

# SOIJA, ISOFLAVONIT JA RINTASYÖPÄRISKI

Lepistö Kirsi-Maria  
Kandidaatin tutkielma  
Ravitsemustiede  
Lääketieteen laitos  
Terveystieteiden tiedekunta  
Itä-Suomen yliopisto  
Elokuu 2018

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta  
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö  
Ravitsemustiede  
LEPISTÖ KIRSI-MARIA K: Soija, isoflavonit ja rintasyöpäriski  
Kandidaatin tutkielma, 25 sivua  
Ohjaajat: TtM Petra Kokko ja TtM Heli Virtanen  
Elokuu 2018

---

Avainsanat: soija, isoflavonit, ruokavalio, rintasyöpä

## SOIJA, ISOFLAVONIT JA RINTASYÖPÄRISKI

Rintasyöpä on yksi maailman yleisimmistä syövästä, joka diagnosoitiin 1,7 miljoonalla naisella vuonna 2012. Suomessa rintasyöpä on yleisin naisten sairastama syöpä. Aasian maissa rintasyövän esiintyvyys on huomattavasti harvinaisempaa ja soijatuotteiden käyttö runsaampaa kuin länsimaissa. Tämä on herättänyt mielenkiinnon soijan ja rintasyöpäriskin välillä olevaa mahdollista yhteyttä kohtaan. Erityisesti soijan sisältämät isoflavonit ovat olleet tutkijoiden tarkastelun kohteena niiden mahdollisten solujen kasvua hillitsevien ominaisuuksien vuoksi. Toisaalta on pohdittu, voivatko soijan isoflavonit suurentaa rintasyöpäriskiä niiden estrogeenin kaltaisten ominaisuuksien vuoksi.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli selvittää, ovatko soijan käyttö tai isoflavonien saanti yhteydessä rintasyöpäriskiin. Tavoite oli myös tarkastella, onko vaihdevuosistatus yhteydessä tutkimuksissa tehtyihin havaintoihin eli onko mahdollinen yhteys erilainen syöpiin, jotka ilmaantuvat vaihdevuosia ennen tai niiden alkamisen jälkeen. Kirjallisuuskatsaukseen oli otettu mukaan kaikki löytyneet prospektiiviset kohorttitutkimukset ja tapaus-verrokkitutkimukset oli rajattu työstä pois.

Prospektiivisten kohorttitutkimusten havainnot olivat ristiriitaisia. Soijan ja isoflavonien yhteys rintasyöpäriskiin havaittiin vain osassa aasialaisista tutkimuksista. Toisissa tutkimuksissa havaittiin, että soijan runsas käyttö oli käänteisesti yhteydessä rintasyöpäriskiin, mutta isoflavonien saannin ja rintasyöpäriskin välillä ei havaittu yhteyttä. Toisaalta osassa tutkimuksista havaittiin, että isoflavonien saanti oli käänteisesti yhteydessä rintasyöpäriskiin, mutta soijan käytön ja rintasyöpäriskin välillä ei havaittu yhteyttä. Tutkimukset, joissa havaittiin yhteys soijan tai isoflavonien ja rintasyöpäriskin välillä, eivät olleet myöskään yhtenäisiä sen suhteen, onko soijan käyttö yhteydessä pienempään ennen vaihdevuosia esiintyvän vai vaihdevuosien jälkeisen rintasyövän riskiin. Yhdessäkin länsimaalaisessa tutkimuksessa ei havaittu soijan käytöllä ja isoflavonien saannilla olevan yhteyttä rintasyöpäriskiin. In vitro-tutkimukset näyttivät osoittavan, että isoflavonit eivät vaikuta rintasyöpäriskin biomarkkereihin, kuten rintakudoksen tiiviyyteen.

Tämä kirjallisuuskatsaus antaa viitteitä siitä, että soijan käyttö ja isoflavonien saanti saattavat olla yhteydessä pienempään rintasyöpäriskiin Aasian maissa. Havainnot olivat kuitenkin ristiriitaisia, joten tarkempia johtopäätöksiä ei voida tehdä. Epidemiologisten tutkimusten pohjalta voidaan todeta, että soijan käytöstä ei näyttäisi olevan ainakaan haittaa iästä ja vaihdevuosisstatuksesta riippumatta. Tulevaisuudessa prospektiivisissä kohorttitutkimuksissa tulisi kiinnittää huomiota erityisesti tutkimusten laatuun ja kokeellisten tutkimusten avulla tulisi selvittää isoflavonien vaikutusmekanismeja elävissä organismeissa.

## SISÄLTÖ

1	JOHDANTO.....	4
2	RINTASYÖPÄ.....	5
3	RUOKAVALIO, SOIJA JA RINTASYÖPÄRISKI.....	6
3.1	Ruokavalion ja rintasyöpäriskin välinen yhteys .....	6
3.2	Soija.....	6
3.3	Soijan ja rintasyöpäriskin välinen yhteys .....	6
4	ISOFLAVONIT JA RINTASYÖPÄRISKI .....	11
4.1	Isoflavonit .....	11
4.2	Isoflavonien ja rintasyöpäriskin välinen yhteys.....	11
5	KOKEELLISET TUTKIMUKSET .....	14
6	MAHDOLLISET MEKANISMIT.....	15
7	POHDINTA.....	16
8	JOHTOPÄÄTÖKSET .....	22

## 1 JOHDANTO

Rintasyöpä on yksi maailman yleisimmistä syövästä, joka diagnosoitiin 1,7 miljoonalla naisella vuonna 2012 (World Cancer Research Fund International 2018). Rintasyövän syntyyn vaikuttavat monet tekijät, joista runsas alkoholin käyttö yhdistetään ravitsemustekijöistä vahvimmin rintasyöpäriskiä (Mourouti ym. 2015). Muiden ravitsemukseen liittyvien tekijöiden, kuten ruokavalion rasvan, kuidun ja lihan osalta tutkimustulokset ovat ristiriitaisia. Soija on yksi rintasyöpäriskiä liitetty tekijä, joka on herättänyt tutkijoiden mielenkiinnon mahdollisena rintasyöpäriskiä pienentävänä tekijänä.

Soijaa on käytetty useammassa Aasian maissa jo tuhansia vuosia (Fehily 2014). Aasiassa soijan käyttö on suurella osalla ihmisistä päivittäistä ja soijatuotteet ovat suuri isoflavonien eli rakenteeltaan estrogeenin kaltaisten yhdisteiden lähde. Länsimaissa soijan käyttö on vielä verrattain harvaa ja isoflavoneja saadaan soijatuotteiden sijaan pieninä annoksina muista lähteistä (Keinan-Boker ym. 2004). Suomessa isoflavoneja saadaan esimerkiksi palkokasveista sekä lihatuotteista, joiden raaka-aineena on käytetty soijaa (Valsta ym. 2003). Soijatuotteiden ja isoflavonien käyttö jatkaa yleistymistään maailmalla sekä yksittäisten ihmisten käyttämien ravintolisien muodossa että elintarviketeollisuuden parissa, joten niiden turvallista käyttöä ja vaikutuksia on tärkeä tutkia (Messina ym. 2006).

Aasialaisilla naisilla on kolme kertaa pienempi riski sairastua rintasyöpään yhdysvaltalaisiin naisiin verrattuna (Mense ym. 2008). Koska Aasiassa soijan käyttö sekä isoflavonien saanti ovat runsaampaa kuin länsimaissa, on tämä herättänyt mielenkiinnon soijan ja isoflavonien sekä rintasyöpäriskin välistä yhteyttä kohtaan (Messina ym. 2006).

Kirjallisuuskatsaukseni tavoitteena on tarkastella soijan sekä isoflavonien mahdollista yhteyttä rintasyöpäriskiä. Kokeellisissa tutkimuksissa ei olla tarkasteltu soijan vaikutusta rintasyövän ilmaantumiseen ihmisillä, joten olen ottanut kirjallisuuskatsaukseeni mukaan kaikki löytyneet prospektiiviset kohorttitutkimukset. Tapaus-verrokkitutkimukset on rajattu työstä pois. Käsittelem työssäni ensin rintasyöpää, jonka jälkeen tarkastelen ruokavalion ja rintasyöpäriskin yhteyttä yleisellä tasolla. Seuraavana löytyvät erilliset kappaleet soijasta ja rintasyöpäriskistä sekä isoflavoneista ja rintasyöpäriskistä. Ennen pohdintaa ja johtopäätöksiä käsittelem vielä lyhyesti aihepiiristä tehtyjä kokeellisia tutkimuksia sekä mekanismeja, jotka voisivat selittää isoflavonien yhteyttä rintasyöpäriskiä.

