذاهای حاوی سویا بود.
Thanos و همکاران (۳۷)	دریافت فیتو استروژن در دوره نوجوانی آنها ارزیابی گردید/ کانادا	زنان ۲۵-۷۴ ساله/ ارزیابی دریافت فیتو استروژن دوره کودکی	زنان ۲۰۰۰ مورده و ۴۲۰ شاهد ارزیابی آنها ارزیابی گردید/ کانادا	۳۰۲۴ مورده و ۳۴۲۰ شاهد که دریافت فیتو استروژن دوره کودکی نوجوانی آنها ارزیابی گردید/ کانادا	FFQ/ پنچ ۱ ایزوفلاؤن دریافتی برابر با ۳۳ mg/d و پنچ ۵ برابر با ۵۴ mg/d بود	دریافت فیتو استروژن در دوره نوجوانی (هم لیگنان و هم ایزوفلاؤن) با کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان همراه بود.

FFQ: Food frequency questionnare

سرطان پستان، افراد شرکت‌کننده در این مطالعه بودند (۱۴). در این مطالعه، کلیه اطلاعات مرتبط با روش درمان افراد، مواجهه‌های سبک زندگی پس از تشخیص سرطان و روند پیشرفت بیماری در فاصله‌های زمانی ۶، ۱۸، ۳۶ و ۶۰ ماه پس از تشخیص بیماری گردآوری شده است. به منظور ارزیابی ارتباط مصرف سویا و سرطان پستان در این مطالعه، پس از ۳/۹ سال پیگیری، میزان مرگ و میر و عود بیماری یا مرگ‌های ناشی از سرطان پستان، مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که از بین ۵۰۳۳ فرد مورد بررسی، ۴۴۴ مورد مرگ و ۵۳۴ مورد مرگ ناشی از سرطان پستان یا عود مجدد

سنگاپور انجام شد (۳۸) که در آن، ۲۰۰ زن مبتلا به سرطان پستان و ۴۲۰ فرد شاهد مطابق با آن‌ها شرکت داشتند. اطلاعات غذایی این مطالعه با استفاده از پرسش‌نامه بسامد خوارک (FFQ) یا Food frequency queationnare (Food frequency queationnare) گردآوری شد. این مطالعه ارتباط معکوسی بین مصرف سویا و خطر سرطان پستان در سنین قبل از یائسگی نشان داد. در حالی که در زنان یائسه، چنین ارتیاطی مشاهده نشد. پس از آن، مطالعات بیشتری در جمعیت‌های مختلف در این راستا انجام شد. مطالعه هم‌گروهی Shanghai breast cancer survival از مطالعات معروف در این زمینه است که از ۵۰۴۲ زن مبتلا به

$RR = 0.95$ درصد و $CI = 0.71 - 0.92$ و $P = 0.18$) بیشترین در مقایسه با کمترین برابر با 0.58 و.

علاوه بر این، در یک مطالعه مورد-شاهدی که در چین انجام شد (۳۱)، در زنان ۳۰-۶۴ ساله غلظت جنیستئین پلاسماء، ارتباط معکوسی با سرطان پستان نشان داد؛ به طوری که زنانی که در بیشترین چارک بودند، در مقایسه با کسانی که در کمترین چارک بودند، OR برابر با 0.26 و $CI = 0.50 - 0.13$ درصد) داشتند. در حالی که در برخی مطالعات ارتباطی بین سویای دریافتی رژیمی و سرطان پستان مشاهده نشده است (۳۲). تفاوت‌های بارزی که در افراد مختلف برای متabolism ایزووفلاون وجود دارد، ممکن است حساسیت بیشتر پلاسما در مقایسه با ارزیابی دریافت رژیمی برای نقش بالقوه سویا در کاهش خطر سرطان پستان را توجیه نماید.

