



Les Matières Protéiques Végétales et la Santé

**Mise à jour bibliographique pour le Groupe d'Etude et de
Promotion des Protéines Végétales (GEPV)**

Janvier 2010

Auteur : Flore Duranton

Sous la direction de François Mariotti, UFR de Biologie et Nutrition Humaines,

AgroParisTech, 16 rue Claude Bernard, 75005 Paris

Les matières protéiques végétales et la santé

Introduction	3
I. Quels liens entre la santé et la consommation de matières protéiques végétales ?	
1. Quels aspects de la santé ?	4
2. Quelles matières protéiques végétales ?.....	5
3. Obtention des articles	5
4. Aperçu du corpus.....	6
II. Protéines végétales, dérégulations métaboliques et risque cardiovasculaire	
1. Contrôle du poids	8
2. Sensibilité à l'insuline	10
3. Profil lipidique sanguin.....	11
3.1 Le soja et les lipides sanguins.....	12
3.2 Les autres protéines végétales et les lipides sanguins.....	15
4. Fonction vasculaire	16
4.1 Pression artérielle.....	17
4.2 Fonctionnement de l'endothélium vasculaire	18
5. Autres marqueurs de risque cardio-vasculaire	21
5.1 Homocystéine.....	21
5.2 Stress oxydant	22
5.3 Inflammation	23
III. Autres effets sur la santé des matières protéiques végétales	
1. Protéines végétales, phyto-œstrogènes et effets hormonaux	25
2. Protéines végétales, phyto-œstrogènes et cancer	28
2.1 Cancers hormono-dépendants.....	28
2.2 Cancers non hormono-dépendants	31
3. Protéines végétales, phyto-œstrogènes et ostéoporose	34
4. Protéines végétales, phyto-œstrogènes et symptômes de la ménopause	35
5. Effet goitrigène du soja	36
IV. Allergies aux protéines végétales	
1. Importance des allergies dans la population	37
1.1 Les principaux aliments allergènes	37
1.2 Allergies aux légumineuses	38
1.3 Autres allergies aux végétaux	41
2. Protéines allergènes et cosensibilisation	42
3. Protéines allergènes et traitements industriels	43
Conclusion	45
Bibliographie	47

Introduction

Il est établi que la plupart des maladies chroniques à forte prévalence dans les pays industrialisés ont un lien fort avec l'alimentation. De nombreux travaux épidémiologiques et expérimentaux ont permis de clarifier les liens entre les habitudes alimentaires et le développement de ces maladies. L'augmentation de la prévalence des maladies cardiovasculaires et de certains cancers serait liée à un déséquilibre alimentaire complexe, associé de fait à l'augmentation de la consommation de matières protéiques animales au détriment des sources végétales. Face à la prise de conscience des consommateurs de l'existence de la relation nutrition-santé, les acteurs de l'industrie agroalimentaire cherchent à caractériser leurs produits afin d'exploiter leurs éventuelles propriétés bénéfiques, mais aussi d'en maîtriser les risques.

L'objectif de ce mémoire est de faire le point sur les données scientifiques les plus récentes concernant l'influence de la consommation des matières protéiques végétales sur la santé de l'homme. La méthode d'acquisition des articles étudiés sera d'abord discutée. Ensuite, les données expérimentales seront analysées afin de conclure sur l'intensité de l'effet des protéines végétales sur le risque de maladies cardiovasculaires et de cancers, ainsi aussi d'autres maladies comme les allergies alimentaires.

I. Quels liens entre la santé et la consommation de matières protéiques végétales ?

1. Quels aspects de la santé ?

L'alimentation peut augmenter ou réduire le risque de développement de maladies dites à composante nutritionnelle, comme l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose, les cancers ou encore les allergies (OMS, 2003). Dans le cadre de ce travail, la problématique de la santé sera donc définie comme l'ensemble de ces maladies à composante nutritionnelle et de leurs facteurs de risque.

L'initiation et la progression des maladies cardiovasculaires (MCV) sont largement liées à l'apparition de dérèglements métaboliques multiples. Une forte adiposité, une diminution de la sensibilité à l'insuline, un état inflammatoire à bas-bruit, une augmentation de la lipémie et de la pression artérielle et un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire sont des facteurs de risques reconnus. En France, les MCV sont la première cause de mortalité, avec environ 180 000 décès annuels, soit un tiers de la mortalité globale du pays. Des données épidémiologiques suggèrent un effet protecteur des protéines alimentaires, et en particulier des protéines d'origine végétale, sur ces facteurs de risque (Vega-Lopez et Lichtenstein, 2005).

Avec près de 150 000 décès annuels, les cancers sont la seconde cause de mortalité en France. Une alimentation déséquilibrée serait à l'origine de plus de 35% des cancers, et jusqu'à 80% des cas de cancer colorectal. Des études suggèrent cependant que la consommation de certaines matières protéiques végétales, tout particulièrement celles issues du soja, pourrait influencer positivement ou négativement le développement de certains cancers.

Enfin, la consommation de protéines végétales aurait également une influence positive sur l'intensité ou la fréquence des symptômes de la ménopause, ainsi que sur le risque d'ostéoporose. En raison de leur homologie avec les œstrogènes, certains composés associés aux protéines végétales, les phyto-œstrogènes, seront particulièrement étudiés dans ce contexte.

2. Quelles matières protéiques végétales ?

Les sources végétales les plus riches en protéines correspondent aux graines de diverses familles, comme les céréales également appelées Poacées (~10 g/100g), les légumineuses ou Fabacées (~20 g/100g), ou encore certaines Brassicacées comme le colza (~20 g/100g). La pomme de terre, tubercule de Solanacée relativement pauvre en protéines (1,9 g/100g), représente tout de même la seconde source de protéines végétales des Français, après le blé (AFSSA, 2007).

Ainsi, les sources végétales de protéines traditionnellement consommées (blé, orge, avoine, pomme de terre, pois et fèves) ou plus récemment introduites dans le régime alimentaire (soja, colza) seront étudiées. Les sources émergentes (luzerne, lupin) seront également prises en compte afin d'identifier des effets prometteurs.

3. Obtention des articles

Ce travail bibliographique repose sur une recherche d'articles méthodique effectuée sur la base d'articles PubMed. Les mots-clés correspondant aux différentes sources végétales, aux maladies et à leurs facteurs de risque ont été identifiés dans le thésaurus de PubMed, le « MeSH ». La recherche a ensuite été construite de façon à obtenir les articles étudiant conjointement l'une de ces sources végétales et l'un des aspects de santé, chez les êtres humains (tableau 1).

Afin de cibler spécifiquement les matières protéiques végétales, seuls les articles possédant le mot-clé *protéines alimentaires* ont été gardés. Cette étape, très sélective, constitue une limite de la présente requête. En raison d'une annexation peu précise, certains articles intéressants ont ainsi pu être écartés. Cette précision était cependant nécessaire à l'obtention d'un corpus exploitable.

Enfin, la recherche se limitait aux articles parus entre 2002 et 2009, en langues française ou anglaise, ce qui limitait à 116 le nombre de résultats. Au cours du travail d'analyse, des articles supplémentaires ont également été ajoutés manuellement à ce corpus, suite à leur identification à partir des citations et des références de la littérature.

Tableau 1. Mots clés et opérateurs utilisés dans la quête principale sur PubMed

Source végétale	Aspect de la santé	Précision de la requête
"Triticum"[Mesh] OR "Hordeum"[Mesh] OR "Avena sativa"[Mesh]	"Cardiovascular Diseases/prevention and control"[Mesh] OR "Atherosclerosis"[Mesh] OR "Endothelium, Vascular"[Mesh] OR "Hypertension"[Mesh] OR "Blood Pressure"[Mesh] OR "Inflammation"[Mesh]	AND "Dietary Proteins"[Mesh]
OR "Fabaceae"[Mesh] OR "Lupinus"[Mesh] OR "Peas"[Mesh] OR "Vicia faba"[Mesh] OR "Soybeans"[Mesh] OR "Medicago sativa" [Mesh]	AND OR "Insulin resistance"[Mesh] OR "Dyslipidemias"[Mesh] OR "Homocysteine/blood"[Mesh] OR "Oxidative Stress"[Mesh] OR "Body weight" [Mesh]	AND "Humans" [Mesh] AND ("2002"[Publication Date] : "2009"[Publication Date])
OR "Brassica napus"[Mesh] OR "Brassica rapa" [Mesh]	OR "Neoplasms/prevention and control"[Mesh]	AND (English[Lang] OR French[Lang])
OR "Solanum tuberosum"[Mesh]	OR "Osteoporosis"[Mesh] OR "Menopause"[Mesh] OR "Hot flashes"[Mesh] OR "Food Hypersensitivity"[Mesh]	

Enfin, il est essentiel de rappeler que ce travail est une mise à jour d'un document datant de 2003. Ainsi, les articles plus récents s'ajoutent à la base bibliographique initiale afin d'offrir un aperçu de l'évolution de la recherche, tout en mettant l'accent sur les données les plus récentes.

4. Aperçu du corpus

Il est essentiel de comprendre comment est évaluée l'influence des protéines végétales sur la santé dans la littérature, afin d'estimer la pertinence des méthodes et l'interprétabilité des résultats.

Le corpus est composé d'études épidémiologiques et d'études expérimentales sur l'Homme, sur des animaux ou sur des modèles cellulaires. Brièvement, les études épidémiologiques permettent d'identifier des relations entre le régime alimentaire et le développement de pathologies, mais, en raison de facteurs de confusion, la réalité de la relation causale est contestable. Les relations nutrition-santé doivent alors être vérifiées lors

des études expérimentales, où le produit consommé est alors bien caractérisé. Dans le cas de l'étude des facteurs nutritionnels des maladies cardio-vasculaires, les études expérimentales utilisent différents modèles animaux, notamment des animaux génétiquement modifiés ou des animaux nourris avec un régime hypercholestérolémiant. Les résultats obtenus, à défaut d'être directement extrapolables à l'Homme, permettent de poser l'hypothèse de la réalité des effets chez l'Homme ou de mieux comprendre les mécanismes impliqués. Enfin, les études d'intervention chez l'Homme, sain ou malade, apportent un niveau de preuve très élevé, et c'est pourquoi le présent travail de synthèse repose principalement sur ce type d'études.

Les protéines végétales désignent, par extension, des matières végétales riches en protéines, ou Matières Protéiques Végétales (MPV). Les études utilisent souvent des isolats protéiques (>90% de protéines), principalement issus du soja (*Soy Protein Isolate*, SPI). Il n'est pas toujours possible d'imputer les effets des MPV à la fraction protéique *per se*, car elles contiennent de nombreux composés bioactifs (phyto-œstrogènes, vitamines, minéraux...). D'autre part, les procédés industriels d'extraction des MPV et de production du produit fini peuvent grandement influencer les matières protéiques végétales, en modifiant la structure de protéines et leur composition. Les produits utilisés dans les études restent cependant peu décrits. Dans le cas du soja, seuls les taux de protéines et de phyto-œstrogènes sont mentionnés.

Pour des raisons pratiques, les protéines de lait totales (*Milk Protein Isolate*, MPI) ou seulement les caséines sont souvent utilisées comme témoin. Or, les protéines de lait sont des protéines animales particulièrement riches en tryptophane et en proline, et faibles en arginine, cystéine, lysine, et glycine. Ainsi, il est important de garder en mémoire que la comparaison entre le SPI et le MPI n'est pas forcément représentative de la comparaison entre les protéines végétales et animales.

Après ces quelques rappels, il est temps d'analyser la force de l'association entre les protéines végétales et les dérégulations métaboliques identifiées comme facteurs de risque des maladies cardiovasculaires.

II. Protéines végétales, dérégulations métaboliques et risque cardiovasculaire

1. Contrôle du poids

L'obésité est un facteur de risque important des maladies cardiovasculaires et métaboliques qui apparaît en raison d'un déséquilibre entre les habitudes alimentaires et la dépense énergétique. Une amélioration de l'alimentation et le maintien d'un poids sain sont les premières recommandations de l'American Heart Association (AHA) pour prévenir les maladies cardiovasculaires.

Une alimentation à forte teneur en protéines participerait au maintien d'un poids corporel sain. En effet, des résultats favorables sur le poids et la masse grasse étaient observés avec les régimes alimentaires les plus riches en protéines (Gardner *et al.*, 2007; Skov *et al.*, 1999) et pauvres en glucides (Gardner *et al.*, 2007; McAuley *et al.*, 2005). Le mécanisme passerait par une modification du bilan énergétique. Une teneur élevée en protéines réduirait la prise alimentaire via un rassasiement précoce et une plus longue période de satiété, et augmenterait la dépense énergétique en stimulant la thermogénèse (Veldhorst *et al.*, 2008). De plus, une alimentation riche en protéines exercerait d'autres effets métaboliques favorables indépendants de l'action sur le bilan énergétique (Blouet *et al.*, 2006). L'effet bénéfique d'une alimentation pauvre en glucides reposerait à la fois sur une augmentation de l'apport protéique et sur une meilleure observance des participants (Gardner *et al.*, 2007). Une alimentation de type Atkins, reposant sur l'exclusion totale d'une catégorie d'aliments, les féculents, serait plus facile à mettre en place et à suivre (Gardner *et al.*, 2007).

En revanche, on connaît mal l'influence de la nature des protéines sur l'appétit, la prise alimentaire et le contrôle du poids. Des effets bénéfiques des régimes à base de protéines de soja sur la prise de poids ont été observés chez le rat, par rapport aux caséines (Noriega-Lopez *et al.*, 2007; Torre-Villalvazo *et al.*, 2008). Cet effet reposerait sur l'augmentation du nombre de récepteurs à leptine dans l'hypothalamus, et augmenterait ainsi la capacité de signalisation de cette hormone, qui modifierait alors le métabolisme lipidique (Torre-Villalvazo *et al.*, 2008). Si une alimentation riche en protéines permet de maintenir un poids sain, en cas de surpoids ou d'obésité, des modifications alimentaires plus drastiques sont nécessaires pour rétablir un poids sain.

La restriction énergétique est la stratégie incontournable pour la perte de poids chez les personnes en surpoids. Les régimes hypocaloriques hyperprotéinés (HCHP) permettent d'améliorer le poids et la composition corporelle rapidement. Ils ont une part relative importante de protéines, qui correspond cependant à un apport protéique absolu normal, en g/kg de poids corporel.

Les régimes HCHP pourraient améliorer la composition corporelle (Clifton, 2009). Cet effet passerait par une réduction de la masse grasse (MG), (Parker *et al.*, 2002) et/ou le maintien de la masse maigre (MM), (Farnsworth *et al.*, 2003) ; ce qui induit une diminution du ratio MG/MM (Layman *et al.*, 2003a; Layman *et al.*, 2005). Une étude récente, de bonne facture, chez plus de 800 personnes en surpoids n'observait cependant pas d'effet de la composition des régimes hypocaloriques sur la perte de poids, après 6 mois ou 2 ans (Sacks *et al.*, 2009). Aucune mesure de la composition corporelle n'était cependant rapportée.

Enfin, bien que peu d'études bien contrôlées se soient intéressées à l'influence de la nature des protéines sur l'efficacité d'un régime HCHP, les protéines végétales seraient au moins aussi efficaces que les protéines animales (Anderson *et al.*, 2007; Liao *et al.*, 2007).

En conclusion, une alimentation ou un régime hypocalorique riches en protéines permettent de maintenir ou d'accéder à un poids et une composition corporels sains. Un apport élevé en protéines ne devrait cependant pas dépasser l'apport nutritionnel conseillé (ANC) de 0,8 g/kg/j, au-delà duquel pourraient apparaître une altération de la fonction rénale ou de la santé osseuse (AFSSA, 2007). Si l'influence de la source protéique est encore rarement évaluée, les protéines végétales semblent cependant aussi efficaces que les protéines animales.

2. Sensibilité à l'insuline

L'insulinorésistance est un facteur de risque des maladies cardiovasculaires. C'est un élément physiopathologique clé, impliqué dans l'initiation nombreux dysfonctionnements métaboliques et physiologiques. L'obésité entraîne le développement d'une résistance à l'insuline, elle-même responsable des dyslipidémies et de l'état pro-inflammatoire observés en particulier dans le cadre du syndrome métabolique. En outre, la dysfonction endothéliale vasculaire, qui est l'altération primaire initiatrice de l'athérosclérose, est intimement et systématiquement associée à l'insulinorésistance.

La consommation d'un repas riche en protéines stimule la sécrétion d'insuline et diminue la glycémie postprandiale. A long terme, une alimentation riche en protéines améliore le contrôle glucidique, comme l'illustrent les réductions de l'insulinémie ou de la glycémie à jeun (Gannon et Nuttall, 2004; Lacroix *et al.*, 2004; Layman *et al.*, 2003b). Une alimentation trop riche en protéines pourrait tout de même induire une résistance à l'insuline (Tremblay *et al.*, 2007), ce qui pourrait expliquer l'association entre le risque d'hyperglycémie et la quantité de protéines de soja consommées par les hommes d'une cohorte chinoise (Pan *et al.*, 2008).

La qualité des protéines, à taux égal, influence la sécrétion d'insuline postprandiale et le contrôle glucidique. Le blé, par exemple, contient une protéine inhibitrice de l'alpha-amylase qui ralentit la vitesse d'absorption des glucides et limite ainsi le pic de glucose plasmatique postprandial (Duranti, 2006). D'autre part, les protéines de soja sont moins insulinothropes que les caséines chez le rat (Ascencio *et al.*, 2004), bien qu'une étude chez l'homme ne montre pas de différences entre les protéines de soja et les protéines de lait (Bos *et al.*, 2003). Ainsi, les protéines végétales présenteraient un avantage sur les protéines animales.

