NERS JURNAL KEPERAWATAN
Volume 11, No 1, Maret 2015 : 50-59 ISSN 1907-686X

POTENSI KEDELAI SEBAGAI NUTRISIUNTUK PENCEGAHAN NEFROPATI DIABETES PADA PENDERITA DIABETES MELITUS

Putri Dafriani
Korespondensi: Putri Dafriani
Email: putridafrianiabd@gmail.com

Abstrak : Diabetes mellitus is the fourth of five causes of death in developed countries . This trend extends to developing countries and newly industrialized countries . Diabetic nephropathy is one of the complications of diabetes are the leading cause of end stage renal disease . The purpose of this literature review is to discuss the influence of soy genistein in dealing with diabetic nephropathy . Genistein is one isoflavone soy has many benefits, especially in the prevention of diabetic nephropathy . Inflammation is one of the theories that underlie the occurrence of diabetic nephropathy . Genistein can inhibit the inflammatory process due to hyperglycemia . Soy can be used as a nutrient for diabetics that can prevent diabetic nephropathy .

Kata Kunci : Nefropati Diabetik, Genistein, Inflamasi

Abstrak : Diabetes Melitus merupakan empat dari lima penyebab kematian di negara maju. Kecenderungan ini melebar ke negara berkembang dan negara industri baru. Nefropati diabetes merupakan salah satu komplikasi diabetes yang menjadi penyebab utama penyakit gagal ginjal tahap akhir. Tujuan tinjauan pustaka ini adalah untuk membahas pengaruh genistein kedelai dalam menangani nefropati diabetes.Genistein kedelai merupakan salah satu isoflavon memiliki banyak manfaat terutama dalam pencegahan nefropati diabetes. Inflamasi adalah salah satu teori yang mendasari terjadinya nefropati diabetes. Genistein dapat menghambat terjadinya proses inflamasi karena hiperglikemi.Kedelai dapat digunakan sebagai nutrisi bagi penderita diabetes sehingga dapat mencegah terjadinya nefropati diabetes.

Kata Kunci : Nefropati Diabetik, Genistein, Inflamasi

Diabetes melitus (DM) adalah kelainan metabolik kronik (Rebsomen *et al.*, 2007) yang ditandai dengan poliuria, polidipsia, polifagia, hiperglikemia, glikosuria, ketosis, asidosis dan koma. Kelainan metabolik pada DM dihubungkan dengan perubahan patofisiologi pada banyak sistem organ. Hiperglikemia umumnya disebabkan oleh malfungsi sekresi insulin dan atau kerja insulin yang tidak memadai (Auroma, 2006).

Saat ini DM berada di peringkat empat dari lima penyebab kematian di negara maju. Kecenderungan ini melebar ke negara berkembang dan negara industri baru. DM menjadi satu-satunya penyebab utama terjadinya penyakit ginjal tahap akhir di Amerika dan Eropa (Koopman *et al*., 2006). Hal ini disebabkan karena meningkatnya jumlah penderita DM, lebih lamanya kehidupan penderita DM dan diterimanya secara umum penanganan penyakit ginjal karena DM ke dalam program penanganan penyakit ginjal tahap akhir (ADA, 2004). Kematian bukan terjadi akibat diabetes secara langsung, melainkan dari komplikasi yang terjadi. Hal ini meningkatkan kasus kecacatan, menurunkan usia harapan hidup, dan meningkatkan biaya pemeliharaan kesehatan khususnya komplikasi ginjal karena tingginya biaya dialisa atau transplantasi ginjal yang dibutuhkan untuk penatalaksanaan penyakit ginjal tahap akhir (O'Brien *et al*., 2003).

Nefropati diabetes adalah salah satu komplikasi dari diabetes melitus yang serius dan prevalensinya terus meningkat di dunia. Nefropati diabetes menjadi penyebab utama dari penyakit ginjal tahap akhir (Packham et al, 2012) dan terjadi 30-40% dari seluruh kasus diabetes yang ada (Choi et al, 2008). Berbagai strategi telah dilakukan namun belum efektif karena strategi yang ada lebih lambat dari progresifitas penyakitnya.