یکی از مطالعات معروف در زمینه ارتباط سویا و سرطان پستان، مطالعه European prospective (EPIC) (investigation into cancer (۳۳) بر روی زن ۳۷۶۴۳ انگلیسی است که تعداد زیادی از افراد، از بین گیاه خواران انتخاب شده‌اند (حدود ۳۱ درصد جمعیت). دریافت معمول رژیم غذایی افراد با استفاده از پرسشنامه بسامد خوراک ارزیابی شده است. نتایج این مطالعه پس از $7/4$ سال پیگیری نشان داد که دریافت ایزووفلاون در بین گیاه خواران بیش از افراد معمولی است ($10/1$ mg/d در مقابل $0/23$ mg/d). در این مطالعه، نسبت خطر (Hazard ratio) تعديل شده حاکی از عدم ارتباط بین دریافت سویا و سرطان پستان بود؛ OR تعديل شده برای دریافت متوسط و زیاد در مقایسه با کمترین دریافت ($1/0.8$ در $0/1.38$ و $CI = 0.85 - 1.0$ درصد) و $0.71 - 1/0.95$ درصد).

در مطالعه EPIC هیچ ارتباطی بین سرطان پستان و محدوده سهک‌های ایزووفلاون دریافتی (۳۳) مشاهده نشد. این امر ممکن است به دلیل در نظر نگرفتن مخدوشگرهای مثل اندازه بدن و تعداد بارداری‌ها در مطالعه EPIC هیچ مطالعه دیگری توسط Caan و همکاران نیز مانند EPIC هیچ ارتباط معنی‌داری برای تغییر خطر وقوع سرطان نشان نداد، اما

بیماری وجود داشته است. این مطالعه ارتباط معکوسی بین سویای مصرفی (هم پروتئین سویا و هم ایزووفلاون سویا) و مرگ و میر و عود مجدد بیماری نشان داد.

نسبت خطر برای بیشترین چارک پروتئین سویا ($0.71 - 0/0.92$ درصد) برابر با $0.54 - 0/0.95$ درصد (برای کل مرگ و میر و $0.68 - 0/0.87$ درصد) برای عود مجدد در مقایسه با کمترین چارک ($0.31 - 0/0.54$ g/d) بود. مقادیر گزارش شده به ترتیب برای بیشترین چارک دریافتی ایزووفلاون ($0.68 - 0/0.62$ mg/d) برابر با $0.77 - 0/0.60$ درصد) و $0.98 - 0/0.60$ درصد) (برای کمترین چارک دریافتی $0.95 - 0/0.90$ درصد) در مقایسه با کمترین چارک دریافتی ($0.20 - 0/0.20$ mg/d) بود. این یافته‌ها هم در بین کسانی که تاموکسیفن مصرف می‌کردند و هم کسانی که مصرف نمی‌کردند، مشاهده شد (۱۴). به طور کلی، یافته‌های موجود حاکی از اثرات محافظتی سویا در برابر سرطان در بین آسیایی‌ها و آسیایی-آمریکایی‌ها است؛ چرا که دریافت سویا در این جمعیت، به میزان قابل توجهی بالاتر از سایر جمعیت‌ها می‌باشد. مطالعات موجود، میزان ایزووفلاون دریافتی از سویا در جمعیت‌های غیر آسیایی را 1 mg/d و در جمعیت‌های آسیایی آسیایی $5.0 - 5.5 \text{ mg/d}$ گزارش کرده‌اند (۳۹).

برخی از مطالعات سطح سرمی ایزووفلاون‌ها را پیشگویی کننده بهتر و دقیق‌تری نسبت به ارزیابی دریافت رژیم سویا از اثرات محافظتی سویا علیه سرطان پستان می‌دانند (۳۰). در این مطالعه هم‌گروهی (۳۰) که زن ۴۹-۶۹ ساله، ژاپنی را پیگیری می‌نمود، پس از حدود $10/6$ سال پیگیری، 144 فرد با تشخیص جدید سرطان شناسایی شدند. مقدار خطر نسبی تعديل شده برای سرطان پستان در بیشترین چارک (میانه: $35.3/9 \text{ ng/ml}$) جنیستئین سرمی (که در واقع همان ایزووفلاون سویا می‌باشد و نمایانگر مقدار ایزووفلاون دریافتی است)، در مقایسه با کمترین چارک (میانه: $0.74 - 0/0.16$ ng/ml) برابر بود با $0.02 - 0/0.02$ درصد و $RR = 0.34$.

البته مقدار جنیستئین دریافتی از رژیم غذایی نیز اثر محافظتی ضعیف‌تری نشان داد که از نظر آماری معنی‌دار نبود.

