Peranan Isoflavon Tempe Kedelai, Fokus pada Obesitas dan Komorbid

Harun Alrasyid
Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran USU Medan

dunia, termasuk di Indonesia. Beberapa studi epidemiologi memperlihatkan peningkatan insidensi penyakit kronis seperti hipertensi, diabetes mellitus serta penyakit jantung dan pembuluh darah pada pertambahan indeks massa tubuh. Lebih lanjut diketahui bahwa distribusi lemak sentral dibanding dengan pertambahan lemak perifer ada hubungannya dengan peningkatan angka kematian dan kesakitan. Dalam kaitan ini penelitian epidemilologi menunjukkan bahwa tingginya konsumsi makanan berbasis kedelai dengan kandungan isoflavon menggantikan pola makanan yang relatif tinggi kandungan lemak jenuh dan kolesterol, berhubungan dengan rendahnya insidensi penyakit jantung dan pembuluh darah. Bentuk pola diet seperti ini berpotensi mendukung penurunan berat badan sekaligus pencegahan komorbid pada obesitas.
Kata kunci: *tempe kedelai, obesitas, hipertensi, diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular, indeks glikemik, isoflavon*

Abstract: *Prevalence of obese is rapidly becoming one of the most important medical and public health problems in countries worldwide, as well as in Indonesia. Epidemiological studies have reported a progressive increases in incidence of chronic diseases as hypertension, diabetes and coronary heart disease with increasing body mass index. Furthermore, its known that a central distribution of body fat is associated with a higher risk of morbidity and mortality than a more peripheral distribution of body fat. Epidemiologigal research shows that in many countries where the incidence of cardiovascular disease is low, consumption of soybean-based foods contained isoflavon is high. Furthermore to be reduced calories intake by introduced low glycemic index, high-fiber foods potentially assist in weight loss and management of obesity and comorbid.*
Keywords: *soybean-based food, obesity, hypertension, diabetes, cardiovascular disease, low glycemic index foods, isoflavone*

PENDAHULUAN

Obesitas dengan permasalahannya telah merupakan masalah kesehatan epidemi didunia, kondisi mana juga mencuat di Indonesia.[1,2] Survei morbiditas dan disabilitas yang merupakan bahagian dari Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2001 di Indonesia memperlihatkan kecenderungan kenaikan prevalensi obesitas khususnya pada wanita sejalan dengan pertambahan usia (mencapai 41–50% pada usia di atas 55 tahun).[3]

Studi epidemiologis oleh *Indonesian Society for the Study of Obesity (ISSO,* HISOBI*)* yang dilaksanakan pada tujuh kota besar di Indonesia termasuk Medan dan melibatkan 6318 subjek usia 20 tahun keatas dari berbagai suku memperlihatkan prevalensi kumulatif *overweight* (menggunakan batasan IMT 23–24,9 kg/m^2) dan obesitas (IMT ≥ 25 kg/m^2) rata-rata 46,45%.[4] Sebagai perbandingan, prevalensi kombinasi *overweight* dan obesitas pada orang dewasa di Malaysia berkisar antara 26%–53% (rata-rata 39%).[5]

Selain risiko diabetes melitus tipe-2 dan penyakit kardiovaskular, tingginya angka kematian pada obesitas juga dikaitkan dengan beberapa penyulit lain. Dikemukakan bahwa jaringan adiposa visera merupakan faktor risiko *independent* obesitas abdominal pada inti problem sindrom metabolik (MetS).[6] Penelitian di Eropa dan Jepang memperlihatkan bahwa salah satu faktor risiko penyebab emboli paru pada populasi wanita adalah kelompok yang memiliki IMT $\geq$ 25,0 kg/m^2.[7]

Penguatan potensi terjadinya trombosis akut berpengaruh pula terhadap meningkatnya risiko penyakit kardiovaskular, dihubungkan dengan hiperinsulinemia dan toleransi glukosa terganggu yang dapat berlangsung pada obesitas. Lebih lanjut dikemukakan bahwa obesitas visera (dalam kondisi hiperinsulinemia) berhubungan dengan penurunan konsentrasi *sex hormone binding* (SHBG) dan kenaikan konsentrasi androgen bebas.[8]

