



MANFAAT ISOFLAVON DALAM PRODUK KEDELAI MENANGGULANGI DIABETES SERTA MENCEGAH OBESITAS DAN OSTEOPOROSIS

Andi Imam Arundhana¹

¹Mahasiswa Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat, Minat Gizi dan Kesehatan, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

Publish Artikel:

Cetak:

Online:

ABSTRAK

Di Indonesia, produk olahan kedelai seperti tempe, tahu, susu kedelai dan beberapa jenis makanan lainnya dapat diperoleh dengan mudah. Kacang kedelai mengandung isoflavon, kaya serat protein, memiliki indeks glikemik rendah, dan tergolong sebagai makanan fungsional. Hal ini yang mendasari pemanfaatan kacang kedelai secara khusus dalam penatalaksanaan obesitas, diabetes dan komorbiditas lainnya. Beberapa penelitian *RCT* untuk menguji efek isoflavon dari produk kedelai, menunjukkan bahwa isoflavon menurunkan risiko berbagai masalah kesehatan seperti kanker payudara dan prostat, penyakit jantung koroner, mencegah hilangnya kepadatan tulang pada usia lanjut, dan memiliki potensi untuk mencegah obesitas dan diabetes.

Sumber isoflavon tidak hanya dari produk kedelai tetapi dapat juga diperoleh dari kacang-kacangan, dan gandum meskipun jumlahnya lebih sedikit dibandingkan kacang kedelai. Adapun kebutuhan isoflavon harian individu, tidak ada referensi yang menunjukkan rekomendasi batasan isoflavon. Namun semakin banyak antioksidan dan anti-inflamasi dalam tubuh semakin baik. Meskipun demikian, asupan sumber isoflavon juga perlu diperhatikan, karena bahan makanan sumber isoflavon mengandung tinggi protein dan jika asupan protein yang berlebihan akan berdampak pada kesehatan ginjal serta kadar albumin dalam serum meningkat. Sebaiknya tetap mengacu pada kebutuhan dasar individu akan protein, dan pemilihan bahan makanan sumber protein tersebut berasal dari produk kedelai dengan begitu kebutuhan harian protein dan isoflavon dapat terpenuhi.

Kata Kunci: Kacang kedelai, isoflavon, antioksidan, penyakit kronik

ABSTRACT

In Indonesia, processed of soy products such as tempe, tofu, soy milk and some other foods can be obtained easily. Soybean contains isoflavones, protein fiber, has a low glycemic index, and classified as a functional food. It is the underlying beneficiary of soybeans specifically in the management of obesity, diabetes and other co-morbidities. Several RCT studies to examine the effects of isoflavones from soy products, suggesting that isoflavones reduce the risk of health problems such as breast and prostate cancer, coronary heart disease, prevent the loss of bone density in the elderly, and has the potential



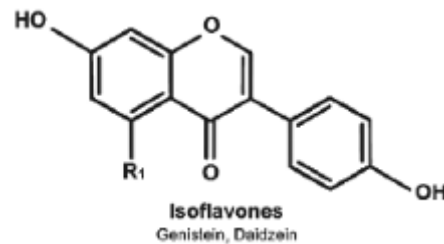
to prevent obesity and diabetes. Not only the source of isoflavones from soy products but can also be obtained from nuts, and wheat although fewer in number than soybeans. As for the daily needs of the individual isoflavones, there is no reference that shows the limits on isoflavones. However, the more antioxidants and anti-inflammatory in the body better. Nonetheless, the source of intake of isoflavones is also worth noting, because the food sources of isoflavones contain high protein and if the protein intake constantly excessive will impact the health of the kidneys and increases in serum albumin levels. We recommend that you keep referring to the basic needs of an individual protein, and the selection of food sources of protein derived from soy products so protein and isoflavones daily needs can be met.