Korde آسیایی انجام شد، نشان دادند زنانی که در کودکی در سه ک دوم (۱/۴۹-۷۶٪، بار در هفته) و سوم (۸/۸-۱٪، بار در هفته) سویای دریافتی قرار داشتند، نسبت به کسانی که در سه ک اول (۷۵٪-۰٪، بار در هفته) قرار داشتند، ۶۰ درصد شанс ابتلای کمتری به سرطان پستان دارند. این روند معنی دار، حتی بعد از تعدیل دریافت سویا در نوجوانی و بزرگسالی و رژیم غذایی دوران کودکی تغییر نیافت. با وجود این، ارتباط معکوسی که برای سویای دریافتی در نوجوانی و بزرگسالی با سرطان پستان دیده شده بود، ضعیفتر بود و پس از تعدیل سویای دریافتی در کودکی، از بین رفت (۲۸).

برخی از مطالعاتی که دریافت سویا در نوجوانی را بررسی کرده اند، نشان داده اند که خطر سرطان پستان در افراد دریافت کننده سویا یا فیتو استروژن زیاد، حدود ۵۰ درصد کمتر از افرادی است که دریافت محدودی دارند و این ارتباط از نظر آماری معنی دار بود (۳۵-۳۷). در این مطالعات، ارتباط معکوس مشاهده شده، برای دریافت نوجوانی قوی تر از دریافت بزرگسالی بوده و بعد از کنترل دریافت سویای بزرگسالی همچنان باقی مانده است.

این یافته ها نشان می دهند که دریافت سویا در مراحل ابتدایی زندگی، ارتباط خاص و مبرهنی با سرطان پستان دارد. به نظر می رسد سویا تنها مشخصه رژیم آسیایی ها است که باعث کاهش سرطان پستان می شود. در مطالعه Korde و همکاران حتی پس از تعدیل عوامل فرهنگی و اثرات مهاجرت آسیایی ها به کشورهای غربی و فرهنگ پذیری، اثرات محافظتی دریافت سویا در کودکی ضعیف نشد. این یافته ها حاکی از این است که دریافت سویا در دوران کودکی، ممکن است به خودی خود، واسطه برخی از مکانیسم های بیولوژیکی باشد. نکته حائز اهمیت در بررسی فواید دریافت سویا در دوران کودکی، مقایسه زادگاه زنان آسیایی است. به عبارت دیگر، ارتباط معکوس بین دریافت سویا در بزرگسالی با سرطان پستان، بیشتر در بین زنان آسیایی - آمریکایی قابل مشاهده است که در شرق متولد شده اند و بدین ترتیب ممکن است در دوران کودکی مصرف سویای بیشتری نسبت به

با افزایش دریافت ایزوپلاون ها، خطر مرگ و میر کاهش یافت. همچنین زنانی که بیشترین ایزوپلاون دریافتی را داشتند (بیش از ۱۶/۳ mg/d معادل حداقل نصف فنجان شیر سویا یا ۲ انس توفو در روز) کاهش ۵۴ درصدی (اما غیر معنی داری) در خطر مرگ نسبت به کمترین دریافت، نشان دادند (۳۴). به طور کلی، با توجه به یافته های موجود، نمی توان اثر حفاظتی سویا علیه سرطان پستان را قاطعانه رد کرد. علاوه بر این، باید در نظر داشت که مصرف سویا قبل و بعد از سنین یائسگی، ممکن است اثرات متفاوتی بر سرطان پستان داشته باشد؛ به طوری که طبق برخی یافته ها، به نظر می رسد مصرف سویا در قبل از سنین یائسگی، ارتباط معکوس با سرطان پستان دارد، اما بعد از یائسگی این ارتباط دیده نمی شود.

اگر چه مکانیسم دقیق ارتباط سویا و سرطان پستان مشخص نیست، اما ممکن است مکانیسم هایی در این راستا نقش داشته باشند، از جمله تفاوت در منبع ایزوپلاون، تفاوت در پاسخ زیستی افراد به ایزوپلاون ها در میان گروه های قومیتی و تداخل با سایر اجزای رژیم غذایی افراد. نکته قابل توجه در رابطه با اثر حفاظتی سویا در بین آسیایی ها ممکن است مربوط به مصرف سویا در طولانی مدت و یا مصرف ایزوپلاون ها از سال های ابتدایی زندگی باشد. در مطالعه EPIC، سن شروع مصرف سویا به احتمال زیاد، سنین بزرگسالی است؛ چرا که انتخاب رژیم غذایی گیاه خواری در سنین بزرگسالی -نه در دوران کودکی- رخ می دهد.