Stres oksidatif yang ditimbulkan akibat kondisi hiperglikemi dapat meningkatkan sitokin proinflamasi. NFkB mengaktifasi sel-sel mesangial dan ekspresinya meningkat pada ginjal tikus diabetes (Elmarakby et al, 2010). NFkB juga merangsang dengan cepat faktor transkripsi gen-gen endothelin-1 (ET-1), VCAM-1, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), IL-6, IL-1 and TNF-α yang meningkatkan perkembangan nefropati diabetes (Mima, 2013). TNF-α menyebabkan meningkatnya ekspresi faktor kemotaksis (MCP-1), merangsang sel-sel ginjal menghasilkan faktor pertumbuhan (TGF-β, CTGF, VEGF), meningkatkan molekul adhesi (ICAM-1), meningkatnya permeabilitas endotel pembuluh darah dan merangsang proliferasi sel-sel mesangial dan meningkatkan pembentukan matriks ekstraseluler (Chan, 2012). TGF-β dapat merangsang produksi yang berlebihan dari protein matriks ekstraselular, menghasilkan ekspansi dari sel-sel mesangial yang terdiri dari fibrinektin dan kolagen tipe IV (Koya, 2000).

Respon inflamasi pada jaringan akan menyebabkan perbaikan jaringan yang normal sehingga struktur dan fungsinya dapat kembali seperti sebelumnya atau perbaikan jaringan yang abnormal ditandai dengan fibrosis yang tidak terkendali sehingga jaringan kehilangan struktur dan fungsi sebelumnya. Pengendalian faktor-faktor inflamasi akan menghambat terjadinya proses fibrosis yang berkelanjutan (Kanasaki, 2013).

Aktivasi sitokin profibrotic (TGF-β) pada jaringan ginjal akan mengaktivasi penumpukan matriks ekstraseluler yang menyebabkan fibrosis di ginjal. Matriks ekstraseluler yang dominan pada ginjal terdiri dari kolagen tipe IV (Sthaneshwar, 2010). Heat shock protein (HSP) 47 adalah glikoprotein pengikat kolagen yang berlokasi dalam retikulum endoplasma. HSP 47 mencegah terjadinya misfolding pada kolagen (Ishihada, 2011). Peningkatan ekspresi HSP 47 berhubungan dengan peningkatan akumulasi kolagen pada ginjal yang fibrosis (Taguchi, 2011). Ekspresi HSP 47 meningkat pada ginjal tikus diabetes yang diinduksi oleh streptozotocin (Liu et al, 2001). Peningkatan ekspirasi HSP 47 juga ditemukan pada ginjal yang rusak akibat obstruksi ureter pada tikus (Xiao et al, 2012). AGE (Advanced Glycation End products) sebagai produk akibat hiperglikemi menyebabkan meningkatnya ekspresi HSP 47 dan kolagen tipe IV melalui induksi oleh TGF-β (Ohashi, 2004).