Ditemukannya *leptin* (suatu protein) dalam riset jaringan adiposit khususnya pada bagian visera abdomen, membuktikan bahwa jaringan adiposa juga merupakan organ endokrin. Pada penelitian lanjut ditemukan pula beberapa substansi protein lainnya berupa sitokin atau molekul menyerupai sitokin yang dikelompokkan sebagai adipositokin atau adipokin. Beberapa dari protein ini berperan sebagai sitokin inflamasi, fungsi metabolisme lemak, sementara yang lainnya berperan dalam hemostasis vaskular, sistem komplemen serta beberapa senyawa bioaktif lain yang bertanggung jawab terhadap patofisiologi konsekuensi atau komorbid obesitas. Efek dari protein spesifik ini adalah *paracrine* atau *autocrine*, atau bahkan ditempat jauh dari jaringan adiposa.[9,10,11,12]

Obesitas dan Keseimbangan Energi

Pada dasarnya obesitas menggambarkan ketidakseimbangan antara asupan dan penggunaan energi dalam tubuh dalam jangka waktu lama. Berat badan individu sebagai suatu komposisi serta penyimpanan energi dalam bentuk trigliserida dijaringan adiposa dipengaruhi oleh interaksi antara faktor-faktor genetik, lingkungan dan psikososial; kondisi mana akan merubah neraca persamaan energi yang ditentukan oleh asupan energi (*energy intake*) dan *EE* (*energy expenditure*) jangka waktu lama.[13,14] Diketahui ada peranan cAMP (cyclic AMP) dalam pengaturan keseimbangan energi pada obesitas.[14]

Prinsip Penatalaksanaan Obesitas Dewasa

Upaya penatalaksanaan obesitas dewasa pada umumnya terdiri dari manajemen nutrisi, latihan jasmani, terapi farmakologi serta psikologis. Penatalaksanaan diet telah lama dikemukakan sebagai salah satu upaya untuk menurunkan berat badan dan mengantisipasi komorbid obesitas. Konsep konvensional kegemukan seperti diuraikan sebelumnya, mendasari anjuran pola diet yang tersusun dari sayur, buah, kacang-kacangan dalam jumlah yang cukup, jumlah sedang sumber protein dan lemak sehat, mengurangi konsumsi produk pasta, kentang dan gula murni; disebut sebagai piramida rendah indeks glikemik.[15] WHO (2004)[16] menganjurkan perlunya keseimbangan energi melalui pola diet dengan indeks glikemik rendah, kandungan protein dan serat yang optimal serta rendah lemak sebagai upaya pencegahan obesitas. Beberapa penelitian dalam lingkup obesitas menunjukkan bahwa pemberian diet dengan indeks glikemik tinggi akan memberikan respons hormonal berupa kenaikan berat badan.[15,18,19]

Penambahan serat dalam makanan adalah suatu strategi untuk meningkatkan kepuasan makan dan rasa kenyang ketika mengkonsumsi makanan rendah kalori, pengaruhnya pada pengosongan lambung, masa transit (*transit time*) usus halus, proses pencernaan maupun penyerapan zat gizi, khususnya karbohidrat dan lemak.[15,17] Beberapa penelitian dalam 3 dekade terakhir menunjukkan bahwa penambahan kedelai maupun subsitusi protein kedelai menggantikan protein hewani dalam diet sehari-hari dapat memperbaiki profil lipid pada kelompok pria dan wanita, walaupun memberi pengaruh minimal pada populasi dengan kadar kolesterol normal.[20]

Perlu dicermati bahwa dari aspek genetik dikemukakan bahwa seseorang dengan obesitas monogenik lebih sulit untuk ditanggulangi dibanding dengan tipe poligenik mengingat faktor prilaku dalam pola makan.[21] Penelitian berdasarkan gender menunjukkan wanita lebih peka secara subjektif terhadap manipulasi diet serat daripada pria. Dikemukakan bahwa respons kenyang yang