مطالعات کودکان و نوجوانان

تمام مطالعاتی که به بررسی ارتباط دریافت سویا در سال های ابتدایی زندگی و سرطان پستان پرداخته اند، ارتباط معکوسی گزارش کرده اند (۳۵-۳۹). در این مطالعات که به صورت مورد-شاهدی طراحی شده بودند، پس از انتخاب افراد مورد، افرادی نیز مطابق آن ها انتخاب می شد و دریافت های غذایی دوران کودکی آن ها با استفاده از یک FFQ ساده (۳۷) و یا از طریق مصاحبه با خود افراد و یا مادران آن ها (۳۵، ۳۶) سنجیده می شد. ارتباط معکوس این مطالعات، حتی پس از تعدیل کردن مخدوشگرها، همچنان معنی دار باقی ماند.

همچنین کاهش بروز تومورهای ناشی از تحریک عوامل سرطان‌زا (۵۵)، توسط مدل‌های حیوانی نیز تأیید شده است. مکانیسم توجیهی دیگر برای کاهش خطر ابتلا به سرطان Tumor suppressor BRCA1 پستان، به افزایش تنظیمی ژن در غدد پستانی توسط جنیستئین و استرادیول قبل از بلوغ نسبت داده شده است که افزایش بیان این ژن، با کاهش رشد و پیشرفت تومور همراه است (۲۷). با توجه به یافته‌های مطالعات انجام شده در این گروه سنی، به نظر می‌رسد دریافت سویا در مراحل ابتدایی زندگی ارتباط معنی‌دار و معکوسی با سرطان پستان دارد که این اثر به محتوای فیتو استروژن آن‌ها و اثر آن‌ها بر بلوغ سلول‌های بافت پستان نسبت داده می‌شود.

نتیجه‌گیری

صرف سویا در مقادیری که در بین زنان کشورهای آسیایی مصرف می‌شود، دارای اثرات محافظتی علیه سرطان پستان است. در واقع، میزان سویایی مصرفی باید به اندازه‌ای باشد که با تأمین ۵۰-۲۰ میلی‌گرم ایزووفلاون در روز همراه باشد. اگر چه این مقدار، مقدار مصرفی در زنان آسیایی است، اما باید توجه داشت که اثر محافظتی سویا علیه سرطان پستان، بهترین اثربخشی است و پیامدش زمانی مشهودتر می‌شود که در دوران کودکی مصرف شده باشد. با این حال، صرف سویا در نوجوانی نیز نسبت به مصرف سویا در بزرگسالی دارای مزایای بیشتری است. اگر چه مطالعه حاضر به مرور و جمع‌بندی نتایج مطالعات موجود در این زمینه پرداخته است، اما یک مقاله مروری روای (Narrative) است و ممکن است محققین دیگر با کنار هم قرار دادن یافته‌های مطالعات مختلف، به نتیجه‌گیری متفاوتی دست یابند. با این وجود، در این مطالعه سعی شد مطالعات مختلف در جمیعت‌های متفاوت ارزیابی شوند. همچنین، خطاهای انسانی در انجام کارهای تحقیقاتی امری است که به صورت کامل اجتناب پذیر نمی‌باشد.

کسانی که در آمریکا متولد شده‌اند، داشته باشند (۲۸). در هر حال، مکانیسم‌ها و شواهدی وجود دارند که حاکی از نقش فیتو استروژن‌ها در سرطان‌زا بی سرطان پستان و یا محافظت علیه آن هستند. شواهد موجود حاکی از نقش مهم سرطان‌زا بی استروژن در سرطان پستان هستند. به نظر می‌رسد هم سطح استروژن در گردش خون و هم استروژن درمانی پس از یائسگی، با افزایش خطر سرطان پستان پس از یائسگی ارتباط دارد (۴۱، ۴۰). علاوه بر این، اکثر عوامل مرتبط با سبک زندگی، قاعدگی و باروری که بر سرطان پستان تأثیر می‌گذارند، مانند سن اولین بارداری، سن منارک، سن یائسگی و بافت چربی یائسگی به احتمال زیاد، از طریق مکانیسم‌های وابسته به هورمون عمل می‌کنند.

