

دریافت سویا و خطر سرطان پستان

فهیمة حقیقت دوست^۱، زمزم پاک‌نهاد^۲

مقاله مروری

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 Soy، Breast cancer، Isoflavone و Phytoestrogen 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 ایزوفلاون آن ممکن است فرد را از ابتلا به سرطان پستان محافظت نماید. ضمن این که برخی مطالعات نشان داده‌اند که ایزوفلاون سویا، تقسیم سلولی را در شرایط آزمایشگاهی افزایش می‌دهد و یا با اثربخشی تاموکسیفن تداخل دارد. در واقع، مطالعات اپیدمیولوژیک که ارتباط دریافت سویا و سرطان پستان را بررسی کرده‌اند، نتایج متفاوتی نشان داده‌اند. یافته‌ها حاکی از آنند که مصرف سویا در مقادیری که در بین زنان کشورهای آسیایی رایج است، دارای اثرات محافظتی علیه سرطان پستان است. در واقع، میزان سویای مصرفی باید به اندازه‌ای باشد که با تأمین ۵۰-۲۰ میلی گرم ایزوفلاون در روز همراه باشد. این اثر محافظتی سویا علیه سرطان پستان، بهترین اثربخشی را دارد و پیامدش زمانی مشهودتر 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، ایزوفلاون، فیتو استروژن

ارجاع: حقیقت دوست فهیمة، پاک‌نهاد زمزم. دریافت سویا و خطر سرطان پستان. مجله تحقیقات نظام سلامت ۱۳۹۲؛ ۹ (۵): ۴۵۹-۴۴۹.

پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۰۲/۲۱

دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۶/۰۷

مقدمه

سبب شده است که سرطان پستان دومین بیماری شایع در بین زنان در سراسر جهان باشد؛ به طوری که ۱۰/۹ 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

شیوع سرطان پستان در کشورهای غربی بیشتر از کشورهای آسیایی است؛ به طوری که میزان بروز سرطان پستان در زنان آسیایی ۱۹/۳ در هر ۱۰۰/۰۰۰ زن و در کشورهای غربی ۸۹/۷ در هر ۱۰۰/۰۰۰ زن است. این امر

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- (۱۹، ۱۸) یا فیتو استروژن دارند (۲۰)، کاهش می‌یابد.

اهمیت مصرف سویا در سال‌های ابتدایی زندگی در کارسینوم‌زنی 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 می‌گذارد (۲۷-۲۵، ۱۳). 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، Soy phytoestrogen و Isoflavone استفاده کردیم. در این مقاله، مطالعاتی با طراحی‌های مختلف (مقطعی و هم‌گروهی) که در بین سال‌های ۲۰۱۲-۱۹۹۰ 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 شبه استروژنی را دارد (۵). مطالعات تجربی متعددی نشان داده‌اند که هم سویا (به علت دارو بودن فیبر، امگا-۳ و پروتئین گیاهی) و هم ایزوفلاون آن (جنیستئین و لیگنان)، ممکن است فرد را از ابتلا به سرطان پستان محافظت نماید (۷، ۶). علاوه بر اثرات ضد استروژنی آن‌ها، سویا و ایزوفلاون آن دارای خواص ضد سرطانی دیگری مانند مهار التهاب و در نتیجه مهار آنژیوژنز، مهار تقسیم سلولی و تحریک تولید گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی (Sex hormone-binding globulin یا SHBG) نیز می‌باشند (۷). با این وجود، برخی مطالعات نشان داده‌اند که ایزوفلاون سویا، تقسیم سلولی را در شرایط آزمایشگاهی افزایش می‌دهد (۵)، رشد تومورهای پستان را در موش‌ها تسریع می‌نماید (۸) و به احتمال زیاد، با اثربخشی تاموکسیفن تداخل دارد (۹، ۱۰). از این‌رو، به زنان مبتلا به سرطان پستان، قطع کامل یا مصرف محدود سویا توصیه می‌شود (۱۲، ۱۱، 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 تاموکسیفن 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 مروری حاضر