## 2 RINTASYÖPÄ

Rintasyöpä on maailmalla keuhkosityövän jälkeen naisten toiseksi yleisin syöpä, joka diagnosoitiin vuonna 2012 lähes 1,7 miljoonalla naisella (World Cancer Research Fund International 2018). Suomessa rintasyöpä on yleisin naisilla esiintyvä syöpä (Huovinen 2014). Rintasyöpää esiintyy harvemmin alle 30-vuotiailla, mutta ikääntymisen ja vaihdevuosien lähestymisen seurauksena rintasyövän ilmaantuvuus kasvaa huomattavasti. Rintasyöpään sairastuneiden alle 40-vuotiaiden naisten määrä oli Suomessa 54 vuonna 2014. Tauti todetaan kuitenkin suurimmassa osassa tapauksista vasta 60 vuotta täyttäneillä henkilöillä. Rintasyövän esiintyminen miehillä on huomattavasti vähäisempää ja vuosittain tapauksia todetaan noin 30 (Suomen Syöpärekisteri 2018). Suomen Syöpärekisterin tilastojen mukaan rintasyöpätapausten määrä on kasvanut vuosi vuodelta väestön ikääntymisen myötä. Vuonna 1980 rintasyöpä todettiin 1699 naisella ja 6 miehellä, kun taas vuonna 2015 rintasyöpä todettiin 5 191 henkilöllä, joista 30 oli miehiä.

Rintasyövän riskitekijöitä tunnetaan monia, mutta sairastumiseen johtavia tekijöitä ei voida yksiselitteisesti määrittää (Huovinen 2014). Varhaisella iällä alkaneet kuukautiset tai myöhään alkavat vaihdevuodet lisäävät riskiä sairastua rintasyöpään. Muita hormonitasapainoon yhdistettyjä riskitekijöitä ovat myöhäinen ensisynnytys, lapsettomuus sekä kauan kestävät hormonihoitot. Lisäksi muun muassa ylipaino, runsas alkoholin käyttö sekä ionisoiva säteily ovat rintasyövän riskitekijöitä. Rintasyöpä on noin 5–10 %:ssa tapauksista seurausta periytyvästä geenimuutoksesta, kuten BRCA1- tai BRCA2-geenimutaatiosta. Riskiä sairastua rintasyöpään pienentävät täysiaikaiset raskaudet sekä ensimmäinen synnytys nuorella iällä. Myös liikunnalla näyttäisi olevan rintasyövältä suojaava vaikutus.

Rintasyövän aiheuttamat oireet voivat vaihdella, mutta 80 %:ssa tapauksista rinnassa havaitaan kipua aiheuttamaton kyhmy (Huovinen 2014). Rintasyövän hoitomuotona käytetään leikkaushoitoa, jota voidaan täydentää lääke- tai sädehoidon avulla. Rintasyöpä voi uusiutua etäpesäkkeinä, joista noin 80 % ilmenee viiden vuoden sisällä leikkauksesta. On kuitenkin mahdollista, että rintasyöpä uusiutuu vasta parinkymmenen oireettoman vuoden jälkeen. Rintasyöpä voi uusiutua myös paikallisesti leikkausalueella tai ilmaantua toiseen rintaan. Nykyään rintasyövän varhainen toteaminen on helpompaa ja hoitomenetelmät ovat parantuneet, joten rintasyövästä paranemisen ennuste on huomattavasti parempi.

### **3 RUOKAVALIO, SOIJA JA RINTASYÖPÄRISKI**

#### **3.1 Ruokavalion ja rintasyöpäriskin välinen yhteys**

Ruokavalio ja yksittäiset ruoka-aineet sekä niiden yhteys rintasyöpäriskiin ovat kiinnostava tutkimusalue, josta on saatu ristiriitaisia tutkimustuloksia. Laajassa ravitsemusta ja syövän ehkäisyä käsittelevässä kirjallisuuskatsauksessa havaittiin, että ruokavalion eri tekijöillä ei näyttänyt olevan yhteyttä rintasyöpäriskiin alkoholin kulutusta lukuun ottamatta (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2007). Alkoholin kulutuksen todettiin olevan yhteydessä suurempaan rintasyöpäriskiin kaiken ikäisillä tutkittavilla sekä pre- ja postmenopausaaleilla naisilla.

#### **3.2 Soija**

Soijapapu on proteiinipitoinen hernekasvi, joka on peräisin Kiinasta, jossa sitä on käytetty osana ruokavaliota jo tuhansia vuosia (Fehily 2014). Soijapapu on hyvin ravintoainerikas kasvi, joka sisältää runsaasti vitamiineja, kivennäisaineita sekä kuitua. Proteiinia 100 grammassa soijapapua on 14 grammaa, mikä tekeekin siitä huomattavasti proteiinipitoisemman verrattuna muihin palkokasveihin. Soijapavuista valmistetaan tofua, misoa, tempehiä, soijakastiketta sekä muita etenkin Aasiassa yleisessä käytössä olevia soijapohjaisia tuotteita. Näistä miso, tempeh ja soijakastike ovat fermentoituja eli hapatettuja soijatuotteita. Vuonna 2001 Japanissa käytettiin soijaa keskimäärin 70 grammaa vuorokaudessa henkilöä kohden (Messina ym. 2006). Japanilaisten on arvioitu saavan soijaproteiinia noin 6–11 grammaa vuorokaudessa, kun taas amerikkalaisten soijaproteiinin saanti on vain hieman yli 2 grammaa vuorokaudessa (Messina ja Messina 2010). Länsimaissa soijan käyttö on yleistynyt, mutta sitä käytetään edelleen lähinnä muiden ruokien raaka-aineena esimerkiksi soijajauhon, soijaproteiinin ja soijaöljyn muodossa.

#### **3.3 Soijan ja rintasyöpäriskin välinen yhteys**

Suuressa osassa prospektiivisista kohorttitutkimuksista tarkasteltiin sekä soijan että isoflavonien yhteyttä rintasyöpäriskiin (Taulukko 1). Osassa näistä väestöpohjaisista tutkimuksista todettiin, että soijan käyttö on yhteydessä pienempään rintasyöpäriskiin, toisissa yhteys ilmeni vain tietyn soijatuotteen kohdalla tai yhteyttä rintasyöpäriskiin ei havaittu. Tässä

kappaleessa käsittelen soijan ja rintasyöpäriskin mahdollista yhteyttä. Ensimmäiseksi käsittelen havaintoja, joita on tehty Aasian maissa tehdyissä tutkimuksissa.

Japanilaisessa tutkimuksessa Wada ym. (2013) havaitsivat, että runsas, ja jopa kohtuullinen, soijan käyttö on yhteydessä pienempään vaihdevuosien jälkeisen rintasyövän riskiin. Näissä kohtuullisesti tai runsaasti soijaa syövässä ryhmässä tutkittavat söivät soijaa keskimäärin 71,9, 97,9 ja 162,7 grammaa vuorokaudessa. Vertailuryhmänä toimivat keskimäärin 40,4 grammaa vuorokaudessa soijaa syövä tutkittavat. Kyseisessä tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu yhteyttä soijan käytöllä ja vaihdevuosia edeltävällä rintasyövällä. Vaihdevuosistatuksen osalta päinvastaisia havaintoja saatiin kuitenkin eräästä Kiinassa toteutetusta tutkimuksesta, jossa soijatuotteiden käytön aikuisuudessa todettiin olevan käänteisesti yhteydessä ennen vaihdevuosia ilmenevän rintasyövän riskiin (Lee ym. 2009). Vastaavaa yhteyttä ei löydetty soijan ja vaihdevuosien jälkeisen rintasyövän väliltä. Nuoruuden aikaisen soijan käytön ja mahdollisen rintasyöpäriskin välistä yhteyttä tarkasteltiin selvittämällä tutkittavien nuoruudessa noudattama ruokavalio lyhyen ruoankäytön frekvenssikyselyn avulla. Tutkittavat, joilla soijan käyttö oli murrosiässä runsainta, oli 43 % pienempi riski sairastua vaihdevuosia edeltävään rintasyöpään verrattuna niihin, joilla soijan käyttö oli murrosiässä vähäisintä. Heikko, mutta tilastollisesti merkitsevä käänteinen yhteys havaittiin myös nuoruudessa käytetyn soijan ja vaihdevuosien jälkeisen rintasyövän välillä. Kun soijan kulutus nuoruudessa ja aikuisuudessa yhdistettiin tilastollisin menetelmin, tulosten tilastollinen merkitsevyys vaimeni. Tutkimuksesta tehtyjen havaintojen perusteella soijan runsas käyttö saattaa olla yhteydessä pienempään vaihdevuosia edeltävän rintasyövän riskiin etenkin, mikäli sitä nautitaan läpi nuoruuden ja aikuisuuden (Lee ym. 2009).