صرف سویا در دوران کودکی هم ممکن است از طریق مکانیسم‌های وابسته به هورمون عمل کند. ارتباط بین قد و وزن و سرعت رشد دوران کودکی با سرطان پستان هم توسعه برخی از مطالعات نشان داده شده است (۴۶-۴۲). البته نکته قابل توجه در این راستا، کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان در سنین بزرگسالی در بین نوجوانان و کودکان چاق است که شاید مستقل از اثرات آن‌ها بر BMI در سال‌های اولیه بزرگسالی است (۴۸-۴۶).

سلول‌های بافت پستان تا قبل از پایان تمایز به عوامل سرطان‌زا حساس است (۵۰، ۴۹). بدین ترتیب، ممکن است کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان در زنانی که در کودکی و نوجوانی چاق بوده‌اند، را این گونه توجیه نمود که افزایش تولید استروژن توسط بافت چربی در کودکی و نوجوانی باعث القای بلوغ زودرس غدد پستانی (۴۴) و بدین ترتیب، باعث کاهش حساسیت بافت پستان به عوامل سرطان‌زا می‌شود. رژیم غذایی غنی از سویا نیز در سال‌های ابتدایی زندگی، دارای اثر محافظتی علیه سرطان پستان می‌باشد؛ چرا که ایزووفلاون‌های سویا در بافت پستان خاصیت شبه استروژنی دارند (۵۲، ۵۱). این فرضیه که فیتو استروژن‌ها باعث القای بلوغ زودرس توبول‌ها و مجاری پستان می‌شوند (۵۳، ۵۴) و

References

1. Adlercreutz H, Mazur W. Phyto-oestrogens and Western diseases. *Ann Med* 1997; 29(2): 95-120.
2. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(22): 1819-27.
3. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Beeson L, van den Brandt PA, Folsom AR, et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer--a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996; 334(6): 356-61.
4. Adlercreutz H. Phytoestrogens and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 83(1-5): 113-8.
5. Taylor CK, Levy RM, Elliott JC, Burnett BP. The effect of genistein aglycone on cancer and cancer risk: a review of in vitro, preclinical, and clinical studies. *Nutr Rev* 2009; 67(7): 398-415.
6. Benassayag C, Perrot-Applanat M, Ferre F. Phytoestrogens as modulators of steroid action in target cells. *J Chromatogr B Analys Technol Biomed Life Sci* 2002; 777(1-2): 233-48.
7. Messina M, McCaskill-Stevens W, Lampe JW. Addressing the soy and breast cancer relationship: review, commentary, and workshop proceedings. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(18): 1275-84.
8. Helferich WG, Andrade JE, Hoagland MS. Phytoestrogens and breast cancer: a complex story. *Inflammopharmacology* 2008; 16(5): 219-26.
9. Ju YH, Doerge DR, Allred KF, Allred CD, Helferich WG. Dietary genistein negates the inhibitory effect of tamoxifen on growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) cells implanted in athymic mice. *Cancer Res* 2002; 62(9): 2474-7.
10. Schwartz JA, Liu G, Brooks SC. Genistein-mediated attenuation of tamoxifen-induced antagonism from estrogen receptor-regulated genes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 253(1): 38-43.
11. Doyle C, Kushi LH, Byers T, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Grant B, et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(6): 323-53.
12. Velentzis LS, Woodside JV, Cantwell MM, Leathem AJ, Keshtgar MR. Do phytoestrogens reduce the risk of breast cancer and breast cancer recurrence? What clinicians need to know? *Eur J Cancer* 2008; 44(13): 1799-806.
13. Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(7): 459-71.
14. Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, et al. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA* 2009; 302(22): 2437-43.
15. Guha N, Kwan ML, Quesenberry CP, Weltzien EK, Castillo AL, Caan BJ. Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors: the Life after Cancer Epidemiology study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118(2): 395-405.
16. Dai Q, Shu XO, Jin F, Potter JD, Kushi LH, Teas J, et al. Population-based case-control study of soyfood intake and breast cancer risk in Shanghai. *Br J Cancer* 2001; 85(3): 372-8.
17. Do MH, Lee SS, Jung PJ, Lee MH. Intake of fruits, vegetables, and soy foods in relation to breast cancer risk in Korean women: a case-control study. *Nutr Cancer* 2007; 57(1): 20-7.
18. Hirose K, Tajima K, Hamajima N, Inoue M, Takezaki T, Kuroishi T, et al. A large-scale, hospital-based case-control study of risk factors of breast cancer according to menopausal status. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86(2): 146-54.
19. Key TJ, Sharp GB, Appleby PN, Beral V, Goodman MT, Soda M, et al. Soya foods and breast cancer risk: a prospective study in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Br J Cancer* 1999; 81(7): 1248-56.
20. Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Esteve J, Lee J, Day NE. Risk factors for breast cancer by age and menopausal status: a case-control study in Singapore. *Cancer Causes Control* 1992; 3(4): 313-22.
21. Wu AH, Ziegler RG, Horn-Ross PL, Nomura AM, West DW, Kolonel LN, et al. Tofu and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5(11): 901-6.
22. Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(12): 906-13.
23. Okasha M, McCarron P, Gunnell D, Smith GD. Exposures in childhood, adolescence and early adulthood and breast cancer risk: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 78(2): 223-76.
24. Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. *Breast Cancer Res* 2004; 6(5): 213-8.
25. Gammon MD, Fink BN, Steck SE, Wolff MS. Soy intake and breast cancer: elucidation of an unanswered question. *Br J Cancer* 2008; 98(1): 2-3.
26. Peeters PH, Keinan-Boker L, van der Schouw YT, Grobbee DE. Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 77(2): 171-83.