منبع	طراحی مطالعه	گروه مورد بررسی	توضیح مطالعه	روش تخمین و مقدار سویا یا ایزوفلاون دریافتی	نتایج مطالعه
Shu و همکاران (۱۴)	هم‌گروهی آینده‌نگر	زنان ۲۰-۷۵ ساله مبتلا به سرطان پستان (با تشخیص حداکثر ۶ ماهه)	۵۰۴۲ زن مبتلا که ۳/۹ سال پیگیری شدند / چین	FFQ / بیشتر از ۱۵/۳ mg/d ایزوفلاون و بیشتر از ۶۲ پروتئین سویا	دریافت سویا (هم پروتئین و هم ایزوفلاون) در بین زنان مبتلا 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	۵۹۷ مورد و ۹۶۶ شاهد از بین زنان آسیایی-آمریکایی / آمریکا	دریافت کودکی: مصاحبه با یک پرسش‌نامه ساختارمند و بزرگسالی: FFQ / دریافت بیش از ۱/۵ بار در هفته به عنوان بیشترین دریافت در نظر گرفته شد.	ارتباط معکوس بین دریافت هر سه دوره و سرطان پستان مشاهده شد. تعدیل عوامل سبک زندگی غربی، ارتباط 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 هم‌گروهی و ۵۹۲ بیمار پس از ۷/۴ سال پیگیری / چین	FFQ / دریافت پروتئین سویا در پنجک ۵ برابر با $g/d < ۱۲/۸$ و در پنجک ۱ برابر با $g/d > ۴/۸۷$ بود	پروتئین سویا و ایزوفلاون 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-هم‌گروهی	زنان ۴۰-۶۹ ساله ژاپنی	۱۴۴ زن تازه مبتلا شده به سرطان پستان با ۲ نفر شاهد به ازای هر مورد پس از ۱۰/۶ سال پیگیری / ژاپن	FFQ و سطح پلاسمایی ایزوفلاون / کمترین مقدار پلاسمایی ایزوفلاون در گروه شاهد برابر با $ng/ml < ۳۱/۹$ و بیشترین در گروه مورد برابر با $ng/ml > ۳۵۳/۹$ بود	ارتباط معکوسی بین جنیستئین و سرطان پستان مشاهده شد. این ارتباط برای دیادزئین و دیادزئین + جنیستئین معنی‌دار نبود.
Lampe و همکاران (۳۱)	مورد-شاهد	افراد شرکت کننده در برنامه مداخله خود-ارزیابی پستان در شانگهای	۵۰۰ مورد و ۱۰۰۲ شاهد / چین	سطح پلاسمایی جنیستئین و دیادزئین / بیشترین چارک غلظت پلاسمایی ($ng/ml < ۷۶/۹$) و کمترین چارک ($ng/ml < ۹/۴۲$) بود	ارتباط معکوسی بین ایزوفلاون پلاسمای خطر ابتلا مشاهده شد. زنانی که در بیشترین چارک قرار داشتند، کمترین خطر را در مقایسه با کمترین چارک داشتند.
Shannon و همکاران (۳۲)	مورد-شاهد	افراد شرکت کننده در برنامه مداخله خود-ارزیابی پستان در شانگهای	۳۷۸ مورد و ۱۰۰۲ شاهد / چین	FFQ	هیچ ارتباطی بین سویای دریافتی و خطر سرطان پستان مشاهده نشد