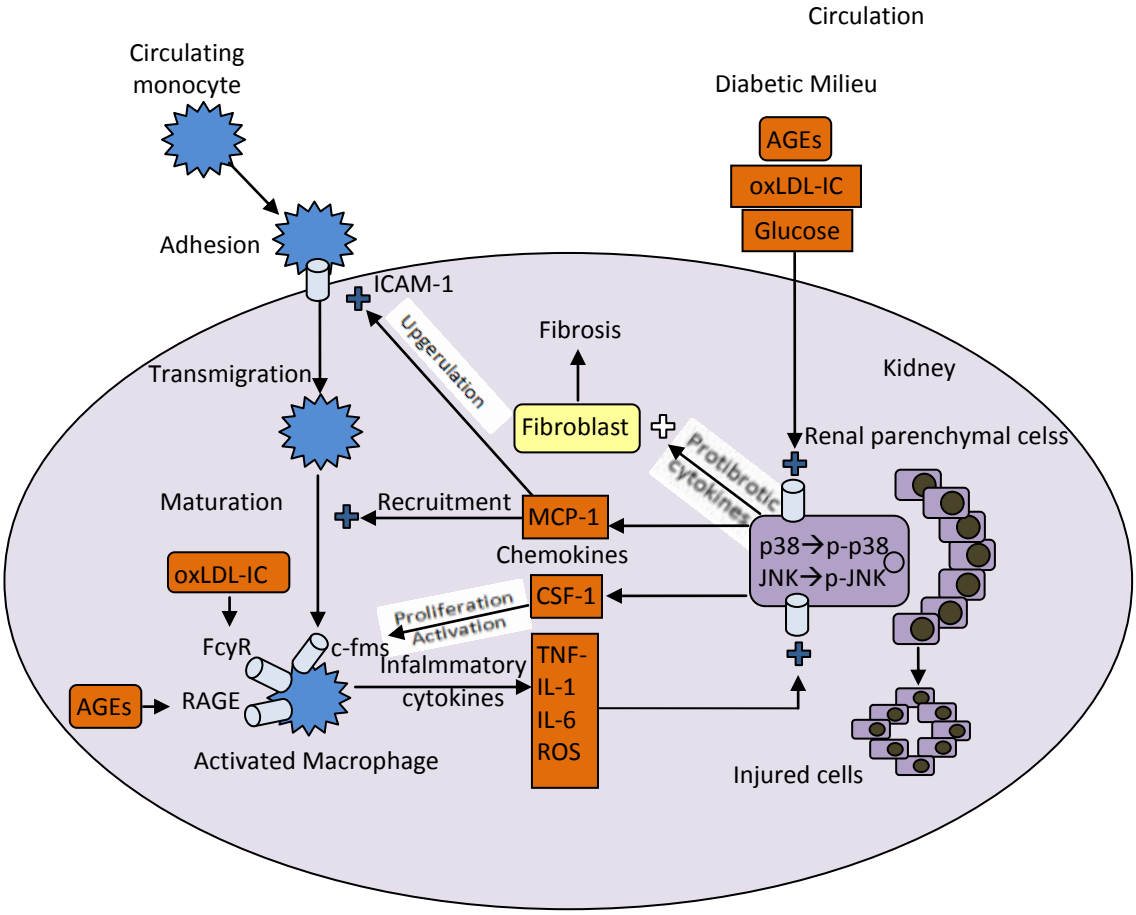
Inflamasi pada Nefropati Diabetes

Nefropati diabetes merupakan kelainan fungsi ginjal akibat diabetes yang ditandai dengan hiperfiltrasi, penebalan membran basal glomerulus, proteinuria dan tanda-tanda insufisiensi ginjal lainnya. Nefropati diabetes menjadi penyebab utama penyakit ginjal tahap akhir tetapi penanganannya belumlah optimal (Xiao et al, 2009).

Nefropati diabetes berkembang sebagian karena kondisi hiperglikemi dan sebagian lagi karena predisposisi genetik. Hiperglikemi memulai terjadinya kondisi patologis. Meningkatnya glukosa menjadi jalan untuk aktifnya jalur poliol yang kemudian mengaktifkan protein kinase C (PKC), dan menghasilkan pembentukan advanced glycation end products (AGEs). AGEs mengaktifasi magrofag sehingga menghasilkan sitokin proinflamasi (Lim et al, 2012).

Sitokin proinflamasi dihasilkan oleh leukosit yaitu interleukin-1 (IL-1), tumour necrosis factor-α (TNF-α), and interferon-γ (INF-γ) . Sitokin tersebut dapat merangsang sel-sel di ginjal menghasilkan kemokine tertentu. Kemokine adalah interleukin-8 (CXCL8), monocyte-chemoattractant protein-1 (MCP-1), INF-γ inducible protein (CXCL10), macrophage inflammatory protein-1α (MIP-1α/CCL3), and RANTES (CCL5).

Magrofag adalah kunci sel-sel inflamasi. Magrofag yang diaktivasi merupakan proinflamasi, profibrotic dan antiangiogenik. Magrofag-magrofag ini akan menghasilkan produk dalam jumlah yang tidak terbatas seperti TNF-α, IL-1, IL-6, reactive oxygen species (ROS), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), matrix metalloproteinases, transforming growth factor-β (TGF-β), platelet-derived growth factor (PDGF), angiotensin II, and endothelin (Chow, 2004). IL-1 dan TNF-α dapat meningkatkan proliferasi dan sintesis kolagen (Robbins et al, 2003).



Gambar 1 : Inflamasi pada ginjal

Fibrosis pada Nefropati Diabetes

Fibrosis adalah proses pembentukan jaringan ikat patologis yang dapat merusak fungsi organ sehingga fibrosis berperan penting dalam progresifitas penyakit kronik (Zeisberg, 2013). Fibrosis didahului oleh terjadinya inflamasi akut yang berlanjut menjadi inflamasi kronik (Borthwick, 2013).