Keywords: Soybean, isoflavon, antioxidant, chronic diseases

PENDAHULUAN

Fitoestrogen merupakan senyawa mirip estrogen yang berasal dari tumbuhan. Senyawa ini terdiri dari tiga jenis yaitu flavonoid, isoflavon, dan coumestrol. Isoflavon merupakan komponen bioaktif yang termasuk golongan senyawa metabolik yang terdapat pada tumbuhan sehingga Isoflavon juga dijuluki sebagai estrogen nabati. Salah satu sumber isoflavon terbesar dari bahan makanan adalah kacang kedelai dan olahannya, yakni jenis isoflavon dalam bentuk glukosida (genistein, daidzein, dan glisitein). Makanan yang berasal dari kacang kedelai (soy bean) mengandung banyak isoflavon, yakni berkisar 2-4 mg/g kacang kedelai atau 3,1 mg isoflavon per tiap gram protein dalam kedelai.²

Aktivitas fisiologis senyawa isoflavon telah banyak diteliti dan berbagai aktivitas tersebut berkaitan dengan struktur senyawanya yaitu aktivitas estrogenik karena senyawa tersebut mirip dengan estrogen. Aktivitas estrogenik isoflavon terkait dengan struktur kimianya yang mirip dengan stilbestrol, yang biasa digunakan sebagai obat estrogenik, bahkan, bisa jadi mempunyai aktivitas yang lebih tinggi dari stilbestrol. Stilbestrol merupakan hormon sintetik estrogen yang digunakan sebagai obat. Menurut Oilis (1962), dalam Pawiroharso (2001) menunjukkan bahwa jenis isoflavon daidzein merupakan senyawa yang aktivitas estrogeniknya lebih tinggi dibandingkan dengan jenis isoflavon lainnya.³



Isoflavon memberikan banyak manfaat bagi kesehatan manusia, berbagai penelitian yang dilakukan pada tikus maupun manusia untuk melihat manfaat dari isoflavon yang terdapat dalam produk olahan kedelai, sebagian besar menunjukkan hasil positif bagi kesehatan manusia. Beberapa penelitian epidemiologi menunjukkan hasil yang kuat bahwa isoflavon berperan dalam mencegah berbagai masalah kesehatan seperti kanker payudara dan prostat⁴, menurunkan risiko penyakit jantung koroner, mencegah hilangnya kepadatan tulang pada usia lanjut dan memiliki potensi manfaat dalam mencegah obesitas⁶ dan diabetes.

PEMBAHASAN

Isoflavon dan glukosa darah menanggulangi diabetes mellitus

Seperti yang telah direkomendasikan oleh American Diabetes Association (ADA) bahwa penyandang diabetes perlu menjaga kadar gula darah, kadar lipoprotein khususnya LDL dan berat badan dalam keadaan normal untuk mengurangi risiko diabetes. Oleh karena itu pengaturan pola makan dan aktivitas, serta rutinitas menimbang berat badan perlu dilakukan. Dalam sebuah konferensi *diabetic management* para ahli mengemukakan bahwa protein dan serat yang terdapat dalam kedelai dan olahannya mampu menjaga normalisasi glukosa darah dan kadar lipoprotein.



Selain karena kandungan isoflavonnya, kedelai merupakan salah satu pilihan yang baik untuk dikonsumsi penderita diabetes sebab mengandung karbohidrat kompleks sehingga membuat tubuh cepat kenyang dan indeks glikemik yang rendah sehingga tidak akan membuat kadar glukosa dalam darah naik dengan cepat.

Telah diduga bahwa makanan kedelai utuh maupun komponen dari kedelai seperti isoflavon dan protein dapat membantu mencegah perkembangan diabetes tipe 2. Suatu studi cross-sectional telah hubungan antara asupan isoflavon toleransi glukosa. Penelitian tersebut menemukan tingkat konsentrasi insulin yang lebih rendah dari orang dengan isoflavon tinggi dibandingkan yang asupannya rendah.⁸ Penelitian RCT yang dilakukan Liu et al. (2009) menunjukkan hasil yang tidak signifikan dalam melihat pengaruh isoflavon dalam mengubah glukosa puasa. Liu menyimpulkan bahwa pada dasarnya manfaat klinis dari isoflavon terhadap manusia tergantung pada kemampuan untuk menghasilkan metabolit dari daidzein yaitu equol.⁹ Namun berbeda dari hasil penelitian RCT dari Curtis et al. (2012) pada wanita pasca-menopause, ditemukan bahwa asupan isoflavon yang dikombinasikan dengan flavan 3-ols (dari signifikan golongan flavonoid) secara meningkatkan penanda dari sensitivitas insulin.¹⁰ Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak genistein yang memiliki manfaat terhadap penurunan resistensi insulin¹¹ namun hasil tersebut masih memerlukan penelitian yang lebih mendalam.