27. Warri A, Saarinen NM, Makela S, Hilakivi-Clarke L. The role of early life genistein exposures in modifying breast cancer risk. *Br J Cancer* 2008; 98(9): 1485-93.
28. Korde LA, Wu AH, Fears T, Nomura AM, West DW, Kolonel LN, et al. Childhood soy intake and breast cancer risk in Asian American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(4): 1050-9.
29. Lee SA, Shu XO, Li H, Yang G, Cai H, Wen W, et al. Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(6): 1920-6.
30. Iwasaki M, Inoue M, Otani T, Sasazuki S, Kurahashi N, Miura T, et al. Plasma isoflavone level and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study from the Japan Public Health Center-based prospective study group. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1677-83.
31. Lampe JW, Nishino Y, Ray RM, Wu C, Li W, Lin MG, et al. Plasma isoflavones and fibrocystic breast conditions and breast cancer among women in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(12): 2579-86.
32. Shannon J, Ray R, Wu C, Nelson Z, Gao DL, Li W, et al. Food and botanical groupings and risk of breast cancer: a case-control study in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(1): 81-90.
33. Travis RC, Allen NE, Appleby PN, Spencer EA, Roddam AW, Key TJ. A prospective study of vegetarianism and isoflavone intake in relation to breast cancer risk in British women. *Int J Cancer* 2008; 122(3): 705-10.
34. Caan BJ, Natarajan L, Parker B, Gold EB, Thomson C, Newman V, et al. Soy food consumption and breast cancer prognosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(5): 854-8.
35. Wu AH, Wan P, Hankin J, Tseng CC, Yu MC, Pike MC. Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Carcinogenesis* 2002; 23(9): 1491-6.
36. Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Potter JD, Kushi LH, et al. Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(5): 483-8.
37. Thanos J, Cotterchio M, Boucher BA, Kreiger N, Thompson LU. Adolescent dietary phytoestrogen intake and breast cancer risk (Canada). *Cancer Causes Control* 2006; 17(10): 1253-61.
38. Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Esteve J, Lee J, Day NE. Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore. *Lancet* 1991; 337(8751): 1197-200.
39. Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr Cancer* 2006; 55(1): 1-12.
40. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(8): 606-16.
41. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321-33.
42. Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sorensen TI. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *N Engl J Med* 2004; 351(16): 1619-26.
43. Coates RJ, Uhler RJ, Hall HI, Potischman N, Brinton LA, Ballard-Barbash R, et al. Risk of breast cancer in young women in relation to body size and weight gain in adolescence and early adulthood. *Br J Cancer* 1999; 81(1): 167-74.
44. Hilakivi-Clarke L, Forsen T, Eriksson JG, Luoto R, Tuomilehto J, Osmond C, et al. Tallness and overweight during childhood have opposing effects on breast cancer risk. *Br J Cancer* 2001; 85(11): 1680-4.
45. Li CI, Malone KE, White E, Daling JR. Age when maximum height is reached as a risk factor for breast cancer among young U.S. women. *Epidemiology* 1997; 8(5): 559-65.
46. Sanderson M, Shu XO, Jin F, Dai Q, Ruan Z, Gao YT, et al. Weight at birth and adolescence and premenopausal breast cancer risk in a low-risk population. *Br J Cancer* 2002; 86(1): 84-8.
47. Baer HJ, Colditz GA, Rosner B, Michels KB, Rich-Edwards JW, Hunter DJ, et al. Body fatness during childhood and adolescence and incidence of breast cancer in premenopausal women: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2005; 7(3): R314-R325.
48. Le ML, Kolonel LN, Earle ME, Mi MP. Body size at different periods of life and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1988; 128(1): 137-52.
49. Tokunaga M, Land CE, Tokuoka S, Nishimori I, Soda M, Akiba S. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. *Radiat Res* 1994; 138(2): 209-23.
50. Horwich A, Swerdlow AJ. Second primary breast cancer after Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 2004; 90(2): 294-8.
51. Maggiolini M, Bonofoglio D, Marsico S, Panno ML, Cenni B, Picard D, et al. Estrogen receptor alpha mediates the proliferative but not the cytotoxic dose-dependent effects of two major phytoestrogens on human breast cancer cells. *Mol Pharmacol* 2001; 60(3): 595-602.