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

منبع	طراحی مطالعه	گروه مورد بررسی	توضیح مطالعه	روش تخمین و مقدار سویا یا ایزوفلاون دریافتی	نتایج مطالعه
Travis و همکاران (۳۳)	هم‌گروهی آینده‌نگر	۳۷۶۴۳ زن انگلیسی	دریافت ایزوفلاون رژیمی ۵۸۵ فرد مبتلا به سرطان پستان ارزیابی شد/ انگلیس	FFQ/ کمترین مقدار دریافتی ایزوفلاون ۰/۲ mg/d (که به عنوان رفرنس در نظر گرفته شد) و بیشترین مقدار ۳۱/۶ mg/d بود.	هیچ ارتباطی بین ایزوفلاون دریافتی و خطر سرطان پستان برای افراد با دریافت‌های بالا در مقایسه با مقدار رفرنس (کمترین دریافت) مشاهده نشد
Caan و همکاران (۳۴)	هم‌گروهی آینده‌نگر	زنان مبتلا به سرطان پستان در مراحل ابتدایی	۳۰۸۸ زن مبتلا که ۷/۳ سال پیگیری شدند/ آریزونا	FFQ/ بیشتر از ۱۶/۳ mg/d ایزوفلاون	زنانی که بیشترین میزان دریافت ایزوفلاون را داشتند، کاهش غیر معنی‌داری (۵۴ درصد) در میزان مرگ و میرشان مشاهده شد.
Wu و همکاران (۳۵)	مورد-شاهد	زنان یائسه-ارزیابی دریافت در نوجوانی و بزرگسالی	۵۰۱ مورد و ۵۹۴ شاهد از بین زنان آسیایی-آمریکایی/ آمریکا	FFQ/ ۱۲ mg/d ایزوفلاون	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.
Shu و همکاران (۳۶)	مورد-شاهد	زنان یائسه و غیر یائسه، ارزیابی دریافت در کودکی	۱۴۵۹ مورد و ۱۵۵۶ شاهد/ آمریکا	مصاحبه با خود افراد و مادران افراد کمتر از ۴۵ سال در مورد انواع غذاهای حاوی سویا/ کمترین پنجک ۲/۲ g/d و بیشترین ۱۱/۰۱ g/d غذاهای حاوی سویا بود.	ارتباط معکوس بین دریافت سویا با سرطان پستان در هر دو گروه زنان یائسه و غیر یائسه مشاهده شد.
Thanos و همکاران (۳۷)	مورد-شاهد	زنان ۲۵-۷۴ ساله/ ارزیابی دریافت در کودکی	۳۰۲۴ مورد و ۳۴۲۰ شاهد که دریافت فیتو استروژن دوره نوجوانی آن‌ها ارزیابی گردید/ کانادا	FFQ/ پنجک ۱ ایزوفلاون دریافتی برابر با ۰-۳۳ mg/d و پنجک ۵ برابر با ۵۴ mg/d بود	دریافت فیتو استروژن در دوره نوجوانی (هم لیگنان و هم ایزوفلاون) با کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان همراه بود.

FFQ: Food frequency questionnaire

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 خوراک (FFQ یا Food frequency questionnaire)، 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 ارتباطی 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 ۵۰۴۲ زن مبتلا به

RR بیشترین در مقایسه با کمترین برابر با ۰/۵۸ و $CI = ۰/۲۹-۱/۱۸$ ۹۵ درصد و $P = ۰/۲۱$).

علاوه بر این، در یک مطالعه مورد-شاهدی که در چین انجام شد (۳۱)، در زنان ۳۰-۶۴ ساله غلظت جنیستین پلاسما، 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 ۰/۲۶ ($CI = ۰/۱۳-۰/۵۰$ ۹۵ 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 متابولیسم ایزوفلاون 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 EPIC (European prospective investigation into cancer) (۳۳) بر روی ۳۷۶۴۳ زن 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 ۷/۴ سال پیگیری نشان داد که دریافت ایزوفلاون در بین گیاه خواران بیش از افراد معمولی است ($۱۰/۱ \text{ mg/d}$ در مقابل $۰/۲۳ \text{ mg/d}$). در این مطالعه، نسبت خطر (Hazard ratio) تعدیل شده حاکی از عدم ارتباط بین دریافت سویا و سرطان پستان بود؛ OR تعدیل شده برای دریافت متوسط و زیاد در مقایسه با کمترین دریافت $۱/۰۸$ ($CI = ۰/۸۵-۱/۳۸$ ۹۵ درصد) و $۱/۱۷$ ($CI = ۰/۷۹-۱/۷۱$ ۹۵ درصد).