Yamamoto ym. (2003) havaitsivat tutkimuksessaan, että myös soijan lähteellä saattaa olla merkitystä soijan ja rintasyöpäriskin mahdollisen yhteyteen. Tutkimuksessa tarkasteltiin soijatuotteiden, kuten soijapapujen ja tofun, sekä misokeiton käyttöä ja rintasyöpäriskin yhteyttä. Tutkimushavainnot osoittivat, että säännöllinen misokeiton käyttö oli yhteydessä pienempään rintasyöpäriskiin, kun taas muiden soijatuotteiden osalta samaa yhteyttä ei ollut havaittavissa. Vaihdevuosistatuksella ei näyttänyt olevan vaikutusta misokeiton ja rintasyöpäriskin väliseen yhteyteen. Misokeiton käyttö oli tutkimusjoukossa hyvin yleistä, sillä jopa 74,8 % tutkittavista nautti misokeittoa päivittäin. Vastaavasti muita soijatuotteita ilmoitti käyttävänsä päivittäin 45,4 % tutkittavista.

Eräessä japanilaisessa tutkimuksessa tofun ja misokeiton käytön ja rintasyöpäriskin välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä (Key ym. 1999). Tutkimuksessa tofun käyttö oli jaettu sen mukaan, käytetäänkö sitä kerran viikossa tai harvemmin, kahdesta neljään kertaa viikossa vai viisi kertaa viikossa tai useammin. Misokeiton käyttöä mitattiin samalla periaatteella.

Soijan ja rintasyöpäriskin mahdollista yhteyttä on tarkasteltu lähinnä aasialaisissa tutkimuksissa yhtä länsimaalaista tutkimusta lukuun ottamatta. Yhdysvalloissa tehdyssä tutkimuksessa Wang ym. (2009) havaitsivat, että tofun käytön ja rintasyöpäriskin väliltä ei löytynyt yhteyttä, kun tofua kaksi annosta tai enemmän viikossa syöviä tutkittavia verrattiin yhden annoksen tai vähemmän tofua syöviin tutkittaviin.



Taulukko 1. Soija, isoflavonit ja rintasyöpä: prospektiiviset kohorttitutkimukset

Viite	Tutkimus	N	Vaihdevuosistatus ja tutkittavien ikä (vuotta)	Seuranta-aika (vuotta)	Tutkimusmenetelmät	Tärkeimmät tulokset
Key ym. 1999 (Japani)	The Life Span Study	34 759	Yhdistetty, <40 – ≥ 80	12–24	Postitse lähetetty kyselylomake	Tofun ja misokeiton käytöllä ei yhteyttä rintasyöpäriskiin.
Horn-Ross ym. 2002 (Yhdysvallat)	The California Teachers Study	111 526	Yhdistetty, 21–103	2	Ruoankäytön frekvenssikysely	Isoflavonien ja rintasyöpäriskin välillä ei yhteyttä.
Keinan-Boker ym. 2002 (Alankomaat)	The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition	15 555	Pre- ja postmenopausaali, 49–70	5,2	Ruoankäytön frekvenssikysely	Runsaalla isoflavonien käytöllä ei yhteyttä rintasyöpäriskiin.
Yamamoto ym. 2003 (Japani)	The Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Diseases	21 852	Pre- ja postmenopausaali, 40–59	9	Itsetäytettävä kyselylomake	Säännöllisellä misokeiton ja isoflavonien käytöllä tilastollisesti merkitsevä yhteys rintasyöpäriskiin. Muilla soijatuotteilla ei yhteyttä rintasyöpäriskiin.
Touillaud ym. 2006 (Ranska)	Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale	26 868	Premenopausaali, keski-ikä 47	4,2	Ruokavaliohistorian kyselylomake	Isoflavonien saannin ja vaihdevuosisa edeltävän rintasyövän välillä ei yhteyttä.
Travis ym. 2007 (Iso-Britannia)	The Oxford arm of the European Prospective	37 643	Pre- ja postmenopausaali, 20–89	7,4	Ruoankäytön frekvenssikysely	Kasvisruokavaliolla ja isoflavonien saannilla ei yhteyttä rintasyöpäriskiin.

	Investigation into Cancer and Nutrition					
Hedelin ym. 2008 (Ruotsi)	Scandinavian Women's Lifestyle and Health Study	45 448	Pre- ja postmenopausaali, 30–49	12–13	Ruoankäytön frekvenssikysely	Isoflavonien saannin ja rintasyöpäriskin välillä ei yhteyttä.
Lee ym. 2009 (Kiina)	The Shanghai Women's Health Study	73 223	Pre- ja postmenopausaali, 40–70	7,4	Ruoankäytön frekvenssikysely	Soijan runsaalla käytöllä tilastollisesti merkitsevä yhteys vaihdevuosisia edeltävän rintasyövän riskiin, mutta ei vaihdevuosien jälkeisen rintasyövän riskiin.
Wang ym. 2009 (Yhdysvallat)	The Women's Health Study	38 408	Pre- ja postmenopausaali, ≥45	11,5	Ruoankäytön frekvenssikysely	Tofun käyttö ei yhteydessä rintasyöpäriskiin.
Butler ym. 2010 (Singapore)	The Singapore Chinese Health Study	34 028	Pre- ja postmenopausaali, 45–74	10,7	Ruoankäytön frekvenssikysely	Suurelta osin kasviksista, hedelmistä ja soijasta koostuvalla ruokavaliolla tilastollisesti merkitsevä yhteys rintasyöpäriskiin.
Wada ym. 2013 (Japani)	The Takayma Study	15 607	Pre- ja postmenopausaali, ≥35	16	Ruoankäytön frekvenssikysely	Kohtuullisella ja runsaalla soijan ja isoflavonien käytöllä tilastollisesti merkitsevä yhteys vaihdevuosien jälkeisen rintasyövän riskiin, mutta ei vaihdevuosia edeltävän rintasyövän riskiin.

---

N=tutkittavien lukumäärä

## 4 ISOFLAVONIT JA RINTASYÖPÄRISKI

### 4.1 Isoflavonit

Soijan sisältämät isoflavonit ovat yksi mahdollinen yhdiste, jonka saanti voisi selittää soijan yhteyttä pienentyneeseen rintasyöpäriskiin. Fytoestrogeneihin kuuluvat isoflavonit ovat estrogeenin kaltaisia yhdisteitä, joita esiintyy kasveissa ja näin ollen kasvisruoissa (Mense ym. 2008). In vitro-tutkimuksissa fytoestrogeneilla on todettu olevan antioksidatiivisia sekä solujen ja verisuonten kasvua estäviä ominaisuuksia (Uifălean ym. 2015). Fytoestrogeneihin kuuluvat isoflavonit muistuttavat rakenteeltaan estrogeeniä ja voivat sitoutua estrogeenireseptoriin. Isoflavoneilla on estrogeenireseptorin kautta välittyviä estrogeenin kaltaisia ominaisuuksia, mutta ne voivat toimia myös antiestrogeneina. Isoflavonit jaetaan edelleen genisteiniin, daidzeiniin ja glysiteiniin, joista genisteiniin on todettu olevan kaikista tehokkain (Messina 2016).