Universitas Sumatera Utara

berbeda pada pria dan wanita terhadap makanan didasari oleh pengaruh CCK (kolesistokinin, peptida usus halus). Kolesistokinin diketahui berperan sebagai mediator rasa kenyang (bersifat *anorectic*) dimana sekresinya dipengaruhi oleh keberadaan lemak pada usus halus.[14,17,21]

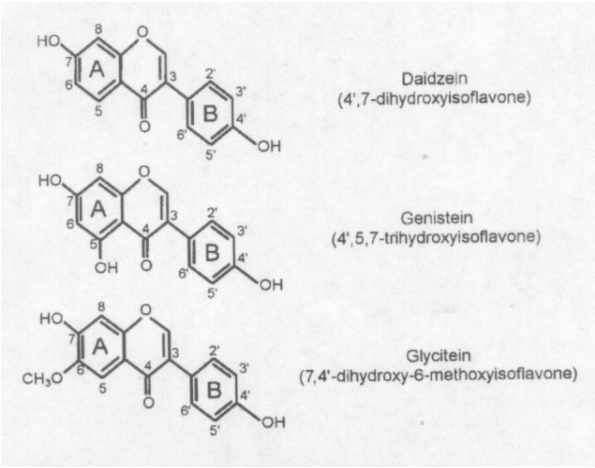
Tempe Kedelai sebagai Bahan Makanan

Beberapa bahan makanan tradisional di Indonesia diketahui mempunyai indeks glikemik rendah, seperti misalnya tempe sebagai produk utama kedelai.[22] Sejarah Jawa kuno yang ditulis oleh Ranggasutrasno (dikutip:Astuti *et al.*[23]) mencatat awal mula pembuatan tempe sebagai produk fermentasi menggunakan laru tempe dan termasuk dalam pola makan sehari-hari pada populasi di Jawa Tengah sejak tahun 1700. Kurun waktu setelah itu tempe yang dibuat dari kacang kedelai (*soybean, glycine max, glycine soya*) telah dimanfaatkan sebagai pengganti atau penambah sumber protein hewani atau nabati dalam pola makanan sehari hari.

Dimaksudkan dengan tempe kedelai adalah yang diperoleh melalui proses penanaman mikroba dari jenis kapang pada media kedelai sehingga terjadi fermentasi. Fermentasi dapat berlangsung lancar apabila didukung oleh beberapa persyaratan seperti ketersediaan ragi tempe, terdapat unsur bahan pangan yang akan difermentasi: zat tepung, gula dan protein, adanya enzim katalisator proses fermentasi, suhu ideal antara 28°C–30°C pada kondisi ruangan yang gelap, derajat keasaman media yang cukup (pH 4-5) dan kondisi kedelai harus sudah cukup lunak. Diketahui bahwa pemanfaatan kedelai sebagai bahan pangan menghadapi beberapa kendala: tekstur yang keras, adanya zat antitripsin yang menyebabkan protein terkandung didalamnya tidak dapat dicerna secara langsung, kandungan enzim lipoksidase yang menyebabkan timbulnya bau dan rasa langu; kendala mana akan dapat diatasi dengan proses menjadi produk olahan/awetan terlebih dahulu. Walaupun analisis komposisi tempe kedelai menunjukkan defisit pasangan asam amino metionin-sistin, secara menyeluruh mengandung unsur zat gizi yang cukup tinggi: 25% protein (17 gram protein/100 gram), 5% lemak, 4% karbohidrat dan 66% air, sumber vitamin B_{12} yang cukup tinggi; rendah lemak jenuh, bebas kolesterol. Di samping itu diketahui pula pemanfaatan tempe kedelai sebagai sumber makanan rendah lemak jenuh, menurunkan kadar kolesterol, mudah dicerna, sumber utama mineral, efek antibiotik dan stimulasi pertumbuhan, bebas toksin kimia dan dapat terjangkau dari segi ekonomis.[24,25,26,27] Kedelai sebagai bahan pangan secara alamiah memiliki kandungan *isofloavonic phyroestrogens* (*isoflavones,* subkelas dari flavonoid) yang cukup tinggi; mencapai 5,1–5,5 mg isoflavon total/gram protein kedelai, tergantung jenis kedelai, area penanaman atau geografi dan proses pengolahan. Satu porsi hidangan makanan tradisional terbuat dari kedelai dapat memberikan sekitar 25–60 mg isoflavon. Pada tempe kedelai mentah didapati kandungan 3,1 mg isoflavon/gram proteinnya, lebih tinggi daripada tahu mentah (*tofu*) (2,1 mg/gram protein) atau susu kedelai (*soymilk*) (2,0 mg/gram protein).[26] Komponen flavonoid sendiri memiliki inti flavon sebagai struktur dasar, tersusun dari 2 cincin benzen (A dan B) yang dihubungkan oleh cincin C heterosiklik. Posisi dari cincin benzenoid B mendasari penggolongan kelas flavonoid atas flavonoids (posisi kedua) dan isoflavonoids (posisi ketiga). Dikenal tiga isoflavon utama dari kedelai yaitu *genistein* (4',5,7-tri-hidroksiisoflavon), *daidzein* (4',7-dihidroksiisoflavon) serta unsur terkait seperti β-glikosida, dan *glycetin* (Gambar 1). Pada manusia, *genistein* akan dimetabolisme menjadi dihidrogenistein dan 6'-hidroksi-O-desmetilangolensin.[27,28] Diantara ketiga unsur ini ternyata efek *genistein* telah terbukti sebagai penghambat tirosin kinase yang kuat, enzim mana berperan pada kaskade pembentukan trombin serta gangguan yang ditimbulkannya.[18,28]