52. Peterson TG, Coward L, Kirk M, Falany CN, Barnes S. The role of metabolism in mammary epithelial cell growth inhibition by the isoflavones genistein and biochanin A. *Carcinogenesis* 1996; 17(9): 1861-9.
53. Lamartiniere CA, Moore JB, Brown NM, Thompson R, Hardin MJ, Barnes S. Genistein suppresses mammary cancer in rats. *Carcinogenesis* 1995; 16(11): 2833-40.
54. Murrill WB, Brown NM, Zhang JX, Manzolillo PA, Barnes S, Lamartiniere CA. Prepubertal genistein exposure suppresses mammary cancer and enhances gland differentiation in rats. *Carcinogenesis* 1996; 17(7): 1451-7.
55. Hilakivi-Clarke L, Onojafe I, Raygada M, Cho E, Skaar T, Russo I, et al. Prepubertal exposure to zearalenone or genistein reduces mammary tumorigenesis. *Br J Cancer* 1999; 80(11): 1682-8.

Soy Intake and Risk of Breast Cancer

Fahimeh Haghigatdoost¹, Zamzam Paknahad²

Review Article

Abstract

The increasing prevalence rate of breast cancer among Asian-American women shows the more significant role of lifestyle factors in etiology than genetic factors. The search engine PubMed was used for searching related paper by “breast cancer”, “soy”, “isoflavones”, “phytoestrogen” as the key words. We selected papers which published during 1990 to 2012. Various experimental studies reported the protective role of soy protein and soy isoflavone for breast cancer. However, some studies showed that soy isoflavone induces cell proliferation in vitro and interacts with tamoxifen effects. Indeed, epidemiological studies showed conflict findings. The rate soy is consumed by Asian has protective effect on breast cancer. Soy consumption should provide 20-50 mg of isoflavones per day to protect against breast cancer. Soy consumption during childhood had more beneficiary effects rather than adolescent and adulthood, and during adolescent is more favorable than adulthood.

Key words: Breast Cancer, Soy, Isoflavone, Phytoestrogen

Citation: Haghigatdoost F, Paknahad Z. **Soy Intake and Risk of Breast Cancer.** J Health Syst Res 2013; 9(5): 449-59.

Received date: 28/08/2012

Accept date: 11/05/2013

1- PhD Candidate, Student Research Committee, Department of Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Clinical Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran (Corresponding Author) Email: paknahad@hlth.mui.ac.ir