Isoflavoneja saadaan pääasiassa soijasta (Messina 2016). Länsimaissa soijan kulutus on huomattavasti vähäisempää Aasian maihin verrattuna ja isoflavoneja saadaan lähinnä länsimaalaisista ruoista, joihin on lisätty soijaa muussa kuin perinteisten aasialaisten soijatuotteiden muodossa (Wu ym. 2013). Tutkimusten mukaan Yhdysvalloissa ja Euroopassa isoflavonien saanti on keskimäärin 3 milligrammaa ja Japanissa 30–50 milligrammaa vuorokaudessa. Eräässä japanilaisessa tutkimuksessa vähiten isoflavoneja saanut ryhmä sai 18,6 milligrammaa isoflavoneja päivässä, mikä on huomattavasti enemmän kuin länsimaaisissa tutkimuksissa eniten isoflavoneja saaneilla ryhmillä (Wada ym. 2013). Vastaavasti isobritannialaisessa tutkimuksessa kasvisyöjien isoflavonien saanti oli 5,2 milligrammaa vuorokaudessa eli keskimääräisesti enemmän kuin länsimaalaisilla yleensä (Travis ym. 2008). Isoflavonien saannissa on vaihtelua myös Aasian maiden välillä, sillä tutkimukset osoittavat, että Hong Kongissa ja Singaporessa isoflavonien saanti jää jonkin verran vähäisemmäksi kuin Japanissa (Messina ym. 2006).

### 4.2 Isoflavonien ja rintasyöpäriskin välinen yhteys

Tutkimushavainnot siitä, onko isoflavonien ja rintasyöpäriskin välillä yhteyttä, samoin kuin se, ovatko soijan mahdolliset terveysvaikutukset peräisin nimenomaan soijan isoflavoneista, ovat ristiriitaisia. Tässä kappaleessa tarkastellaan isoflavonien ja rintasyöpäriskin välistä yhteyttä ensin aasialaisissa ja sitten länsimaalaisissa tutkimuksissa.

Wada ym. (2013) tulivat tutkimuksessaan siihen johtopäätökseen, että soijan käytön lisäksi myös isoflavonien saanti on yhteydessä pienentyneeseen vaihdevuosien jälkeisen rintasyövän riskiin. Kuten soijan käytöllä, ei myöskään isoflavonien saannilla ollut yhteyttä vaihdevuosia edeltävän rintasyövän riskiin. Lisäksi tutkimuksessa havaittiin, että jo kohtuullinen isoflavonien saanti on mahdollisesti yhteydessä pienentyneeseen vaihdevuosien jälkeisen rintasyövän riskiin. Kohtuullisesti ja runsaasti isoflavoneja saaneiden ryhmien tutkittavat saivat isoflavoneja keskimäärin 32,8–70,6 milligrammaa vuorokaudessa, mitä verrattiin vähiten isoflavoneja (18,7 mg) saaviin tutkittaviin.

Yamamoto tutkimusryhmineen (2003) havaitsivat, että soijatuotteiden käyttö ei näyttänyt olevan yhteydessä rintasyöpäriskiin, kun taas säännöllisen misokeiton nauttimisen havaittiin olevan yhteydessä pienentyneeseen rintasyöpäriskiin. Samaisessa tutkimuksessa esitettiin, että myös isoflavonien saanti olisi käänteisesti yhteydessä rintasyöpäriskiin, erityisesti vaihdevuosien jälkeisen rintasyövän riskiin. Eniten isoflavoneja saavilla tutkittavilla isoflavonien käytön havaittiin olevan yhteydessä 50 % pienempään rintasyöpäriskiin verrattuna vähiten isoflavoneja saaviin tutkittaviin. Tutkittavien isoflavonien päivittäinen saanti oli noin 6,9–25,3 milligrammaa.

Butler ym. (2010) tutkivat, onko soijan yhteys pienempään rintasyöpäriskiin peräisin soijan isoflavoneista vai muista positiivisista ruokavalion piirteistä aasialaisessa väestössä. Tutkimuksessa tarkasteltiin kahta erilaista ruokavaliota, joista toinen rakentui kasvien, hedelmien ja soijatuotteiden ympärille. Kasvispitoinen ruokavalio sisälsi keskimäärin enemmän kasviksia, hedelmiä, soijasta peräisin olevia isoflavoneja, ravintokuituja ja folaatteja kuin lihapitoisempi ruokavalio. Kasvispitoista ruokavaliota noudattavat tutkittavat saivat soijasta peräisin olevia isoflavoneja 6,9–14,9 milligrammaa vuorokaudessa. Tutkimustulokset osoittivat, että kasvis-hedelmä-soija -pitoinen ruokavalio oli yhteydessä pienentyneeseen rintasyöpäriskiin annosriippuvaisesti. Eniten kyseisiä ruoka-aineita nauttineiden kohdalla havaittiin yhteys 30 % pienempään rintasyöpäriskiin ruoka-aineita vähiten käyttäviin nähden. Kyseisen yhteyden todettiin olevan vahvempi vaihdevuodet ohittaneilla tutkittavilla. Kun tutkimuksessa tarkasteltiin vain yksittäisiä ruoka-aineita, havaittiin, että soijan käyttö ja isoflavonien saanti eivät olleet yhteydessä rintasyöpäriskiin.

Yhdessäkään kirjallisuuskatsaukseni länsimaalaisessa tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä isoflavonien saannin ja rintasyöpäriskin välillä. Keinan-Boker ym. (2004) havaitsivat

tutkimuksessaan, että runsas isoflavonien saanti ei ole yhteydessä rintasyöpäriskiin. Tutkittavien isoflavonien saanti oli keskimäärin 0,37 milligrammaa vuorokaudessa. Myös Hedelin ym. (2008) tutkivat fytoestogeenien yhteyttä rintasyöpäriskiin, eivätkä löytäneet isoflavonien ja rintasyöpäriskin väliltä yhteyttä. Tutkittavat saivat isoflavoneja alle 0,1 milligrammaa vuorokaudessa. Horn-Ross ym. (2002) eivät hekään havainneet yhteyttä isoflavonien saannin ja rintasyöpäriskin välillä, kun tutkittavien keskimääräinen isoflavonien saanti oli noin 1,78 milligrammaa vuorokaudessa.

Travis ym. (2007) tutkivat isoflavonien saannin ja rintasyöpäriskin välistä yhteyttä sekä kasvissyöjillä että sekasyöjillä. Kasvissyöjien osuus tutkimuksessa oli 31 % ja he saivat isoflavoneja keskimäärin 10,1 milligrammaa vuorokaudessa. Sekasyöjien isoflavonien saanti oli noin 0,23 milligrammaa vuorokaudessa. Tilastollisesti merkitsevää yhteyttä ei löydetty sekasyöjien, kasvissyöjien, eikä koko aineiston tutkittavien isoflavonien saannin ja rintasyöpäriskin väliltä.

Touillaud ym. (2006) tulivat tutkimuksessaan siihen tulokseen, että isoflavonien saannin ja vaihdevuotia edeltävän rintasyöpäriskin välillä ei ole yhteyttä. Tutkittavien keskimääräinen isoflavonien saanti oli 0,12 milligrammaa vuorokaudessa. Ruoankäytön kyselylomake ei sisältänyt soijatuotteita niiden vähäisen käytön vuoksi Ranskassa.

## 5 KOKEELLISET TUTKIMUKSET

Yhdessäkään kokeellisessa tutkimuksessa ei ole suoraan tutkittu soijan ja isoflavonien vaikutusta rintasyövän ilmaantumiseen (Messina 2016). Prospektiivisten kohorttitutkimusten lisäksi soijan ja isoflavonien sekä rintasyöpäriskin välistä yhteyttä on kuitenkin tutkittu kliinisten kokeiden avulla. Tutkimuksissa on tarkasteltu, miten isoflavoneja sisältävien lisien, soijaproteiinin ja soijatuotteiden käyttö vaikuttavat rintasyöpää ennustaviin biomarkkereihin. Rintakudoksen tiiviys on osoittautunut parhaimmaksi yksittäiseksi biomarkeriksi. Kohtuullisen ja erittäin tiiviin rintakudoksen on todettu lisäävän rintasyöpäriskiä jopa viisinkertaisesti (Hooper ym. 2010). Tässä kappaleessa käsitellään lyhyesti soijan isoflavonien vaikutusta rintakudoksen tiiviyteen länsimaisilla terveillä naisilla. Tutkimustulosten mukaan isoflavoneilla ei näyttänyt olevan vaikutusta rintakudoksen tiiviyteen.