Begitu pula penelitian yang dilakukan pada tikus, menunjukkan kadar glukosa darah puasa yang lebih rendah pada tikus yang diberi makanan berbahan kedelai daripada kelompok yang mendapatkan intervensi diet yang berbeda. Dari beberapa hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa isoflavon memiliki manfaat yang berkaitan dengan gula darah dan respons insulin, seperti terhadap orang yang memiliki masalah intoleransi glukosa maupun resistensi insulin. Isoflavon menghasilkan perbaikan dalam sensitivitas insulin, juga membuat penderita diabetes tipe 1 mendapatkan asupan energi sehingga dapat beraktivitas dengan nyaman⁴, karena itu diet yang mengandung

isoflavon yang tinggi sangat baik dalam menanggulangi masalah diabetes. Menurut Alrasyid (2007), isoflavon dalam kedelai dan olahannya dapat menekan sekresi insulin dan glukagon sehingga hal ini akan menghambat proses lipogenesis dan menurunkan kadar LDL.²

Kombinasi asupan isoflavon dan olahraga – mencegah osteoporosis

Osteoporosis merupakan masalah umum yang terjadi pada masa pasca menopause wanita, karena produksi hormon estrogen menurun seiring dengan bertambahnya usia. Seperti yang telah diketahui bersama bahwa hormon estrogen berperan dalam regulasi metabolisme kalsium dalam tubuh terutama yang menyangkut kepadatan mineral tulang. Defisiensi estrogen memainkan fungsi penting terhadap kejadian osteoporosis dan penyakit kronik lain yang berkaitan dengan menopause. Meskipun terapi estrogen dapat mengatasi dan mencegah keropos tulang tetapi disisi lain terapi tersebut meningkatkan risiko kanker rahim¹³, penyakit jantung koroner¹⁴ dan kanker payudara invasif¹⁵ serta efek samping lainnya. Sehingga cara yang aman dan alami untuk mengisi peran estrogen adalah dengan isoflavon.¹⁶

Peran isoflavon dalam metabolisme kalsium juga mirip dengan estrogen yakni memiliki efek estrogenik meskipun efeknya jauh lebih lemah dari estrogen. Banyak peneliti telah mengusulkan efek estrogenik ini diperoleh dari bakteri usus yang mengubah daidzein (isoflavon utama kacang kedelai) menjadi equol yang merupakan metabolit yang sangat aktif. Equol ini mempunyai struktur yang mirip dengan hormon estrogen dan mudah untuk diserap.³ Equol telah disarankan untuk menjadi faktor tunggal yang paling penting memengaruhi manfaat klinis dari isoflavon produk kedelai dalam mencegah pengeroposan tulang.¹⁷ Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian RCT dengan sari kedelai basah yang menunjukkan bahwa pemberian sari kedelai basah dengan volume 4 ml pada tikus putih usia muda tidak hanya memacu pertumbuhan panjang tulang tetapi juga meningkatkan kepadatan tulang hingga 29%.¹⁸

Estrogen merupakan salah satu faktor yang cukup potensial terhadap metabolisme kepadatan tulang yang



meliputi pembentukan tulang (bone formation) dan pembongkaran tulang (bone resorption).¹⁸ Hal ini disebabkan sifat isoflavon yang hampir sama dengan estrogen, sehingga isoflavon juga berperan terhadap pengaturan sistem skeletal tersebut. Isoflavon dapat menghambat kehilangan kalsium dari tulang, karena adanya daya hambat pengeluaran kalsium melalui urin dari isoflavon. Hasil meta-analisis menemukan bahwa intervensi dengan isoflavon dari kedelai dapat meningkatkan biomarker kepadatan tulang dengan spesifikasi kalsium dan fosfat yang tinggi.⁶ Isoflavon akan mengikat dengan reseptor estrogen yang berada di nukleus dengan melibatkan ikatan DNA (aksi genomik) yang kemudian merangsang aktivitas proliferasi dan diferensiasi dari sel osteoblast. Jika hal ini terbukti maka proses pembentukan tulang akan lebih cepat, sehingga pertumbuhan tulang akan lebih cepat pula. Osteoblas adalah sel pembentuk tulang yang berasal dari sel progenitor dipermukaan tulang.

Selain terapi dengan isoflavon kedelai, kombinasi dengan stimulasi mekanik misalnya olahraga mungkin saja dapat membantu mencegah osteoporosis pada wanita pasca menopause. Penelitian yang dilakukan Wu et al., (2004) menunjukkan bahwa olahraga sedang (moderate) dapat meningkatkan penyerapan kalsium dan memaksimalkan peran vitamin D dalam regulasi absorpsi kalsium dan fosfat pada tulang. Penelitian Wu juga menemukan bahwa terapi isoflavon saja hanya dapat menghalangi kehilangan mineral pada tulang yang dapat menyebabkan keropos sedangkan apabila digabungkan dengan olahraga sedang, tidak hanya dapat mencegah keropos pada tulang tetapi juga menambah kepadatan tulang. Perlu diketahui bahwa salah satu manfaat dari olahraga adalah mencegah osteoporosis. Tulang akan merespon kekuatan biomekanik yang berhubungan dengan olahraga, hal ini juga diakui bahwa kegiatan menahan beban yang rutin dilakukan menunjukkan efek osteogenik.⁸

Sebagai kesimpulan bahwa isoflavon dari kedelai disertai olahraga menjadi cara yang efektif memberikan efek tidak hanya dalam pembentukan tulang melainkan juga mencegah pengeroposan tulang. Seperti hasil penelitian RCT dari

Ma et al. (2008) dan Taku et al. (2010) yang menunjukkan hasil signifikan peran isoflavon dalam meningkatkan kepadatan mineral tulang pada wanita menopause. Jenis terapi olahraga yang baik untuk penderita osteoporosis adalah melakukan tahan beban pada kaki (weight-bearing), senam aerobik, berjalan kaki setiap hari, dan jogging. Hasil penelitian lainnya juga menunjukkan bahwa intervensi gabungan suplemen isoflavon dan olahraga ringan mungkin merupakan cara yang efektif untuk mencegah obesitas, osteoporosis, dan hiperkolesterolemia pada wanita menopause.⁶

Isoflavon dan pencegahan obesitas

Obesitas merupakan masalah kesehatan yang dampak dan penyebabnya multifaktor. Obesitas disebabkan oleh genetik dan sebagian besar oleh lingkungan. Obesitas digolongkan sebagai masalah metabolik kompleks yang terjadi sebagai hasil ketidakseimbangan antara asupan energi dan energi yang dikeluarkan, sehingga menyebabkan akumulasi dari lemak di jaringan adiposa dan beberapa organ. Perkembangan obesitas juga berkaitan dengan masalah-masalah metabolik lainnya. Dalam beberapa tahun terakhir, diet ketat dan olahraga yang berat diyakini sebagai metode yang tepat untuk mengatasi masalah obesitas. Akan tetapi saat ini telah banyak penelitian yang menunjukkan keberhasilan itu akan lebih efektif jika orang yang obesitas memahami mekanisme dari setiap intervensi yang dilakukan.⁹ Baru-baru ini, perhatian menuju kepada mekanisme isoflavon dari kedelai dalam menurunkan asupan makanan dan asupan kalori sebagai salah satu cara manajemen berat badan.¹⁰ Berdasarkan hasil penelitian Crespillo penelitian lainnya et al. (2008) dan menunjukkan bahwa intervensi isoflavon (daidzein) sebanyak 50 mg dapat menurunkan asupan makanan, asupan kalori, dan berat badan dan jaringan adiposa.^{26, 27, 28, 29, 30}

Dari sebuah studi yang dipublikasikan dalam Food Chemistry menunjukkan bahwa efek isoflavon, terutama dari kedelai, mampu mereduksi peradangan kronik dan resistensi insulin yang berkaitan dengan obesitas yaitu dengan mencegah sekresi sinyal pro inflamasi dari sel imun pada jaringan adiposa.^{30,31,32,33,34} Suatu penelitian



terhadap 100 orang penderita obesitas yang diberi intervensi makanan berbahan kedelai (soy based diet) selama 12 minggu, hasilnya telah terjadi penurunan berat badan dan massa lemak secara signifikan dibandingkan grup kontrol.¹⁰ Demikian juga menurut Davis et al., yang melakukan penelitian RCT terhadap tikus menunjukkan bahwa tikus yang diberi makan kacang kedelai (mengandung isoflavon) selama 36 minggu secara signifikan memiliki berat badan dan kolesterol yang lebih rendah.