Fibrosis ditandai dengan penumpukan matriks ekstraseluler dan penebalan membran basal glomerulus. Matriks ekstraseluler yang ada pada nefropati diabetes adalah kolagen tipe 4, fibronektin dan laminin. Penumpukan matriks ekstraseluler bisa dicegah secara dini (pada tahap mikroalbuminemia) pada hewan coba. Penumpukan kolagen tipe 4, 5 laminin dan fibronektin meningkat pada matriks mesangial dan membran basal glomerulus pada nefropati diabetes. Pada hewan coba, penimbunan matriks ekstraseluler sudah terjadi pada tahap awal penyakit ginjal (mikroalbuminuria) (Camelia et al, 2008).

Kunci penting dalam nefropati diabetes adalah perubahan matriks ekstraseluler pada beberapa bagian di ginjal. Dari perspektif klinik, perubahan yang terjadi pada matriks ekstraseluler penting untuk diagnostik, prognostik dan tujuan terapeutik (Kolset et al, 2012).

Proses fibrosis berlangsung dalam dua langkah : emigrasi dan proliferasi fibroblas ke dalam tempat jejas dan deposisi sel ini pada matriks ekstraseluler. Rekruitmen dan stimulasi fibroblas dikendalikan oleh banyak faktor pertumbuhan seperti PDGF (platelet derivat growth factor), bFGf (basic fibroblas growth factor) dan TGF-β. Secara khusus, magrofag merupakan unsur sel yang penting karena mengelaborasi suatu sitokin yang menginduksi proliferasi fibroblas dan produksi matriks ekstraseluler (Robbins et al, 2003).

Kondisi hiperglikemi merangsang pembentukan matriks ekstraseluler yang diperantarai oleh TGF-β. Perubahan patologi membran basal glomerulus membuat dieksresikannya protein secara abnormal dan terjadinya perubahan dari filtrasi glomerulus. Perubahan membran basal glomerulus pada kondisi hiperglikemi adalah terjadinya penebalan dan penurunan muatan anion.

Membran basal glomerulus dibangun oleh kolagen tipe IV. Rantai kolagen tipe IV terdistribusi di glomerulus. Rantai α1 dan α2 terdistribusi di mesangium. Rantai α3 dan α6 ditemukan paling banyak di glomerulus. Kolagen tipe IV dihasilkan oleh sel podosit. Gangguan pengaturan rantai kolagen pada membran basal glomerulus membuat terjadinya proteinuria (Ha *et al*, 2009).

Faktor fibrogenik seperti transforming growth factor (TGF)-β1 dihasilkan oleh aktivasi dan perubahan fenotip sel-sel residen dan sel-sel inflamasi yang mengakibatkan penyakit fibrosis pada manusia dan hewan eksperimen yang kemudian meningkatkan produksi kolagen. TGF-β1 mempengaruhi matriks ekstraseluler.

Isoflavon

Kedelai memiliki beberapa kandungan fungsional yaitu, protein kedelai, isoflavon, saponin, asam fitat dan asam fenolat. Isoflavon dan saponin memiliki efek dalam mengurangi peroksidasi lemak, sehingga dapat mencegah terjadinya atherogenesis. Asam fenolat merupakan sejenis senyawa yang dapat meningkatkan sensitifitas insulin (Carruthers *et al*., 2000). Isoflavon kedelai merupakan bagian penting dari kelas fitoestrogen, yang dalam penelitian terbukti: Menurunkan oksidasi in vivo, merangsang pembentukan NO (*nitric oxide*), memperbaiki *compliance* arterial sistemik dan mengatur keseimbangan garam dan air. Dengan demikian diperkirakan bahwa kedelai memberikan perlindungan terhadap terjadinya hipertensi. Konsumsi kedelai juga diperkirakan mengurangi konsentrasi CRP *(C-reactive protein*) yang merupakan penanda inflamasi sistemik yang berhubungan dengan kejadian hipertensi.