A long-terme, les protéines végétales auraient également des propriétés bénéfiques sur la sensibilité à l'insuline. Les protéines de colza et de soja, notamment, montrent des résultats très prometteurs, qui reposent sur une diminution de l'insulinémie (Azadbakht *et al.*, 2007a ; Mariotti *et al.*, 2008; Noriega-Lopez *et al.*, 2007), ou une augmentation du glucagon (Noriega-Lopez *et al.*, 2007 ; Torre-Villalvazo *et al.*, 2008). L'effet des protéines de colza, au sein d'un régime de type occidental riche en sucres et en acide gras saturés, était particulièrement important, approchant l'effet d'un régime dit « prudent », composé

d'acides gras polyinsaturés et de glucides complexes, chez le rat (Mariotti *et al.*, 2008). Dans le cadre d'un régime prudent de type DASH, la consommation de protéines de soja améliorerait encore l'indice de résistance à l'insuline (HOMA-IR) de femmes atteintes du syndrome métabolique (Azadbakht *et al.*, 2007b). Néanmoins, l'efficacité supérieure des graines de soja par rapport au SPI, suggère un effet additionnel d'autres composés de la graine, tels que les acides gras polyinsaturés, les fibres ou des dérivés de l'inositol (Azadbakht *et al.*, 2007b).

D'un point de vue mécanistique, l'effet des protéines de soja sur l'homéostasie glucidique serait lié à une augmentation du nombre de récepteur à insuline des tissus hépatique et adipeux (Tremblay *et al.*, 2007). La meilleure sensibilité à l'insuline proviendrait également d'une augmentation de la sécrétion d'adiponectine (Charles *et al.*, 2009), induite par une augmentation de l'expression de PPAR γ dans les cellules adipeuses (Torres et Tovar, 2007). L'adiponectine est en effet une hormone connue pour prévenir en partie l'insulino-résistance, limiter l'inflammation, et favoriser l'oxydation des acides gras.

En conclusion les protéines végétales auraient un effet bénéfique sur le contrôle glucidique à court- et long-terme, et réduisent ainsi le risque de MCV. Cependant, la connaissance des mécanismes impliqués dans cet effet est assez faible, et nécessite de plus amples recherches.

3. Profil lipidique sanguin

L'hypercholestérolémie est un facteur de risque de MCV bien connu. On distingue le cholestérol véhiculé par les lipoprotéines LDL (LDL-cholestérol), positivement associé au risque, et le cholestérol véhiculé par les lipoprotéines HDL (HDL-cholestérol), négativement associé au risque. Le risque de développement de MCV est classiquement calculé en fonction du taux de LDL-cholestérol (Anon, 1996). La prévention primaire pour les hommes de moins de 45 ans et pour les femmes non ménopausées, ne présentant aucun autre facteur de risque (classiquement : antécédents familiaux ou personnels, tabagisme en cours, hypertension artérielle ou diabète) est préconisée à partir d'un taux de LDL-cholestérol de 2,20 g/L. Pour les sujets présentant un ou deux facteurs de risque supplémentaires, les valeurs seuils sont alors de 1,60 et 1,30 g/L respectivement. Des concentrations

plasmatiques élevées en HDL-cholestérol sont considérées comme un facteur protecteur, si bien qu'à partir de 0,60 g/L on considère que le taux de HDL-cholestérol compense un facteur de risque supplémentaire (Anon, 1996).

3.1 Le soja et les lipides sanguins

Soja et cholestérolémie

L'étude de la relation entre les protéines alimentaires et le cholestérol plasmatique date des travaux pionniers de Ignatowski (1908). Depuis, un grand nombre de travaux s'est intéressé à ce sujet et tout particulièrement à l'effet des protéines de soja.

Une méta-analyse de 38 études cliniques, publiée en 1995 par Anderson *et al.* (1995) estimait que la consommation d'environ 45 g de protéines de soja par jour entraînait une diminution du LDL-cholestérol de 13 % en moyenne (environ 0,2 g/L) ; cet effet apparaissait dès 25 g de protéines de soja. Sur la base de ces travaux la Food and Drug Administration (FDA) a autorisé à la fin de l'année 1999, l'étiquetage de l'allégation « diminution du risque cardiovasculaire » sur les produits contenant au moins 6,25g de protéines de soja par portion. En 2008, lors de l'annonce de la réévaluation de l'allégation, l'American Heart Association (AHA) s'est opposée à son maintien, les données récentes ne permettant pas de conclure à l'accord scientifique significatif nécessaire.

En effet, de nombreuses études ont été menées depuis, et les méta-analyses récentes concluent que l'effet des protéines de soja sur le LDL-cholestérol ne peut pas excéder 5% (Sirtori *et al.*, 2007; Zhan et Ho, 2005). Cet effet ne s'observerait pas en situation postprandiale (Campbell *et al.*, 2006), mais à long-terme sur la cholestérolémie à jeun. Il ne serait pas dose-dépendant mais dépendrait principalement de la cholestérolémie initiale des participants (Teixeira *et al.*, 2000 ; Tonstad *et al.*, 2002). La surestimation de l'effet tel qu'identifié par Anderson et collaborateur serait liée au recrutement : les sujets les plus hypercholestérolémiques, chez lesquels il a pu être rapportée une réduction de LDL-cholestérol pouvant aller jusqu'à 25%, sont maintenant exclus des études de nutrition et traités médicalement.

De nombreux travaux ont cherché à identifier les composés impliqués dans la diminution, bien que modeste, du LDL-cholestérol qui suit la consommation de matières protéiques de soja. Pour certains auteurs, les protéines de soja, et non les isoflavones, seraient responsables de cet effet (Hooper *et al.*, 2008; Jenkins *et al.*, 2002; Lichtenstein *et al.*, 2002; Tonstad *et al.*, 2002). Ainsi la composition en acides aminés des protéines de soja, notamment le ratio méthionine/glycine bas, pourrait expliquer leur effet hypocholestérolémiant (Morita *et al.*, 1997; Sugiyama *et al.*, 1986). Les propriétés hypocholestérolémiantes d'un ratio lysine/arginine bas (Debry, 2002) pourraient également jouer un rôle mais cela a été récemment remis en cause (Vega-Lopez *et al.*, 2009). La structure des protéines aurait son importance puisqu'un traitement thermique supprimait l'effet hypocholestérolémiant d'une boisson à base de soja (Hoie *et al.*, 2006); cela suggère l'implication de peptides bioactifs. Au final, de nombreuses caractéristiques des protéines de soja sont évoquées, mais la littérature ne permet pas de dégager facilement de piste solide de recherche.

Le mécanisme d'action a été exploré lors de nombreuses expériences, en particulier chez l'animal. La réduction du ratio insuline/glucagon induite par la consommation de soja activerait l'expression du facteur de transcription SREBP-2 dans les cellules hépatiques, ce qui augmenterait le nombre de récepteurs au LDL et favoriserait ainsi la dégradation des particules de LDL (Torres et Tovar, 2007). La sous-unité α' de la β -conglycine (ou globuline 7S) pourrait être responsable de cet effet (Duranti *et al.*, 2004). Un mécanisme indépendant des récepteurs à LDL serait aussi impliqué (Adams *et al.*, 2002).

Enfin, un effet protecteur des protéines de soja sur les maladies cardio-vasculaire pourrait provenir également de l'augmentation du HDL-cholestérol (Jenkins *et al.*, 2002; Lichtenstein *et al.*, 2002; Matthan *et al.*, 2007), bien que cet effet n'accompagne pas toujours la diminution du LDL-cholestérol. D'après (Zhan et Ho, 2005), seules les études de plus de douze semaines observeraient une augmentation du HDL-cholestérol, et ce de l'ordre de 3%. Les mécanismes sous-jacents ne sont pas identifiés.

Au final, malgré l'abondance de travaux sur l'effet du soja sur la cholestérolémie, la relation reste assez inconsistante, et les mécanismes potentiels assez obscurs.

Soja et triglycéridémie

Le taux de triglycérides (TG) sanguin est un facteur de risque indépendant pour les maladies cardiovasculaires (Cullen, 2000). Selon l'AHA, une triglycéridémie est normale lorsqu'elle est inférieure à 1,5 g/L ; on la considère comme élevée à partir de 2 g/L. Les triglycérides sont synthétisés dans les cellules intestinales à partir des acides gras libres, puis sont transportés sous forme de chylomicrons. Ils peuvent également être synthétisés dans le foie, à partir du glucose et des acides aminés, et sont ensuite transportés sous forme de VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*). Ils servent de substrat énergétique ou sont stockés dans les cellules adipeuses. Le transport depuis le tissu adipeux vers les organes consommateurs se faisant sous forme d'acide gras libres, une forte triglycéridémie témoigne d'un excès de l'influx alimentaire ou endogène.

Dans la littérature, l'effet hypocholestérolémiant des protéines végétales est parfois associé à une réduction de la triglycéridémie (Anderson et Hoie, 2005; Lichtenstein *et al.*, 2002; Teede *et al.*, 2001), bien que ce ne soit pas toujours le cas (Tonstad *et al.*, 2002; Winham et Hutchins, 2007; Winham *et al.*, 2007). L'effet du SPI serait de 8 à 10% chez des individus à TG normale (Lichtenstein *et al.*, 2002; Teede *et al.*, 2001). L'effet serait plus élevé chez des personnes de TG modérément élevée (1,7 g/L) : des substituts de repas à base de soja réduisaient la triglycéridémie de 17,4%, contre 7,7% avec les protéines de lait, sans différence d'effet sur la perte de poids (Anderson et Hoie, 2005). L'effet des protéines de soja, d'environ 10%, serait donc cliniquement pertinent.

Le mécanisme de réduction des TG serait expliqué par une moindre expression de SREBP-1c dans les cellules hépatiques, après consommation de soja (Ascencio *et al.*, 2004 ; Ronis *et al.*, 2009; Torre-Villalvazo *et al.*, 2008). La réduction du ratio insuline/glucagon est encore proposée pour expliquer la diminution de l'expression de ce facteur de transcription impliqué dans la synthèse hépatique des acides gras et des triglycérides. Une réduction de la production de TNF- α pourrait également participer à l'inhibition de SREBP-1c. D'autre part, les isoflavones activent l'expression des facteurs de transcription PPAR, notamment lors d'un régime riche en lipides et cholestérol (Ronis *et al.*, 2009), et induit une modification du métabolisme lipidique. En effet, PPAR γ limite la libération d'acides gras libres dans la circulation depuis le tissu adipeux, alors que PPAR α favorise l'oxydation des acides gras libres. Ainsi, les protéines de soja pourraient diminuer la triglycéridémie en modifiant l'expression génétique de deux organes clés, le foie et le tissu adipeux. Les isoflavones

pourraient être impliquées, au moins en partie, dans l'effet hypotriglycéridémiant du soja, notamment en favorisant la production, au niveau hépatique, de lipoprotéines plus sensibles à l'hydrolyse par la lipoprotéine lipase (Demonty *et al.*, 2002).

En conclusion, la consommation de soja semble améliorer la triglycéridémie, en accompagnement de la réduction modérée de la cholestérolémie, mais les données sont encore assez rares. Des études chez des personnes à fort taux de TG, éventuellement à cholestérolémie faible, permettraient de mieux comprendre l'effet du soja sur chacune de ces deux variables.

3.2 Les autres protéines végétales et les lipides sanguins

Si la majorité des études recensées s'intéressent aux protéines de soja, il existe cependant des travaux qui décrivent un effet hypocholestérolémiant d'autres sources végétales.

Selon une récente méta-analyse, la consommation de graines légumineuses autres que le soja (lentilles, lupin, haricots blancs...) améliorerait le profil lipidique sanguin (Bazzano *et al.*, 2009). Cette analyse s'est intéressée aux résultats de dix études cliniques randomisées et contrôlées, datant de 1989 à 2007. La consommation de légumineuses (80 à 440 g/j, pendant 21 à 56 jours) entraînait en moyenne une diminution du taux de LDL-cholestérol de 0,08 g/L et de triglycérides de 0,2 g/L. La réduction de la cholestérolémie est en accord avec une méta-analyse antérieure qui avait rapporté une réduction de l'ordre de 7% (Anderson et Major, 2002), correspondant à une réduction du risque de MCV de 15-20% (Manson *et al.*, 1992). L'effet hypocholestérolémiant des légumineuses serait ainsi similaire à celui des protéines de soja (Sirtori *et al.*, 2007) et des β -glucanes de l'avoine (Ripsin *et al.*, 1992). De nombreux composés pourraient participer à cette action hypocholestérolémiante comme les protéines, les fibres alimentaires solubles, les oligosaccharides, les isoflavones, les phospholipides et acides gras, les phytosterols, les saponines ou encore d'autres facteurs.

Les isolats de protéines de lupin (*Lupinus albus*) ont montré des effets hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants chez le rat (Spielmann *et al.*, 2007). Chez l'Homme, des réductions du taux de LDL-cholestérol de 0,12 g/L et du ratio LDL/HDL-cholestérol de 0,24 ont été rapportées (Weisse *et al.*, 2009). Les mécanismes mis en jeu

seraient similaires aux protéines de soja, notamment l'inhibition de l'expression de SREBP-1c dans les cellules hépatiques, chez le rat (Bettzieche *et al.*, 2008; Spielmann *et al.*, 2007).

Les protéines de sarrasin (Tomotake *et al.*, 2007) et la farine de graine de lin (Bhathena *et al.*, 2003; Bhathena et Velasquez, 2002), réduiraient la cholestérolémie au moins aussi efficacement que le SPI, chez le rat. Le mécanisme suggéré pour ces deux sources végétales serait une augmentation de l'excrétion fécale des stéroïdes acides et neutres suite à une absorption intestinale réduite. Pour compenser ces pertes, les protéines végétales stimuleraient l'activité d'enzymes hépatiques impliquées dans la biosynthèse du cholestérol et sa conversion en acides biliaires (Belleville, 2002).

En conclusion, de nombreuses sources végétales ont une action hypocholestérolémiante ou hypotriglycéridémiante au moins égale à celle du soja. Leurs mécanismes d'action, encore peu connus, pourraient impliquer de nombreux composés bioactifs présents dans les graines. L'identification d'une source végétale réduisant significativement le risque de MCV représente un réel enjeu scientifique et commercial. En dépit des pistes prometteuses, un effort de recherche important est encore nécessaire pour arriver à un consensus.

4. Fonction vasculaire

Les maladies cardio-vasculaires s'accompagnent de dysfonctionnements vasculaires chroniques. L'initiation de ces altérations fonctionnelles complexes concerne essentiellement l'endothélium, qui présente alors un phénotype proathérogène, et perd notamment sa capacité à médier la dilatation des vaisseaux en réponse à un stimulus. L'élévation de la pression artérielle est un marqueur, souvent plus tardif, de ces altérations de la mécanique vasculaire. Il est ainsi intéressant d'évaluer l'influence de la qualité et la quantité des protéines consommées sur la pression artérielle et sur les marqueurs de fonctionnement vasculaire.

4.1 Pression artérielle

La littérature s'accorde globalement sur une relation inverse entre la consommation de protéines et la pression artérielle (PA) dans la population générale. On connaît en revanche mal l'influence de la qualité des protéines alimentaires.

Selon plusieurs études épidémiologiques, la quantité de protéines végétales du régime serait inversement associée à la pression artérielle dans la population générale (Elliott *et al.*, 2006; Stamler *et al.*, 2002). Cette relation est cependant mise en question par l'association de la consommation des protéines végétales à celle d'un régime globalement prudent protégeant contre l'hypertension : apport faible en acides gras saturés et en cholestérol, et élevé en fibres et en magnésium (Elliott *et al.*, 2006).

La consommation de soja, en particulier, semble avoir un effet réducteur modeste sur l'hypertension. Selon une méta-analyse récente, les produits à base de soja entraîneraient une diminution de la PA systolique et diastolique d'environ 6 et 4 mmHg ; alors que le SPI les réduirait seulement de 1,6 et 2 mmHg (Hooper *et al.*, 2008). Les isoflavones seules réduiraient uniquement la pression systolique, de l'ordre de 2,6 mmHg (Hooper *et al.*, 2008). Ces effets globalement modestes pourraient cependant dissimuler une grande diversité de niveau de réponse.

Les protéines de soja pourraient réduire significativement la pression artérielle de façon dose-dépendante, chez les hommes seulement (Jenkins *et al.*, 2002; Pan *et al.*, 2008). Cette hypothèse est en accord avec l'absence de résultats sur la PA observée dans une population uniquement ou principalement féminine (Anderson *et al.*, 2007; Azadbakht *et al.*, 2007a; Kreijkamp-Kaspers *et al.*, 2005; Matthan *et al.*, 2007). Les graines de soja réduiraient cependant la pression artérielle chez les femmes (Welty *et al.*, 2007). Cet effet pourrait ainsi être indépendant de l'action des protéines *per se*, mais lié à la réduction des taux de lipides totaux et saturés, dans le cas du régime à base de graines de soja.

Les mécanismes par lesquels les protéines végétales réduisent la pression artérielle restent méconnus. La composition en acides aminés pourrait influencer la PA, puisqu'un apport accru en arginine entraîne une diminution de la pression artérielle, possiblement, en inhibant l'angiotensine II, peptide signal hypertenseur (Higashi *et al.*, 1995). D'autre part, le soja contiendrait des peptides inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) plus efficaces que ceux des caséines ou des protéines de poisson (Wu et Ding, 2001). L'ACE

est en effet une enzyme fortement impliquée dans la régulation de la pression artérielle et de l'équilibre hydrominéral. Enfin, les isoflavones pourraient également expliquer une partie de l'effet des protéines de soja (Hooper *et al.*, 2008). Ceci est également suggéré par l'inhibition par la génistéine de l'apparition de l'hypertension chez le rat nourri avec un régime riche en sel (Duranti, 2006).

Enfin, les protéines de lupin semblent également montrer des propriétés intéressantes de réduction de la pression artérielle. Chez le rat, la consommation d'isolat de protéines de lupin blanc limitait le développement de l'hypertension associée à un régime riche en sel, en réduisant la PA systolique (Pilvi *et al.*, 2006). L'isolat protéique de lupin était même plus efficace que le SPI. L'effet pourrait également être lié à la richesse en arginine, ou à l'existence de peptides bioactifs inhibiteurs de l'ACE. D'autre part, en remplacement de la farine de blé, la farine de lupin réduisait la PA dans une population mixte en surpoids (Lee *et al.*, 2009). Le pain à base de lupin étant cependant enrichi en protéine et fibres, au détriment des glucides, cet exemple ne permet pas de valoriser spécifiquement la source protéique, mais plutôt l'alternative nutritionnelle.

En conclusion, les données observationnelles et expérimentales montrent un effet favorable des produits à base de soja sur la pression artérielle, mais aussi d'autres sources végétales, notamment le lupin. Pour des raisons inconnues, l'influence des protéines de soja sur la PA s'exprimerait surtout chez les individus de sexe masculin. Les mécanismes responsables de l'effet des sources végétales sur la pression artérielle restent peu connus, et pourraient impliquer de nombreux composés des graines et des matières protéiques.

4.2 Fonctionnement de l'endothélium vasculaire

L'initiation des maladies cardio-vasculaires s'accompagne très tôt de dysfonctionnements vasculaires chroniques. L'endothélium, qui présente alors un phénotype proathérogène, perd notamment sa capacité à médier la dilatation des vaisseaux en réponse à un stimulus. La qualité et la quantité des protéines consommées pourraient améliorer la fonction endothéliale de façon aiguë ou chronique.

A la suite d'un repas riche en lipides, on observe une diminution de la capacité de dilatation artérielle médiatisée par l'endothélium. L'addition de 50g de protéines de soja ou

de caséines à un repas riche en lipides supprime ce dysfonctionnement vasculaire (Westphal *et al.*, 2006). Si l'on s'intéresse à l'influence de la source protéique, on peut noter que la substitution des MPI par des protéines de colza au sein d'un repas gras et sucré supprime la dysfonction endothéliale qui suit l'ingestion de ce repas chez le rat (Magne *et al.*, 2009). Cet effet pourrait être dû à la composition en acides aminés puisque l'adjonction d'arginine et de cystéine au MPI à hauteur des teneurs présentes dans l'isolé de colza entraînait un effet protecteur assez proche (Magne *et al.*, 2009). Au final, certaines protéines végétales semblent supprimer le dysfonctionnement vasculaire postprandial observé après un repas gras, et plusieurs mécanismes pourraient expliquer cet effet.

Le mécanisme à court-terme impliquerait l'arginine, acide aminé précurseur du monoxyde d'azote (NO), molécule clé du fonctionnement endothélial (Cooke, 2004). Ces protéines végétales, comparées aux protéines de lait, sont particulièrement riches en arginine, et de nombreuses études ont rapportés que l'arginine alimentaire pouvait améliorer le dysfonctionnement endothélial chronique (Siasos *et al.*, 2007; Tousoulis *et al.*, 2007). D'autre part, à court-terme, certaines protéines végétales pourraient réduire le stress oxydant vasculaire (Magne *et al.*, 2009). Enfin, les isoflavones pourraient également influencer le fonctionnement vasculaire puisque l'injection de génistéine induisait une augmentation dose-dépendante de la dilatation artérielle (Walker *et al.*, 2001).

L'influence à long terme de la qualité des protéines sur le fonctionnement vasculaire reste peu étudiée, et la diversité des marqueurs de fonctionnement endothélial complique l'analyse.

La diméthylarginine asymétrique (ADMA) est un puissant inhibiteur endogène de la synthèse de monoxyde d'azote (NO), (Cooke, 2004). C'est un facteur de risque indépendant des maladies cardiovasculaires récemment identifié (Szuba *et Podgorski*, 2006). La consommation de protéines de soja entraîne une augmentation du ratio arginine/ADMA, ce qui pourrait favoriser une amélioration du fonctionnement vasculaire (Cupisti *et al.*, 2007; Westphal *et al.*, 2006).

L'indicateur de vasodilatation FMD (*Flow Mediated Dilation* ou dilatation dépendante du flux sanguin) montre des résultats plus nuancés. D'après une méta-analyse récente, la consommation de SPI ou d'isoflavones améliorerait, non statistiquement, la FMD de 1,77 et 0,94 points respectivement (Hooper *et al.*, 2008). Mais ces analyses ne reposent que sur

quatre études chacune, leurs résultats ne sont pas forcément représentatifs et robustes. Chez des patients vulnérables ayant subi une transplantation rénale, la substitution 25g de protéines animales par des protéines végétales améliorerait la FMD de 1,2 point, après pendant 5 semaines (Cupisti *et al.*, 2007). Cependant, le type de protéines consommées n'avait pas d'effet sur la FMD de femmes ménopausées (Steinberg *et al.*, 2003 ; Teede *et al.*, 2001), voire un effet délétère chez des participants masculins (Teede *et al.*, 2001). D'autre part, la faculté de sécréter de l'équol à partir de la daidzéine, présente dans tiers de la population seulement, pourrait être nécessaire à l'expression du bénéfice du soja sur la FMD (Kreijkamp-Kaspers *et al.*, 2005). Au final, l'influence des protéines végétales sur la FMD semble réduite à certaines sous-populations plus sensibles.

Les protéines de soja et les isoflavones amélioreraient cependant d'autres marqueurs du fonctionnement vasculaire, comme le pic post-ischémique de vitesse du flux sanguin (Steinberg *et al.*, 2003), ou la compliance aortique (Nestel *et al.*, 1999; Nestel *et al.*, 1997; Teede *et al.*, 2001; van der Schouw *et al.*, 2002). Cependant, en dépit de l'absence d'isoflavones, l'isolat de protéines de lupin protègerait également contre les altérations vasculaires, plus tardives. Une étude récente a en effet montré une réduction de la calcification vasculaire de 50% après consommation de protéines de lupin, chez des souris ApoE -/- (Weisse *et al.*, 2010). Des études chez l'Homme permettront d'évaluer la pertinence clinique de cet effet.

En conclusion, les protéines de lupin ou de soja, ainsi que les isoflavones (ou d'autres composés du soja solubles dans l'alcool) amélioreraient le fonctionnement de l'endothélium vasculaire, en situation postprandiale ou chronique. Il y a encore peu d'informations quant aux mécanismes expliquant ces effets, mais il est très probable qu'ils reposent sur une modulation du monoxyde d'azote (NO), qui est l'hormone clé de la régulation de l'endothélium vasculaire.

5. Autres marqueurs de risque cardio-vasculaire

5.1 Homocystéine

L'hyperhomocystéinémie est reconnue comme un marqueur important et indépendant du risque cardiovasculaire (Selhub, 1999; Stanger *et al.*, 2001). Une augmentation de l'homocystéinémie entraîne une détérioration du fonctionnement vasculaire, en inhibant la production de NO, chez les sujets sains ou malades (Bellamy *et al.*, 1998; Stanger *et al.*, 2001; Tawakol *et al.*, 2002).

Les protéines de soja agiraient favorablement contre les maladies cardiovasculaires, en réduisant l'homocystéinémie. Remplacer une source protéique animale par des produits à base de soja réduisait l'homocystéinémie de 0,8 $\mu\text{mol/L}$ chez des adultes hypercholestérolémiques (Jenkins *et al.*, 2002 ; Tonstad *et al.*, 2002). Cette réduction ne serait pas induite par la consommation d'isoflavones (D'Anna *et al.*, 2005; Hanson *et al.*, 2006; Jenkins *et al.*, 2002).

Le mécanisme protecteur des protéines de soja pourrait reposer sur leur composition en acides aminés, notamment le faible taux de méthionine, qui est le précurseur de l'homocystéine (Gerhard et Duell, 1999). Cependant, la consommation de méthionine est très peu associée à l'homocystéinémie, si bien que l'hypothèse est peu probable (Hirche *et al.*, 2006). En outre, la comparaison de quatre SPI de composition variable suggère une implication des phytates dans la réduction de l'homocystéinémie (Hanson *et al.*, 2006). Les phytates favoriseraient la biodisponibilité des folates intracellulaires et augmenteraient ainsi la reméthylation de l'homocystéine (Hanson *et al.*, 2006). Il est à noter que par ailleurs la consommation de phytates tend à entraîner une diminution des stocks de fer, qui pourrait être dommageable dans une population au statut martial marginal.

En conclusion, malgré la faible accumulation de données, les protéines végétales réduiraient l'homocystéinémie. Les mécanismes et les caractéristiques des matières protéiques végétales responsables de cet effet restent à identifier, mais la richesse en phytates pourrait être impliquée.

5.2 Stress oxydant

Le stress oxydant accroît le risque de maladies cardio-vasculaires, notamment par l'augmentation de la production de particules de LDL-cholestérol oxydées aux effets très délétères sur l'endothélium vasculaire. La littérature suggère une influence bénéfique de la consommation de protéines de soja sur différents marqueurs de stress oxydant, chez des personnes hypercholestérolémiques. A long-terme, la consommation de protéines de soja est responsable d'une amélioration de la capacité anti-oxydante plasmatique totale (Vega-Lopez et Lichtenstein, 2005), ou d'une diminution de l'oxydation des LDL (Clarkson, 2002; Jenkins et al., 2002). On notera l'absence d'effet sur l'oxydation des LDL lors de l'utilisation de régimes normolipidiques chez le rat (Mariotti *et al.*, 2008), ou chez des personnes normocholestérolémiques (Steinberg *et al.*, 2003).

Les isoflavones étaient les premiers candidats proposés pour expliquer cet effet. Ils sont en effet capables d'inhiber l'oxydation des LDL par les radicaux peroxydes et le cuivre *in vitro*. Cependant, des régimes enrichis en produits à base de soja avec ou sans isoflavones augmentaient autant la capacité anti-oxydante plasmatique totale, par rapport à l'effet de produits animaux, enrichis ou non en isoflavones (Vega-Lopez *et al.*, 2005). Le mécanisme d'action des protéines de soja serait donc indépendant des isoflavones, dont l'activité anti-oxydante ne s'exprimerait que *in vitro*.

A la suite d'un repas riche en lipides apparaît un état pro-oxydant transitoire (Ceriello *et al.*, 1999). L'effet antioxydant des protéines végétales pourrait alors s'expliquer par une réduction du stress oxydant postprandial. Néanmoins, après un repas riche en lipides, les protéines de colza limitent l'augmentation des concentrations circulantes d'hydroperoxydes et diminuent la production de radical superoxyde au niveau vasculaire (Magne *et al.*, 2009). L'utilisation de MPI additionnées d'arginine et de cystéine a permis de conclure que ces acides aminés seraient responsables de l'effet observé. Ceci peut être rapproché du stress oxydant induit par la surproduction du radical superoxyde par la NO Synthase observé lors d'un déficit en arginine (Yang et Ming, 2006).

En conclusion, certaines protéines végétales auraient une action antioxydante en situation postprandiale, qui pourrait expliquer la réduction du stress oxydant observée à long-terme. La fiabilité générale de ces approches est cependant remise en cause par les faibles corrélations observées entre cinq méthodes d'évaluations du stress oxydant

(Heneman *et al.*, 2007). Des travaux supplémentaires devraient permettre d'identifier une méthode fiable et sensible, qui pourrait être utilisée pour vérifier les résultats obtenus.

5.3 Inflammation

Le développement de l'athérosclérose est intimement lié à l'inflammation à bas bruit qui survient dans les vaisseaux, en particulier associée à la peroxydation des lipides. Elle joue un rôle de catalyseur à chaque étape du développement de l'athérosclérose, jusqu'à l'athérombose. Cette inflammation vasculaire est associée à un état d'inflammation systémique, particulièrement favorisé par le développement de l'inflammation au niveau du tissu adipeux. Les protéines de soja, et les isoflavones en particulier, auraient des propriétés anti-inflammatoires.

En situation postprandiale, il semble difficile d'observer une influence des protéines végétales sur l'inflammation, même après un repas riche en lipides (Campbell *et al.*, 2006 ; Magne *et al.*, 2009). Un bénéfice pourrait cependant être observé à long-terme, comme le suggèrent les résultats obtenus dans un modèle animal d'athérosclérose, la souris génétiquement modifiée ApoE $-/-$ (Nagarajan *et al.*, 2008). Dans ce modèle, la consommation de SPI avec ou sans isoflavones limitait le développement de la plaque d'athérome, en association avec une réduction de l'expression de deux cytokines pro-inflammatoires, TNF- α et MCP-1 (Nagarajan *et al.*, 2008). Les graines de soja, en remplacement de viande rouge, induisaient une diminution de marqueurs de l'inflammation (E-selectine, IL-18 et CRP) chez des individus atteints du syndrome métabolique (Azadbakht *et al.*, 2007b). En outre, les graines de soja entraînaient une diminution du taux circulant de sVCAM-1 chez les femmes ayant de l'hypertension, et avaient tendance à réduire les concentrations en CRP des femmes normotensives (Nasca *et al.*, 2008). Ces études sont intéressantes car elles ont pu mettre en évidence un bénéfice du soja alors qu'elles se plaçaient déjà dans le cadre des régimes prudents de type DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension). Les graines de soja étaient plus efficaces que le SPI, ce qui suggère encore une fois l'existence de composés protecteurs additionnels dans la graine. Les isoflavones participeraient cependant à l'effet anti-inflammatoire. *In vitro*, ils limitent de façon dose-dépendante la production de MCP-1 par les macrophages. *In vivo*, Fanti *et al.* (2006) ont

observé une corrélation entre l'augmentation du taux urinaire d'isoflavones et la diminution du taux de CRP, chez des patients en stade terminal de la maladie rénale chronique (ESRD) consommant du SPI.

La concentration plasmatique de CRP, important marqueur de l'inflammation et facteur de risque de MCV, semble cependant être difficilement modifiée lors d'études d'intervention de consommation de soja ou de SPI (Deibert *et al.*, 2004 ; Hilpert *et al.*, 2005 ; Matthan *et al.*, 2007; Teede *et al.*, 2004) ou bien de haricots secs (Winham et Hutchins, 2007 ; Winham *et al.*, 2007). De même, consommer des protéines végétales n'influencerait pas les concentrations plasmatiques de TNF- α , IL-6, IL-2 et sICAM-1 (Azadbakht *et al.*, 2007a; Deibert *et al.*, 2004; Fanti *et al.*, 2006 ; Hilpert *et al.*, 2005 ; Steinberg *et al.*, 2003).

En conclusion, la consommation de soja aurait une influence globalement bénéfique sur l'inflammation, mais les résultats sont encore peu nombreux. Les mécanismes mis en jeu restent encore inconnus, mais ils pourraient impliquer une modification de l'expression de PPAR γ , qui réduirait indirectement l'expression de TNF- α .

Conclusion

L'effet protecteur des protéines végétales, notamment du soja, sur le risque de maladies cardiovasculaires et de dérégulations métaboliques pourrait s'exprimer de nombreuses façons. L'accumulation de données a permis d'identifier un effet réel mais très limité de la consommation de soja sur la cholestérolémie. De nouvelles thématiques de recherche montrent des effets prometteurs du soja, du lupin et du colza sur le contrôle glycémique, la fonction vasculaire, le stress oxydant ou encore l'inflammation.

Des études en situation postprandiale ont permis d'identifier de nouvelles caractéristiques des protéines de soja, qui pourraient expliquer les bénéfices à long terme. En général, l'effet protecteur repose sur une synergie entre ses divers constituants et notamment entre la fraction protéique et les isoflavones.

Les autres sources protéiques végétales sont encore trop peu étudiées, mais les données disponibles suggèrent que beaucoup pourraient avoir des effets bénéfiques similaires au soja sur le risque cardiovasculaire.

III. Autres effets sur la santé des matières protéiques végétales

En raison de leur richesse en phyto-œstrogènes (isoflavones, lignanes ou coumestans), de nombreux bénéfices sur la santé pourraient être attribués aux produits végétaux. Les graines de soja sont très riches en deux isoflavones, la daidzéine et la génistéine. Les germes de luzerne et les graines de lupin en contiendraient également, mais en faibles quantités (Cassidy *et al.*, 2000; Katagiri *et al.*, 2000; Kurzer et Xu, 1997; Mellenthin et Galensa, 1999 ; Milder *et al.*, 2005). Les lignanes sont présentes en quantités importantes dans les graines de lin et de sésame, mais on les trouve également dans les produits végétaux riches en fibres (Cassidy *et al.*, 2000). Enfin, les coumestans sont des phyto-œstrogènes présents dans les germes de haricots, le trèfle violet et les graines de tournesol.

L'exemple du soja permet d'illustrer l'influence potentielle des phyto-œstrogènes sur le statut hormonal de différentes populations et sur le développement de maladies comme les cancers et l'ostéoporose.

1. Protéines végétales, phyto-œstrogènes et effets hormonaux

Les phyto-œstrogènes possèdent un noyau phénolique qui leur permet d'interagir avec les récepteurs à œstrogènes (ER) et ainsi de présenter une activité œstrogène agoniste ou antagoniste selon le tissu ou le gène considéré. On parle alors de modulateur sélectif des récepteurs à œstrogènes (SERM) naturel. On distingue deux sortes d'ER. Schématiquement, les ER- α sont liés aux effets hormonaux classiques comme le profil de l'endomètre et le développement mammaire, alors que les ER- β seraient responsables des effets vasculaires et de promoteurs de croissance des œstrogènes sur les tissus non gonadiques.

Après ingestion et transformation, les isoflavones se retrouvent en quantités importantes dans la circulation et montrent une activité hormonale. Les phyto-œstrogènes les plus œstrogéniques sont le coumestol (un coumestan), la génistéine et l'équol. Cette dernière est produite par la microflore intestinale à partir de la daidzéine, mais ce processus n'a lieu de façon substantielle que pour 30% de la population (Adlercreutz, 2002; Lampe *et al.*, 1998; Rowland *et al.*, 2000). La conversion de la daidzéine en équol est déterminée par

la nature des souches bactériennes dominantes du tractus gastro-intestinal, dont la présence est elle-même conditionnée par les habitudes alimentaires (Hedlund *et al.*, 2003). La génistéine et l'équol se lient aux ER- β avec une affinité similaire à celle de l'œstradiol 17- β , et ont une affinité 800 plus faible pour les récepteurs α (Morito *et al.*, 2001).

Chez la femme

L'activité *in vivo* œstrogène-agoniste ou antagoniste des isoflavones dépend du statut hormonal en œstrogènes des femmes, qui varie selon leur maturité sexuelle. Ainsi lorsque le taux d'œstrogènes endogènes est bas (périodes pré-pubères ou post-ménopause), les phyto-œstrogènes auraient plutôt une action œstrogène-agoniste, tandis que lorsque ce taux est plus élevé (âge adulte), ils auraient plutôt un effet antagoniste (Gallo *et al.*, 2001).

L'exposition aux phyto-œstrogènes entraîne également un allongement de la phase folliculaire qui se traduit en une augmentation de la durée du cycle menstruel à environ 32 jours (contre 26-28 en Europe). Une exposition précoce et prolongée pourrait influencer légèrement le développement des seins, ce qui expliquerait la relation entre la consommation de soja et la taille totale et la partie non dense des seins, observée chez des femmes hawaïennes, de différents groupes ethniques (Maskarinec et Meng, 2001).

Chez la femme adulte, l'effet antagoniste des phyto-œstrogènes pourrait s'expliquer par l'augmentation de la conversion de l'œstradiol en 2, α -hydroxyestrone. Chez la femme adulte, une réduction de l'activité œstrogénique diminue le risque de cancers hormono-dépendants.

Chez l'homme

En théorie, la consommation de phyto-œstrogènes augmenterait l'activité œstrogénique chez l'homme, et induirait une diminution du taux de testostérone (T). Cet effet n'était cependant pas rapporté par une méta-analyse récente (Hamilton-Reeves *et al.*, 2009). Néanmoins, les réductions de la concentration plasmatique de dihydrotestostérone (DHT), métabolite actif de la testostérone, et du ratio DHT/T, observées après consommation de produits à base de soja suggèrent une diminution de l'activité androgénique (Dillingham *et al.*, 2005). L'inhibition, par la génistéine, de l'enzyme 5, α -réductase impliquée dans la conversion de la testostérone en DHT pourrait expliquer cet effet (Evans *et al.*, 1995). L'équol pourrait également limiter la capacité de signalisation des

hormones masculines en se liant à la DHT, empêchant alors son interaction avec le récepteur aux androgènes (Lund *et al.*, 2004). Les données suggèrent donc que les phyto-œstrogènes diminuent faiblement l'activité androgénique. La pertinence clinique de cet effet reste à évaluer mais il pourrait être alors associé à une réduction du risque de cancer de la prostate (Sacks *et al.*, 2009).

Chez l'enfant

Les quantités d'isoflavones contenues dans les préparations pour nourrissons à base de protéines de soja soulèvent des inquiétudes quant à leurs effets potentiels sur le développement de l'organisme, en particulier du système reproductif. En effet, les nourrissons alimentés avec ces formules, consomment jusqu'à 11mg par kg de poids corporel et par jour d'isoflavones, ce qui correspond à des concentrations ayant une activité biologique *in vitro* et *in vivo* (Badger *et al.*, 2001). En comparaison, la quantité moyenne ingérée par des adultes ayant une consommation moyenne de soja est de 1mg/kg/jour (Barrett, 2002). Or, l'exposition périnatale à la génistéine induit une altération de la masculinisation du système génital chez le rat (Wisniewski *et al.*, 2003). D'études menées chez des adultes, hommes et femmes, ne laissent pas entrevoir d'effet significatif des isoflavones sur la fonction de reproduction (Nicholls *et al.*, 2002; Teede *et al.*, 2001). Enfin, les préparations pour nourrissons à base de soja sont déjà utilisées depuis longtemps et aucun effet délétère n'a été rapporté, à l'exception de faibles effets sur la durée et le caractère douloureux des règles (Strom *et al.*, 2001). En l'état actuel des connaissances, les phyto-œstrogènes ne présenteraient donc pas de risque majeur sur le développement des enfants.

2. Protéines végétales, phyto-œstrogènes et cancer

En France, les cancers sont la seconde cause de mortalité, avec près de 150 000 décès annuels. Les cancers les plus fréquents dans la population sont les cancers de la prostate (62 000 nouveaux cas en 2005 en France) et du sein (50 000 nouveaux cas). Ils étaient responsables de 9 000 et 11 000 décès en 2005. Le cancer colorectal, légèrement moins fréquent (40 000 nouveaux cas), était cependant le plus meurtrier, avec 17 000 décès (Belot *et al.*, 2008).

La faible incidence des cancers du sein, de la prostate et du côlon dans les pays d'Asie du Sud-Est, consommateurs de soja, ainsi que la faible incidence du cancer du côlon dans de nombreux pays d'Amérique latine consommant abondamment des graines de légumineuses, sont souvent évoquées pour suggérer le lien entre le cancer et la consommation de protéines végétales. De plus, les données épidémiologiques ont établi depuis longtemps une relation négative entre la consommation de produits végétaux et l'incidence du cancer du côlon (Correa, 1981).

2.1 Cancers hormono-dépendants

La recherche s'est beaucoup intéressée à l'influence de la consommation de produits riches en phyto-œstrogènes sur le risque de cancers hormono-dépendants (sein, endomètre, prostate). Les études épidémiologiques suggèrent une relation protectrice de la consommation de produits à base de soja sur ces cancers (AFSSA, 2005). Les mécanismes d'action du soja et/ou des isoflavones sur le développement de cancers ont été explorés lors de nombreuses études expérimentales *in vitro* ou *in vivo*.

Cancer du sein

Les données épidémiologiques qui cherchent à isoler l'influence d'un facteur de risque sur le développement du cancer du sein sont à analyser avec précaution, car il est difficile de contrôler certains facteurs de risque reconnus tels que la durée de l'imprégnation œstrogénique. La consommation de soja et de phyto-œstrogènes réduirait le risque de cancer du sein chez les femmes asiatiques et non chez les femmes occidentales (AFSSA,

2005; Yamamoto *et al.*, 2003). En outre, les études cliniques d'intervention évaluant l'influence de la consommation de protéines de soja ou d'isoflavones sur des marqueurs de risque de cancer du sein suggèrent une absence d'effet (Messina et Wood, 2008). La relation pourrait alors dépendre de la durée et de la période d'exposition aux phyto-œstrogènes, ainsi qu'au statut de sécréteur d'équol plus fréquent chez les asiatiques (AFSSA, 2005).

L'effet protecteur des isoflavones pourraient alors s'exprimer lors d'une exposition précoce. Les études chez l'animal suggèrent qu'une exposition au SPI alimentaire précoce (*in utero* ou dès la naissance) puis maintenue retarderait ou réduirait l'apparition des tumeurs mammaires (Badger *et al.*, 2005; Gallo *et al.*, 2001). L'exposition aux phyto-œstrogènes augmenterait la différenciation cellulaire dans les glandes mammaires, comme l'illustre l'augmentation du nombre de bourgeons terminaux chez des rats prépubères (Badger *et al.*, 2005). Or, les cellules différenciées sont moins susceptibles d'évoluer vers un processus cancéreux (Allred *et al.*, 2001). Des extraits de graines de lin ou des lignanes purifiées administrés avant la puberté pourraient avoir le même effet que les isoflavones sur la glande mammaire (Adlercreutz, 2002). Chez la femme, la consommation de phyto-œstrogènes entraîne un allongement de la phase folliculaire, induisant un allongement du temps total d'imprégnation œstrogénique, qui pourrait s'avérer protecteur. Enfin, chez la rate, un régime riche en SPI commencé à 7 semaines (état pré-adolescent) augmente de façon significative le délai d'apparition des tumeurs (Jin et MacDonald, 2002).

Chez des femmes ménopausées ayant un faible taux d'œstrogènes circulants, une augmentation de l'activité œstrogénique pourrait accélérer la croissance de tumeurs œstrogènes-dépendantes. *In vitro*, les effets des phyto-œstrogènes dépendraient en effet de leur concentration. De faibles concentrations de génistéine ou de daidzéine (0,001 à 10 $\mu\text{mol/L}$) stimulent la synthèse d'ADN et la prolifération cellulaire des tumeurs mammaires œstrogènes-dépendantes, et supprimeraient les effets antitumoraux du tamoxifène (médicament utilisé dans les cancers du sein hormono-dépendants). Par contre, à forte dose (> 10 $\mu\text{mol/L}$), la génistéine inhiberait la croissance des tumeurs mammaires et amplifierait l'effet antitumoral du tamoxifène. De telles doses d'isoflavones sont cependant difficilement atteintes *in vivo*.

Des données dans un modèle animal - des souris athymiques ovariectomisées - montrent que les isoflavones pourraient en effet stimuler la croissance de tumeurs sensibles

aux œstrogènes (Allred *et al.*, 2001). Cependant, ce modèle est caractérisé par l'absence totale d'œstrogènes et d'immunité, et l'utilisation de doses d'isoflavones plus de cinq fois supérieures à celles des régimes asiatiques traditionnels limite la représentativité de ce résultat (Messina et Wood, 2008). Enfin, les études cliniques d'intervention suggèrent une absence d'effet positif ou négatif des phyto-œstrogènes sur le risque de cancer (Messina et Wood, 2008).

Cancer de l'endomètre

Chez les femmes ménopausées, le taux d'œstrogènes augmente le risque de cancer de l'endomètre (Kaaks *et al.*, 2002). La consommation de soja et de phyto-œstrogènes réduirait néanmoins le risque de cancer de l'endomètre, mais les études chez la femme restent peu nombreuses (AFSSA, 2005). Plusieurs études cas-témoin chez des femmes ayant eu ou non un cancer de l'endomètre ne montrent pas de préjudice lié à la consommation de phyto-œstrogènes (Bandera *et al.*, 2009; Horn-Ross *et al.*, 2003). Un apport élevé de quercétine pourrait même s'avérer protecteur (Bandera *et al.*, 2009). Indépendamment des isoflavones, la consommation de soja pourrait être bénéfique sur le risque de cancer de l'endomètre, grâce aux fibres et/ou aux protéines (Xu *et al.*, 2004).

Cancer de la prostate

La découverte de récepteurs β à œstrogènes dans la prostate a incité les chercheurs à se pencher sur l'action des phyto-œstrogènes sur le cancer de la prostate. Une méta-analyse d'études épidémiologiques récente a identifié une relation inverse entre la consommation de soja et le risque de cancer de la prostate, mais qui ne s'exprimerait que chez les populations asiatiques, et dépendrait de la quantité et du type de préparation de soja (Yan et Spitznagel, 2009). Les isoflavones, notamment la génistéine, participeraient à une action préventive sur le développement du cancer de la prostate (Perabo *et al.*, 2008).

Chez des souris nourries à base de soja, Zhou (2002) a observé une inhibition de la croissance des tumeurs de la prostate, via la réduction de l'angiogenèse et l'augmentation de l'apoptose. Cependant, la consommation de SPI, avec ou sans isoflavones, n'influçait pas le taux d'antigène spécifique de la prostate (PSA), marqueur de risque du cancer de la prostate, chez des hommes à risque (Urban *et al.*, 2001). Le mécanisme protecteur pourrait

dépendre de la modification du profil hormonal qui suit la consommation de soja, notamment une moindre activité œstrogénique.

En effet, l'action protectrice du soja sur les hyperplasies prostatiques bénignes ou le cancer de la prostate pourrait bien être liée à une sous régulation de l'expression des ER β dans la prostate (Dalu *et al.*, 2002 ; Fritz *et al.*, 2002). D'autre part, la consommation de SPI, avec ou sans isoflavones, réduisait le ratio de 2/16 α -hydroxyestrone urinaire (Hamilton-Reeves *et al.*, 2008), un marqueur du métabolisme œstrogénique, suggérant une réduction du risque de cancer de la prostate (Muti *et al.*, 2002). Enfin, l'activité hormonale réduite de la DHT, en présence d'équol, induit une diminution de la croissance des tissus prostatiques chez le rat, suggérant une baisse du risque de cancer (Lund *et al.*, 2004). Des résultats différents pourraient cependant être observés chez l'homme, en raison de la différence de la proportion de sécréteur d'équol (33% contre 100% chez le rat).

En conclusion, les isoflavones pourraient réduire le risque de cancers hormono-dépendants par leur action hormonale. Une exposition précoce et prolongée serait nécessaire dans le cas du cancer du sein et de l'endomètre, et non de la prostate, pour lequel une exposition tardive suffirait. De nombreuses hypothèses sont proposées pour expliquer le rôle protecteur, mais c'est en poursuivant l'effort de recherche que l'on pourra identifier les mécanismes effectivement mis en jeu.

2.2 Cancers non hormono-dépendants

L'influence des protéines végétales sur la progression de cancers non hormono-dépendants comme ceux du côlon, de l'estomac ou du poumon a également été évaluée.

Les résultats sur l'influence de la consommation de soja sur le risque de cancer du côlon sont discordants. Certains auteurs suggèrent des effets inexistantes, voire aggravants (Adlercreutz, 2002), alors que d'autres rapportent une réduction des zones de prolifération au niveau des cryptes du côlon, après un an de régime enrichi en SPI chez des hommes à risque (Bennink, 2001). Plusieurs études rapportent une réduction de l'incidence des tumeurs coliques chez des rats de génération F2 nourris avec du SPI (Hakkak *et al.*, 2001). Toujours chez le rat, la consommation de haricots secs protégerait contre la carcinogénèse

induite dans le côlon (Hughes *et al.*, 1997), mais les composés responsables de cet effet restent inconnus.

Le taux de cancer de l'estomac, généralement plus élevé dans les pays asiatiques, est parfois associé à la consommation élevée de produits à base de soja, en particulier les produits fermentés, et à l'apport en isoflavones. Cette relation est remise en cause par les résultats d'une étude prospective de 7 ans au Japon (Nagata *et al.*, 2002). Elle pourrait alors s'expliquer par les consommations élevées de riz ; des régimes riches en amidon pouvant éventuellement être associés à un taux plus élevé de cancers de l'estomac (Ji *et al.*, 1998).

Bien que le doute subsiste quant à l'effet des phyto-œstrogènes sur le développement de ces cancers, plusieurs mécanismes pourraient expliquer une influence protectrice, indépendamment des effets hormonaux. Les phyto-œstrogènes ont la capacité d'inhiber plusieurs enzymes impliquées dans la croissance cellulaire, la tyrosine kinase, l'ADN topoisomérase II et la kinase ribosomale S6 (Molteni *et al.*, 1995; Uckun *et al.*, 1998). De plus, ils diminueraient la prolifération cellulaire en inhibant les voies d'action du facteur de croissance $\beta 1$ (Kim *et al.*, 1998; Sathyamoorthy *et al.*, 1998), mais aussi par le blocage des cellules tumorales en phase G2/M du cycle cellulaire (Hewitt et Singletary, 2003). Les autres mécanismes cités sont l'inhibition de l'angiogenèse et de l'expression des oncogènes (Schulman *et al.*, 2001). Enfin, la lunasine, peptide bioactif présent dans les graines de soja, d'orge et de blé, préviendrait la prolifération cellulaire en modifiant la chromatine des cellules en cours de transformation entraînant l'apoptose (Galvez *et al.*, 2001 ; Hernandez-Ledesma et de Lumen, 2008)

D'autres composés des protéines végétales, comme l'acide phytique, joueraient également un rôle dans la prévention des cancers. Son métabolite actif, l'inositol hexaphosphate (IP6), et ses formes moins phosphorylées contrôlent des fonctions cellulaires vitales comme la signalisation, la prolifération cellulaire, la différenciation et le contrôle de l'expression de nombreux gènes (Shamsuddin, 1999). L'activité anticarcinogène de l'IP6 a été démontrée aussi bien *in vivo* qu'*in vitro* (Shamsuddin *et al.*, 1997). L'IP6 pourrait également agir directement sur le cycle cellulaire des cellules cancéreuses en bloquant la progression en phase G2/M (Deliliers *et al.*, 2002) ou en phase G0/G1 (El-Sherbiny *et al.*, 2001). L'IP6 inhiberait également la synthèse d'ADN (El-Sherbiny *et al.*, 2001), ce qui indique un effet cytostatique de l'IP6, plutôt que cytotoxique, et rejoint les conclusions de plusieurs

études antérieures (Sakamoto *et al.*, 1993 ; Shamsuddin *et al.*, 1996 ; Vucenik *et al.*, 1998 ; Wattenberg, 1999).

Les inhibiteurs tryptiques du soja, notamment l'inhibiteur de Bowman-Birk (BBI), préviennent ou inhibent la carcinogénèse induite expérimentalement *in vitro* ou *in vivo*, au niveau du poumon (Witschi et Espiritu, 2002) ou encore de la prostate (Kennedy et Wan, 2002 ; Tang *et al.*, 2009). Le BBI induit une réduction du taux plasmatique du marqueur de risque de cancer de la prostate (PSA) et du volume de la prostate chez des hommes présentant une hyperplasie de la prostate bénigne (Malkowicz *et al.*, 2001). Le BBI pourrait inhiber des sérine-protéases impliquées dans l'invasion cellulaire lors du cancer de la prostate, comme le PSA. L'action du BBI pourrait être sous-estimée, car attribuée aux isoflavones pour des raisons pratiques (Birt, 2001). Une étude récente n'a cependant montré qu'une activité anticancéreuse modeste avec des isoflavones ou du BBI (McCormick *et al.*, 2007). Des études cliniques de phases I et IIa sur l'effet du BBI chez des patients présentant une leucoplasie orale précancéreuse rapportent une action préventive, dénuée d'effets secondaires détectables (Armstrong *et al.*, 2003; Meyskens, 2001).

En conclusion, les protéines végétales et les phyto-œstrogènes ne semblent pas augmenter le risque de développer un cancer. Au contraire, en association avec l'acide phytique et le BBI, ils inhiberaient la multiplication des cellules cancéreuses. Les études reposent surtout sur de la carcinogénèse induite expérimentalement, ou sur des modèles cellulaires *in vitro*. Seules des études cliniques permettront de conclure sur la réalité et éventuellement l'ampleur de l'effet protecteur du soja et/ou de ses composés. Ainsi le Fond Médical de la Recherche contre le Cancer ne cite ni les isoflavones ni les protéines végétales dans son tableau récapitulatif des facteurs réduisant ou aggravant le risque de cancer (WCRF, 2007). Enfin, il est important de pointer que l'éventuelle action préventive des isoflavones ne peut en aucun cas être extrapolée à une action curative ; l'efficacité thérapeutique des protéines de soja ou des isoflavones reste entière à démontrer.

3. Protéines végétales, phyto-œstrogènes et ostéoporose

Avec le calcium et la vitamine D, les protéines alimentaires font partie des nutriments possiblement importants pour la santé osseuse (Bonjour, 2005). Une carence protéique altère la structure osseuse, alors que l'augmentation de l'apport, dans des proportions normales, pourrait réduire le risque de fracture des femmes ménopausées (Bell et Whiting, 2002). Cependant, une consommation élevée en protéines reflète souvent une meilleure alimentation et un apport accru en calcium (Heaney, 1998). En outre, un apport protéique élevé est associé à une augmentation des pertes urinaires de calcium, bien que cela ne signifie pas forcément une perte osseuse (Heaney, 1998 ; Kerstetter *et al.*, 1999). A ce titre, les données récentes indiquent que l'apport protéique, dans le contexte d'apport calcique et de statut en vitamine D élevés, tend à exercer plutôt un effet positif sur le bilan calcique (Dawson-Hughes, 2003; Kerstetter *et al.*, 2000).

L'influence de la qualité des protéines, et de leur source animale ou végétale, sur la santé osseuse est encore controversée. Les sources animales provoquent une légère acidose, alors que les protéines végétales apporteraient quant à elles des composés basiques permettant un meilleur contrôle de la charge alimentaire acide, ce qui limiterait l'excrétion de calcium. L'influence de la charge alimentaire sur la composition osseuse a cependant été remise en cause en raison de l'existence d'une barrière cellulaire peu perméable entre les fluides extracellulaires systémiques et ceux internes à l'os (Bonjour, 2005). D'autres mécanismes pourraient être responsables de l'observation d'un avantage des protéines animales, ou des protéines végétales sur le taux de perte osseuse et/ou le risque de fracture (Hannan *et al.*, 2000; Munger *et al.*, 1999; Promislow *et al.*, 2002; Sellmeyer *et al.*, 2001).

Après la ménopause, la moindre la production d'œstrogène favorise la perte osseuse et le développement de l'ostéoporose. Les protéines de soja et leurs phyto-œstrogènes pourraient alors avoir un effet plus prononcé sur la santé osseuse. Une étude prospective sur 75 000 participants a identifié une relation protectrice dose-dépendante de la consommation de produits à base soja sur le risque de fracture (Zhang *et al.*, 2005). Les phyto-œstrogènes agiraient sur le métabolisme osseux en stimulant la formation osseuse et en limitant la résorption osseuse *in vitro* (Arjmandi *et al.*, 2002), mais aussi *in vivo* comme le

suggèrent les variations de biomarqueurs sanguins et/ou urinaires du métabolisme osseux (Arjmandi *et al.*, 2003; Khalil *et al.*, 2002).

Les résultats sur la densité de masse osseuse (DMO) sont plus nuancés. Généralement, l'effet protecteur des isoflavones n'est visible que sur un site de mesure de DMO (Arjmandi *et al.*, 2003 ; Arjmandi *et al.*, 2005 ; Fernandes *et al.*, 2003; Ho *et al.*, 2003; Khalil *et al.*, 2002 ; Kreijkamp-Kaspers *et al.*, 2004; Michelfelder, 2009 ; Vupadhyayula *et al.*, 2009). Il est cependant important de rappeler que les effets observés sur la DMO ne sont pas toujours en accord avec les données directe d'incidence des fractures (AFSSA, 2007).

En conclusion, les données suggèrent globalement un effet bénéfique de la consommation de protéines en général, et de protéines végétales riches en phyto-œstrogènes en particulier, sur divers marqueurs de santé osseuse. Cependant, pour identifier un possible rôle des matières protéiques végétales dans la prévention de l'ostéoporose, il convient de chercher à identifier de nombreux paramètres comme l'influence de la période et de la durée d'exposition sur le risque de fracture.

4. Protéines végétales, phyto-œstrogènes et symptômes de la ménopause

Les bouffées de chaleur sont un problème courant pour les femmes ménopausées puisqu'elles surviennent chez 75% d'entre elles. Les traitements traditionnels de substitution hormonale constituent un moyen efficace de lutter contre ces symptômes, mais l'observance des patientes y est faible, notamment en raison d'effets délétères, tels que l'augmentation du risque de cancers du sein ou de l'endomètre (Elkind-Hirsch, 2001). Ainsi, des approches alternatives sont recherchées pour soulager les symptômes de la ménopause. Le soja et les phyto-œstrogènes ont été proposés comme des ingrédients intéressants. Cependant, les revues et méta-analyses récentes indiquent que le soja et les isoflavones n'auraient que peu ou pas d'effets ; ils ne seraient pas plus efficaces qu'un placebo (Jacobs *et al.*, 2009; Krebs *et al.*, 2004; Kronenberg et Fugh-Berman, 2002). D'autres plantes riches en phyto-œstrogènes, comme l'actée à grappe noire (*Actaea racemosa*) ou le trèfle violet (*Trifolium pratense*) font l'objet d'études sur leur capacité à soulager les symptômes de la ménopause, mais les résultats sont encore trop rares pour conclure sur leur efficacité.

5. Effet goitrigène du soja

Le développement de goitres a été observé chez des enfants nourris avec des formules à base de soja de première génération, et chez des rats ayant une carence en iode. Chez le rat, le SPI sans isoflavones supprimerait en effet la capacité de liaison entre les récepteurs hépatiques à hormones thyroïdiennes et leurs éléments de réponse, limitant ainsi le signal hormonal (Xiao, 2008). Toujours chez le rat, la génistéine inhibe la thyroïde peroxydase (TPO) sans causer d'hypothyroïdie : un apport iodé limité serait nécessaire à l'apparition de goitres et d'une hypothyroïdie, en association avec la consommation de soja ou de phyto-œstrogènes. Une supplémentation en iode permet alors de rétablir la fonction thyroïdienne. Des animaux nourris à base de soja nécessitant jusqu'à deux fois plus d'iode, il est essentiel de recommander une surveillance de l'apport en iode des populations consommatrices de soja. A ce titre, on peut considérer que les femmes ménopausées représentent une population à risque, car elles sont incitées à réduire leurs apports en sel, source importante d'iode dans l'alimentation, tout en étant une cible marketing privilégiée pour les produits à base de soja (Doerge et Sheehan, 2002).

IV. Allergies aux protéines végétales

Les allergies alimentaires se distinguent selon le mécanisme immunitaire qu'elles impliquent. Les allergies alimentaires dépendantes des anticorps immunoglobulines-E (IgE) sont les plus fréquentes. Chez les individus prédisposés à l'allergie, l'absorption intestinale d'antigènes intacts entraîne la production de cellules immunitaires portant des IgE spécifiques des antigènes. Lors d'une nouvelle exposition à l'antigène, ces cellules immunitaires sont responsables de l'induction d'un état inflammatoire, suivi de l'apparition de symptômes cliniques (Cordle, 2004). Malgré le pouvoir allergénique potentiel de tous les aliments, huit aliments sont responsables de plus de 90% des réactions allergiques IgE-dépendantes de l'adulte et de l'enfant : le lait de vache, les œufs, le poisson, les crustacés, l'arachide, le soja, le blé et les fruits à coques ou *nuts* en langue anglaise (FAO, 1995).

1. Importance des allergies dans la population

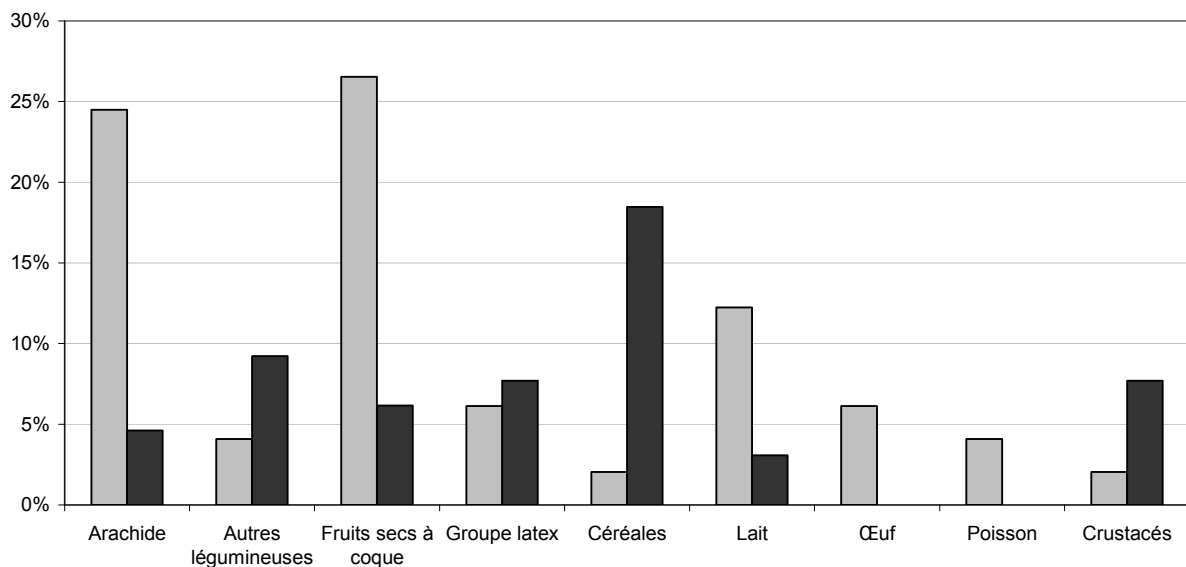
1.1 Les principaux aliments allergènes

En France, comme dans tous les pays, l'œuf est l'allergène principal chez l'enfant (35% des cas d'allergie ; contre 1,3% chez l'adulte) et peut causer des réactions sévères. Les autres allergènes majeurs chez l'enfant sont l'arachide (23% des cas ; contre 4% chez l'adulte) et les protéines de lait de vache, responsables de 8% des cas (AFSSA, 2002). Cependant, un régime adapté peut permettre d'acquérir une tolérance à ces aliments débouchant sur une rémission clinique, ce qui est rarement le cas pour les allergies au poisson ainsi qu'aux fruits à coques, ou à l'arachide, qui ont tendance à persister tout au long de la vie (Wahn, 2001).

Chez l'adulte, les allergènes d'origine végétale occupent une place importante. Les fruits du groupe latex (bananes, avocats, châtaignes, kiwis) sont les premiers allergènes (14% des cas), suivi des Rosacées (abricots, cerises, fraises, framboises, noisettes, pêches, poires, pommes, prunes), qui représentent 13 % des cas d'allergies. Enfin, les fruits secs oléagineux et les Apiacées (aneth, carottes, céleri, graines de carvi, fenouil, persil) représentent 9,5% des cas (CICBAA, 2010).

Les allergies aux végétaux peuvent entraîner des réactions allergéniques sévères, voire mortelles. Les fruits secs à coques et l'arachide sont les premiers allergènes responsables de chocs anaphylactiques chez l'enfant, et ce sont les céréales puis les légumineuses chez l'adulte (figure 1). Pour comprendre l'importance des allergies aux végétaux, il est essentiel d'étudier leur origine, la sévérité des réactions, la faisabilité d'une stratégie d'exclusion, ainsi que les possibilités de rémission.

Figure 1. Fréquence relative des chocs anaphylactiques par groupe d'aliments en France en 2008 ; chez les enfants (49 cas), en gris ; et les adultes (65 cas), en noir (CICBAA, 2010).



1.2 Allergies aux légumineuses

Les habitudes alimentaires régionales et l'exposition au pollen peuvent influencer l'épidémiologie de l'allergie aux légumineuses. Les allergies à l'arachide et au soja sont courantes notamment en Amérique du Nord et en Asie alors qu'en Espagne, c'est l'allergie aux lentilles qui est la plus répandue (Pascual *et al.*, 2001; Sicherer, 2001).

Arachide

L'arachide est la première cause d'allergies alimentaires, avec une prévalence estimée entre 0,5 et 0,7% de la population générale (Sicherer *et al.*, 1998; Tariq *et al.*, 1996). Les caractéristiques cliniques de l'allergie à l'arachide sont une dermatite atopique (40% des cas), un œdème de Quincke (37%), de l'asthme (14%), un choc anaphylactique (6%) et des

symptômes digestifs (1,4%). Ces symptômes sont plus sévères que ceux provoqués par les œufs ou le lait de vache. En outre, elle apparaît comme une cause importante de réactions anaphylactiques chez l'enfant (figure 1), et devient la première cause, chez les enfants de plus de 3 ans (Rance *et al.*, 1999). Les protéines allergènes de l'arachide sont très thermostables, et une faible dose entraîne l'apparition de symptômes. Malgré un étiquetage obligatoire des allergènes, la présence ubiquitaire de l'arachide dans les produits industriels ne facilite pas l'évitement.

L'allergie semble plus répandue chez les nouvelles générations, ce qui s'expliquerait par une sensibilisation de plus en plus précoce. En effet, la consommation d'arachide par la mère au cours de la grossesse et son introduction précoce au régime de l'enfant augmenteraient le risque de sensibilisation à l'arachide chez des populations sensibilisées (Frank *et al.*, 1999).

Soja

Le soja est généralement considéré comme un allergène mineur par rapport à l'arachide ou au lait de vache. Chez les enfants, la prévalence de l'allergie ou de l'intolérance au soja serait tout de même de 1 à 6%, selon les habitudes alimentaires régionales. Une enquête suédoise portant sur les réactions sévères à l'alimentation, entre 1993 et 1996, montrait que la consommation de soja était plus fréquemment impliquée dans ce genre de réactions que ce que l'on pensait (Foucard et Malmheden Yman, 1999). Sur 12 cas prélétaux, 6 étaient liés à la consommation de soja. Les personnes concernées étaient alors des enfants asthmatiques fortement allergiques à l'arachide et ignorant leur allergie au soja.

Chez les enfants à haut risque d'allergie, les formules à base de soja seraient préférables aux formules à base de protéines de lait, puisqu'elles sont associées à des symptômes atopiques similaires ou diminués (Cordle, 2004). En outre, la prévalence de l'allergie au soja chez ces enfants n'est que de 3 à 4%, contre 25% pour les protéines de lait. Parmi les enfants ayant une allergie IgE aux protéines de lait, environ 10% développent une allergie aux protéines de soja, ce qui est un taux proche des standards cliniques des formules hypoallergéniques.

Le dépistage de l'allergie au soja reste délicat, et on observe un fort taux de faux positifs avec l'utilisation de tests cutanés ou de dosages radio-isotopiques (RAST) ; on

préfèrera un test de provocation orale en double aveugle avec témoin placebo (DBPCFC), beaucoup plus discriminant.

Lupin

Depuis son introduction dans l'alimentation humaine comme ingrédient fonctionnel, le nombre de réactions allergiques au lupin est en augmentation. Une étude chez plus de 1500 individus suspectés d'allergies alimentaires a estimé la sensibilisation au lupin à 1,6% (25 personnes) dans cette population (Hieta *et al.*, 2009). Bien que l'incidence de la sensibilisation au lupin soit élevée, la prévalence de l'allergie au lupin reste méconnue.

L'allergie au lupin est souvent associée à une allergie à d'autres légumineuses, notamment l'arachide, mais certains individus montrent des liaisons IgE spécifiques aux protéines de lupin (Dooper *et al.*, 2009). L'utilisation de tests de provocation orale estime à 30% la prévalence de l'allergie au lupin chez les individus sensibles à l'arachide (Peeters *et al.*, 2009). La dose minimale de protéines de lupin entraînant des effets serait très faible, de l'ordre de 300 mg, ce qui est similaire à l'arachide (Peeters *et al.*, 2007).

Enfin, le lupin fait parti de la liste européenne d'allergènes alimentaires à étiqueter depuis décembre 2006. Pourtant, les individus concernés ignorent souvent leur allergie au lupin. Le manque de connaissances quant à l'allergénicité du lupin, ainsi qu'à sa présence dans les produits alimentaires, limite souvent la mise en place d'un régime d'éviction (Peeters *et al.*, 2009).

Allergies croisées aux légumineuses

La prévalence de la cosensibilisation entre légumineuses est très élevée. Elle toucherait plus de 70% des personnes allergiques à une légumineuse (Bernhisel-Broadbent et Sampson, 1989; Hieta *et al.*, 2009; Reis *et al.*, 2007). Une étude récente s'est intéressée aux cosensibilisations entre l'arachide, le lupin, le soja et le pois, dans une population sensible à l'arachide (Peeters *et al.*, 2009). Parmi les 39 participants, seuls 5% étaient sensibilisés uniquement à l'arachide, alors que plus de la moitié était sensibilisée aux quatre espèces. Enfin, plus de 80% étaient sensibles au soja ou au lupin, et 55% au pois. Une autre étude observait que plus d'un tiers des enfants allergiques à une légumineuses montrait des liaisons IgE aux 6 autres légumineuses testées (Sicherer, 2001).

Les manifestations cliniques de ces cosensibilisations seraient peu fréquentes. En effet, chez les souris sensibilisées à l'arachide, aucunes manifestations cliniques n'ont été observées après provocation par différentes légumineuses, à l'exception de l'arachide (Fisher *et al.*, 2002). Les manifestations cliniques seraient tout de même en progression. En 1987, dans un groupe d'enfants allergiques à l'arachide, seulement 6% présentaient une réaction croisée au soja ou au pois (Bock, 1987). Alors qu'en 2009, comme énoncé précédemment, 30% des adultes allergiques à l'arachide montraient une réponse au lupin lors d'un test de provocation orale (Peeters *et al.*, 2009).

En conclusion, si ces sensibilisations croisées entre légumineuses sont fréquentes *in vitro*, les réactions croisées cliniques le sont beaucoup moins.

1.3 Autres allergies aux végétaux

L'allergie aux céréales est une maladie très handicapante. Les espèces les plus allergènes sont le blé, le seigle, l'orge, l'avoine, le maïs et le riz. L'allergie alimentaire à la farine de blé est cependant moins fréquente que l'intolérance au gluten ou que l'allergie respiratoire mais elle serait en augmentation (Battais *et al.*, 2002). Les céréales étaient le premier allergène responsable de chocs anaphylactiques chez l'adulte en France, en 2008 (figure 1). Les autres allergènes végétaux importants sont des produits exotiques, comme les fruits du groupe latex (kiwis, avocats, bananes), des fruits secs (noix de cajou, du Brésil, de pécan, pistaches), ou des épices et des condiments comme le curry. Parmi les allergènes alimentaires émergents, on note le sésame et la moutarde dont la consommation ne cesse d'augmenter. L'apparition de l'allergie à la moutarde est généralement précoce, avant 3 ans et peut être expliquée par une sensibilisation *in utero*. Les régimes d'éviction sont compliqués car la moutarde constitue un allergène masqué (Rance, 2000). Enfin, il convient d'être particulièrement vigilant en ce qui concerne les organismes génétiquement modifiés car il arrive que des gènes codant pour des protéines allergènes soient introduits, comme ce fut le cas pour le soja OGM produisant l'allergène majeur de la noix du Brésil.

2. Protéines allergènes et cosensibilisation

Les IgE spécifiques à un allergène sont parfois spontanément capables de reconnaître d'autres protéines alimentaires. Cette cosensibilisation peut donner lieu à des manifestations cliniques allergiques, et on parle alors d'allergie croisée. La cosensibilisation repose sur des homologies entre les protéines végétales de différentes espèces. Il peut s'agir d'espèces taxonomiquement proches, comme les réactions croisées entre légumineuses, mais aussi plus éloignées, comme les associations fréquentes entre légumineuses, fruits à coque et graines.

La majorité des allergènes végétaux sont des protéines aux rôles essentiels à la survie de la plante (protéines de la pathogénèse), ou de ses graines (protéines de réserve), (Pastorello *et al.*, 2002). On comprend alors l'existence d'homologies entre espèces. Les concentrations en allergènes des végétaux dépendent des phases de croissance, de la maturité, de l'exposition à des pathogènes ou des stress environnementaux, et sont donc extrêmement variables (Pastorello *et al.*, 2002).

Le nombre d'allergènes identifiés dans une espèce est très variable. Par exemple, 6 protéines ont été identifiées chez l'arachide (Sampson, 1998), contre plus de 16, chez le soja (Kleine-Tebbe *et al.*, 2002). Cependant, le nombre de familles de protéines allergènes est assez limité. Les globulines 7S et 11S, des protéines de stockage, sont allergènes dans le cas de l'arachide et du soja. D'autres protéines de stockage, les albumines 2S, constituent aussi une famille d'allergènes majeurs dans la noix du Brésil, la moutarde ou le sésame (Arshad et Gant, 2001; Pastorello *et al.*, 2002).

La famille des protéines de transfert des lipides, qui jouent un rôle important dans la défense contre les pathogènes et les stress environnementaux, regroupe elle aussi quelques allergènes majeurs comme ceux du maïs, du riz ou des fruits de Rosacées (Salcedo *et al.*, 2004). Ces protéines sont responsables de réactions croisées inattendues, comme c'est le cas pour l'association maïs-pêche. Une autre famille impliquée dans la pathogénèse, les protéines semblables à *Bet v 1*, sont responsables de réactions croisées entre les pollens de Bétulacées (bouleau, noisetier), et certains fruits et légumes (pomme, céleri, mangue), (Schimek *et al.*, 2005). Les symptômes localisés au niveau buccal (syndrome oral allergique) sont cependant peu sévères. Enfin, le syndrome latex-fruits repose sur la sensibilisation à

des chitinases de classe I qui sont elles aussi des protéines impliquées dans la défense de la plante et qui possèdent un domaine N-terminal homologue à l'allergène majeur du latex.

En bref, les principales protéines allergènes des végétaux ont des rôles de réserves ou de pathogénèse essentiels à la survie de l'espèce. Les nombreuses cosensibilisations, parfois responsables d'allergies, s'expliquent par le maintien de la séquence primaire de ces protéines au cours de l'évolution.

3. Protéines allergènes et traitements industriels

Les traitements technologiques appliqués aux aliments peuvent influencer le potentiel allergène de ces derniers, par exemple en détruisant des épitopes allergènes, mais ils peuvent aussi former de nouveaux allergènes. En effet, une étude menée sur l'allergénicité de plusieurs produits à base de soja a montré que les technologies utilisées engendrent de fortes variations des profils protéiques et de leur allergénicité. La texturation semble éliminer l'allergène majeur du soja. Les réactions de Maillard pourraient également jouer un rôle notamment en modifiant le poids moléculaire des allergènes (Franck *et al.*, 2002).

Dans le cas des cacahuètes, le pouvoir allergisant est augmenté par l'étape de grillage dont elles font généralement l'objet avant d'être consommées. Les protéines de cacahuètes grillées lieraient les IgE des personnes allergiques jusqu'à 90 plus, et elles seraient davantage résistantes à la dégradation par des protéases endogènes ou à la digestion gastrique. Elles pourraient d'autre part s'associer sous formes de trimères ou d'hexamères, créant ainsi de nouveaux sites de liaison IgE (Pastorello *et al.*, 2002).

L'allergénicité des huiles (soja, arachide, tournesol, sésame) est un sujet soumis à controverse et la bibliographie fournit des exemples contradictoires, mais qui peuvent s'expliquer notamment par la variabilité des procédés utilisés par les industriels (Fremont *et al.*, 2002)

Conclusion

Les allergies, dont la prévalence ne cesse d'augmenter au sein de la population mondiale, sont considérées comme une « affection sociale » handicapante. Les réactions sévères que les allergies alimentaires, notamment celles aux végétaux, peuvent inviter à une grande vigilance. Pour prévenir le développement des allergies, on recommande une introduction tardive des allergènes dans le régime alimentaire de l'enfant, particulièrement dans les cas d'atopies. Lorsque l'allergie est déclarée, elle implique la mise en place de régimes d'éviction stricte. La méthode d'hyposensibilisation par immunothérapie spécifique permet de diminuer les symptômes allergiques et prévenir l'apparition de nouvelles sensibilisations (Dutau *et al.*, 1999; Rance, 2000; Reha et Ebru, 2007), il s'agit de protocoles expérimentaux et potentiellement dangereux qui nécessitent donc des études supplémentaires.

Conclusion générale

Les protéines végétales et les composés qui leur sont associés sont l'objet d'un grand intérêt scientifique. La relation entre la consommation de protéines végétales et le développement de maladies cardiovasculaires est toujours largement explorée.

Globalement, on peut dire que l'activité des protéines végétales reposerait souvent sur une synergie entre la fraction protéique et les composés associés, notamment phyto-œstrogènes. L'attention est principalement portée sur le soja et les expériences impliquant d'autres sources végétales sont rares. Si l'effet protecteur hypocholestérolémiant du soja est remis en cause en raison de sa faible ampleur, d'autres effets protecteurs sont actuellement étudiés. Ainsi, les scientifiques s'intéressent-ils au rôle bénéfique des protéines végétales sur l'inflammation à bas-bruit ou la fonction vasculaire. Dans ce dernier domaine, les mécanismes évoqués impliquent souvent l'arginine, acide aminé particulièrement abondant dans les protéines végétales et précurseur du monoxyde d'azote, qui joue un rôle majeur sur les fonctions cardiovasculaires. L'amélioration du contrôle glucidique et la modulation du ratio insuline/glucagon, qui influence l'expression génétique des tissus hépatiques et adipeux, sont évoquées pour expliquer les modifications de la lipémie et de l'état inflammatoire.

L'action protectrice des protéines végétales vis-à-vis du risque de cancer reposerait largement sur les phyto-œstrogènes et leur action œstrogénique. L'historique alimentaire et notamment la consommation de produits riches en phyto-œstrogènes avant l'âge adulte aurait son importance. Mais leur action non hormonale est aussi un sujet de recherche. D'autres composés comme l'acide phytique ou les inhibiteurs tryptiques présentent également un fort potentiel anticarcinogène. Le premier semble agir sur la prolifération cellulaire tandis que les seconds font déjà l'objet d'études cliniques de phase II aux Etats-Unis. Enfin, la controverse quant aux effets potentiellement défavorables des phyto-œstrogènes dans le cas de cancers hormonaux s'est récemment apaisée après la publication de méta-analyses récentes.

Le potentiel œstrogène-agoniste des isoflavones soulève cependant d'autres inquiétudes, notamment lors d'une consommation précoce chez les nourrissons nourris avec des préparations à base de soja. Les appréhensions quant au développement d'anomalies génitales sont contrebalancées par l'absence d'effet majeur observé chez les générations passées élevées avec ce type de préparations.

Les protéines présentent également un intérêt pour le maintien d'un poids corporel sain et la réduction du risque d'ostéoporose. Si l'influence de la source protéique *per se* sur ces paramètres est soumise à controverse, les matières protéiques végétales se singularisent par leurs nombreux composés associés aux propriétés bénéfiques.

Finalement, suite à l'utilisation croissante de protéines végétales dans les produits industriels, certaines interrogations quant aux manifestations allergiques ont été soulevées. On relève notamment des possibilités de phénomènes d'allergies croisées entre végétaux appartenant à une même famille mais également à des familles éloignées. Mais si les cosensibilisations avec d'autres légumineuses sont courantes, les réactions cliniques, bien qu'en augmentation, s'avèrent quant à elles beaucoup plus rares.

Bibliographie

Adams MR, Golden DL, Register TC, Anthony MS, Hodgins JB, Maeda N, Williams JK. The atheroprotective effect of dietary soy isoflavones in apolipoprotein E-/- mice requires the presence of estrogen receptor- α . *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1859-64.

Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer. *Lancet Oncol.* 2002;3:364-73.

AFSSA. Allergies alimentaires : Etat des lieux et propositions d'orientations. 2002.

AFSSA. Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation - Recommandations. 2005.

AFSSA. Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations. 2007.

Allred CD, Allred KF, Ju YH, Virant SM, Helferich WG. Soy diets containing varying amounts of genistein stimulate growth of estrogen-dependent (MCF-7) tumors in a dose-dependent manner. *Cancer Res.* 2001;61:5045-50.

Anderson JW, Fuller J, Patterson K, Blair R, Tabor A. Soy compared to casein meal replacement shakes with energy-restricted diets for obese women: randomized controlled trial. *Metabolism.* 2007;56:280-8.

Anderson JW, Hoie LH. Weight loss and lipid changes with low-energy diets: comparator study of milk-based versus soy-based liquid meal replacement interventions. *J Am Coll Nutr.* 2005;24:210-6.

Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med.* 1995;333:276-82.

Anderson JW, Major AW. Pulses and lipaemia, short- and long-term effect: potential in the prevention of cardiovascular disease. *Br J Nutr.* 2002;88 Suppl 3:S263-71.

Anon. Le concours Médical - Recommandation et Références médicales. Paris: Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES); 1996. Report No.: 41.

Arjmandi BH, Khalil DA, Hollis BW. Soy protein: its effects on intestinal calcium transport, serum vitamin D, and insulin-like growth factor-I in ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int.* 2002;70:483-7.

Arjmandi BH, Khalil DA, Smith BJ, Lucas EA, Juma S, Payton ME, Wild RA. Soy protein has a greater effect on bone in postmenopausal women not on hormone replacement therapy, as evidenced by reducing bone resorption and urinary calcium excretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1048-54.

Arjmandi BH, Lucas EA, Khalil DA, Devareddy L, Smith BJ, McDonald J, Arquitt AB, Payton ME, Mason C. One year soy protein supplementation has positive effects on bone formation markers but not bone density in postmenopausal women. *Nutr J.* 2005;4:8.

Armstrong WB, Wan XS, Kennedy AR, Taylor TH, Meyskens FL, Jr. Development of the Bowman-Birk inhibitor for oral cancer chemoprevention and analysis of Neu immunohistochemical staining intensity with Bowman-Birk inhibitor concentrate treatment. *Laryngoscope.* 2003;113:1687-702.

Arshad SH, Gant C. Allergy to nuts: how much of a problem really is this? *Clin Exp Allergy.* 2001;31:5-7.

Ascencio C, Torres N, Isoard-Acosta F, Gomez-Perez FJ, Hernandez-Pando R, Tovar AR. Soy protein affects serum insulin and hepatic SREBP-1 mRNA and reduces fatty liver in rats. *J Nutr.* 2004;134:522-9.

Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmailzadeh A, Hu FB, Willett WC. Soy consumption, markers of inflammation, and endothelial function: a cross-over study in postmenopausal women with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2007a;30:967-73.

Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmailzadeh A, Padyab M, Hu FB, Willett WC. Soy inclusion in the diet improves features of the metabolic syndrome: a randomized crossover study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2007b;85:735-41.

Badger TM, Ronis MJ, Hakkak R. Developmental effects and health aspects of soy protein isolate, casein, and whey in male and female rats. *Int J Toxicol.* 2001;20:165-74.

Badger TM, Ronis MJ, Simmen RC, Simmen FA. Soy protein isolate and protection against cancer. *J Am Coll Nutr.* 2005;24:146S-9S.

Bandera EV, Williams MG, Sima C, Bayuga S, Pulick K, Wilcox H, Soslow R, Zauber AG, Olson SH. Phytoestrogen consumption and endometrial cancer risk: a population-based case-control study in New Jersey. *Cancer Causes Control.* 2009;20:1117-27.

Barrett JR. Soy and children's health: a formula for trouble. *Environ Health Perspect.* 2002;110:A294-6.

Battais F, Aparicio C, Kanny G, Guerin L, Moneret-Vautrin DA, Denery-Papini S. [Allergenicity of wheat flour]. *Allerg Immunol (Paris).* 2002;34:98-9.

Bazzano LA, Thompson AM, Tees MT, Nguyen CH, Winham DM. Non-soy legume consumption lowers cholesterol levels: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009.

Bell J, Whiting SJ. Elderly women need dietary protein to maintain bone mass. *Nutr Rev.* 2002;60:337-41.

Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW, Brownlee M, Bones C, Newcombe RG, Lewis MJ. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation.* 1998;98:1848-52.

Belleville J. Hypocholesterolemic effect of soy protein. *Nutrition.* 2002;18:684-6.

Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, Guizard AV, Molinie F, Danzon A, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2008;56:159-75.

Bennink MR. Dietary soy reduces colon carcinogenesis in human and rats. Soy and colon cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2001;492:11-7.

Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Cross-allergenicity in the legume botanical family in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;83:435-40.

Bettzieche A, Brandsch C, Weisse K, Hirche F, Eder K, Stangl GI. Lupin protein influences the expression of hepatic genes involved in fatty acid synthesis and triacylglycerol hydrolysis of adult rats. *Br J Nutr.* 2008;99:952-62.

Bhathena SJ, Ali AA, Haudenschild C, Latham P, Ranich T, Mohamed AI, Hansen CT, Velasquez MT. Dietary Flaxseed Meal is More Protective Than Soy Protein Concentrate Against Hypertriglyceridemia and Steatosis of the Liver in an Animal Model of Obesity. *J Am Coll Nutr.* 2003;22:157-64.

Bhathena SJ, Velasquez MT. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1191-201.

Birketvedt GS, Travis A, Langbakk B, Florholmen JR. Dietary supplementation with bean extract improves lipid profile in overweight and obese subjects. *Nutrition.* 2002;18:729-33.

Birt DF. Soybeans and cancer prevention: a complex food and a complex disease. *Adv Exp Med Biol.* 2001;492:1-10.

Blouet C, Mariotti F, Azzout-Marniche D, Bos C, Mathe V, Tome D, Huneau JF. The reduced energy intake of rats fed a high-protein low-carbohydrate diet explains the lower fat deposition, but macronutrient substitution accounts for the improved glycemic control. *J Nutr.* 2006;136:1849-54.

Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics.* 1987;79:683-8.

Bonjour JP. Dietary protein: an essential nutrient for bone health. *J Am Coll Nutr.* 2005;24:526S-36S.

Bos C, Metges CC, Gaudichon C, Petzke KJ, Pueyo ME, Morens C, Everwand J, Benamouzig R, Tome D. Postprandial kinetics of dietary amino acids are the main determinant of their metabolism after soy or milk protein ingestion in humans. *J Nutr.* 2003;133:1308-15.

Campbell CG, Brown BD, Dufner D, Thorland WG. Effects of soy or milk protein during a high-fat feeding challenge on oxidative stress, inflammation, and lipids in healthy men. *Lipids.* 2006;41:257-65.

Cassidy A, Hanley B, Lamuela-Raventos RM. Isoflavones, lignans and stilbenes - origins, metabolism and potential importance to human health. *J Sci Food Agric.* 2000;80:1044-62.

Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, Pieri C, Marra M, Tonutti L, Lizzio S, Feletto F, Catone B, Taboga C. Meal-induced oxidative stress and low-density lipoprotein oxidation in diabetes: the possible role of hyperglycemia. *Metabolism.* 1999;48:1503-8.

Charles C, Yuskavage J, Carlson O, John M, Tagalicud AS, Maggio M, Muller DC, Egan J, Basaria S. Effects of high-dose isoflavones on metabolic and inflammatory markers in healthy postmenopausal women. *Menopause.* 2009;16:395-400.

CICBAA. Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire. 2010 14/01/2010 [cited; Available from: <http://www.cicbaa.com/>]

Clarkson TB. Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease. *J Nutr.* 2002;132:566S-9S.

Clifton P. High protein diets and weight control. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19:379-82.

Cooke JP. The pivotal role of nitric oxide for vascular health. *Can J Cardiol.* 2004;20 Suppl B:7B-15B.

Cordle CT. Soy protein allergy: incidence and relative severity. *J Nutr.* 2004;134:1213S-9S.

Correa P. Epidemiological correlations between diet and cancer frequency. *Cancer Res.* 1981;41:3685-90.

Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol.* 2000;86:943-9.

Cupisti A, Ghiadoni L, D'Alessandro C, Kardasz I, Morelli E, Panichi V, Locati D, Morandi S, Saba A, et al. Soy protein diet improves endothelial dysfunction in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:229-34.

D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Cancellieri F, Crisafulli A, Squadrito F. The effect of the phytoestrogen genistein and hormone replacement therapy on homocysteine and C-reactive protein level in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:474-7.

Dawson-Hughes B. Interaction of dietary calcium and protein in bone health in humans. *J Nutr.* 2003;133:852S-4S.

Debyr G. Protéines alimentaires et athérosclérose. *Sci Alim.* 2002;22:523-44.

Deibert P, König D, Schmidt-Trucksäss A, Zaenker KS, Frey I, Landmann U, Berg A. Weight loss without losing muscle mass in pre-obese and obese subjects induced by a high-soy-protein diet. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:1349-52.

Deliliers GL, Servida F, Fracchiolla NS, Ricci C, Borsotti C, Colombo G, Soligo D. Effect of inositol hexaphosphate (IP(6)) on human normal and leukaemic haematopoietic cells. *Br J Haematol.* 2002;117:577-87.

Demonty I, Deshaies Y, Lamarche B, Jacques H. Interaction between dietary protein and fat in triglyceride metabolism in the rat: effects of soy protein and menhaden oil. *Lipids.* 2002;37:693-9.

Dillingham BL, McVeigh BL, Lampe JW, Duncan AM. Soy protein isolates of varying isoflavone content exert minor effects on serum reproductive hormones in healthy young men. *J Nutr.* 2005;135:584-91.

Doerge DR, Sheehan DM. Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environ Health Perspect.* 2002;110 Suppl 3:349-53.

Dooper MM, Plassen C, Holden L, Lindvik H, Faeste CK. Immunoglobulin E cross-reactivity between lupine conglutins and peanut allergens in serum of lupine-allergic individuals. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19:283-91.

Duranti M. Grain legume proteins and nutraceutical properties. *Fitoterapia.* 2006;77:67-82.

Duranti M, Lovati MR, Dani V, Barbiroli A, Scarafoni A, Castiglioni S, Ponzzone C, Morazzoni P. The alpha' subunit from soybean 7S globulin lowers plasma lipids and upregulates liver beta-VLDL receptors in rats fed a hypercholesterolemic diet. *J Nutr.* 2004;134:1334-9.

Dutau G, Rittie JL, Rance F, Juchet A, Bremont F. [New food allergies]. *Presse Med.* 1999;28:1553-9.

El-Sherbiny YM, Cox MC, Ismail ZA, Shamsuddin AM, Vucenic I. G0/G1 arrest and S phase inhibition of human cancer cell lines by inositol hexaphosphate (IP6). *Anticancer Res.* 2001;21:2393-403.

Elkind-Hirsch K. Effect of dietary phytoestrogens on hot flashes: can soy-based proteins substitute for traditional estrogen replacement therapy? *Menopause.* 2001;8:154-6.

Elliott P, Stamler J, Dyer AR, Appel L, Dennis B, Kesteloot H, Ueshima H, Okayama A, Chan Q, et al. Association between protein intake and blood pressure: the INTERMAP Study. *Arch Intern Med.* 2006;166:79-87.

Evans BA, Griffiths K, Morton MS. Inhibition of 5 alpha-reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. *J Endocrinol.* 1995;147:295-302.

Fanti P, Asmis R, Stephenson TJ, Sawaya BP, Franke AA. Positive effect of dietary soy in ESRD patients with systemic inflammation--correlation between blood levels of the soy isoflavones and the acute-phase reactants. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2239-46.

FAO. Report of the FAO Technical Consultation on Food Allergies. Rome; 1995.

Farnsworth E, Luscombe ND, Noakes M, Wittert G, Argyiou E, Clifton PM. Effect of a high-protein, energy-restricted diet on body composition, glycemic control, and lipid concentrations in overweight and obese hyperinsulinemic men and women. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:31-9.

Fernandes G, Lawrence R, Sun D. Protective role of n-3 lipids and soy protein in osteoporosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2003;68:361-72.

Fisher R, McGhee JR, Jackson RJ, Tome D, Bokaya PN. A Mouse Model Of Peanut Allergy Reveals Distinct Mechanisms For Primary And Cross-Reactive Mucosal Responses To Food Proteins. 11th International Congress of Mucosal Immunology, Orlando; 2002; Florida, USA; 2002.

Foucard T, Malmheden Yman I. A study on severe food reactions in Sweden--is soy protein an underestimated cause of food anaphylaxis? *Allergy.* 1999;54:261-5.

Franck P, Moneret Vautrin DA, Dousset B, Kanny G, Nabet P, Guenard-Bilbaut L, Parisot L. The allergenicity of soybean-based products is modified by food technologies. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;128:212-9.

Frank L, Marian A, Visser M, Weinberg E, Potter PC. Exposure to peanuts in utero and in infancy and the development of sensitization to peanut allergens in young children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1999;10:27-32.

Fremont S, Errahali Y, Bignol M, Metche M, Nicolas JP. [Allergenicity of oils]. *Allerg Immunol (Paris).* 2002;34:91-4.

Gallo D, Giacomelli S, Cantelmo F, Zannoni GF, Ferrandina G, Fruscella E, Riva A, Morazzoni P, Bombardelli E, et al. Chemoprevention of DMBA-induced mammary cancer in rats by dietary soy. *Breast Cancer Res Treat.* 2001;69:153-64.

Galvez AF, Chen N, Macasieb J, de Lumen BO. Chemopreventive property of a soybean peptide (lunasin) that binds to deacetylated histones and inhibits acetylation. *Cancer Res.* 2001;61:7473-8.

Gannon MC, Nuttall FQ. Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004;53:2375-82.

Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, Kim S, Stafford RS, Balise RR, Kraemer HC, King AC. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *Jama.* 2007;297:969-77.

Gerhard GT, Duell PB. Homocysteine and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 1999;10:417-28.

Hakkak R, Korourian S, Ronis MJ, Johnston JM, Badger TM. Soy protein isolate consumption protects against azoxymethane-induced colon tumors in male rats. *Cancer Lett.* 2001;166:27-32.

Hamilton-Reeves JM, Rebello SA, Thomas W, Kurzer MS, Slaton JW. Effects of soy protein isolate consumption on prostate cancer biomarkers in men with HGPIN, ASAP, and low-grade prostate cancer. *Nutr Cancer.* 2008;60:7-13.

Hamilton-Reeves JM, Vazquez G, Duval SJ, Phipps WR, Kurzer MS, Messina MJ. Clinical studies show no effects of soy protein or isoflavones on reproductive hormones in men: results of a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2009.

Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 2000;15:2504-12.

Hanson LN, Engelman HM, Alekel DL, Schalinske KL, Kohut ML, Reddy MB. Effects of soy isoflavones and phytate on homocysteine, C-reactive protein, and iron status in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:774-80.

Heaney RP. Excess dietary protein may not adversely affect bone. *J Nutr.* 1998;128:1054-7.

Hedlund TE, Johannes WU, Miller GJ. Soy isoflavonoid equol modulates the growth of benign and malignant prostatic epithelial cells in vitro. *Prostate.* 2003;54:68-78.

Heneman KM, Chang HC, Prior RL, Steinberg FM. Soy protein with and without isoflavones fails to substantially increase postprandial antioxidant capacity. *J Nutr Biochem.* 2007;18:46-53.

Hernandez-Ledesma B, de Lumen BO. Lunasin: a novel cancer preventive seed Peptide. *Perspect Medicin Chem.* 2008;2:75-80.

Hewitt AL, Singletary KW. Soy extract inhibits mammary adenocarcinoma growth in a syngeneic mouse model. *Cancer Lett.* 2003;192:133-43.

Hieta N, Hasan T, Makinen-Kiljunen S, Lammintausta K. Lupin allergy and lupin sensitization among patients with suspected food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103:233-7.

Higashi Y, Oshima T, Ono N, Hiraga H, Yoshimura M, Watanabe M, Matsuura H, Kambe M, Kajiyama G. Intravenous administration of L-arginine inhibits angiotensin-converting enzyme in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2198-202.

Hilpert KF, Kris-Etherton PM, West SG. Lipid response to a low-fat diet with or without soy is modified by C-reactive protein status in moderately hypercholesterolemic adults. *J Nutr.* 2005;135:1075-9.

Hirche F, Schroder A, Knoth B, Stangl GI, Eder K. Effect of dietary methionine on plasma and liver cholesterol concentrations in rats and expression of hepatic genes involved in cholesterol metabolism. *Br J Nutr.* 2006;95:879-88.

Ho SC, Woo J, Lam S, Chen Y, Sham A, Lau J. Soy protein consumption and bone mass in early postmenopausal Chinese women. *Osteoporos Int.* 2003;14:835-42.

Hoie LH, Sjöholm A, Guldstrand M, Zunft HJ, Lueder W, Graubaum HJ, Gruenwald J. Ultra heat treatment destroys cholesterol-lowering effect of soy protein. *Int J Food Sci Nutr.* 2006;57:512-9.

Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, Cohn JS, Harvey I, Le Cornu KA, Ryder JJ, Hall WL, Cassidy A. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:38-50.

Horn-Ross PL, John EM, Canchola AJ, Stewart SL, Lee MM. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1158-64.

Hughes JS, Ganthavorn C, Wilson-Sanders S. Dry beans inhibit azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *J Nutr.* 1997;127:2328-33.

Ignatowski A. [Influence de la nourriture animale sur l'organisme des lapins]. *Arch Med Exp Anat Pathol.* 1908;20:1-20.

Jacobs A, Wegewitz U, Sommerfeld C, Grossklaus R, Lampen A. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms - A systematic review. *Mol Nutr Food Res.* 2009;53:1084-97.

Jenkins DJ, Kendall CW, Jackson CJ, Connelly PW, Parker T, Faulkner D, Vidgen E, Cunnane SC, Leiter LA, Josse RG. Effects of high- and low-isoflavone soyfoods on blood lipids, oxidized LDL,

homocysteine, and blood pressure in hyperlipidemic men and women. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:365-72.

Ji BT, Chow WH, Yang G, McLaughlin JK, Zheng W, Shu XO, Jin F, Gao RN, Gao YT, Fraumeni JF, Jr. Dietary habits and stomach cancer in Shanghai, China. *Int J Cancer.* 1998;76:659-64.

Jin Z, MacDonald RS. Soy isoflavones increase latency of spontaneous mammary tumors in mice. *J Nutr.* 2002;132:3186-90.

Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11:1531-43.

Katagiri Y, Ibrahim RK, Tahara S. HPLC analysis of white lupin isoflavonoids. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2000;64:1118-25.

Kennedy AR, Wan XS. Effects of the Bowman-Birk inhibitor on growth, invasion, and clonogenic survival of human prostate epithelial cells and prostate cancer cells. *Prostate.* 2002;50:125-33.

Kerstetter JE, Looker AC, Insogna KL. Low dietary protein and low bone density. *Calcif Tissue Int.* 2000;66:313.

Kerstetter JE, Mitnick ME, Gundberg CM, Caseria DM, Ellison AF, Carpenter TO, Insogna KL. Changes in bone turnover in young women consuming different levels of dietary protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1052-5.

Khalil DA, Lucas EA, Juma S, Smith BJ, Payton ME, Arjmandi BH. Soy protein supplementation increases serum insulin-like growth factor-I in young and old men but does not affect markers of bone metabolism. *J Nutr.* 2002;132:2605-8.

Kim H, Peterson TG, Barnes S. Mechanisms of action of the soy isoflavone genistein: emerging role for its effects via transforming growth factor beta signaling pathways. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:1418S-25S.

Kleine-Tebbe J, Vogel L, Crowell DN, Haustein UF, Vieths S. Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1- related PR-10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:797-804.

Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2004;104:824-36.

Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Bots ML, Grobbee DE, Lampe JW, van der Schouw YT. Randomized controlled trial of the effects of soy protein containing isoflavones on vascular function in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:189-95.

Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, de Haan EH, Aleman A, Lampe JW, van der Schouw YT. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Jama.* 2004;292:65-74.

Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;137:805-13.

Kurzer MS. Hormonal effects of soy in premenopausal women and men. *J Nutr.* 2002;132:570S-3S.

Kurzer MS, Xu X. Dietary phytoestrogens. *Annu Rev Nutr.* 1997;17:353-81.

Lacroix M, Gaudichon C, Martin A, Morens C, Mathe V, Tome D, Huneau JF. A long-term high-protein diet markedly reduces adipose tissue without major side effects in Wistar male rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287:R934-42.

Lampe JW, Karr SC, Hutchins AM, Slavin JL. Urinary equol excretion with a soy challenge: influence of habitual diet. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1998;217:335-9.

Layman DK, Boileau RA, Erickson DJ, Painter JE, Shiue H, Sather C, Christou DD. A reduced ratio of dietary carbohydrate to protein improves body composition and blood lipid profiles during weight loss in adult women. *J Nutr*. 2003a;133:411-7.

Layman DK, Evans E, Baum JI, Seyler J, Erickson DJ, Boileau RA. Dietary protein and exercise have additive effects on body composition during weight loss in adult women. *J Nutr*. 2005;135:1903-10.

Layman DK, Shiue H, Sather C, Erickson DJ, Baum J. Increased dietary protein modifies glucose and insulin homeostasis in adult women during weight loss. *J Nutr*. 2003b;133:405-10.

Lee YP, Mori TA, Puddey IB, Sipsas S, Ackland TR, Beilin LJ, Hodgson JM. Effects of lupin kernel flour-enriched bread on blood pressure: a controlled intervention study. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:766-72.

Liao FH, Shieh MJ, Yang SC, Lin SH, Chien YW. Effectiveness of a soy-based compared with a traditional low-calorie diet on weight loss and lipid levels in overweight adults. *Nutrition*. 2007;23:551-6.

Lichtenstein AH, Jalbert SM, Adlercreutz H, Goldin BR, Rasmussen H, Schaefer EJ, Ausman LM. Lipoprotein response to diets high in soy or animal protein with and without isoflavones in moderately hypercholesterolemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1852-8.

Lund TD, Munson DJ, Haldy ME, Setchell KD, Lephart ED, Handa RJ. Equol is a novel anti-androgen that inhibits prostate growth and hormone feedback. *Biol Reprod*. 2004;70:1188-95.

Magne J, Huneau JF, Tsikas D, Delemasure S, Rochette L, Tome D, Mariotti F. Rapeseed protein in a high-fat mixed meal alleviates postprandial systemic and vascular oxidative stress and prevents vascular endothelial dysfunction in healthy rats. *J Nutr*. 2009;139:1660-6.

Malkowicz SB, McKenna WG, Vaughn DJ, Wan XS, Propert KJ, Rockwell K, Marks SH, Wein AJ, Kennedy AR. Effects of Bowman-Birk inhibitor concentrate (BBIC) in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2001;48:16-28.

Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992;326:1406-16.

Mariotti F, Hermier D, Sarrat C, Magne J, Fenart E, Evrard J, Tome D, Huneau JF. Rapeseed protein inhibits the initiation of insulin resistance by a high-saturated fat, high-sucrose diet in rats. *Br J Nutr*. 2008;100:984-91.

Maskarinec G, Meng L. An investigation of soy intake and mammographic characteristics in Hawaii. *Breast Cancer Res*. 2001;3:134-41.

Matthan NR, Jalbert SM, Ausman LM, Kuvin JT, Karas RH, Lichtenstein AH. Effect of soy protein from differently processed products on cardiovascular disease risk factors and vascular endothelial function in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:960-6.

McAuley KA, Hopkins CM, Smith KJ, McLay RT, Williams SM, Taylor RW, Mann JI. Comparison of high-fat and high-protein diets with a high-carbohydrate diet in insulin-resistant obese women. *Diabetologia*. 2005;48:8-16.

McCormick DL, Johnson WD, Bosland MC, Lubet RA, Steele VE. Chemoprevention of rat prostate carcinogenesis by soy isoflavones and by Bowman-Birk inhibitor. *Nutr Cancer*. 2007;57:184-93.

Mellenthin O, Galensa R. Analysis of polyphenols using capillary zone electrophoresis and HPLC: detection of soy, lupin, and pea protein in meat products. *J Agric Food Chem.* 1999;47:594-602.

Messina MJ, Wood CE. Soy isoflavones, estrogen therapy, and breast cancer risk: analysis and commentary. *Nutr J.* 2008;7:17.

Meyskens FL. Development of Bowman-Birk inhibitor for chemoprevention of oral head and neck cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;952:116-23.

Michelfelder AJ. Soy: a complete source of protein. *Am Fam Physician.* 2009;79:43-7.

Milder IE, Arts IC, van de Putte B, Venema DP, Hollman PC. Lignan contents of Dutch plant foods: a database including lariciresinol, pinoresinol, secoisolariciresinol and matairesinol. *Br J Nutr.* 2005;93:393-402.

Molteni A, Brizio-Molteni L, Persky V. In vitro hormonal effects of soybean isoflavones. *J Nutr.* 1995;125:751S-6S.

Morita T, Oh-hashii A, Takei K, Ikai M, Kasaoka S, Kiriayama S. Cholesterol-lowering effects of soybean, potato and rice proteins depend on their low methionine contents in rats fed a cholesterol-free purified diet. *J Nutr.* 1997;127:470-7.

Morito K, Hirose T, Kinjo J, Hirakawa T, Okawa M, Nohara T, Ogawa S, Inoue S, Muramatsu M, Masamune Y. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta. *Biol Pharm Bull.* 2001;24:351-6.

Munger RG, Cerhan JR, Chiu BC. Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:147-52.

Muti P, Westerlind K, Wu T, Grimaldi T, De Berry J, 3rd, Schunemann H, Freudenheim JL, Hill H, Carruba G, Bradlow L. Urinary estrogen metabolites and prostate cancer: a case-control study in the United States. *Cancer Causes Control.* 2002;13:947-55.

Nagarajan S, Burris RL, Stewart BW, Wilkerson JE, Badger TM. Dietary soy protein isolate ameliorates atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice potentially by inhibiting monocyte chemoattractant protein-1 expression. *J Nutr.* 2008;138:332-7.

Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H. A prospective cohort study of soy product intake and stomach cancer death. *Br J Cancer.* 2002;87:31-6.

Nasca MM, Zhou JR, Welty FK. Effect of soy nuts on adhesion molecules and markers of inflammation in hypertensive and normotensive postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 2008;102:84-6.

Nestel PJ, Pomeroy S, Kay S, Komesaroff P, Behrsing J, Cameron JD, West L. Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:895-8.

Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy S, Dart A, Komesaroff P, Owen A, Abbey M. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:3392-8.

Nicholls J, Lasley BL, Nakajima ST, Satchell KD, Schneeman BO. Effects of soy consumption on gonadotropin secretion and acute pituitary responses to gonadotropin-releasing hormone in women. *J Nutr.* 2002;132:708-14.

Noriega-Lopez L, Tovar AR, Gonzalez-Granillo M, Hernandez-Pando R, Escalante B, Santillan-Doherty P, Torres N. Pancreatic insulin secretion in rats fed a soy protein high fat diet depends on the interaction between the amino acid pattern and isoflavones. *J Biol Chem.* 2007;282:20657-66.

OMS. Régime alimentaire, nutrition et prévention des maladies chroniques. Rapport d'une Consultation OMS/FAO d'experts; 2003.

Pan A, Franco OH, Ye J, Demark-Wahnefried W, Ye X, Yu Z, Li H, Lin X. Soy protein intake has sex-specific effects on the risk of metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. *J Nutr.* 2008;138:2413-21.

Parker B, Noakes M, Luscombe N, Clifton P. Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:425-30.

Pascual CY, Fernandez-Crespo J, Sanchez Pastor S, Ayuso R, Garcia Sanchez G, Martin-Esteban M. Allergy to lentils in Spain. *Pediatr Pulmonol.* 2001;Suppl:41-3.

Pastorello EA, Pravettoni V, Calamari AM, Banfi E, Robino AM. New plant-origin food allergens. *Allergy.* 2002;57:106-10.

Peeters KA, Koppelman SJ, Penninks AH, Lebens A, Bruijnzeel-Koomen CA, Hefle SL, Taylor SL, van Hoffen E, Knulst AC. Clinical relevance of sensitization to lupine in peanut-sensitized adults. *Allergy.* 2009;64:549-55.

Peeters KA, Nordlee JA, Penninks AH, Chen L, Goodman RE, Bruijnzeel-Koomen CA, Hefle SL, Taylor SL, Knulst AC. Lupine allergy: not simply cross-reactivity with peanut or soy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:647-53.

Perabo FG, Von Low EC, Ellinger J, von Rucker A, Muller SC, Bastian PJ. Soy isoflavone genistein in prevention and treatment of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008;11:6-12.

Pilvi TK, Jauhiainen T, Cheng ZJ, Mervaala EM, Vapaatalo H, Korpela R. Lupin protein attenuates the development of hypertension and normalises the vascular function of NaCl-loaded Goto-Kakizaki rats. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57:167-76.

Promislow JH, Goodman-Gruen D, Slymen DJ, Barrett-Connor E. Protein consumption and bone mineral density in the elderly : the Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol.* 2002;155:636-44.

Rance F. [Current childhood food allergies]. *Allerg Immunol (Paris).* 2000;32:366-76.

Rance F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol.* 1999;10:33-8.

Reha CM, Ebru A. Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2007;35:44-51.

Reis AM, Fernandes NP, Marques SL, Paes MJ, Sousa S, Carvalho F, Conde T, Trindade M. Lupine sensitisation in a population of 1,160 subjects. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2007;35:162-3.

Ripsin CM, Keenan JM, Jacobs DR, Jr., Elmer PJ, Welch RR, Van Horn L, Liu K, Turnbull WH, Thye FW, et al. Oat products and lipid lowering. A meta-analysis. *Jama.* 1992;267:3317-25.

Ronis MJ, Chen Y, Badeaux J, Badger TM. Dietary soy protein isolate attenuates metabolic syndrome in rats via effects on PPAR, LXR, and SREBP signaling. *J Nutr.* 2009;139:1431-8.

Rowland IR, Wiseman H, Sanders TA, Adlercreutz H, Bowey EA. Interindividual variation in metabolism of soy isoflavones and lignans: influence of habitual diet on equol production by the gut microflora. *Nutr Cancer.* 2000;36:27-32.

Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, McManus K, Champagne CM, Bishop LM, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med.* 2009;360:859-73.

Sakamoto K, Venkatraman G, Shamsuddin AM. Growth inhibition and differentiation of HT-29 cells in vitro by inositol hexaphosphate (phytic acid). *Carcinogenesis.* 1993;14:1815-9.

Salcedo G, Sanchez-Monge R, Diaz-Perales A, Garcia-Casado G, Barber D. Plant non-specific lipid transfer proteins as food and pollen allergens. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:1336-41.

Sampson HA. Legumes, eggs, and milk. *Allergy.* 1998;53:38-43.

Sathyamoorthy N, Gilsdorf JS, Wang TT. Differential effect of genistein on transforming growth factor beta 1 expression in normal and malignant mammary epithelial cells. *Anticancer Res.* 1998;18:2449-53.

Schimek EM, Zwolfer B, Briza P, Jahn-Schmid B, Vogel L, Vieths S, Ebner C, Bohle B. Gastrointestinal digestion of Bet v 1-homologous food allergens destroys their mediator-releasing, but not T cell-activating, capacity. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:1327-33.

Schulman CC, Ekane S, Zlotta AR. Nutrition and prostate cancer: evidence or suspicion? *Urology.* 2001;58:318-34.

Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:217-46.

Sellmeyer DE, Stone KL, Sebastian A, Cummings SR. A high ratio of dietary animal to vegetable protein increases the rate of bone loss and the risk of fracture in postmenopausal women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:118-22.

Shamsuddin AM. Metabolism and cellular functions of IP6: a review. *Anticancer Res.* 1999;19:3733-6.

Shamsuddin AM, Vucenik I, Cole KE. IP6: a novel anti-cancer agent. *Life Sci.* 1997;61:343-54.

Shamsuddin AM, Yang GY, Vucenik I. Novel anti-cancer functions of IP6: growth inhibition and differentiation of human mammary cancer cell lines in vitro. *Anticancer Res.* 1996;16:3287-92.

Siasos G, Tousoulis D, Antoniadis C, Stefanadi E, Stefanadis C. L-Arginine, the substrate for NO synthesis: an alternative treatment for premature atherosclerosis? *Int J Cardiol.* 2007;116:300-8.

Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:881-90.

Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics.* 1998;102:e6.

Sirtori CR, Eberini I, Arnoldi A. Hypocholesterolaemic effects of soya proteins: results of recent studies are predictable from the anderson meta-analysis data. *Br J Nutr.* 2007;97:816-22.

Skov AR, Toubro S, Ronn B, Holm L, Astrup A. Randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23:528-36.

Spielmann J, Shukla A, Brandsch C, Hirche F, Stangl GI, Eder K. Dietary lupin protein lowers triglyceride concentrations in liver and plasma in rats by reducing hepatic gene expression of sterol regulatory element-binding protein-1c. *Ann Nutr Metab.* 2007;51:387-92.

Stamler J, Liu K, Ruth KJ, Pryer J, Greenland P. Eight-year blood pressure change in middle-aged men: relationship to multiple nutrients. *Hypertension.* 2002;39:1000-6.

Stanger O, Weger M, Renner W, Konetschny R. Vascular dysfunction in hyperhomocyst(e)inemia. Implications for atherothrombotic disease. *Clin Chem Lab Med.* 2001;39:725-33.

Steinberg FM, Guthrie NL, Villablanca AC, Kumar K, Murray MJ. Soy protein with isoflavones has favorable effects on endothelial function that are independent of lipid and antioxidant effects in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:123-30.

Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE, Barnhart KT, Sammel MD, Macones GA, Stallings VA, Drulis JM, Nelson SE, Hanson SA. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *Jama.* 2001;286:807-14.

Sugiyama K, Akai H, Muramatsu K. Effects of methionine and related compounds on plasma cholesterol level in rats fed a high cholesterol diet. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1986;32:537-49.

Szuba A, Podgorski M. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) a novel cardiovascular risk factor--evidence from epidemiological and prospective clinical trials. *Pharmacol Rep.* 2006;58 Suppl:16-20.

Tang M, Asamoto M, Ogawa K, Naiki-Ito A, Sato S, Takahashi S, Shirai T. Induction of apoptosis in the LNCaP human prostate carcinoma cell line and prostate adenocarcinomas of SV40T antigen transgenic rats by the Bowman-Birk inhibitor. *Pathol Int.* 2009;59:790-6.

Tariq SM, Stevens M, Matthews S, Ridout S, Twiselton R, Hide DW. Cohort study of peanut and tree nut sensitisation by age of 4 years. *Bmj.* 1996;313:514-7.

Tawakol A, Forgiione MA, Stuehlinger M, Alpert NM, Cooke JP, Loscalzo J, Fischman AJ, Creager MA, Gewirtz H. Homocysteine impairs coronary microvascular dilator function in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1051-58.

Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D, Liang YL, Davis S, McGrath BP. Dietary soy has both beneficial and potentially adverse cardiovascular effects: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3053-60.

Teede HJ, Dalais FS, McGrath BP. Dietary soy containing phytoestrogens does not have detectable estrogenic effects on hepatic protein synthesis in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:396-401.

Teixeira SR, Potter SM, Weigel R, Hannum S, Erdman JW, Jr., Hasler CM. Effects of feeding 4 levels of soy protein for 3 and 6 wk on blood lipids and apolipoproteins in moderately hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1077-84.

Tomotake H, Yamamoto N, Kitabayashi H, Kawakami A, Kayashita J, Ohinata H, Karasawa H, Kato N. Preparation of tartary buckwheat protein product and its improving effect on cholesterol metabolism in rats and mice fed cholesterol-enriched diet. *J Food Sci.* 2007;72:S528-33.

Tonstad S, Smerud K, Hoie L. A comparison of the effects of 2 doses of soy protein or casein on serum lipids, serum lipoproteins, and plasma total homocysteine in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:78-84.

Torre-Villalvazo I, Tovar AR, Ramos-Barragan VE, Cerbon-Cervantes MA, Torres N. Soy protein ameliorates metabolic abnormalities in liver and adipose tissue of rats fed a high fat diet. *J Nutr.* 2008;138:462-8.

Torres N, Tovar AR. The role of dietary protein on lipotoxicity. *Nutr Rev.* 2007;65:S64-8.

Tousoulis D, Boger RH, Antoniadis C, Siasos G, Stefanadi E, Stefanadis C. Mechanisms of disease: L-arginine in coronary atherosclerosis--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4:274-83.

Tremblay F, Lavigne C, Jacques H, Marette A. Role of dietary proteins and amino acids in the pathogenesis of insulin resistance. *Annu Rev Nutr.* 2007;27:293-310.

Uckun FM, Narla RK, Zeren T, Yanishevski Y, Myers DE, Waurzyniak B, Ek O, Schneider E, Messinger Y, et al. In vivo toxicity, pharmacokinetics, and anticancer activity of Genistein linked to recombinant human epidermal growth factor. *Clin Cancer Res.* 1998;4:1125-34.

Urban D, Irwin W, Kirk M, Markiewicz MA, Myers R, Smith M, Weiss H, Grizzle WE, Barnes S. The effect of isolated soy protein on plasma biomarkers in elderly men with elevated serum prostate specific antigen. *J Urol.* 2001;165:294-300.

van der Schouw YT, Pijpe A, Lebrun CE, Bots ML, Peeters PH, van Staveren WA, Lamberts SW, Grobbee DE. Higher usual dietary intake of phytoestrogens is associated with lower aortic stiffness in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1316-22.

Vega-Lopez S, Lichtenstein AH. Dietary protein type and cardiovascular disease risk factors. *Prev Cardiol.* 2005;8:31-40.

Vega-Lopez S, Matthan NR, Ausman LM, Harding SV, Rideout TC, Ai M, Otokoza S, Freed A, Kuvin JT, et al. Altering dietary lysine:arginine ratio has little effect on cardiovascular risk factors and vascular reactivity in moderately hypercholesterolemic adults. *Atherosclerosis.* 2009.

Vega-Lopez S, Yeum KJ, Lecker JL, Ausman LM, Johnson EJ, Devaraj S, Jialal I, Lichtenstein AH. Plasma antioxidant capacity in response to diets high in soy or animal protein with or without isoflavones. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:43-9.

Veldhorst M, Smeets A, Soenen S, Hochstenbach-Waelen A, Hursel R, Diepvens K, Lejeune M, Luscombe-Marsh N, Westerterp-Plantenga M. Protein-induced satiety: effects and mechanisms of different proteins. *Physiol Behav.* 2008;94:300-7.

Vucenik I, Tantivejkul K, Zhang ZS, Cole KE, Saied I, Shamsuddin AM. IP6 in treatment of liver cancer. I. IP6 inhibits growth and reverses transformed phenotype in HepG2 human liver cancer cell line. *Anticancer Res.* 1998;18:4083-90.

Vupadhyayula PM, Gallagher JC, Templin T, Logsdon SM, Smith LM. Effects of soy protein isolate on bone mineral density and physical performance indices in postmenopausal women--a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause.* 2009;16:320-8.

Wahn U. Aspects of nutritional management of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001;12:75-7.

Walker HA, Dean TS, Sanders TA, Jackson G, Ritter JM, Chowienczyk PJ. The Phytoestrogen Genistein Produces Acute Nitric Oxide-Dependent Dilation of Human Forearm Vasculature With Similar Potency to 17 β -Estradiol. *Circulation.* 2001;103:258-62.

Wattenberg LW. Chemoprevention of pulmonary carcinogenesis by myo-inositol. *Anticancer Res.* 1999;19:3659-61.

WCRF WCRF. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer, a Global Perspective. Washington D.C: AICR; 2007.

Weisse K, Brandsch C, Hirche F, Eder K, Stangl GI. Lupin protein isolate and cysteine-supplemented casein reduce calcification of atherosclerotic lesions in apoE-deficient mice. *Br J Nutr.* 2010;103:180-8.

Weisse K, Brandsch C, Zernsdorf B, Nkengfack Nembongwe GS, Hofmann K, Eder K, Stangl GI. Lupin protein compared to casein lowers the LDL cholesterol:HDL cholesterol-ratio of hypercholesterolemic adults. *Eur J Nutr.* 2009.

Welty FK, Lee KS, Lew NS, Zhou JR. Effect of soy nuts on blood pressure and lipid levels in hypertensive, prehypertensive, and normotensive postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2007;167:1060-7.

Westphal S, Taneva E, Kastner S, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Boger S, Kropf S, Dierkes J, Luley C. Endothelial dysfunction induced by postprandial lipemia is neutralized by addition of proteins to the fatty meal. *Atherosclerosis.* 2006;185:313-9.

Winham DM, Hutchins AM. Baked bean consumption reduces serum cholesterol in hypercholesterolemic adults. 2007;27:380-6.

Winham DM, Hutchins AM, Johnston CS. Pinto bean consumption reduces biomarkers for heart disease risk. *J Am Coll Nutr.* 2007;26:243-9.

Wisniewski AB, Klein SL, Lakshmanan Y, Gearhart JP. Exposure to genistein during gestation and lactation demasculinizes the reproductive system in rats. *J Urol.* 2003;169:1582-6.

Witschi H, Espiritu I. Development of tobacco smoke-induced lung tumors in mice fed Bowman-Birk protease inhibitor concentrate (BBIC). *Cancer Lett.* 2002;183:141-6.

Wu J, Ding X. Hypotensive and physiological effect of angiotensin converting enzyme inhibitory peptides derived from soy protein on spontaneously hypertensive rats. *J Agric Food Chem.* 2001;49:501-6.

Xiao CW. Health effects of soy protein and isoflavones in humans. *J Nutr.* 2008;138:1244S-9S.

Xu WH, Zheng W, Xiang YB, Ruan ZX, Cheng JR, Dai Q, Gao YT, Shu XO. Soya food intake and risk of endometrial cancer among Chinese women in Shanghai: population based case-control study. *Bmj.* 2004;328:1285.

Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:906-13.

Yan L, Spitznagel EL. Soy consumption and prostate cancer risk in men: a revisit of a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1155-63.

Yang Z, Ming XF. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Clin Med Res.* 2006;4:53-65.

Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:397-408.

Zhang X, Shu XO, Li H, Yang G, Li Q, Gao YT, Zheng W. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2005;165:1890-5.