در مطالعه EPIC هیچ ارتباطی بین سرطان پستان و محدوده سبک‌های ایزوفلاون دریافتی (۳۳) مشاهده نشد. این امر ممکن است به دلیل در نظر نگرفتن مخدوشگرهایی مثل اندازه بدن و تعداد بارداری‌ها در مطالعه EPIC باشد. 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 ایزوفلاون سویا) و مرگ و میر و عود مجدد بیماری نشان داد.

نسبت خطر برای بیشترین چارک پروتئین سویا ($> ۱۵/۳ \text{ g/d}$) برابر با $۰/۷۱$ ($CI = ۰/۵۴-۰/۹۲$ ۹۵ درصد) برای کل مرگ و میر و $۰/۶۸$ ($CI = ۰/۵۴-۰/۸۷$ ۹۵ درصد) برای عود مجدد در مقایسه با کمترین چارک ($\leq ۵/۳۱ \text{ g/d}$) بود. مقادیر گزارش شده به ترتیب برای بیشترین چارک دریافتی ایزوفلاون ($< ۶۲/۶۸ \text{ mg/d}$) برابر با $۰/۷۸$ ($CI = ۰/۶۰-۱/۰۳$ ۹۵ درصد) و $۰/۷۷$ ($CI = ۰/۶۰-۰/۹۸$ ۹۵ درصد) در مقایسه با کمترین چارک دریافتی ($\leq ۲۰ \text{ mg/d}$) 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 ایزوفلاون دریافتی از سویا در جمعیت‌های غیر آسیایی را ۱ mg/d و در جمعیت‌های آسیایی $۲۵-۵۰ \text{ mg/d}$ گزارش کرده‌اند (۳۹).

برخی از مطالعات سطح سرمی ایزوفلاون‌ها 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 ۲۴۲۲۶ زن ۴۰-۶۹ ساله ژاپنی را پیگیری می‌نمود، پس از حدود ۱۰/۶ سال پیگیری، ۱۴۴ فرد با تشخیص جدید سرطان شناسایی شدند. مقدار خطر نسبی تعدیل شده برای سرطان پستان در بیشترین چارک (میان: $۳۵۳/۹ \text{ ng/ml}$) جنیستین سرمی (که در واقع همان ایزوفلاون سویا می‌باشد و نمایانگر مقدار ایزوفلاون دریافتی است)، در مقایسه با کمترین چارک (میان: $۳۱/۹ \text{ ng/ml}$) برابر بود با $P = ۰/۰۲$ ، $CI = ۰/۱۶-۰/۷۴$ ۹۵ درصد و $RR = ۰/۳۴$.

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

Korde و همکاران در مطالعه‌ای که در بین نژادهای مختلف آسیایی انجام شد، نشان دادند زنانی که در کودکی در سهک دوم (۱/۴۹-۰/۷۶ بار در هفته) و سوم (۸/۸-۱/۵ بار در هفته) سویای دریافتی قرار داشتند، نسبت به کسانی که در سهک اول (۰-۰/۷۵ بار در هفته) قرار داشتند، ۶۰ درصد شانس ابتلای کمتری به سرطان پستان دارند. این روند معنی‌دار، 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 کرده‌اند، نشان داده‌اند 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 معنی‌دار بود (۳۷-۳۵). در این مطالعات، ارتباط معکوس مشاهده شده، برای دریافت نوجوانی قوی‌تر از دریافت بزرگسالی بوده و بعد از کنترل دریافت سویای بزرگسالی همچنان باقی مانده است.