Fitoestrogen mempunyai struktur yang menyerupai estrogen yang terdiri dari empat tipe yaitu : isoflavones, coumestans, lignans and prenylflavonoids. Diantara bentuk fitoestrogen, isoflavon adalah yang paling tinggi konsentrasinya dalam kedelai ataupun produk kedelai. Setiap 1 Kg kedelai segar mengandung 0,6 gr- 3,8 gr isoflavon. Isoflavon kedelai salah satu dari fitoestrogen yang terdiri dari tiga senyawa yaitu : genistein, daidzein dan glycetein dengan perbandingan 1 :1: 0,2. Karena struktur isoflavon mirip dengan 17β estradiol sehingga dinamakan fitoestrogen. Kesamaan struktur memungkinkan nya berikatan dengan reseptor estrogen. Setelah dicerna genistin berubah menjadi genistein oleh

hidrolisis asam di lambung atau oleh *microflora* di usus sehingga dapat diserap.

Genistein

Genistein (4', 5, 7-trihydroxyisoflavone), adalah salah satu isoflavon utama yang ada dalam kedelai. Genistein memiliki aktivitas biologi yang sangat baik. Genistein dapat menurunkan aktivitas gen-gen yang mengatur proliferasi sel, siklus sel, merangsang apoptosis, menghambat aktivasi NF-κB activation dan memiliki efek antioksidan (Yang *et al*, 2014).

NFkB mengaktifasi sel-sel mesangial dan ekspresinya meningkat pada ginjal tikus diabetes (Elmarakby et al, 2010). NFkB juga merangsang dengan cepat faktor transkripsi gen-gen endothelin-1 (ET-1), VCAM-1, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), IL-6, IL-1 and TNF-α yang meningkatkan perkembangan nefropati diabetes (Mima, 2013). TNF-α menyebabkan meningkatnya ekspresi faktor kemotaksis (MCP-1), merangsang sel-sel ginjal menghasilkan faktor pertumbuhan (TGF-β, CTGF, VEGF), meningkatkan molekul adhesi (ICAM-1), meningkatnya permeabilitas endotel pembuluh darah dan merangsang proliferasi sel-sel mesangial dan meningkatkan pembentukan matriks ekstraseluler (Chan, 2012).

Genistein juga berkontribusi melawan kanker dengan cara menghambat tirosin kinase dan topoimerase dan menghentikan progresifitas siklus sel G2 dan memiliki sifat antiangiogenesis dan bersifat seperti estrogen *"estrogen like activity"* (Behloul *et al,* 2012). Genistein juga merangsang enzim antioksidan manganese superoksida dismutase (MnSOD) dan katalase sehingga menurunkan level radikal bebas.

Genistein juga memperbaiki metabolisme glukosa dan meningkatkan level insulin dengan memperbaiki sel beta pankreas dan melindunginya dari kerusakan akibat radikal bebas. Genistein juga memiliki potensi kuat sebagai inhibitor α glukosidase yaitu enzim yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat sehingga dapat memperbaiki kondisi hiperglikemi (Lee *et al*, 2001).

Genistein juga dapat menurunkan ekspresi TGFβ 1 di ginjal tikus yang diberi fruktosa. Peningkatan ROS selama hiperglikemi dapat meningkatkan ekspresi TGFβ1. Pemberian genistein dapat menghambat pembentukan kolagen tipe IV, fibronektin dan TGFβ1. Genistein dengan dosis 5μmol/L dapat menghambat ekspresi TGF-β pada ginjal tikus diabetes. Genistein juga bereaksi ROS. ROS dihasilkan oleh netrofil pada saat inflamasi di ginjal. ROS utama adalah hidrogen peroksida dan anion superoksida yang bereaksi dengan klorida dan NO. Kedua komponen itu akan bereaksi dengan residu tirosin pada protein sehingga menghilangkan fungsi protein. Genistein memiliki cincin fenol yang kompetitif dengan klorida dan NO sehingga mencegah kerusakan ginjal.

Aktivasi NF-κBmeningkatkan ekspresi IL-1β.Ekspresi yang berlebihan dari NF-κB juga ditingkatkan oleh keberadaan asam lemak. Peningkatan asam lemak dihubungkan dengan terjadinya resistensi insulin. Meningkatnya oksidasi mitokondrial oleh asam lemak menghasilkan produk peroksidasi yang merangsang inhibitor *nuclear factor kappa-B kinase*(IKKβ). Aktivasi dari IKK β merupakan kunci terjadinya resistensi insulin (Palanisamy *et al*, 2011).

Genistein merupakan salah satu dari inhibitor tirosin kinase. Tirosin kinase berperan penting dalam aktivasi berbagai sel inflamasi. Dengan menghambat tirosine kinase maka sitokin inflamasi akan menurun sehingga akan memperbaiki kondisi inflamasi di ginjal yang dibuktikan dengan

berkurangnya albuminuria (Elmakraby *et al*, 2011).