Waktu paruh plasma dari genistein dan daidzein pada orang dewasa adalah 7,9 jam dan mencapai kadar puncak 6–8 jam setelah pemberian komponen murni. Sebagai konsekuensinya, konsumsi terus menerus dari diet yang mengandung kedelai pada akhirnya akan menghasilkan konsentrasi isoflavon plasma yang tinggi dan menetap.[29]

Universitas Sumatera Utara



Gambar 1. Struktur isoflafon utama pada kedelai dikutip dari Messina MJ. Am J. Clin Nutr (1999)

Pengaruh Tempe Kedelai terhadap Profil Lipid

Beberapa penelitian terkait menunjukkan bahwa penambahan protein kedelai pada konsumsi minimal protein hewani dapat mempengaruhi kadar lipid plasma, selain berperan pada hemostasis dan fungsi trombosit. Dalam kaitan ini pola diet rendah lemak tinggi protein (20-25% energi dari protein) telah dikemukakan sebagai alternatif pengganti pola diet rendah lemak tinggi karbohidrat, khususnya pada kondisi hipertrigliseridemia. Penambahan 25–50 gram protein kedelai/hari dalam hal ini dapat memperbaiki faktor-faktor risiko penyakit kardiovaskular.[30]

Dilaporkan bahwa dengan pemberian 25 gram protein kedelai yang mengandung 37-62 mg isoflavon terbukti bermakna menurunkan kadar kolesterol-total dan LDL-kolesterol.[26,28,31] Cassidy *et al.*[29] melaporkan dari penelitiannya pada sekelompok wanita usia muda bahwa 45 mg isoflavonoid dan bukan 23 mg isoflavonoid, menyebabkan penurunan konsentrasi kolesterol total dan LDL kolesterol yang bermakna. Nestel *et al.* 1997 (dikutip dari Lichtenstein[27]) sebaliknya mengemukakan bahwa pemberian 45 mg genistein selama 4–10 minggu ternyata tidak memberikan pengaruh bermakna pada konsentrasi lipid darah. Meta analisis dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa konsumsi protein kedelai setiap hari dapat menurunkan masing-masing 9,3% kadar kolesterol- total serum, 12,9% kadar LDL-kolesterol dan 10,5% kadar trigliserida; pengaruh mana terutama diperlihatkan pada keadaan hiperkolesterolemia, tidak pada subjek dengan kadar kolesterol normal atau kurang dari 200 mg/dl. Perubahan konsentrasi trigliserida dalam hal ini juga sangat tergantung pada konsentrasi diawal penelitian. Dikemukakan pula efek langsung protein kedelai yang dapat menekan sekresi insulin dan glukagon sehingga menghambat lipogenesis, serta pengaruhnya terhadap reseptor LDL Selain pengaruh positip isoflavon, kandungan seratnya dapat berperan menurunkan kadar kolesterol.[26]

Pengaruh Tempe Kedelai terhadap Faktor Fibrinolisis

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa selain dapat menghambat induksi PAI-1 oleh trombin dan IL-4, *genistein* dan bukan *daidzein*, ternyata dapat mengurangi induksi sinyal transkripsi PAI-1 oleh TNF α tetapi tidak memberi efek pada PAI-1 mRNA. Telah dikemukakan peranan *genistein* yang cukup besar dalam menghambat aktivitas tirosin kinase dari reseptor insulin. Temuan ini menunjukkan potensi farmakologis *genistein* dalam upaya menurunkan sintesis PAI-1 dalam tubuh.[32,33] Penelitian lain memperlihatkan bahwa sejumlah protein kedele dengan fitoestrogen (isoflavon) yang masih utuh dapat meningkatkan HDL kolesterol dan apolipoprotein A-1; tidak mempengaruhi kadar LDL kolesterol, TGF-beta 1 atau konsentrasi fibrinogen, aktivitas faktor–VII maupun aktivitas PAI-1 pada orang sehat dengan normolipidemi.[34] Pemberian 100 gram tempe/hari ternyata menururunkan konsentrasi tissue-type plasminogen activator (t-PA) antigen plasma sekelompok subjek wanita dewasa dengan obesitas setelah periode 12 minggu penelitian, dimana t-PA antigen saat ini merupakan kator ramalan manifestasi terjadinya infark miokard.[35]

Pengaruh Isoflavon Kedelai terhadap Adiposit

Studi dari Harp (2004)[36] mengemukakan bahwa *genistein* merupakan salah satu inhibitor ekstraselular pembentukan adiposit; sementara Hwang *et al.* (2005)[37] mendapatkan bahwa *genistein* dengan konsentrasi 20-200 µM dapat menghambat proses diferensiasi adiposit sehubungan aktivasi AMPK pada sel-sel 3TE-L1 invitro. Naaz *et al.* (2006)[38] juga

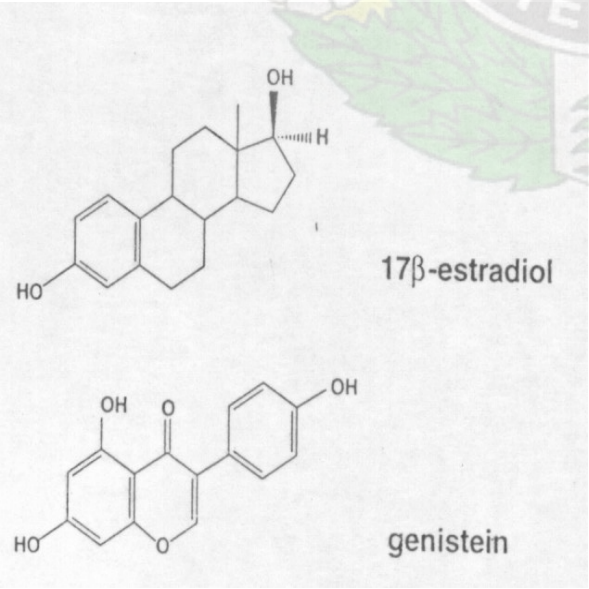
Universitas Sumatera Utara

mengemukakan bahwa genistein dapat mengurangi jumlah dan ukuran adiposit pada perkembangannya.

Aktivitas Estrogenik Protein Kedelai

Hampir seluruh produk protein kedelai mengandung isoflavon alamiah (fitoestrogen) yang memiliki efek estrogenik lemah pada hewan dan manusia, sehingga masih mempunyai efek anti oksidan dalam menurunkan LDL-kolesterol serta meningkatkan HDL-kolesterol. Konsentrasi absolut isoflavon pada produk bahan makanan sangat bervariasi, tergantung pada tehnik pengolahannya. Masih dipertanyakan kemungkinan efek antiestrogenik isoflavon pada kondisi lingkungan tinggi estrogen seperti keadaan pramenopause dan sebaliknya efek estrogenik pada kondisi pascamenopause.[18,26] Ridges *et al.* (2001)[31] mendapatkaan manfaat penambahan kacang kedelai sebagai sumber isoflavon genistein dan daidzsein pada makanan yang diperkaya dengan sejenis biji-bijian (*linseed*) untuk perbaikan lipid plasma pada subjek pasca menopause dengan hiperkolesterolemia.

Analisis molekular dari genistein kedelai ternyata memperlihatkan struktur yang mirip dengan 17β- estradiol (Gambar 2) mendukung mekanisme kerja substansi ini dalam perbaikan profil lipid plasma.[9]



Gambar 2. Struktur genistein & 17β-stradiol dikutip dari Kim S and Moustaid Moussa N. J Nutr 2000

Diketahui bahwa hormon estrogen secara langsung dapat mempengaruhi adiposit dan jenis sel lainnya pada jaringan adiposa wanita dan pria; serta efek tidak langsung oleh adanya reseptor estrogen pada jaringan otak dan hati yang mengatur keseimbangan energi maupun deposisi jaringan adiposa akibat perubahan metabolisme. Pengaruh langsung dari estrogen pada jaringan adiposa dapat melalui mekanisme modulasi keinginan makan atau *energy expenditure*; atau menghambat aktivitas lipoprotein lipase (LPL), suatu enzim yang mengatur ambilan lipid (lipogenesis) oleh adiposit.[39]

Sementara genistein (17β-estradiol eksogen) secara tidak langsung mempengaruhi lipolisis dengan memacu *lipolytic enzyme hormone-sensitive lipase* atau dengan meningkatkan efek lipolitik dari epinefrin. Efek 17β-estradiol terhadap ambilan kolesterol, biosintesis dan katabolismenya; hanya didapati pada wanita, tidak ditemukan pada pria. Mekanisme juga dapat berlangsung melalui peningkatan β-Oksidasi asam lemak yang berperan dalam pengurangan deposisi jaringan adiposa. Berdasarkan struktur kimianya, isoflavon secara biologis dapat berikatan dengan reseptor estrogen serta bekerja agonis dan antagonis terhadap estrogen. Hal mana masih sulit dimengerti mengingat beberapa faktor yang berperan diantaranya jumlah dan lokasi reseptor; sehingga disebut sebagai *tissue specific*.Dikemukakan bahwa afinitas fitoestrogen terhadap ERβ (reseptor estrogen beta) ternyata lebih kuat dibanding terhadap ERα (reseptor estrogen alpha).[29,39]

Pada umumnya konsumsi kedelai menurut jumlah yang dianjurkan sudah dapat memberikan kadar isoflavon plasma melebihi konsentrasi estradiol normal plasma (40 pg/ml pada pria, 80 pg/ml pada wanita). Studi intervensi pemberian diet mengandung fitoestrogen (produk kedelai) pada wanita pra-menopause sehat dalam jangka waktu sembilan bulan menunjukkan efek estrogen berupa pemanjangan fase folikular dan perlambatan pencapaian puncak konsentrasi progesteron; sekaligus penekanan puncak LH (*luteinizing hormone*) dan FSH (*follicle stimulating hormone*) pada pertengahan siklus menstruasi.[29]

Universitas Sumatera Utara

KESIMPULAN

Telah ditemukan beberapa pengaruh biologis isoflavon bahan makanan yang menguntungkan bagi kesehatan individu umumnya. Kandungan serat, protein dan isoflavon pada makanan tradisional tempe yang juga tergolong memiliki indeks glikemik rendah mendasari pemanfaatannya secara khusus dalam lingkup penatalaksanaan obesitas dan komorbid.

DAFTAR PUSTAKA

1. Friedman JM. Obesity in The New Millenium. Nature 2000; 40 (6778): 632–4.
2. Soegondo S. Obesity, A Global Problem (Background, Epidemiology, Definition and Redefinition). Proceedings of The 1st National Obesity Workshop (NOW) Surabaya. Jakarta: Indonesian Society for the Study of Obesity (ISSO) 2003.
3. Departemen Kesehatan RI. Studi Morbiditas dan Disabilitas. Dalam: Tim Surkesnas Badan Litbang Kesehatan (editor). Buku Laporan Survei Kesehatan SUSKESNAS). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia 2001.
4. Tambunan V. Overweight and Obesity in Different Ethnic Groups of Indonesian (Epidemiological Study of ISSO). In: Tjokroprawiro A,Soegih R, Soegondo S et al. (editors). Proceedings of the 3rd National Obesity Symposium (NOS III) Jakarta. Jakarta: Indonesian Society for the Study of Obesity 2004.
5. Tee ES.Obesity in Asia: Prevalence and Issues in Assessment Methodologies. Asia Pacific J Clin Nutr 2002; 11(3): S694–S701.
6. Tjokroprawiro A. The Core of The Metabolic Syndrome (Is The Visceral Obesity The Missing Link?). In: Tjokroprawiro A, Hendromartono, Sutjahyo A et al. (eds) Proceedings of SUMETSU-I: The Metabolic Syndrome (The Mets). Pusat Diabetes & Nutrisi RSU Dr. Soetomo FK-UNAIR, Surabaya 2005: 78–88.
7. Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism (Seminar). Lancet 2004: 363: 1295–305.
8. Meigs JH, Mittleman MA, Nathan DM, Tofler GH, Singer DE, Murphy-Sheehy PM et al. Hyperinsulinemia, Hyperglycemia and Impaired Hemostasis. JAMA 2000; 283(2): 221–8.
9. Kim S., Moustaid-Moussa N. Secretory, Endocrine and Autocrine/Paracrine Function of The Adipocyte. Symposium: Adipocyte function, Differentiation and Metabolism. J Nutr 2000; 130:12.
10. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological Role of Adipose Tissue: White Adipose Tissue as an Endocrine and Secretory Organ. Proc Nutr Soc 2001; 60(3): 329–39.
11. Frühbeck G, Ambrosi JG, Muruzabal FJ, Burrell MA. The Adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 280: E827–E847.
12. Gong D, Yang R, Munir K, Horenstein R, Shuldiner A. New Progress In Adipocytokine Research. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes 2003; 10(2): 115–21.
13. Goran MI, Weinsier RL. Role of Environmental vs. Metabolic Factors in the Etiology of Obesity: Time to Focus on Environment. Obesity Research 2000; 8: 407–8.
14. Spiegelman BM and Flier JS. "Obesity and the Regulation of Energy Balance (Review)" Cell 2001; 104:531-43.Dalam http: //www.cell.com/content/article/full, 17/2/2004.
15. Ludwig DS. "Dietary Glycemic and Obesity." J Nutr 2000; 130: 280S–3S.
16. WHO Technical Report Series. Obesity: Preventing and Managing The Global Epidemic. http://www.who.int/entity/dietphysicalactivity/publication, 7/12/04.
17. Burton-Freeman B. Dietary Fiber and Energy Regulation. J Nutr 2000; 272S–5S.
18. Messina MJ. "Legumes and Soybeans: Overview of Their Nutritional Profiles and Health Effects". Am J Clin Nutr 1999; 60: 439S.

Universitas Sumatera Utara

19. Pi-Sunyer FX. Glycemix Index and Disease. Am J Clin Nutr 2002; 76 (Suppl.): 290S–8S.
20. Merz-Demlow BE, Duncan AM,Wangen KE, Xu X, Carr TP, Phipps WR, Kurzer MS. Soy Isoflavones Improve Plasma Lipids in Normocholesterolemic, Premenopausal Women. Am J Clin Nutr 1999; 71: 1462–9.
21. Fisler JS, Schonfeld-Warrden NA. Genetics of Human Obesity. In Coulston M, Rock CL, Monsen ER (Eds by) Nutrition in the prevention and treatment of disease. San Diego-Academic Press, 2001.
22. Waspadji S, Suyono S, Sukardji K, Moenarko R (Editor). Indeks Glikemik Berbagai Makanan Indonesia. Jakarta: Pusat Diabetes dan Lipid FKUI/RSCM. 2003.
23. Astuti M, Meliala A, Dalais FS, Wahlqvist. Tempe, a Nutritious and Healthy Food from Indonesia. Asia Pacific J Clin Nutr 2000; 9 (4): 322–5.
24. Shurtleff W, Aoyagi A. The Book of Tempeh. New York-Harper & Row Pub., 1979.
25. Arsiniati MBA. Efek Normolipidemik "Tempe A-5" dan"Tempe" terhadap Profil Lipid Penderita Dislipidemia. Disertasi. Universitas Airlangga, Surabaya, 1994.
26. Anderson JW, Johnstone BM, Newell MEC. Meta Analysis of The Effects of Soy Protein Intake on Serum Lipids. N Eng J Med 1995; 276–82.
27. Lichtenstein AH. Soy Protein, Isoflavones and Cardiovascular Disease Risk. J.Nutr 1998; 128: 1589–92.
28. Erdman JW. Soy Protein and Cardiovascular Disease (AHA Science Advisory). Circulation 2000; 102: 2555–9.
29. Cassidy A, Bingham S, Setchell K. Biologicaleffects of Isoflavones in Young Women: Importance of The Chemical Composition of Soyabean Product. Br J Nutr 1995; 74(4): 587–601.
30. Krauss. RM, Eckel RH, Howard B et al. AHA Dietary Guidelines Revision Revision 2000: A Statement for Healthcare Professionals from The Nutrition Committee of The American Heart Association. Circulation 2000; 102: 2284–99.
31. Ridges L, Sunderland R, Moerman K, Meyer B, Astheimer L, Howe P. Cholesterol Lowering Benefits of Soy and Linseed Enriched Foods. Asia Pasific J Clin Nutr 2001; 10(3): 204–211.
32. van Hinsberg VVM, Vermeer M, Koolwijk P et al.Genistein Reduces Tumor Tumor Necrosis Factor α - Induced Palsminogen Activator Inhibitor-1 Trans-cription but Not Urokinase. Blood 1994: 84(9), 2984–91.
33. Etherton PK, Hecker K, Taylor DS. Dietary Macronutrients and Cardiovascular Risk. In Coulston AM, Rock CL, Monsen E (eds.). Nutrition in Prevention and Treatment of Disease. San Diego: Academic Press 2001.
34. Sanders TAB, Dean TS, Grainger D et al. Moderate Intakes of Intact Soy Protein Rich in Isoflavones Compared with Ethanol-extracted Soy Protein Increase HDL but Do Not Influence Transforming Growth Factor ß1 Concentrations and Hemostatic Risk Factors for Coronary Heart Disease in Healthy Subjects. Am J Clin Nutr 2002; 76: 373-7.
35. Alrasyid H. Efek Diet Indeks Glikemik Rendah dengan Campuran Tempe Kedelai terhadap Konsentrasi t-PA Antigen, PAI-1 Antigen dan Lipid Plasma Wanita Obesitas Dewasa. Disertasi, Sekolah Pascasarjana Universitas Sumatera Utara 2007.
36. Harp JB. New Insights Into Inhibitors of Adipogenesis. Curr Opin Lipidol 2004; 15(3): 303–7.
37. Hwang JT, Park IJ, Shin JI, Lee YK, Lee SK, Baik HW et al. Genistein, EGCG, and Capsaicin Inhibit Adipocyte Differentiation Process Via Activating AMP-Activated Protein Kinase. Biochem Biophys Res Commum 2005; 338(2): 694–9.

38. Naaz A, Yellayi S, Zakroczymski MA, Bunick D, Doerge DR, Lubahn DB et al. The Soy Isoflavone Genistein Decrease Adipose Deposition in Mice. Endocrinology 2003; 144: 3315–20.
39. Cooke PS, Naaz A. Role of Estrogens in Adipocyte Development and Function. Exp Biol Med 2004; 229: 11, 27–35.

Universitas Sumatera Utara