

SOJA - Mise au point

Petites (mais importantes) mises au point sur certaines questions faisant débat - mars 2008 -

Le soja a souvent fait l'objet d'attaques dans des magazines grand public ; on y a parlé en particulier de la présence de purines, des effets nocifs des phyto-oestrogènes, de son action délétère sur les nourrissons. De quoi susciter bien des craintes.

Je me propose de rétablir ici la vérité sur ces points. La littérature scientifique est en effet étonnement précise. Bien sûr, il faut prendre la peine de la lire, ce qui est moins facile que de lancer des invectives, d'ailleurs non dénuées d'arrière-pensées...

LES PURINES, DES BRIQUES ÉLÉMENTAIRES DE LA VIE

Avant les phyto-oestrogènes, les « purines » furent les premiers composants du soja à susciter des polémiques. Les purines sont présentes dans le soja sous forme d'ARN [1], ainsi que sous forme de composés intermédiaires (ribonucléotides) aux acides nucléiques (ARN et ADN).

Autant dire que sans purine, la vie serait tout simplement impossible. Contrairement à une idée reçue, les purines ne sont pas la forme d'élimination ultime des acides nucléiques, en l'occurrence l'acide urique. Par ailleurs, l'organisme synthétise des purines lorsque les apports alimentaires sont insuffisants. On mentionnera également que l'acide urique possède des propriétés antioxydantes [2 ;3] qualifiés de « puissantes ». L'acide urique exerce également des effets anti-inflammatoires chez les patients atteints de sclérose en plaques [5]. L'accumulation d'acide urique peut conduire à un certain nombre de pathologies (goutte). Le soja ne favorise pas cette pathologie, au contraire des fruits de mer et de la viande rouge [6].

Chez les enfants nourris avec des laits infantiles à base de soja (PPS), les purines alimentaires sont facilement éliminées et aucun phénomène d'accumulation n'est constaté [1]. Par ailleurs, les purines présentent également une activité immunostimulante [7], ce qui explique notamment leur présence dans le lait maternel [8], car les nourrissons n'en synthétise pas suffisamment [9], faisant à cet âge des purines/nucléotides des nutriments « semiessentiels ». En revanche, le lait de vache n'en contenant pas suffisamment, les laits infantiles à base de lait de vache font désormais l'objet d'ajout de purines sous forme de ribonucléotides identiques à celles naturellement présentes dans le soja [10].

On notera que la présence naturelle de purines, d'oméga 3, de facteurs prébiotiques, c'est-à-dire nutriments favorisant la prolifération des bactéries bénéfiques (symbiotes) dans la tube digestif, respectivement gynolactose dans le lait humain et stachyose dans le soja, l'absence de bêta-lactoglobulines, le soja se rapproche davantage du lait maternel que le lait de vache.

Par ailleurs, le lait maternel contient également des « phyto-oestrogènes » [11]. Enfin, les purines sont un argument invoqué contre le soja uniquement dans les

pays francophones, sans doute à cause de sa proximité sémantique avec le mot « purin ». En revanche, les « purines » ne suscitent aucune polémique dans les autres pays. Même les sites spécialisés dans la désinformation contre le soja (Soyonline, Mercola, Weston A. Price Foundation, etc. financés par l'industrie laitière Fonterra et Realmilk) ne se servent pas de cet argument, sans doute parce que si anglais « purines » se traduit également par « purines », en revanche « purin » se traduit par « manure »...

« PHYTO-OESTROGENES » : IN VIVO VERITAS

Pour bien comprendre la problématique des oestrogènes et des phyto-oestrogènes...

Il faut tout d'abord savoir que notre organisme produit en permanence des composés stéroïdiens appelés « oestrogènes », dont l'oestradiol 17- β . Ces hormones, synthétisées par les ovaires chez la femme, interviennent essentiellement dans les fonctions de reproduction. On retiendra également que les individus mâles produisent également des oestrogènes, en plus faible quantité que chez les femmes, synthétisées par les testicules.

Bien que la présence de ces oestrogènes soit parfaitement normale et naturelle, nos propres oestrogènes n'en favorisent pas moins les cancers hormono-dépendants (sein et prostate).

Aussi, une réduction des taux d'oestrogènes circulants et/ou une compétition sur les sites récepteurs à oestrogènes (ER α et ER β) est considérée comme un facteur de réduction de risque de cancer hormono-dépendants. Encore une fois, bien que parfaitement naturel et fabriqué par notre organisme, l'oestradiol 17 β par exemple, exerce une activité hormone jusqu'à 10.000 fois plus élevée que les phyto-oestrogènes, mais également plus élevée que certains composés chimiques jugés cancérogènes, comme Distilbène® de triste mémoire, ou bien encore le Bisphénol A, un des polluants chimiques les plus répandus. Tout l'enjeu consiste donc à limiter les effets indésirables des oestrogènes endogènes (effet prolifératif), mais sans atténuer les effets bénéfiques (effets antioxydant cardio-protecteur, anti-ostéoporotique et neuroprotecteurs), un défi auquel répondent les « phyto-oestrogènes ».

Dans le même ordre d'idée, les acides gras « oméga 3 » ne sont pas synthétisés par le soja et les plantes en général pour satisfaire nos besoins en acides gras essentiels, mais pour se protéger des bactéries pathogènes [12].

Reste que chez l'Homme, les « oméga 3 » ne sont pas pour autant considérés comme des « phyto-antibiotiques », mais bien comme des acides gras essentiels.

Contrairement à ce qui est parfois avancé, les « phyto-oestrogènes » (isoflavones) ne sont en aucun cas des hormones. Les isoflavones appartiennent à la vaste famille des polyphénols (un temps appelés « vitamine P » ou « vitamine C 2 »), qui regroupe les catéchines du thé, les flavonoïdes des agrumes, les tannins et anthocyanes du raisin, les stilbènes des myrtilles, etc.

Les isoflavones de soja, et les polyphénols en général, ne sont donc pas des composés stéroïdiens, famille à laquelle appartiennent les oestrogènes. Le terme « phyto-oestrogènes » (PO) est attribuable à leur (très modeste) effet oestrogénique

observé *in vitro*, c'est-à-dire en l'absence des oestrogènes synthétisés par l'organisme (oestrogènes endogènes). Cet effet demeure toutefois environ 2.000 fois plus faible que celui des oestrogènes véritables.

Mais, *in vivo*, les PO entrent en compétition avec les oestrogènes endogènes sur les sites récepteurs à oestrogènes, mais sans en exercer une activité oestrogénique significative. Dans le cas particulier de la ménopause, les PO ne peuvent entrer en compétition avec les oestrogènes endogènes puisque ceux-ci ne sont pratiquement plus présents dans l'organisme.

Leur léger effet oestrogénique peut alors (parfois) s'exercer et compenser partiellement ce déficit.

Dans le même ordre d'idée, dans les pays d'Asie où l'exposition aux phyto-oestrogènes est plus élevée qu'en Occident, le taux circulant des oestrogènes est de 40% inférieur à celui des femmes occidentales [13], ce qui réduit dans les mêmes proportions l'exposition des glandes mammaires aux effets prolifératifs des oestrogènes endogènes et donc diminue le risque de cancer du sein.

On retiendra donc qu'en présence d'oestrogènes « forts » (oestrogènes endogènes), situation physiologique habituelle en dehors du cas particulier de la ménopause, les phyto-oestrogènes atténuent l'effet oestrogénique global, en particulier ses effets néfastes (effet prolifératif), tout en renforçant ses effets bénéfiques (e.g. effet antioxydant).

LES GLYCEOLLINES : LES AUTRES ANTI-OESTROGENES PRÉSENTS DANS LE SOJA

Par ailleurs, les effets anti-oestrogéniques *in vivo* du soja ne sont pas attribuables aux seules isoflavones. Les glycéollines (phytoalexines), d'autres composés présents dans le soja, présentent également une activité anticancéreuse (vs cancers sein et ovarien) attribuée à leurs propriétés anti-oestrogéniques [14]. Les glycéollines font actuellement l'objet d'évaluation clinique. Selon Matthew Burrow (Université de Tulane, Nouvelle-Orléans), les glycéollines offrent un espoir pour le traitement des formes avancées de cancers du sein et des ovaires, actuellement sans réel traitement efficace [15]. De plus, contrairement aux chimiothérapies employées pour le cancer du sein (Tamoxifène), les glycéollines n'augmentent pas le risque de cancer de l'endomètre (utérus) [16].

MÉNOPAUSE : L'EFFET AGONISTE DES ISOFLAVONES

Lors de la ménopause, des doses élevées d'isoflavones (60 mg environ), atténuent les symptômes de la ménopause (bouffées de chaleur). L'organisme ne synthétisant plus d'oestrogènes, les phyto-oestrogènes compenseraient

partiellement ce déficit, mais semble-t-il seulement chez les femmes capables de transformer les isoflavones natives (sous forme glycosylées, peu ou pas assimilables et sans pouvoir oestrogénique en l'état) en isoflavones aglycones (équol), seules capables d'exercer exerçant un effet oestrogénique significatif, mais néanmoins toujours très en deçà des oestrogènes endogènes (environ 200 fois moindre), d'où l'amélioration des symptômes parfois constatée [17].

SYNDROME PRÉMENSTRUEL : L'EFFET ANTAGONISTE DES ISOFLAVONES

Au contraire de la ménopause, le syndrome prémenstruel est provoqué par une production excessive d'oestrogènes endogènes. Dans ce cas, une supplémentation en isoflavones de soja conduit également à une amélioration des symptômes [18 ;19].

Le syndrome prémenstruel fournit une illustration du phénomène de compétition entre phytoestrogènes et oestrogènes endogènes aboutissant in fine à une réduction globale de l'exposition oestrogénique.

Le fait que les isoflavones (phyto-oestrogènes) interviennent favorablement dans ces deux situations physiologiques opposées que sont la ménopause et le syndrome prémenstruel illustre leur rôle de régulateurs hormonaux (Selective Estrogen Receptor Modulators ou SERM) à la fois capables de corriger soit une insuffisance d'oestrogènes (ménopause), soit un excès (syndrome prémenstruel).

CAS DES NOURRISSONS

L'usage du soja chez les nourrissons est l'autre polémique récurrente instruite à l'encontre du soja. Les adversaires du soja arguent de la teneur en isoflavones contenues dans les laits infantiles à base de soja. Mais celle-ci reste peu pertinente dans la mesure où la flore intestinale des nouveaux-nés ne peut transformer les isoflavones glycosylées en isoflavones aglycones, ce qui réduit très fortement leur absorption intestinale [20].

De même, il est parfois avancé les préparations pour nourrissons à base de soja (PPS) apportent une dose d'isoflavones 5 fois plus importante que contenue que la dose d'oestrogènes et des progestatifs contenue dans les pilules contraceptives. Curieux argument quand on sait que ces composés n'ont, au moins d'un point de vue chimique, strictement rien à voir entre eux. Pour s'en convaincre, les femmes utilisant une pilule contraceptive n'ont qu'à la remplacer par un complément alimentaire « ménopause » à base d'isoflavones de soja, même en quintuplant les dosages...

« PHYTO-OESTROGENES » : PAS QUE DANS LE SOJA...

Autre paradoxe : on déconseille les préparations pour nourrissons à base de soja (PPS) au profit des préparations pour nourrissons à base de lait de vache (PLV), alors que le lait de vache accumule également des phyto-oestrogènes provenant des végétaux dont ils se nourrissent [21]. Ceci s'explique par le fait que lors de la rumination, les bactéries du rumen transforment les isoflavones aglycones (peu assimilables et pratiquement dépourvues d'effet oestrogénique) en isoflavones aglycones dont l'équol, la forme la plus active et assimilable qui permet ainsi leur accumulation dans le lait, ce qui de mon point de vue ne constitue d'ailleurs pas un problème en soi.

Reste que l'on constate que les enfants nourris avec des PLV présentent des taux circulants d'équol (forme active des phyto-oestrogènes) plus élevées que les enfants nourris avec des PPS [22]. Si les « phyto-oestrogènes » présentaient un risque pour les nourrissons, il faudrait donc logiquement éviter prioritairement les PLV. Même l'Afssa reconnaît d'ailleurs ce fait, je cite : « le plasma des 7 nourrissons alimentés avec une préparation à base de lait de vache contenait des quantités d'équol légèrement plus élevées [que les enfants nourris avec des PPS] », rappelant au passage que « l'équol possède une forte activité estrogénique » mais sans en tirer les conséquences [23].

Par ailleurs, le lait bio contient davantage de phyto-oestrogènes que le lait conventionnel [24], vraisemblablement parce que le trèfle des herbages contient davantage de phyto-oestrogènes que les tourteaux soja utilisés dans les élevages intensifs. On remarquera également que dans les deux cas, les vaches et leurs veaux ne sont nullement affectés par ces phyto-oestrogènes...

VÉRITABLES HORMONES PRÉSENTES DANS LE LAIT, MAIS PAS DANS LE SOJA...

En revanche, la présence de véritables hormones dans le lait de vache (ou de chèvre, de brebis, jument, etc.) pose un réel problème. Ceux-ci contiennent naturellement (« bio » et/ou « cru » ne fait rien à l'affaire) pas moins de 59 véritables hormones dont l'oestradiol 17 β [25 ; 26 ; 27 ; 27 ; 28 ; 29], l'une des plus puissants oestrogènes répertoriés, de l'IGF-1, une hormone de croissance (notamment des tumeurs cancéreuses...), à ce titre classée par le CIO comme substance dopante, mais également leptine (favorise l'obésité), progestérone (cancer de la prostate), thyroxine et triiodothyronine (acné et puberté précoce), ocytocine (maladie cardio-vasculaire), cortisone (cancer du sein et l'endomètre), prolactine (allergie), etc. : liste non exhaustive...

On retiendra que ces composés brillent par leur absence dans le soja. Nonobstant les effets putatifs des laits de mammifères, (le lait de jument par exemple aussi contient également des hormones...) [30], etc., il est incontestable que les laits d'origine animale couramment consommés contiennent de véritables hormones. Aussi, bannir le soja qui n'en contient pas la moindre trace au profit des laits pour éviter une exposition aux hormones apparaît également comme une recommandation pour le moins paradoxale.

RISQUES LIÉS AUX PRÉPARATIONS POUR NOURRISSONS

(LAITS INFANTILES) A BASE DE LAIT DE VACHE (PLV)

En 2006, une étude effectuée conjointement par la Case Western University School of Medicine (Cleveland) et l'université de Constance a mis en évidence la présence de prion dans les laits de vache, chèvre et brebis [31]. Tout aussi inquiétant, en 2007, l'American Journal of Clinical Nutrition, la revue la plus prestigieuse en matière de nutrition, publie une étude effectuée par les universités de Brisbane, Bristol et Birmingham qui montre que les enfants nourris avec deux portions de laitage présentent un risque accru de développer un cancer colorectal [32].

En revanche, une cinquième étude confirme que la consommation de soja pendant l'enfance protège des cancers à l'âge adulte [33].

L'occultation complète par les médias de telles informations, bien qu'elles offrent les meilleures garanties en termes de validation scientifique, traduit pour le moins un certain climat de bienveillance à l'égard du lait.

AUTRES « LAITS » VÉGÉTAUX

L'usage de laits d'amandes ou de riz pour éviter l'exposition aux phyto-oestrogènes est tout aussi paradoxale car ces « laits » contiennent également des phyto-oestrogènes (sous forme de lignanes) [34], ce qui d'ailleurs ne pose pas de problème en soi. En revanche, ils n'obéissent à aucune législation et ne contiennent pas certaines vitamines notamment. L'usage et la commercialisation de tels produits pour des nourrissons est tout simplement irresponsable, et leur vente dans cette indication illégale.

En conclusion, il convient surtout rappeler que les nombreuses études portant sur effets des PPS chez les nourrissons concluent unanimement à leur innocuité, y compris à long terme, et ce sur l'ensemble des critères biologiques examinés (fertilité, puberté, croissance, thyroïde, etc.) [35 ; 36 ; 37 ; 38 ; 39 ; 40 ; 41 ; 42 ; 43 ; 44]. Aux Etats-Unis, un enfant sur quatre est nourri avec des PPS. On estime que depuis 1960, date de l'apparition des PPS, plus de 30 millions d'enfants nord-américains ont été nourris avec des PPS sans que jamais le moindre effet adverse n'ait été rapporté. Contrairement à ce qui est parfois avancé, les autorités sanitaires américaines considèrent que les PPS ne posent aucun problème, comme on peut d'ailleurs le vérifier sur leur site [45]. En 2007, ces mêmes autorités ont réunis un panel d'experts qui a de nouveau confirmé cette position [46].

--oooOooo--

Hervé Berbille

Directeur de Recherche & Développement, diplômé de l'Institut des Sciences et Techniques des Aliments de l'Université Bordeaux 1.

Ingénieur en agro-alimentaire et diplômé en ethno-pharmacologie

Contact : 06 14 96 45 23.

Références :

- [1] Kuchan MJ, Ostrom KM, Smith C, Hu PE. Influence of purine intake on uric acid excretion in infants fed soy infant formulas. *J Am Coll Nutr.* 2000 Feb;19(1):16-22.
- [2] Nälén C, Ohrvall M, Kamal-Eldin A, Vessby B. Plasma antioxidant capacity among middle-aged men: the contribution of uric acid. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006;66(3):239-48.
- [3] Nikolić A, Mijalković D, Nikolić A, Kastratović D, Blagojević D, Davidović B, Spasić M. Elevated serum uric acid reduce heart damage in patients undergoing open-heart surgery. *Acta Chir Jugosl.* 2006;53(3):29-33.
- [4] Cardona F, Túnez I, Tasset I, Garrido-Sánchez L, Collantes E, Tinahones FJ. Circulating antioxidant defences are decreased in healthy people after a high-fat meal. *Br J Nutr.* 2008 Jan 10;101(1):1-5.
- [5] Koch M, De Keyser J. Uric acid in multiple sclerosis. *Neurol Res.* 2006 Apr;28(3):316-9. Review.
- [6] Choi H. K., Atkinson K., Karlson E. W., Willett W., Curhan G. Purine-Rich Foods, Dairy and Protein Intake, and the Risk of Gout in Men. *N Engl J Med* 2004; 350:1093-1103, Mar 11, 2004
- [7] Schaller JP, Kuchan MJ, Thomas DL, Cordle CT, Winship TR, Buck RH, Baggs GE, Wheeler JG. Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 1: Humoral responses. *Pediatr Res.* 2004 Dec;56(6):883-90.
- [8] Sugawara M, Sato N, Nakano T, Idota T, Nakajima I. Profile of nucleotides and nucleosides of human milk. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1995 Aug;41(4):409-18.
- [9] Indyk H; Committee on Food Nutrition. Nonvitamin micronutrients. *J AOAC Int.* 2006 Jan-Feb;89(1):288-9.
- [10] Hawkes JS, Gibson RA, Robertson D, Makrides M. Effect of dietary nucleotide supplementation on growth and immune function in term infants: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2006 Feb;60(2):254-64.
- [11] Franke AA, Custer LJ, Tanaka Y: Isoflavones in human breast milk and other biological fluids. *Am J Clin Nutr* 1998, Suppl:1466S-1473S.
- [12] Morel C, Stermitz FR, Tegos G, Lewis K. Isoflavones as potentiators of antibacterial activity. *J Agric Food Chem.* 2003 Sep 10;51(19):5677-9.
- [13] Peeters PHM, Keinen-Boker L, van der Schouw YT, Grobbee DE.. *Breast Cancer Res Treat* 2003, 77:171-183.
- [14] Salvo VA, Boué SM, Fonseca JP, Elliott S, Corbitt C, Collins-Burow BM, Curiel TJ, Srivastav

- SK, Shih BY, Carter-Wientjes C, Wood CE, Erhardt PW, Beckman BS, McLachlan JA, Cleveland TE, Burow ME. Antiestrogenic glyceollins suppress human breast and ovarian carcinoma tumorigenesis. Clin Cancer Res. 2006 Dec 1;12(23):7159-64.
- [15] Tulane University Magazine. January 16, 2007
- [16] Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. J Natl Cancer Inst 1996;88(21):1529-1542.
- [17] Khaodhlar L., Ricciotti H., Li L., Pan W., Scickel M., Zhou J., Blackburn G., "Daidzein-rich isoflavone aglycones are potentially effective in reducing hot flashes in menopausal women", Menopause, January 2008, Vol 15, Pages 125-134.
- [18] Ishiwata, N., Uesugi, S., Uehara, M. Effect of soy isoflavones on premenstrual syndrome (Part 1). Soy Protein Research, Japan, 2003 (Vol. 6)
- [19] Bryant M, Cassidy A, Hill C, Powell J, Talbot D, Dye L. Effect of consumption of soy isoflavones on behavioural, somatic and affective symptoms in women with premenstrual syndrome. Br J Nutr. 2005 May;93(5):731-9.
- [20] Setchell, K.D., Brown, N.M.Lydeking-Olsen, E. (2002) The clinical importance of the metabolite equol-a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. J Nutr, 132, 3577-84.
- [21] Antignac JP, Cariou R, Le Bizec B, Cravedi JP, Andre F. Identification of phytoestrogens in bovine milk using liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom. 2003;17(12):1256-64.
- [22] Setchell KD, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi JE. Exposure of infants to phyto-oestrogens from soy-based infant formula. Lancet. 1997 Jul 5;350(9070):23-7.
- [23] Page 173, Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation – Mars 2005.
- [24] Hoikkala A, Mustonen E, Saastamoinen I, Jokela T, Taponen J, Saloniemi H, Wähälä K. High levels of equol in organic skimmed Finnish cow milk. Mol Nutr Food Res. 2007 Jul;51(7):782-6.
- [25] Ganmaa D, Sato A. The possible role of female sex hormones in milk from pregnant cows in the development of breast, ovarian and corpus uteri cancers. Med Hypotheses. 2005;65(6):1028-37. Epub 2005 Aug 24.
- [26] Janowski T, Zduńczyk S, Malecki-Tepicht J, Barański W, Raś A. Mammary secretion of oestrogens in the cow. Domest Anim Endocrinol. 2002 Jul;23(1-2):125-37.

- [27] Gyawu P, Pope GS. Oestrogens in milk. *J Steroid Biochem.* 1983 Jul;19(1C):877-82.
- [28] Courant F, Antignac JP, Maume D, Monteau F, Andre F, Bizec BL. Determination of naturally occurring oestrogens and androgens in retail samples of milk and eggs. *Food Addit Contam.* 2007 Sep 1;1-9.
- [29] Janowski T, Zduńczyk S, Malecki-Tepicht J, Barański W, Raś A. Mammary secretion of oestrogens in the cow. *Domest Anim Endocrinol.* 2002 Jul;23(1-2):125-37.
- [30] Borst GH, Smidt WJ, Berghuis GA. [Progesterone in mare's milk: suitable for early pregnancy detection?] *Tijdschr Diergeneeskd.* 1985 May 15;110(10):400-1.
- [31] Franscini N, El Gedaily A, Matthey U, Franitza S, Sy MS, Bürkle A, Groschup M, Braun U, Zahn R. Prion protein in milk. *PLoS ONE.* 2006 Dec 20;1:e71.
- [32] van der Pols JC, Bain C, Gunnell D, Smith GD, Frobisher C, Martin RM. Childhood dairy intake and adult cancer risk: 65-y follow-up of the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr.* 2007 Dec;86(6):1722-9.
- [33] Boucher BA, Cotterchio M, Kreiger N, Thompson LU. Soy formula and breast cancer risk. *Epidemiology.* 2008 Jan;19(1):165-6.
- [34] Jacobs DR Jr, Pereira MA, Stumpf K, Pins JJ, Adlercreutz H. Whole grain food intake elevates serum enterolactone. *Br J Nutr.* 2002 Aug;88(2):111-6.
- [35] Merritt RJ, Jenks BH. Safety of soy-based infant formulas containing isoflavones: the clinical evidence. *J Nutr.* 2004 May;134(5):1220S-1224S. Review.
- [36] American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Soy protein-based formulas: recommendations for use in infant feeding. *Pediatrics.* 1998;101(1 Pt 1):148-153.
- [37] Venkataraman PS, Luhar H, Neylan MJ. Bone mineral metabolism in full-term infants fed human milk, cow milk-based, and soy-based formulas. *Am J Dis Child.* 1992;146(11):1302-1305.
- [38] Mendez MA, Anthony MS, Arab L. Soy-based formulae and infant growth and development: a review. *J Nutr.* 2002;132(8):2127-2130.
- [39] Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE, et al. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *JAMA.* 2001;286(7):807-814.
- [40] Cordle CT, Winship TR, Schaller JP, et al. Immune status of infants fed soy-based formulas with or without added nucleotides for 1 year: part 2: immune cell populations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34(2):145-153.
- [41] Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in

infants.

Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD003741.

[42] Ostrom KM, Cordle CT, Schaller JP, et al. Immune status of infants fed soy-based formulas with

or without added nucleotides for 1 year: part 1: vaccine responses, and morbidity. J Pediatr

Gastroenterol Nutr. 2002;34(2):137-144.

[43] Klemola T, Kalimo K, Poussa T, et al. Feeding a soy formula to children with cow's milk allergy:

the development of immunoglobulin E-mediated allergy to soy and peanuts. Pediatr Allergy Immunol.

2005;16(8):641-646.

[44] Johnson K, Loomis G, Flake D, Harrison S. Effects of soy protein-based formula in full-term

infants. Am Fam Physician. 2008 Jan 1;77(1):87-8.

[45] American Academy of Family Physicians. Breastfeeding (position paper).

<http://www.aafp.org/online/en/home/policy/policies/b/breastfeedingpositionpaper.html>. Accessed

October 11, 2007.

[46] Center for The Evaluation of Risks to Human Reproduction. NTP-CERHR expert panel report on

the reproductive and developmental toxicity of soy formula. Research Triangle Park, NC: U.S.

Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, April 2006.

<http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/genistein-soy/soyformula/Soy-report-final.pdf>.

Accessed October

11, 2007.