Kesimpulan

Kedelai memiliki kandungan isoflavon yang tinggi. Salah satu isoflavon yang paling tinggi konsentrasinya adalah genistein. Genistein memiliki mekanisme kerja dengan menghambat NFkB yang merupakan faktor transkripsi untuk sitokin inflamasi yang sehingga dapat mengurangi proses inflamasi dan mencegah terjadinya fibrosis di ginjal sehingga nefropati diabetes dapat dikendalikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

ADA. 2004. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care*. 27: S79-S83.

Adedayo, Ademiluyi, Ganiyu Oboh. 2010. Soybean Phenolic Rich Extracts Inhibit Key Enzymes Linked to Type 2 Diabetes (α amylase and α glucosidase) and Hypertension (Angiotensin 1 Converting Enzyme) in Vitro. *Experimental and Toxicologic Pathology* 65 : 305-309.

Ahmed A. Elmarakby and Jennifer C. Sullivan. 2012. Relationship between Oxidative Stress and Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy. *Cardiovascular Therapeutics*Volume 30, Issue 1, pages 49–59

Ahmed A. Elmarakby, Ahmed S Ibrahim, Jessica Faulkner, Mahmood S Mozaffari, Gregory I Liou, Rafik Abdelsayed. 2011. Tyrosine kinase inhibitor, genistein, reduces renal inflammation and injury in streptozotocin-induced diabetic mice.*Vascular Pharmacology*Volume 55, Issues 5–6, Pages 149–156

Akira Mima. 2013. Inflammation and Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy: New Insights on Its Inhibition as New Therapeutic Targets. *Journal of Diabetes Research* Volume 12013 (2013), Article ID 248563, 8 pages

Anderson, J. W. 1999. Cardiovascular and Renal Benefits of Dry Bean and Soybean Intake. *American Journal of Clinical Nutrition*.70 (3): 464S-474S.

Andrew Leask and David J Abraham. 2004. TGF-β Signaling and Fibrotic Response. *The FASEB Journal*. Vol. 18.No.7 pp 816-827

Andy K. H. Lim and Gregory H. Tesch. 2012. Inflammation in Diabetic Nephropathy. *Mediators Inflamm* : 146154

Anosike, C. A. 2008. Beneficial Effects of Soybean Diet on Serum Marker Enzymes Lipid Profile and Relative Organ Weights of Wistar Rats. *Pakistan Journal of Nutrition.* 7 (6): 817-822.

Ask K, Bonniaud P, Maass K, Eickelberg O, Margetts PJ, Warburton D, Groffen J, Gauldie J, Kolb M. Progressive pulmonary fibrosis is mediated by TGF-beta isoform 1 but not TGF-beta3. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40:484–495.

Auroma,O. I. 2006. Free radicals, Antioxidants and Diabetes: Embryopathy,

. 307: 652–659.

Cade, W. T. 2008. Diabetes-Related Microvascular and Macrovascular Diseases in the Physical Therapy Setting. *Physical Therapy*. 88 (11): 1322-1335

Cahyadi, W. 2007. KedelaiKhasiat dan Teknologi. Jakarta: Bumi Aksara

Caramori. M. L. 2002. Cellular Basis of Diabetic Nephropathy. *Diabetes*. 51: 506–513.

Carr, S., Mbanya. J. and Thomas, T. 1990. Increase in glomerular filtration rate in patients with insulin-dependent diabetes and elevated erythrocyte sodium-lithium countertransport. *New England Journal Medical.* 322: 500–505.

Carruthers, S. G., Hoffman, B. B., Melmon, K. L. and Nierenberg, D. W. 2000. *Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology*. Mcgraw Hill Company.

Efrati S, Berman S, Goldfinger N, et al. 2007. Enhanced angiotensin II production by renal mesangium is responsible for apoptosis/proliferation of endothelial and epithelial cells in a model of malignant hypertension. *J Hypertens* ;25:1041–52

Federica Barutta, Silvia Pinach, Sara Gi unti, Ferdinando Vittone, Josephine M Forbes, Roberto Chiarle, Maryann Amstein et al. 2008. Heat Shock Protein Expression in Diabetic Nephropathy. *Am. J. Physiol Renal*. 295 : F1817-F1824

Galkina E, