

Tổng quan

VAI TRÒ CỦA DINH DƯỠNG ĐẬU NÀNH ĐỐI VỚI SỨC KHỎE TIM MẠCH

Nguyễn Trọng Hưng^{1,✉}, Lê Hoàng Duy²,
Ninh Thị Nhung³, Phạm Thị Dung³, Phạm Ngọc Khải⁴

¹ Viện Dinh dưỡng, Hà Nội

² Trung tâm Nghiên cứu ứng dụng đậu nành Vinasoy

³ Trường Đại học Y Dược Thái Bình

⁴ Hội Dinh dưỡng Việt Nam

TÓM TẮT

Bệnh lý tim mạch là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới cũng như tại Việt Nam với xu hướng ngày càng trẻ hóa. Một trong những nguyên nhân chính dẫn đến các bệnh lý tim mạch là chế độ ăn uống, sinh hoạt không hợp lý. Đậu nành và các loại thực phẩm chế biến từ đậu nành đã được các nước Châu Á sử dụng lâu đời. Hạt đậu nành chứa nhiều thành phần dinh dưỡng có giá trị như chất đạm (protein), chất béo (fat) (chủ yếu là acid béo chưa no), chất bột đường (carbohydrate) và các nguyên tố vi lượng, chất xơ, phytosterol. Trong hơn 40 năm qua, thực phẩm từ đậu nành đã được nghiên cứu về nhiều lợi ích sức khỏe, đặc biệt đối với bệnh lý tim mạch nhờ ba thành phần chính là đạm, chất béo và isoflavone với các cơ chế tác động khác nhau. Trong khuôn khổ bài tổng quan này, chúng tôi trình bày tổng hợp các nghiên cứu đã được công bố trên thế giới về các thành phần dinh dưỡng có trong hạt đậu nành cũng như sản phẩm từ đậu nành đối với sức khỏe tim mạch. Với những kết quả nghiên cứu này, sản phẩm từ đậu nành đóng vai trò quan trọng trong chế độ ăn lành mạnh nhằm giảm nguy cơ mắc bệnh lý tim mạch.

Từ khóa: Đậu nành, sản phẩm từ đậu nành, isoflavone, bệnh tim mạch

SOYBEANS, SOY-BASED PRODUCTS AND HEART HEALTH

ABSTRACT

Cardiovascular disease is one of the leading causes of death in the world as well as in Vietnam with an increasingly younger trend. One of the main causes leading to cardiovascular diseases is improper diet and living activities. Soybeans and soy-based foods have been used for a long time in Asian countries. Soybean seeds contain many valuable nutritional components such as protein, oil (mainly unsaturated fatty acids), carbohydrates, minerals, fiber, phytosterols. For more than 40 years, soy foods have been studied for many health benefits, especially for cardiovascular disease based on three main components: protein, oil and isoflavones with different mechanisms of action. In this review, we present the overview of the published data on the contribution of nutritional components of soybeans and soy products on cardiovascular health. With these research results, soy products play an important role in a healthy diet to reduce the risk of cardiovascular disease.

Keywords: soybeans, soy products, isoflavone, cardiovascular diseases

✉ Tác giả liên hệ: Nguyễn Trọng Hưng
Email: nguyentronghung9602@yahoo.com
Doi: 10.56283/1859-0381/376

Gửi bài: 5/11/2022

Chỉnh sửa: 14/11/2022

Chấp nhận đăng: 15/12/2022

Xuất bản online: 16/12/2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý tim mạch là do các rối loạn của tim và mạch máu. Bệnh lý tim mạch bao gồm bệnh mạch vành (nhồi máu cơ tim), tai biến mạch máu não (đột quy não), tăng huyết áp, bệnh mạch máu ngoại biên, bệnh thấp tim, bệnh tim bẩm sinh và suy tim... Hiện tại bệnh lý tim mạch là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên toàn cầu, chiếm tới 31% tổng số ca tử vong. Tại Việt Nam, mỗi năm có khoảng 200.000 người tử vong do các bệnh lý tim mạch [1]. Bệnh lý tim mạch cũng là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu và số người mắc căn bệnh này và tình trạng mắc các bệnh lý tim mạch cũng đang có xu hướng trẻ hoá [1].

Theo Viện Tim mạch Quốc gia Việt Nam, dù chưa có thống kê đầy đủ, nhưng thực tế cho thấy bệnh lý tim mạch gia tăng hàng năm rất nhanh: Những năm 1980 có khoảng 10% người bệnh bị tăng huyết áp; đến năm 2009 tỷ lệ này đã là 27%. 10 năm trước, mỗi năm Viện Tim mạch Quốc gia chỉ can thiệp khoảng 300 ca người bệnh bị bệnh động mạch vành, nhưng năm 2016 đã can thiệp khoảng 3.500 ca/năm, cho thấy tốc độ gia tăng gấp hơn 10 lần chỉ trong 10 năm [1]. Trong các bệnh lý tim mạch, động mạch vành và đột quy là nguyên nhân gây tử vong hoặc tàn phế nhiều nhất. Riêng bệnh động mạch vành do nhồi máu cơ tim cấp, hội chứng vành cấp có thể gây tử vong ngay, hoặc dẫn đến suy tim và tử vong sau đó. Ba thập kỷ trước bệnh nhồi máu cơ tim còn hiếm gặp nhưng hiện nay đã trở thành mặt bệnh tương đối phổ biến tại các cơ sở y tế. Bên cạnh đó, tai biến mạch máu não cũng rất nguy hiểm và để lại nhiều di chứng [1].

Điều các chuyên gia lo ngại là bệnh lý tim mạch đang bị trẻ hóa. Trước đây, bệnh mạch vành, động mạch não, bệnh động mạch ngoại biên... thường gặp ở người cao tuổi, nhưng nay có ở bất kỳ lứa tuổi nào. Gần đây, Viện Tim mạch Quốc gia Việt Nam liên tục phải tiếp nhận những người bệnh bị nhồi máu cơ tim ở lứa tuổi 30, trong đó có trường hợp mới 28 tuổi. Rất nhiều người bệnh trẻ ở độ tuổi 30-35 cũng mắc các bệnh lý tim mạch và không ít người đã tử vong do nhồi máu cơ tim năm [1].

Các nguyên nhân chính của bệnh tim mạch là do thói quen ăn uống không hợp lý: ăn nhiều mỡ động vật, thực phẩm chế biến sẵn, sử dụng thuốc lá, bia rượu, nước uống có gas... kèm theo lối sống tĩnh tại, ít vận động. Thường gặp nhất là ở những người thừa cân béo phì, vòng bụng lớn, rối loạn mỡ máu, tăng huyết áp, đặc biệt là ở người bệnh hút thuốc lá. Vì vậy, hầu hết các bệnh lý tim mạch có thể phòng ngừa được bằng cách giải quyết các yếu tố nguy cơ hành vi này. Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (AHA) khuyến cáo theo dõi 8 yếu tố sức khỏe và hành vi quan trọng giúp giảm nguy cơ phát triển bệnh tim và đột quy, được gọi là 8 điều quan trọng cho cuộc sống ("Life's Essential 8"): (1) Không hút thuốc lá; (2) Ăn uống lành mạnh; (3) Ngủ đủ giấc; (4) Tham gia các hoạt động thể chất; (5) Kiểm soát trọng lượng cơ thể; (6) Kiểm soát huyết áp; (7) Kiểm soát cholesterol; (8) Kiểm soát lượng đường trong máu [1].

Đậu nành là một trong những loại đậu được sử dụng làm thực phẩm tại các nước Châu Á từ hàng nghìn năm trước. Hạt đậu nành chứa nhiều thành phần dinh dưỡng có giá trị như chất đạm

(protein) (34%), chất béo (fat) (18,4%, chủ yếu là acid béo chưa no), chất bột đường (carbohydrate) (24,6%). Đậu nành cũng chứa một lượng rất cao các vitamin và khoáng chất (như kali, sắt, vitamin B, ...), chất xơ, phytosterol. Bên cạnh đó, đậu nành không chứa cholesterol, đường lactose và có ít chất béo no [2]. Đậu nành nguyên hạt và các sản phẩm chế biến đơn giản từ đậu nành như sữa đậu nành, đậu phụ, tempeh (món ăn truyền thống của Indonesia lên men từ đậu nành) là những nguồn cung cấp chất đạm tốt. Đạm đậu nành chứa hầu hết các axit amin thiết yếu, về cơ bản có khả dụng sinh học tương tự như đạm động vật [3]. Đây là một trong những nguồn cung cấp nguồn đạm thực vật tốt nhất. So với các loại đậu khác, đậu nành cũng có hàm lượng chất béo tốt cho tim mạch cao hơn nhiều và lượng chất bột đường thấp hơn.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tài liệu được lựa chọn là các nghiên cứu được công bố trên các tạp chí chuyên ngành uy tín có bình duyệt được đăng tải trên các trang Thư viện Quốc gia về y học Hoa Kỳ (NIH, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), <https://www.sciencedirect.com/>, <https://link.springer.com/>, <https://scifinder.cas.org>.

III. KẾT QUẢ

VAI TRÒ CỦA DINH DƯỠNG ĐẬU NÀNH VỚI SỨC KHỎE TIM MẠCH

3.1. Đạm đậu nành

Đậu nành hạt có hàm lượng đạm khá cao (Có khoảng 34g protein/100 gam đậu nành) cao hơn hẳn ở các thực phẩm nguồn gốc thực vật; cũng như các loại

Trong hơn 40 năm qua, thực phẩm từ đậu nành đã được nghiên cứu về nhiều lợi ích sức khỏe. Các lợi ích đã được công bố bao gồm tác dụng bảo vệ, ngăn ngừa một số loại ung thư, đái tháo đường, loãng xương và bệnh lý tim mạch. Bệnh lý tim mạch được chú ý nhiều nhất có lẽ vì nó là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới và chế độ ăn uống đóng một vai trò quan trọng trong căn nguyên của bệnh này. Có nhiều bằng chứng cho thấy thực phẩm từ đậu nành có khả năng làm giảm nguy cơ mắc bệnh lý tim mạch thông qua nhiều cơ chế khác nhau. Mục tiêu của bài viết nhằm (1) tổng hợp các nghiên cứu đã được công bố về vai trò của đậu nành đối với bệnh lý tim mạch và (2) làm rõ các thành phần có trong hạt đậu nành cũng như các sản phẩm làm từ đậu nành có vai trò làm giảm các nguy cơ mắc bệnh lý tim mạch như thế nào.

Các tài liệu được lựa chọn là các bài nghiên cứu đầy đủ, bài thông báo ngắn, bài tổng quan bao gồm kết quả các nghiên cứu thực nghiệm, thử nghiệm lâm sàng, số liệu các cuộc điều tra. Thời gian xuất bản từ năm 1967 đến 2022.

Các từ khóa dùng để tìm kiếm tài liệu: Soybean, soybean composition, soy based products, soy protein, soybean oil, soy isoflavone, soy and cardiovascular disease, soy and heart health.

thịt, cá (Có khoảng 16–20g protein/100 gam thịt, cá) và đạm đậu nành có thành phần axit amin khá cân đối. Ngoài ra, nghiên cứu còn chỉ ra đạm đậu nành có

thể làm giảm mức cholesterol trong máu [3]. Thử nghiệm lâm sàng đầu tiên chứng minh tác dụng làm giảm cholesterol của đậu nành được công bố vào năm 1967 [4]. Trong suốt hai thập niên 1970 và 1980, các nhà nghiên cứu đã có nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng đậu nành trực tiếp làm giảm mức cholesterol trong máu ở những người bệnh tăng cholesterol cao [5-7]. Cho đến năm 1995, tác dụng làm giảm cholesterol của đậu nành đã được công nhận rộng rãi bằng một phân tích tổng hợp dữ liệu lâm sàng, bao gồm 38 nghiên cứu khác nhau, cho thấy đậu nành làm giảm LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol), làm tăng nhẹ HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol) và giảm nồng độ trygliceride tuần hoàn [8].

Năm 1999, Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã đưa ra khuyến nghị “sử dụng 25 g đậu nành mỗi ngày trong khẩu phần ăn ít chất béo bão hòa và cholesterol có thể giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch” [9]. Các tuyên bố tương tự như khuyến cáo của FDA sau đó đã được chấp thuận ở nhiều quốc gia [10]. Các phân

3.2. Dầu đậu nành

Trong nhiều thập kỷ, các cơ quan y tế đã khuyến nghị giảm lượng chất béo no ăn vào như là một cách giảm nguy cơ bệnh mạch vành [23,24]. Cơ sở cho khuyến nghị này là tác dụng tăng cholesterol máu của chất béo no đã được thiết lập rõ ràng và ở mức độ thấp hơn là tác dụng hạ cholesterol máu của chất béo không no nhiều nối đôi [25]. Dầu đậu nành giàu axit béo không no, cụ thể axit béo no chiếm 12%, axit béo không no một nối đôi chiếm 29%, axit béo không no nhiều nối đôi: Axit linoleic (Omega-6) chiếm 53%, axit linolenic (Omega-3) chiếm 6% [2]. Dầu đậu nành đã được chứng minh là làm giảm LDL-

tích tổng hợp cho thấy đậu nành làm giảm đáng kể LDL-C khoảng 4-6% [11-16]. Tuy nhiên, vào năm 2017, FDA đã thông báo ý định thu hồi tuyên bố hiện tại với lý do không nhất quán trong các dữ liệu đã công bố [17]. Có một số điểm mâu thuẫn trong tài liệu do nhiều thử nghiệm liên quan đến cỡ mẫu tương đối nhỏ và nói chung khoảng 20% cá nhân có mức cholesterol cao không đáp ứng với các thay đổi chế độ ăn uống [18].

Năm 2019, dữ liệu được Blanco Mejia và các đồng nghiệp phân tích tổng hợp, kết quả cho thấy mức giảm LDL-C có ý nghĩa thống kê 3,2% (khoảng 75% các nghiên cứu cho thấy có sự giảm) [19]. Mặc dù mức độ giảm thấp hơn so với các ước tính trước đây, nhưng mỗi lần giảm 1% LDL-C được ước tính làm giảm nguy cơ bệnh mạch vành từ 1 đến 3%, do đó, về lý thuyết, kết hợp đậu nành vào chế độ ăn uống có thể làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc và tử vong do bệnh mạch vành [20,21]. Như vậy, liên tục trong hơn 40 năm qua, đậu nành đã được chứng minh làm giảm cholesterol xấu [22].

cholesterol khi thay thế chất béo no [26]. Trên thực tế, tác dụng hạ cholesterol trong máu đã được chứng minh một cách thuyết phục đến mức gần đây FDA đã phê duyệt một tuyên bố sức khỏe đủ tiêu chuẩn rất mạnh mẽ đối với dầu đậu nành và bệnh mạch vành [27]. Ngoài việc giảm cholesterol, dầu đậu nành là một trong số ít các loại dầu thực vật được tiêu thụ rộng rãi để cung cấp một lượng đáng kể hai axit béo thiết yếu là omega-6 và omega-3.

Gần đây hơn, các nhà nghiên cứu Trung Quốc đã tìm hiểu mối quan hệ giữa tiêu thụ chất béo và các nguy cơ. Trong 14 năm theo dõi, có 1.014 người

trong số 15.022 người trưởng thành mắc bệnh đái tháo đường, khi thay thế tổng lượng mỡ lợn, đậu phộng và dầu hỗn hợp tinh chế bằng dầu đậu nành (8 g/2.000 kcal) thì nguy cơ phát triển bệnh đái tháo đường đã giảm đáng kể [28].

Mặc dù các nghiên cứu cho thấy axit linoleic (omega-6) có tác dụng bảo vệ và có khả năng giảm mức cholesterol khi thay thế chất béo no, tuy nhiên, vẫn có lo ngại chế độ ăn nhiều nhiều axit linoleic thay vì omega-3, dẫn đến chứng viêm, một nguyên nhân cơ bản có thể gây ra bệnh mạch vành [29]. Tiền đề của lập

3.3. Isoflavone trong đậu nành và sức khỏe tim mạch

Isoflavone là nhóm các hợp chất tự nhiên từ thực vật được phân loại từ phytoestrogen, mặc dù cấu trúc hóa học và tác dụng lâm sàng khác với hormone estrogen. Đậu nành nguyên hạt chứa khoảng 151mg Isoflavone/100g và isoflavone hiện diện trong hầu hết các thực phẩm làm từ đậu nành [2]. Hai phân tích tổng hợp đã phát hiện ra rằng isoflavone trong đậu nành cải thiện chức năng nội mô ở phụ nữ sau mãn kinh [31,32]. Tế bào nội mô lót các mạch máu và khi chức năng của chúng bị suy giảm, chúng có thể ảnh hưởng xấu đến nguy cơ bệnh mạch vành. Độ cứng động mạch, còn được gọi là sự mất tính đàn hồi của

lượn chống viêm là lượng axit linoleic trong chế độ ăn uống làm tăng nồng độ axit arachidonic nội sinh, từ đó một số eicosanoid tiền viêm được tạo ra trong khi chất béo omega-3 dẫn đến sản xuất eicosanoid chống viêm. Tuy nhiên, lý luận này không được hỗ trợ bởi các bằng chứng lâm sàng. Kết quả nghiên cứu cho thấy việc tăng lượng axit linoleic ít ảnh hưởng đến nồng độ axit arachidonic nội sinh. Hơn nữa, một số eicosanoid được tạo ra từ axit arachidonic có tác dụng chống viêm [30].

động mạch, có liên quan chặt chẽ với quá trình lão hóa sinh học và do đó ảnh hưởng chủ yếu đến tuổi từ trung niên trở lên. Sự xơ cứng về thể chất của các động mạch có ý nghĩa lớn về sức khỏe vì nó có liên quan đến nhiều kết quả bất lợi về tim mạch và sức khỏe khác bao gồm bệnh mạch vành [33]. Vào năm 2011, một đánh giá có hệ thống của Pase và cộng sự đã kết luận dựa trên cơ sở của 5 nghiên cứu Isoflavone trong đậu nành làm giảm độ cứng động mạch [34]. Một phân tích tổng hợp được công bố vào năm 2020 cũng đồng tình với những phát hiện của Pase và cộng sự [35].

V. KẾT LUẬN

Đậu nành và những sản phẩm từ đậu nành như sữa đậu nành, đậu phụ, dầu đậu nành, tempeh, tương bần,... là những thực phẩm có thể đóng góp quan trọng vào khẩu phần vừa đảm bảo tính đa dạng của khẩu phần vừa lại hỗ trợ để xây dựng chế độ ăn uống tốt cho sức khỏe tim mạch thông qua một số cơ chế khác nhau.

Đậu nành và những sản phẩm từ đậu nành cung cấp đậm thực vật chất lượng

cao nhưng lượng axit béo no tối thiểu. Chúng cung cấp một lượng dồi dào axit béo thiết yếu omega-6 và omega-3. Đạm đậu nành trực tiếp làm giảm mức LDL-C trong máu, tăng HDL-C một cách khiêm tốn và giảm mức triglyceride.

Với những đặc tính này, đậu nành và những sản phẩm từ đậu nành đã được nhiều tác giả khuyến cáo nên là những thành phần quan trọng trong khẩu phần của chế độ ăn cho người có nguy cơ về

tim mạch, một chế độ ăn đã được chứng minh là làm giảm đáng kể LDL-C và kiểm soát huyết áp [36]. Hơn nữa, thực phẩm từ đậu nành có thể tác động có lợi đến các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành độc lập với mức lipid, bằng cách cải thiện chức năng nội mô và tăng cường độ đàn hồi thành mạch.

May mắn thay, những sản phẩm từ đậu nành hiện nay rất dễ kết hợp vào chế độ ăn uống lành mạnh cho nhiều đối tượng khác nhau mà trong đó có người cao tuổi, phụ nữ tiền mãn kinh và mãn kinh, những người có nguy cơ mắc bệnh tim mạch, ... Nên những người quan tâm đến sức khỏe tim mạch có thể dễ dàng được hưởng lợi từ những thực phẩm này.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế. Cổng thông tin điện tử. https://moh.gov.vn/tin-lien-quan/-/asset_publisher/vjYyM7O9aWnX/content/moi-nam-viet-nam-co-200-000-nguoi-tu-vong-do-cac-benh-tim-mach?inheritRedirect=false (truy cập 15/8/2022).
2. Bộ Y tế. Bảng thành phần thực phẩm Việt Nam. Đậu tương (đậu nành). Nxb Y học 2007:56.
3. Hughes GJ, Ryan DJ, Mukherjea R, et al. Protein digestibility-corrected amino acid scores (PDCAAS) for soy protein isolates and concentrate: Criteria for evaluation. *J Agric Food Chemistry*. 2011;59(23):12707-12712.
4. Hodges RE, Krehl WA, Stone DB, et al. Dietary carbohydrates and low cholesterol diets: effects on serum lipids on man. *Am J Clin Nutr*. 1967; 20(2):198-208.
5. Sirtori CR, Agradi E, Conti F, Mantero O, Gatti E. Soybean-protein diet in the treatment of type-II hyperlipoproteinaemia. *Lancet*. 1977;1(8006):275-277.
6. Sirtori CR, Gatti E, Mantero O, et al. Clinical experience with the soybean protein diet in the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*. 1979; 32(8):1645-1658.
7. Sirtori CR, Zucchi-Dentone C, Sirtori M, et al. Cholesterol-lowering and HDL-raising properties of lecithinated soy proteins in type II hyperlipidemic patients. *Ann Nutr Metab*. 1985;29(6):348-357.
8. 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(5):276-282.
9. Food Labeling: Health Claims; Soy Protein and Coronary Heart Disease. In: Federal Register: (Vol.64, No. 206); 1999:57699-733.
10. Xiao CW. Health effects of soy protein and isoflavones in humans. *J Nutr*. 2008;138(6):1244S-9S.
11. Benkhedda K, Boudraut C, Sinclair SE, et al. Food Risk Analysis Communication. Issued By Health Canada's Food Directorate. Health Canada's Proposal to Accept a Health Claim about Soy Products and Cholesterol Lowering. *Int Food Risk Anal J*. 2014;4:22.
12. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81(2):397-408.
13. Harland JI, Haffner TA. Systematic review, meta-analysis and regression of randomised controlled trials reporting an association between an intake of circa 25 g soya protein per day and blood cholesterol. *Atherosclerosis*. 2008;200(1):13-27.
14. Tokede OA, Onabanjo TA, Yansane A, et al. Soya products and serum lipids: a meta analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2015;114(6):831-843.
15. Jenkins DJ, Mirrahimi A, Srichaikul K, et al. Soy protein reduces serum cholesterol by both intrinsic and food displacement mechanisms. *J Nutr*. 2010;140(12):2302S-11S.
16. Reynolds K, Chin A, Lees KA, et al. A meta-analysis of the effect of soy protein supplementation on serum lipids. *Am J Cardiol*. 2006;98(5):633-640.
17. US Food and Drug Administration. Food labeling: health claims; Soy protein and coronary heart disease. *Fed Reg*. 2017;8250324-46.
18. Denke MA, Adams-Huet B, Nguyen AT. Individual cholesterol variation in response to a margarine- or butter- based diet: A study in families. *JAMA*. 2000;284(21):2740-7.

19. Blanco Mejia S, Messina M, Li SS, et al. A meta-analysis of 46 studies identified by the FDA demonstrates that soy protein decreases circulating LDL and total cholesterol concentrations in adults. *J Nutr.* 2019;149(6):968-981.
20. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ.* 1994;308(6925):367-372.
21. Law MR, Wald NJ, Wu T, et al. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. *BMJ.* 1994;308(6925):363-366.
22. Jenkins DJA, Blanco Mejia S, Chiavaroli L, et al. Cumulative meta-analysis of the soy effect over time. *Journal of the American Heart Association.* 2019;8(13):e012458.
23. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. In: EFSA Journal; 2010:1461.
24. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2960-84.
25. Kris-Etherton PM, Yu S. Individual fatty acid effects on plasma lipids and lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(5 Suppl):1628S-44S.
26. Hayes KC. Dietary fatty acids, cholesterol, and the lipoprotein profile. *Br J Nutr.* 2000;84(4):397-399.
27. Qualified Health Claim Petition – Docket No FDA-2016-Q-0995
28. Zhuang P, Mao L, Wu F, et al. Cooking oil consumption is positively associated with risk of type 2 diabetes in a Chinese nationwide cohort study. *J Nutr.* 2020.
29. Sarwar N, Thompson AJ, Di Angelantonio E. Markers of inflammation and risk of coronary heart disease. *Dis Markers.* 2009;26(5-6):217-225.
30. Rett BS, Whelan J. Increasing dietary linoleic acid does not increase tissue arachidonic acid content in adults consuming Western-type diets: a systematic review. *Nutr Metab (Lond).* 2011;836.
31. Li SH, Liu XX, Bai YY, et al. Effect of oral isoflavone supplementation on vascular endothelial function in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized placebocontrolled trials. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(2):480-486.
32. Beavers DP, Beavers KM, Miller M, et al. Exposure to isoflavone-containing soy products and endothelial function: A Bayesian metaanalysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD.* 2012;22(3):182-191.
33. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318-1327.
34. Pase MP, Grima NA, Sarris J. The effects of dietary and nutrient interventions on arterial stiffness: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(2):446-454.
35. Man B, Cui C, Zhang X, et al. The effect of soy isoflavones on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr.* 2021. 60(2):603-614.
36. Chiavaroli L, Nishi SK, Khan TA, et al. Portfolio dietary pattern and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018; 61:43-53.