Maskarinec ym. (2004) toteuttivat kaksi vuotta kestävästä satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen, jossa tutkittiin soijatuotteiden vaikutusta rintakudoksen tiiviyteen. 220:stä premenopausaalista naisesta 109 kuului interventoryhmään, jotka söivät päivittäin kaksi annosta soijatuotteita, mikä vastasi 50:tä milligrammaa isoflavoneja. Interventoryhmää verrattiin kontrolliryhmään, joka jatkoi tavanomaisen vähän soijaa sisältävän ruokavalion noudattamista. Tutkimustulokset osoittivat, että rintakudoksen tiiviydessä ei ollut eroa interventoryhmän ja kontrolliryhmän välillä.

Maskarinec ym. (2009) tutkivat isoflavonilisän vaikutusta rintakudoksen tiiviyteen postmenopausaalisilla naisilla. 2 vuotta kestäneessä satunnaistetussa tutkimuksessa 406 naista jaettiin 80 milligrammaa tai 120 milligrammaa isoflavoneja päivittäin käyttäviin sekä lumeainetta ottaviin ryhmiin. Isoflavonilisillä ei ollut vaikutusta rintakudoksen tiiviyteen postmenopausaalisilla naisilla.

Myös Verheus ym. (2008) tarkastelivat vuoden kestävässä tutkimuksessaan postmenopausaalisia naisia. Interventoryhmä käytti päivittäin 99 milligrammaa isoflavoneja sisältävää soijaproteiinijauhetta ja kontrolliryhmä vastaavanlaista lumeainetta. Runsaalla soijaproteiinijauheen käytöllä ei ollut vaikutusta rintakudoksen tiiviyteen postmenopausaalisilla naisilla.

## 6 MAHDOLLISET MEKANISMIT

Estrogeenin on todettu lisäävän solujen kasvua ja niiden lisääntymistä reseptorien kautta tapahtuvien prosessien ja DNA:ta vahingoittavien aineenvaihduntatuotteiden kautta in vitro-tutkimuksissa (Mense ym. 2008). Jatkuvan, elämän mittaisen estrogeenille altistumisen on havaittu olevan suuri rintasyöpäriski. Tutkijat eivät ole vielä varmoja, miksi sisäsyntyinen ja synteettinen estrogeeni lisäävät rintasyöpäriskiä, kun taas rakenteeltaan samanlaiset fytoestrogeenit, kuten isoflavonit, näyttäisivät olevan yhteydessä pienempään rintasyöpäriskiin (Uifälean ym. 2015). Tässä kappaleessa käsitellään mahdollisia mekanismeja, jotka selittäisivät soijan isoflavonien rintasyöpäriskiä pienentävää vaikutusta.

In vitro-tutkimukset näyttäisivät osoittavan, että estrogeenireseptorin kautta tapahtuvalla signaalinvälityksellä on suuri vaikutus rintasyöpäsolujen lisääntymiseen ja selviytymiseen (Uifälean ym. 2015). Keskimäärin 60–75 %:lla rintasyöpää sairastavista naisista on estrogeenireseptori-positiivinen rintasyöpä eli syöpä, jonka kasvuun estrogeeni vaikuttaa. Isoflavonien solujen lisääntymistä rajoittavat vaikutukset on yleisesti yhdistetty isoflavonien vuorovaikutukseen estrogeenireseptorien kanssa. Kudoksesta riippuen isoflavoneilla voi olla estrogeenin kaltaisia vaikutuksia, vastakkaisia vaikutuksia tai ei vaikutusta ollenkaan (Messina 2016). Estrogeenireseptoriin liittyvien mekanismien lisäksi tutkimustietoa saadaan jatkuvasti myös muista mekanismeista, joiden kautta isoflavonit voisivat pienentää rintasyöpäriskiä.

Yksi estrogeenireseptorista riippumaton mekanismi liittyy isoflavonien antioksidatiivisiin vaikutuksiin (Uifälean ym. 2015). Isoflavoneista erityisesti genisteiini on todettu edistävän antioksidanttipuolustusta, DNA:n korjausta, estävän verisuonten muodostumista ja etäpesäkkeiden syntyä in vitro-tutkimuksissa. Lisäksi genisteiini estää estrogeenireseptori-negatiivisten rintasyöpäsolujen kasvua. Isoflavonit voivat myös rajoittaa useiden entsyymien aktiivisuutta ja näin hillitä solujen lisääntymistä ja edistää solukuolemaa.

Lähes kaikki isoflavonien vaikutusmekanismeihin perehtyneet tutkimukset ovat in vitro-tutkimuksia, joten lisää elävissä organismeissa tehtyjä tutkimuksia tarvitaan, jotta saadaan paremmin selville, kuinka isoflavonit käyttäytyvät vuorovaikutuksessa ihmiselimistön kanssa.

## 7 POHDINTA

Kirjallisuuskatsaukseni mukaan soijan käyttö ja isoflavonien saanti eivät olleet yhteydessä pienempään rintasyöpäriskiin länsimaissa tehdyissä tutkimuksissa, mutta yhteys havaittiin osassa Aasiassa toteutetuissa tutkimuksissa (Taulukko 1). Eräs tärkeimmistä tutkimusten tulkinnassa huomioon otettavista asioista onkin soijan käytön ja isoflavonien saannin erot aasialaisten ja länsimaalaisten tutkittavien välillä. Toisaalta Iso-Britanniassa toteutetun tutkimuksen mukaan isoflavonien saannin ja rintasyöpäriskin väliltä ei löytynyt tilastollisesti merkitsevää yhteyttä, vaikka tutkimukseen osallistuneiden kasvissyöjien keskimääräinen isoflavonien saanti oli 10,2 milligrammaa päivässä eli huomattavasti enemmän kuin länsimaalaisilla yleensä (3mg) (Travis ym. 2008). Kasvissyöjien runsaammasta isoflavonien saannista huolimatta, jää isoflavonien saanti reilusti alle aasialaisten saamasta 30–50 milligrammaa vuorokaudessa (Messina 2016).

Soijan prosessoinnilla saattaa olla vaikutusta tuotteen isoflavonipitoisuuteen (Messina 2016). Isoflavonit ovat soijapavuisissa pääasiassa glykosideina. Soijan fermentointi kuitenkin muuttaa glykosideja aglykoneiksi, eikä voida olla varmoja, vaikuttaako isoflavonin muoto sen biologiseen aktiivisuuteen. Lisäksi tutkimuksissa on osoitettu, että perinteiset aasialaiset soijatuotteet, kuten tofu, sisältävät noin 3,5 milligrammaa isoflavoneja yhtä proteiinigrammaa kohden eli noin 20–30 grammaa isoflavoneja annosta kohden, kun taas pitkälle prosessoitu soija voi menettää jopa 80 % isoflavoneistaan. Pitkälle prosessoituja soijatuotteita ovat muun muassa länsimaissa ruokien raaka-aineena käytetty soijaproteiini ja soijaöljy. On mahdollista, että Aasiassa perinteisesti käytettyjen soijatuotteiden isoflavonipitoisuus on siis huomattavasti suurempi kuin länsimaissa, jossa soijatuotteet ovat usein pitkälle prosessoituja.

Tutkimuksissa tulisi myös huomioida ruokavalio kokonaisuudessaan. Monet aasialaiset ruoat sisältävät runsaasti kasviksia, eikä lihan käyttö näyttäisi olevan ruokavaliossa niin suuressa osassa kuin länsimaissa. Voisiko olla, että erot länsimaalaisten ja aasialaisten tutkimusten havainnoissa johtuvat eroista ruokavalioissa? Saattaa olla, että soija on Aasiassa terveellisen ruokavalion markkeri. Sekä aasialaisissa että länsimaalaisissa tutkimuksissa huomioituja sekoittavia tekijöitä, jotka vakioitiin tilastollisin menetelmin, olivat muun muassa fyysinen aktiivisuus, painoindeksi, tupakointi, käytetyt ehkäisy menetelmät ja mahdolliset hormonihoitot, ikä ensimmäisen lapsen syntyessä, lasten lukumäärä, kuukautisten alkamisajankohta ja rintasyövän esiintyminen suvussa. Tutkimuksissa huomioituja ravitsemukseen liittyviä tekijöitä olivat muun muassa energiansaanti ja alkoholin käyttö sekä



lihan, rasvan, vihannesten ja hedelmien, maitotuotteiden, viljatuotteiden ja kuidun saanti. Tutkimuksissa oli huomioitu laaja kirjo erilaisia sekoittavia tekijöitä, joten koen, että on melko epätodennäköistä, että mikään muu tekijä selittäisi soijan ja rintasyöpäriskin välistä yhteyttä.

Seuraava tutkimusten tulkinnassa huomioon otettava asia on se, onko aasialaisten ja länsimaalaisten tutkittavien välillä geneettisiä eroja, jotka selittäisivät ristiriitaisia tuloksia. Tutkimusten mukaan länsimaiden ja Aasian maiden välillä oleva ero rintasyövän yleisyydessä ei ole peräisin väestöjen geneettisistä eroista, vaan elintavoista ja muista ei-geneettisistä tekijöistä (Mense ym. 2008). Tutkimuksissa on tarkasteltu Aasiasta länsimaihin muuttaneita naisia sekä heidän toisen ja kolmannen sukupolven jälkeläisiään, joilla on todettu olevan sama riski sairastua rintasyöpään kuin muillakin kyseisen maan kansalaisilla. Maskarinec ym. (2017) totesivat tutkimustuloksissaan, että aasialaisten ja ei-aasialaisten rintasyöpäriskin biomarkkereiden määrissä saattaa olla eroa, mutta aasialaiset naiset eivät todennäköisesti reagoi eri tavalla soijaan kuin ei-aasialaiset tutkittavat. Vaikka geneettiset erot eivät selittäisikään länsimaiden ja Aasian maiden välistä eroa tutkimuksissa, voidaan pohtia, voivatko geneettinen alttius tai geeniperimä ylipäättään vaikuttaa soijan ja rintasyöpäriskin mahdolliseen yhteyteen. Korealaisessa tutkimuksessa Ko ym. (2013) tutkivat soijan, BRCA-geenimutaatioiden ja rintasyöpäriskin yhteyttä, ja tulivat siihen johtopäätökseen, että soijatuotteiden käyttö oli yhteydessä 73 % pienempään rintasyöpäriskiin BRCA2-geenimutaatiota kantavilla tutkittavilla. Tutkittavilla, jotka eivät kantaneet BRCA-geenimutaatiota, soijatuotteiden käyttö oli yhteydessä 27 % pienempään rintasyöpäriskiin. Soijan käytön ja rintasyöpäriskin välinen yhteys ei ollut tilastollisesti merkitsevä BRCA1-geenimutaatiota kantavilla tutkittavilla. Näyttää siis siltä, että soijan käytön yhteys rintasyöpäriskiin saattaa vaihdella riippuen esimerkiksi siitä, kantaako tutkittava tiettyä geenimutaatiota.

Rintasyöpätutkimuksissa tutkittavat ovat lähes aina naisia, kuten myös tässä kirjallisuuskatsauksessa käytetyissä tutkimuksissa. Tuloksia ei voida luultavasti yleistää suoraan miehiin. Miesten rintasyöpä on harvinainen naisten rintasyöpään verrattuna, eikä siitä ole saatavilla kattavia tutkimuksia. Rizzolo ym. (2013) mukaan rintasyöpäriskiin liittyvät geenit ja niiden vaikutukset eivät ole kuitenkaan täysin samat miehillä ja naisilla.

Kokeellisissa tutkimuksissa on todettu, että varhain elämässä koetun raskauden aikaisen estradiolin määrän nousu veressä suojaa rintasyövältä (Messina 2016). Lee ym. (2009) totesivat prospektiivisessä kohorttitutkimuksessaan, että runsas soijan käyttö nuoruudessa oli yhteydessä

43 % pienempään vaihdevuosiä edeltävän rintasyövän riskiin aikuisena. Tutkimustulokset näyttäisivät viittaavan siihen, että lapsuuden aikaisella isoflavonien saannilla ja varhaisella ensisynnytyksellä on joitain samankaltaisia vaikutusmekanismeja liittyen rintasyöpäriskiin. Lapsuudessa ja nuoruudessa käytetyn soijan mahdollisesta yhteydestä rintasyöpäriskiin aikuisuudessa tarvitaan kuitenkin vielä lisää tutkimusnäyttöä. Esimerkiksi seurantatutkimusten avulla voitaisiin havainnoida lasten ja nuorten soijan käyttöä, sitä kuinka se muuttuu vuosien varrella, sekä onko varhaisen soijan käytön ja rintasyöpäriskin välillä yhteyttä. Tutkimuksissa olisi tärkeä selvittää, kuinka kauan soijan mahdollisilla vaikutuksilla kestää ilmetä ja onko sillä merkitystä, missä vaiheessa nuoruutta altistus tapahtuu. Messina ym. (2006) mukaan voi olla, että isoflavonit saavat aikaan muutoksen kehittyvissä rannoissa, mistä seuraa se, etteivät solut muutu yhtä herkästi syöpäsoluiksi.

Vaihdevuodet saavat aikaan munasarjojen toiminnan heikkenemisen, ovulaatioiden loppumisen sekä estrogeenin tuotannon hiipumisen (Tiitinen 2017). Elämänmittaisen estrogeenille altistumisen on todettu lisäävän rintasyöpäriskiä (Mense ym. 2008). Myöhään alkaneiden vaihdevuosien on näin ollen todettu olevan yhteydessä suurentuneeseen rintasyöpäriskiin (Huovinen 2014). Voidaan pohtia, vaikuttavatko soija ja isoflavonit eri tavoin pre- ja postmenopausaalisilla naisilla. Lee ym. (2009) totesivat, että soijan käyttö aikuisuudessa oli yhteydessä pienempään vaihdevuosiä edeltävän rintasyövän riskiin. Vastakkaisia tuloksia saivat Wada ym. (2013), jotka tulivat tutkimuksessaan siihen johtopäätökseen, että soija ja isoflavonit olivat käänteisesti yhteydessä vaihdevuosien jälkeiseen rintasyöpäriskiin. Lu ym. (1996) havaitsivat interventiotutkimuksessaan, että soijatuotteiden runsas käyttö laskee munasarjojen estradiolipitoisuutta premenopausaaleilla naisilla. Tämä puolestaan perustuu siihen, että isoflavonit kilpailevat estrogeenin kanssa estrogeenireseptoriin sitoutumisesta runsaasti estrogeenia sisältävässä ympäristössä, eli juuri sellaisessa ympäristössä, millainen premenopausaaleilla naisilla on, ja saavat näin aikaan antiestrogenisiä vaikutuksia (Lee ym. 2009). Voisiko siis olla, että soijalla ja isoflavoneilla olisi vahvempi yhteys vaihdevuosiä edeltävään rintasyöpäriskiin? Voitaisiko tätä tietoa käyttää hyväksi naisilla, joilla on suurempi riski sairastua rintasyöpään esimerkiksi suosittelemalla heille isoflavonilisiä tai soijan käytön lisäämistä? Tarkastelemieni prospektiivisten kohorttitutkimusten mukaan aiheesta ei ole vielä läheskään riittävästi näyttöä, joten tarkempia johtopäätöksiä ei voida vetää siitä, onko soijan käyttö vahvemmin yhteydessä vaihdevuosiä edeltävän rintasyövän riskiin, kuin vaihdevuosien jälkeisen rintasyövän riskiin.

Voidaan myös pohtia, vaikuttaako tutkittavien ikä saatuihin tuloksiin. Suuressa osassa tutkimuksista tutkittavat olivat noin 30–70-vuotiaita tutkimuksen alkaessa. Tästä löytyi kuitenkin myös poikkeuksia, sillä nuorimmat tutkittavat olivat vain 20-vuotiaita ja vanhimmat jopa 103-vuotiaita seuranta-ajan alkaessa. Vaikka seuranta-aika onkin pitkä, jopa kymmeniä vuosia, voidaan pohtia, heikentävätkö nuoret tutkittavat tutkimuksen luotettavuutta, sillä rintasyöpä todetaan usein vasta 60 vuotta täyttäneillä naisilla. Nuoret tutkittavat ovat ehtineet altistua estogeenille huomattavasti lyhyemmän ajan ja heillä on pienempi riski sairastua rintasyöpään vielä tutkimuksen loputtuakin, mikäli he ovat olleet tutkimuksen alkaessa hyvin nuoria. Toisaalta tutkittavilla, jotka ovat iäkkäitä jo tutkimuksen alussa, esiintyy todennäköisesti enemmän rintasyöpää.

Suuressa osassa tämän kirjallisuuskatsauksen tutkimuksissa tutkittavien ruokavalion selvittämiseen käytettiin ruoankäytön frekvenssikyselyä (Taulukko 1). Tutkittavat suorittivat kyselyn tutkimuksen alkaessa, sekä joissain tapauksissa uudelleen seuranta-aikana. Esimerkiksi Lee ym. (2009) toteuttivat kaksi seurantakyselyä, joista ensimmäisen tutkittavat täyttivät 2–3 vuotta seuranta-ajan alkamisen jälkeen. Toistomittausten avulla saadaan tärkeää tietoa mahdollisista muutoksista tutkittavien soijan käytössä, isoflavonien saannissa sekä muissa elämäntavoissa, jotka saattavat vaikuttaa tutkimushavaintoihin. Frekvenssikyselyllä mitattiin tiettyjen ruokien käyttöä sekä arvioitiin annoskokoa viimeisen 12 kuukauden sisällä, joiden pohjalta laskettiin esimerkiksi isoflavonien keskimääräinen saanti vuorokaudessa. Soijatuotteet ja niiden käyttö ovat hyvin erilaista Aasiassa ja länsimaissa. Esimerkiksi Yamamoto ym. (2003) ja Key ym. (1999) jakoivat kyselyssään soijan käytön kahteen kategoriaan, misokeiton ja tofun käyttöön. Luultavasti jako on todettu riittäväksi tarkasteltaessa aasialaisten ruokavaliota, mutta saattaa kuitenkin olla, että tästä seuraa jonkin tärkeän isoflavonien lähteen pois jääminen ruoankäytön frekvenssikyselystä. Tutkittaessa soijatuotteiden käyttöä ja isoflavonien saantia tulee perehtyä myös kulttuurissa vallitsevaan ruokavaliioon, jota suurin osa tutkittavista noudattaa. Mitä laajemmin soijatuotteet on kuitenkin jaoteltu kyselylomakkeissa kulttuurista ja maantieteellisestä sijainnista huolimatta, sitä luotettavampaa tietoa voidaan saada.

Osa FFQ-lomakkeista poikkesi toisistaan sen suhteen, mitä soijan ja isoflavonien lähteitä ne pitivät sisällään. Tämä saattaa vaikuttaa saatuihin tutkimustuloksiin. Lee ym. (2009) huomioivat tutkimuksessaan kaikki soijatuotteet, kuten muun muassa soijamaidon. Myös Wada ym. (2013) ottivat huomioon laajan kirjon erilaisia Japanissa yleisesti käytössä olevia soijatuotteita. Sen sijaan Travis ym. (2007) tarkastelivat tutkimuksessaan vain tiettyjä soijatuotteita. Esimerkiksi soijajogurtin käyttömäärä ja siitä saadut isoflavonit kirjattiin ylös

vain tutkittaville, jotka erikseen mainitsivat syövänsä jogurtista soijapohjaista versiota. Tällöin on kuitenkin mahdollista, että tutkittavien keskimääräinen isoflavonien saanti jää pienemmäksi, mitä se todellisuudessa olisi, jos kaikki soijatuotteet mainittaisiin kyselylomakkeessa. Tulevissa tutkimuksissa tulisi kiinnittää enemmän huomiota siihen, että myös kasvipohjaiset maitotuotteita korvaavat elintarvikkeet ja niistä saadut isoflavonit kirjataan ylös. Ruoankäytön frekvenssikysely sopii soijan käytön ja isoflavonien saannin sekä rintasyöpäriskin tarkasteluun hyvin, erityisesti silloin, kun sen avulla kerätään tietoa myös annoskoosta. Tällöin kyselylomakkeen avulla saadaan tarkempaa tietoa tutkittavan keskimääräisestä isoflavonien saannista. Toisaalta tutkittavat saattavat myös tiedostamattaan yliparantoida syömiensä ruokien määrää. Travis ym. (2007) totesivat ruoankäytön frekvenssikyselyn ja plasmanäytteiden vertaamisen perusteella, että FFQ-kyselylomake oli luotettava tapa arvioida soijan ja isoflavonien saantia. Kun he kuitenkin vertasivat ruoankäytön frekvenssikyselyä seitsemän päivän ruokapäiväkirjaan, selvisi, että tutkittavat, jotka kertoivat frekvenssikyselyssä käyttävänsä soijatuotteita 5–6 kertaa viikossa tai enemmän, käyttivätkin niitä noin kolme kertaa viikossa. On siis mahdollista, että vaikka ruoankäytön frekvenssikysely on melko luotettava tapa arvioida soijan ja isoflavonien saantia, voi sen käytössä ilmaantua yliparantointia. Keinan-Boker ym. (2004) totesivat tutkimuksessaan, että FFQ-lomaketta ei ollut tehty tutkimaan fytoestrogenien käyttöä, eikä se näin sisältänyt kysymyksiä esimerkiksi soijatuotteista, jotka sisältävät runsaasti isoflavoneja. Toisaalta tutkimuksessa todettiin, että soijan käyttö oli kyseisessä maassa muutenkin vähäistä. Tulevissa tutkimuksissa voitaisiin hyötyä FFQ-lomakkeista, jotka on suunniteltu mittamaan nimenomaan soijan käytön ja isoflavonien saannin tarkkoja arvoja. Kolmas huomioon otettava asia on se, mitä tietokantaa tutkimuksissa käytetään soijatuotteiden sisältämien isoflavonien ja soijaproteiinin määrän arvioimiseksi. Riippuen siitä, missä maassa tutkimus on toteutettu, saattavat ravintoainelaskentaohjelmien arvot vaihdella jonkin verran. Osassa tutkimuksista käytettiin puolestaan kirjallisuuskatsauksiin perustuvia keskiarvoja, joiden arvot saattavat myös vaihdella riippuen siitä, miten keskiarvot on laskettu. Tarkimpia arvioita on kenties saatu tutkimuksissa, joissa tietokanta perustuu kyseisessä maassa käytettyihin tuotteisiin ja niiden ravintoarvoihin. Wada ym. (2013), Lee ym. (2009) ja Wang (2009) käyttivät kukin oman maansa ravintoainelaskentaohjelmaa.

Prospektiivisten kohorttitutkimusten eettisiä näkökohtia ovat muun muassa tietojen luottamuksellinen kerääminen, säilyttäminen ja hävittäminen sekä tutkittavien suostumuksen saaminen. Väestöpohjaista tutkimusaineistoa käytetään erilaisiin tutkimustarkasteluihin, joten tutkittavien on annettava laaja suostumus tietojen käyttämiseen. Väestöpohjaisissa tutkimuksissa on usein pitkä seuranta-aika, joten tutkittaville on kerrottava selkeästi, että heillä

on mahdollisuus jättäytyä tutkimuksesta pois missä vaiheessa tahansa. Geneettisissä tutkimuksissa eettiseksi ongelmaksi saattaa muodostua se, tuleeko tutkittaville kertoa, jos he kantavat esimerkiksi rintasyövälle altistavaa BRCA-geenimutaatiota. Tutkittavalle saattaa muodostua stressiä siitä, että hän tietää kantavansa BRCA-geenimutaatiota. Voi olla, että BRCA-geenimutaatio ei aiheuttaisi tutkittavan elinaikana hänelle mitään haittaa, mutta onko eettisesti oikein olla kertomatta, että tutkittava kantaa periytyvää geenimutaatiota, josta saattaa olla hänelle haittaa tulevaisuudessa.

Lisäksi mahdollisissa tulevilla kokeellisissa tutkimuksissa tulee huomioida, millaisia määriä esimerkiksi isoflavonia sisältävää lisää tutkittaville voidaan antaa. Tutkittavien hyvinvoinnin tulee olla aina etusijalla, eikä sitä saa tutkimuksella vaarantaa. Tärkeää on myös antaa tutkittaville riittävästi tietoa meneillään olevasta tutkimuksesta ja tutkimustiedosta, jotta vältytään esimerkiksi soijaa ja rintasyöpää koskevilta väärinkäsityksiltä.

Mikäli tulevat tutkimukset vahvistavat havaintoja, joiden mukaan soija ja isoflavonit pienentävät rintasyöpäriskiä, voidaan tietoa käyttää hyväksi rintasyövän ehkäisyn suunnittelussa. Tutkimushavainnot Aasiassa ovat lupaavampia, joten siellä tietoa voitaisiin käyttää hyväksi antamalla aasialaisille perheille suosituksia koskien lasten soijan käyttöä. Lisäksi kohtuullista soijatuotteiden käyttöä voitaisiin suositella nuorille naisille sekä erityisesti naisille, jotka ovat korkeammassa riskissä sairastua rintasyöpään. Soijan käyttö länsimaissa on vielä niin vähäistä, eikä länsimaissa tehdyissä tutkimuksissa olla todettu yhteyttä soijan käytön ja rintasyöpäriskin välillä, joten katsaukseni mukaan on melko epätodennäköistä, että länsimaissa tultaisiin suosittelemaan soijan käytön lisäämistä ainakaan vielä vähään aikaan.

## 8 JOHTOPÄÄTÖKSET

Prospektiivisissa kohorttitutkimuksissa soijan käyttö ja isoflavonien saanti ovat yhteydessä pienempään rintasyöpäriskiin lähinnä osassa Aasiassa toteutetuissa tutkimuksissa, mutta eivät länsimaalaisissa tutkimuksissa. Tämä saattaa olla kuitenkin seurausta vähäisestä soijatuotteiden käytöstä ja isoflavonien saannista länsimaissa Aasian maihin verrattuna. In vitro-tutkimuksissa soijan isoflavonit eivät näyttäneet vaikuttavan rintasyöpäriskin biomarkkereihin, kuten rintakudoksen tiiviyteen. Joitain viitteitä näyttäisi olevan myös siitä, että soijan käytön tulisi alkaa varhain elämässä, jotta se olisi yhteydessä pienentyneeseen rintasyöpäriskiin.

Koska soijan ja isoflavonien vaikutusta rintasyöpäriskiin on haastava tutkia satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten avulla, tulisi tulevaisuudessa kiinnittää enemmän huomiota prospektiivisten kohorttitutkimusten laatuun. Tähän mennessä isoflavonien mahdollisia mekanismeja, joilla ne vaikuttavat rintasyövän syntyyn, on tutkittu lähinnä in vitro-kokeiden avulla, joten elävissä organismeissa tehtyjä tutkimuksia tarvitaan määrittämään isoflavonien vaikutuksia ihmiselimestössä. Tutkimuksissa tulisi selvittää, ovatko soijan mahdolliset positiiviset vaikutukset lähtöisin isoflavoneista, muista soijan sisältämistä ravintoaineista vai ruokavaliosta kokonaisuudessaan.

## LÄHTEET

Butler LM, Wu AH, Wang R, Koh WP, Yuan JM, Yu MC. A vegetable-fruit-soy dietary pattern protects against breast cancer among postmenopausal Singapore Chinese women. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1013-1019.

Fehily AM. Soy beans, dietary importance. Kirjassa: Encyclopedia of food sciences and nutrition. Boston: Springer US 2014, s. 1218.

Hedelin M, Lof M, Olsson M, Adlercreutz H, Sandin S, Weiderpass E. Dietary phytoestrogens are not associated with risk of overall breast cancer but diets rich in coumestrol are inversely associated with risk of estrogen receptor and progesterone receptor negative breast tumors in Swedish women. *J Nutr* 2008;138:938-945.

Hooper L, Madhavan G, Tice JA, Leinster SJ, Cassidy A. Effects of isoflavones on breast density in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Reprod Update* 2010;16:745-760.

Horn-Ross PL, Hoggatt KJ, West DW, Krone MR, Stewart SL, Anton H, Bernstein CL, Deapen D, Peel D, Pinder R, Reynolds P, Ross RK, Wright W, Ziogas A. Recent diet and breast cancer risk: the California Teachers Study (USA). *Cancer Causes Control* 2002;13:407-415.

Huovinen R. Rintasyöpä. Kirjassa: Lääkärin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2014, s. 1041-1044.

Keinan-Boker L, van Der Schouw, Y T, Grobbee DE, Peeters PH. Dietary phytoestrogens and breast cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2004;79:282-288.

Key TJ, Sharp GB, Appleby PN, Beral V, Goodman MT, Soda M, Mabuchi K. Soya foods and breast cancer risk: a prospective study in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Br J Cancer* 1999;81:1248-1256.

Ko KP, Kim SW, Ma SH, Park B, Ahn Y, Lee JW, Lee MH, Kang E, Kim LS, Jung Y, Cho YU, Lee B, Lin JH, Park SK. Dietary intake and breast cancer among carriers and noncarriers of BRCA mutations in the Korean Hereditary Breast Cancer Study. *Am J Clin Nutr* 2013;98:1493-1501.

Lee SA, Shu XO, Li H, Yang G, Cai H, Wen W, Ji BT, Gao J, Gao YT, Zheng W. Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1920-1926.

Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M. Effects of soya consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women: implications for breast cancer risk reduction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:63.

Maskarinec G, Verheus M, Steinberg FM, Amato P, Cramer MK, Lewis RD, Murray MJ, Young RL, Wong WW. Various doses of soy isoflavones do not modify mammographic density in postmenopausal women. *J Nutr* 2009;139:981-986.

Maskarinec G, Takata Y, Franke AA, Williams AE, Murphy SP. A 2-year soy intervention in premenopausal women does not change mammographic densities. *J Nutr* 2004;134:3089.

- Mense SM, Hei TK, Ganju RK, Bhat HK. Phytoestrogens and breast cancer prevention: possible mechanisms of action. *Environ Health Perspect* 2008;116:426-433.
- Messina M. Impact of soy foods on the development of breast cancer and the prognosis of breast cancer patients. *Complementary Medicine Research* 2016;23:75-80.
- Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr Cancer* 2006;55:1-12.
- Messina M, Messina V. The role of soy in vegetarian diets. *Nutrients* 2010;2:855-888.
- Mourouti N, Kontogianni MD, Papavagelis C, Panagiotakos DB. Diet and breast cancer: a systematic review. *Int J Food Sci Nutr* 2015;66:1-42.
- Rizzolo P, Silvestri V, Tommasi S, Pinto R, Danza K, Falchetti M, Gulino M, Frati P, Ottini L. Male breast cancer: genetics, epigenetics, and ethical aspects. *Ann Oncol* 2013;24:875-882.
- Suomen Syöpärekisteri. Syöpätilastot. <https://syoparekisteri.fi> (luettu 23.8.2018).
- Tiitinen A. Vaihdevuodet. Kustannus Oy Duodecim. [http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk00179](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00179) (luettu 23.8.2018).
- Touillaud MS, Thiebaut AC, Niravong M, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. No association between dietary phytoestrogens and risk of premenopausal breast cancer in a French cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2574-2576.
- 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;122:705-710.
- Uifălean A, Schneider S, Ionescu C, Lalk M, Iuga CA. Soy isoflavones and breast cancer cell lines: molecular mechanisms and future perspectives. *Molecules (Basel, Switzerland)* 2015;21:e13.
- Valsta LM, Kilkkinen A, Mazur W, Nurmi T, Lampi AM, Ovaskainen ML, Korhonen T, Adlercreutz H, Pietinen P. Phyto-oestrogen database of foods and average intake in Finland. *Br J Nutr* 2003;89:suppl1:31.
- Verheus M, van Gils CH, Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Peeters PHM, Grobbee DE, van der Schouw Y T. Soy protein containing isoflavones and mammographic density in a randomized controlled trial in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2632-2638.
- Wada K, Nakamura K, Tamai Y, Tsuji M, Kawachi T, Hori A, Takeyama N, Tanabashi S, Matsushita S, Tokimitsu N, Nagata C. Soy isoflavone intake and breast cancer risk in Japan: from the Takayama study. *Int J Cancer* 2013;133:952-960.
- Wang L, Lee IM, Zhang SM, Blumberg JB, Buring JE, Sesso HD. Dietary intake of selected flavonols, flavones, and flavonoid-rich foods and risk of cancer in middle-aged and older women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:905-912.



World Cancer Research Fund International. Breast cancer statistics.

<https://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/breast-cancer-statistics>

(luettu 23.8.2018).

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR, 2007.

Wu AH, Lee E, Vigen C. Soy isoflavones and breast cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2013;102-106.

Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. J Natl Cancer Inst 2003;95:906-913.