Genistein sebagai salah satu isoflavon memiliki peran menurunkan ekspresi gen yang berkaitan dengan metabolisme lipid begitu pula dengan daidzein yang memainkan peran untuk membalikkan efek pro-inflamasi dari TNF- α yang mengirim sinyal inflamasi. Kedua jenis isoflavon tersebut masing-masing memiliki peran mencegah obesitas dan pengaruhnya terhadap inflamasi pada gen yang berkaitan dengan obesitas.⁹ Selain itu, isoflavon mampu meningkatkan proses lipolisis dan menurunkan lipogenesis pada jaringan adiposa. Lipolisis merupakan proses pemecahan cadangan lemak (trigliserida) dalam jaringan adiposa menjadi asam lemak, sedangkan lipogenesis merupakan proses pengubahan glukosa menjadi lemak yang akan disimpan dalam jaringan lemak. Apabila proses lipolisis meningkat dan lipogenesis diturunkan maka tidak akan terjadi penumpukan lemak dalam tubuh.

Reseptor estrogen α (ER α) dan reseptor estrogen β (ER β) yang dimiliki oleh sel adiposa estrogenik.³⁵ tentunya memiliki efek Estrogenik pada sel adiposit adalah meregulasi jaringan adiposa dengan meningkatkan lipolisis dan memodulasi ekspresi gen yang meregulasi deposisi lemak dalam sel adiposa. Perlu diketahui bahwa reseptor estrogen pada jaringan otak dan hati mengatur keseimbangan energi maupun deposisi jaringan adiposa metabolisme. akibat Pengaruh perubahan langsung dari estrogen pada jaringan adiposa dapat melalui mekanisme modulasi keinginan makan atau menghambat aktivitas lipoprotein lipase (LPL), suatu enzim yang mengatur lipogenesis oleh adiposa. Sedangkan efek secara tidak langsung dapat mempengaruhi proses lipolisis. Dengan tingginya asupan makanan

sumber isoflavon akan dapat meningkatkan metabolisme energi, memodulasi keinginan makan, serta meningkatkan proses lipolisis dan menurunkan lipogenesis pada jaringan adiposa dimana semua faktor-faktor tersebut merupakan kontributor terjadinya obesitas.³⁶

KESIMPULAN

Telah kita ketahui bersama beberapa pengaruh biologis dari isoflavon menguntungkan bagi kesehatan individu. Beberapa penelitian randomized clinical trial telah dilakukan untuk menguji efek isoflavon dari produk olahan kedelai. Di Indonesia, produk olahan kedelai dapat dengan mudah diperoleh seperti tempe, tahu, dan susu kedelai, kandungan isoflavonnya berturut turut sebesar 3,1 mg/gram protein, 2,1 mg/gram protein dan 2,0 mg/gram protein.³⁷ Selain kandungan isoflavonnya, golongan makanan tersebut juga termasuk sebagai makanan yang memiliki indeks glikemik rendah. Hal itu mendasari pemanfaatannya secara khusus dalam lingkup penatalaksanaan obesitas, diabetes dan komorbiditas lainnya.²

Dari beberapa pembahasan diketahui bahwa pengaruh isoflavon (baik genistein maupun daidzein) terhadap kesehatan tidak berdampak secara langsung melainkan melalui produksi molekul equol dari isoflavon. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa equol merupakan pengubah penting dan mempengaruhi efek isoflavon. Molekul equol ini dihasilkan di saluran pencernaan ketika produk makanan dari kacang kedelai dicerna. Diketahui bahwa equol juga berfungsi untuk memblokir fungsi hormon dihidro-testosteron (DHT) yang mendorong tumbuhnya kanker prostat dan kebutakan pada pria.³⁵

Sumber isoflavon tidak hanya dari kacang kedelai, tahu, ataupun produk olahan kedelai lainnya tetapi dapat juga diperoleh dari kacang-kacangan, meskipun dibandingkan jumlahnya kacang dan lebih kedelai. gandum, sedikit Adapun kebutuhan harian individu terhadap isoflavon, belum ditemukan referensi yang menunjukkan rekomendasi batasan. Akan tetapi semakin banyak antioksidan dan anti-inflamasi dalam tubuh akan memberikan efek yang semakin baik. Meskipun demikian, asupan sumber isoflavon perlu



diperhatikan, karena bahan makanan sumber isoflavon mengandung tinggi protein. Apabila asupan protein yang dikonsumsi berlebihan akan berdampak pada kesehatan ginjal serta kadar albumin dalam serum meningkat. Sebaiknya batasan tetap mengacu pada kebutuhan dasar individu akan protein (sesuai angka kecukupan gizi individu) dan kebutuhan isoflavon dapat terpenuhi dalam sehari.

Terkait tentang kesehatan tulang, karena perannya yang mirip dengan estrogen maka isoflavon juga akan berpengaruh terhadap dua proses yang terjadi ketika remodeling tulang yaitu: 1) mempengaruhi kepadatan tulang melalui aktivasinya terhadap gen yang mempengaruhi bone formation yaitu gen c-fos dan gen c-bfa yang bekerja untuk meningkatkan aktivitas osteoblas; dan 2) mempengaruhi kepadatan tulang melalui hambatannya terhadap bone resorption dengan cara meningkatkan ekspresi gen osteoprotegerin yang bekerja untuk menghambat pematangan sel osteoklas.

Sedangkan sebuah studi terbaru yang mungkin memiliki relevansi yang lebih besar untuk melawan obesitas adalah dengan intervensi gabungan antara diet yang mengandung isoflavon kedelai dengan aktivitas fisik moderat. Intervensi terpisah hanya memberi efek yang lebih kecil dibandingkan dengan intervensi gabungan tersebut. Jika hanya beraktivitas fisik moderat hanya meningkatkan pengeluaran energi, sedangkan jika hanya asupan isoflavon hanya meningkatkan proses lipolisis dan menurunkan lipogenesis pada jaringan adiposa. Dengan intervensi gabungan tersebut akan dapat mencegah terjadinya penumpukan lemak melalui proses lipolisis dan lipogenesis, meningkatkan pengeluaran energi, serta mencegah pengeroposan tulang.

SARAN

Kacang kedelai sebagai sumber protein nabati sangat baik dikonsumsi karena memberi nilai kebermanfaatan bagi kesehatan manusia khususnya untuk mencegah timbulnya penyakit akibat radikal bebas. Untuk ibu hamil, terutama yang memasuki trimester pertama, sebaiknya menghindari untuk

mengonsumsi produk kedelai karena kandungan fitoestrogen dapat memicu keguguran. Akan tetapi secara keseluruhan, terapi dengan produk olahan kedelai ini sangat layak diterapkan karena efek samping dan kerugiannya hampir tidak ada kecuali bagi mereka yang mengalami kondisi-kondisi khusus seperti gagal ginjal atau yang alergi terhadap kacang kedelai.

Konsumsi produk kedelai dapat dikombinasikan dengan bahan makanan lain misalnya daging sebagai sumber zat besi. Protein hewani tetap diperlukan tubuh karena memiliki nilai biologis yang tinggi. Mengonsumsi makanan yang bervariasi secara tidak langsung seseorang telah menerapkan salah satu prinsip gizi seimbang yaitu makan makanan bervariasi. Selain itu, kombinasi dengan aktivitas fisik dapat menjadi cara yang efektif dalam menekan pertambahan berat badan dalam rangka menghindari terjadinya obesitas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Orgaard A., and Lotte J. The Effect of Soy Isoflavones on Obesity. *Experimental Biology and Medicine* 2008; (233): 1066-1080.
2. Alrasyid, Harun. Peran Isoflavon Tempe Kedelai, Fokus pada Obesitas dan Komorbid. *Majalah Kedokteran Nusantara* 2007; (40)3:203-210.
3. Pawiroharsono, Suyanto. Prospek dan Manfaat Isoflavon untuk Kesehatan. Direktorat Teknologi Bioindustri. Jakarta; Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi: 2001.
4. Posadzki P., Lee M.S., Onakpoya I., Lee H.W., Ko B.S., and Ernst E. Dietary Supplements and Prostate Cancer: A Systematic Review of Double-blind, Placebo-controlled Randomized Clinical Trials. *Maturitas* (2013); 1-6. Liu, 2009
5. Liu J., Ho SC., Su Y., Chen W., Zhang C., Chen Y. Effect of Long-term Intervention of Soy Isoflavones on Bone Mineral Density in Women: A Meta analysis of Randomized Controlled Trials. *Bone* 2009; (44): 948-953.
6. Orgaard A, Jensen L: The Effects of Soy Isoflavones on Obesity. *Exp Bio Med* 2008, 233:1066-1080.



7. Mueller et al., 2012 Mueller N.T., Odegaard A.O., Gross M.D., Woon-Puay, Yu M.C., Jian-Min., and Pereira M.A. Soy Intake and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Chinese Singaporeans: Soy Intake and Risk of Type 2 Diabetes. *Eur J Nutr.* 2012
8. Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D. Usual Dietary Isoflavone Intake is Associated with Cardiovascular Disease Risk Factors in Postmenopausal Women. *J Nutr.* 2001;131:1202-6.
9. Liu, Zhao-min, Chen, Ho S.C., Ho Y.P., and Woo J. Effects of Soy Protein and Isoflavones on Glycemic Control and Insulin Sensitivity: A 6-mo Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial in Postmenopausal Chinese Women with Prediabetes or Untreated Early Diabetes. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1394–401.
10. Curtis P.J., Samson M., Potter J., Dhatariya K., Kroon P.A., Cassidy A. Chronic Ingestion of Flavan-3-ols and Isoflavones Improves Insulin Sensitivity and Lipoprotein Status and Attenuates Estimated 10-Year CVD Risk in Medicated Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2012; (35): 226-232.
11. Ricci E, Cipriani S, Chiaffarino F, Malvezzi M, Parazzini F. Effects of Soy Isoflavones and Genistein on Glucose Metabolism in Perimenopausal and Pascamenopause non-Asian Women: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Menopause* 2010;17:1080–1086.
12. Bahthana and Velasquez. Beneficial Role of Dietary Phytoestrogen in Obesity and Diabetes 1, 2. *Am J Clin Nutr* 2002; (7) 6: 1191-1201.
13. Beresford SAA, Weiss NS, McKnight B. Risk of Endometrial Cancer in Relation to Use of Oestrogen Combined with Cyclic Progestagen Therapy Pascamenopause 1997;349:458–61.
14. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen Plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–34.
15. Rossouw JF, Anderson GL, Prentice, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Pascamenopause Women: Principal Results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288:321–33.
16. Alekel DL., Van Loan, Koehler K.J., Hanson L.N., Stewart J.W., Hanson K.B., Kurzer M.S., and Peterson C.T. The Soy Isoflavones for Reducing Bone Loss (SIRBL) Study: a 3-year RCT in Postmenopausal Women. *Am J Clin Nutr* 2010;91:218–30.
17. Setchell KD, Brown NM, Lydeking-Olsen E. The Clinical Importance of the Metabolite Equol—a Clue to the Effectiveness of Soy and Its Isoflavones. *J Nutr.* 2002;132:3577–84.
18. Mahmudati Nurul, 2008. Activation Estrogen receptor α Extracellular Signal Regulated Kinase (ERK1/2) Expression on Osteoblast in Influencing Bone Density in The Female Young Rat after Exercise Training. *DISERTASI. UNAIR* 19.
19. Ma DF., Qin LQ., Wang PY., Katoh R. Soy Isoflavone Intake Inhibits Bone Resorption and Stimulates Bone Formation in Menopausal Women: Meta analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur J Clin Nutr* 2008; (62):155–61. 20.
20. Wu Jian, Wang X., Chiba H., Higuchi M., Nakatani T., Ezaki O., Cui H., Yamada K., Ishimi Y. Combined Intervention of Soy Isoflavones and Moderate Exercise Prevents Body Fat Elevation & Bone Loss in Ovarioectomized Mice. *J.metabol* 2004; (53) 7:942-948.
21. Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy Isoflavone Intake Increases Bone Mineral Density in the Spine of Menopausal Women: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Nutr.* 2008;27:57 64. 22.
22. Taku K, Melby MK, Takebayashi J, Mizuno S, Ishimi Y, Omori T, Watanabe S. Effect of Soy Isoflavone Extract Supplements on Bone Mineral Density in Menopausal Women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2010;19:33–42. 23.



23. Bray, George A. *The Metabolic Syndrome and Obesity*. New York; Human press: 2007.
24. Allison, Gadburry, Schwartz, Murugesan, Kraker, Heshka, Fontaine, and Heymsfield. A Novel Soy-based Meal Replacement Formula for Weight Loss among Obese Individuals: a randomized controlled clinical trial. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003; (57): 514–522
25. Crespillo A., Alonso M., Vida M., Pavóni F.J., Serrano A., Rivera P., Romero Zerbo, Fernández-Llebrez, Martínez A., Pérez-Valero, Bermúdez-Silva, Suárez J., and FR de Fonseca. Reduction of Body Weight, Liver Steatosis and Expression of Stearoyl-CoA Desaturase 1 by the Isoflavone Daidzein in Diet induced Obesity. *British Journal of Pharmacology* (2011) 164 1899–1915.
26. Michael MR, Wolz E, Davidovich A, Pfannkuch F, Edwards JA, Bausch J (2006). Acute, Subchronic and Chronic Safety Studies with Genistein in Rats. *Food Chem Toxicol* 44: 56–80.
27. Na XL, Ezaki J, Sugiyama F, Cui HB, Ishimi Y (2008). Isoflavone Regulates Lipid Metabolism Via Expression of Related Genes in OVX Rats Fed on a High-fat. *Diet* 21: 357–364
28. Davis J, Higginbotham A, O'Connor T, Moustaid-Moussa N, Tebbe A, Kim YC et al. (2007). Soy Protein and Isoflavones Influence Adiposity and Development of Metabolic Syndrome in Obese Male ZDF Rat. *Ann Nutr Metab* 51: 42–52. 29.
29. Guo Y, Wu G, Su X, Yang H, Zhang J (2009). Antiobesity Action of a Daidzein Derivative on Male Obese Mice Induced by a High-fat Diet. *Nutr Res* 29: 656–663.
30. Kim MH, Park JS, Jung JW, Byun KW, Kang KS, Lee YS (2010). Daidzein Supplementation Prevents Non-alcoholic Fatty Liver Disease through Alternation of Hepatic Gene Expression Profiles and Adipocyte Metabolism. *Int J Obes* doi:10.1038/ijo.2010.256 [Epub ahead of print].
31. Messina M, Gardner C, Barnes S. Gaining Insight into the Health Effects of Soy but a Long Way Still to Go: Commentary on the Fourth International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. *J Nutr* 2002; 132: 547S–551S.
32. Clarkson TB. Soy, Soy Phytoestrogens and Cardiovascular Disease. *J Nutr* 2002; 132: 566S–569S.
33. Cassidy A, Hooper L. Phytoestrogens and cardiovascular disease. *J Br Menopause Soc* 2006; 12: 49–56. 34.
34. Zhang C, Ho SC, Lin F, Cheng S, Fu J, Chen Y. Soy Product and Isoflavone Intake and Breast Cancer Risk Defined by Hormone Receptor Status. *Cancer Sci* 2010; 101: 501–507.
35. Evans M, Lin X, Odle J, McIntosh M: Trans-10, cis-12 Conjugated Linoleic Acid Increases Fatty Acid Oxidation in 3T3-L1 preadipocytes. 2002,132:450-455. *J Nutr*
36. 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. 37.
37. Muthyala, R. S.; Ju, J.-H.; Sheng, S.; Williams, L. D.; Doerge, D. R.; Katzenellenbogen, B. S.; Helferich, W. G. & Katzenellenbogen, J. A. Equol, a Natural Estrogenic Metabolite from Soy Isoflavones: Convenient Preparation and Resolution of R- and Sequols and Their Differing Binding and Biological Activity through Estrogen Receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2004; 12: 1559 1567