این یافته‌ها نشان می‌دهند که دریافت سویا در مراحل ابتدایی زندگی، ارتباط خاص و مبرهنی با سرطان پستان دارد. به نظر می‌رسد سویا تنها مشخصه رژیم آسیایی‌ها است که باعث کاهش سرطان پستان می‌شود. در مطالعه Korde و همکاران حتی پس از تعدیل عوامل فرهنگی و اثرات مهاجرت آسیایی‌ها به کشورهای غربی و فرهنگ پذیری، اثرات محافظتی دریافت سویا در کودکی ضعیف نشد. این یافته‌ها حاکی از این است که دریافت سویا در دوران کودکی، ممکن است به خودی خود، واسطه برخی از مکانیسم‌های بیولوژیکی باشد. نکته حایز 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 شده‌اند و بدین ترتیب ممکن است در دوران کودکی مصرف سویای بیشتری نسبت به

با افزایش دریافت ایزوفلاون‌ها، خطر مرگ و میر کاهش یافت. همچنین زنانی که بیشترین ایزوفلاون 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 معنی‌داری) در خطر مرگ نسبت به کمترین دریافت، نشان دادند (۳۴). به طور کلی، با توجه به یافته‌های موجود، نمی‌توان 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 یافته‌ها، به نظر می‌رسد مصرف سویا در قبل از سنین یائسگی، ارتباط معکوس با سرطان پستان دارد، اما بعد از یائسگی این ارتباط دیده نمی‌شود.

اگر چه مکانیسم دقیق ارتباط سویا و سرطان پستان مشخص نیست، اما ممکن است مکانیسم‌هایی در این راستا نقش داشته باشند، از جمله تفاوت در منبع ایزوفلاون، تفاوت در پاسخ زیستی افراد به ایزوفلاون‌ها در میان گروه‌های قومیتی و تداخل با سایر اجزای رژیم غذایی افراد. نکته قابل توجه در رابطه با اثر حفاظتی سویا در بین آسیایی‌ها ممکن است مربوط به مصرف سویا در طولانی مدت و یا مصرف ایزوفلاون‌ها از سال‌های 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 می‌دهد.

مطالعات کودکان و نوجوانان

تمام مطالعاتی که به بررسی ارتباط دریافت سویا در سال‌های ابتدایی زندگی و سرطان پستان پرداخته‌اند، ارتباط معکوسی گزارش کرده‌اند (۳۹-۳۵). در این مطالعات که به صورت مورد-شاهدی طراحی شده بودند، پس از انتخاب افراد مورد، افرادی نیز مطابق آن‌ها انتخاب می‌شد و دریافت‌های غذایی دوران کودکی آن‌ها با استفاده از یک FFQ ساده (۳۷) و یا از طریق مصاحبه با خود افراد و یا مادران آن‌ها (۳۶، ۳۵) سنجیده می‌شد. ارتباط معکوس این مطالعات، حتی پس از تعدیل کردن مخدوشگرها، همچنان معنی‌دار باقی ماند.

کسانی که در آمریکا متولد شده‌اند، داشته باشند (۲۸).

در هر حال، مکانیسم‌ها و شواهدی وجود دارند که حاکی از نقش فیتو استروژن‌ها در سرطان‌زایی سرطان پستان و یا محافظت علیه آن هستند. شواهد موجود حاکی از نقش مهم سرطان‌زایی 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.

مصرف 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 توسط 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، ۴۴).

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 ایزوفلاون‌های سویا در بافت پستان خاصیت شبه استروژنی دارند (۵۲، ۵۱). این فرضیه که فیتو استروژن‌ها باعث القای بلوغ زودرس توبول‌ها و مجاری پستان می‌شوند (۵۴، ۵۳) و

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 پستان، به افزایش تنظیمی ژن Tumor suppressor BRCA1 در غدد پستانی توسط جنیستین 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

مصرف سویا در مقادیری که در بین زنان کشورهای آسیایی مصرف می‌شود، دارای اثرات محافظتی علیه سرطان پستان است. در واقع، میزان سویای مصرفی باید به اندازه‌ای باشد که با تأمین ۲۰-۵۰ میلی‌گرم ایزوفلاون 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، مصرف 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 روایی (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 جمعیت‌های متفاوت ارزیابی شوند. همچنین، خطاهای انسانی در انجام کارهای تحقیقاتی امری است که به صورت کامل اجتناب پذیر نمی‌باشد.

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 Analyt 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. Valentis 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. Soy 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, Saarinén 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, Sørensen 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, Bonfiglio 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, Manzillo 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 Haghighatdoost¹, 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: Haghighatdoost 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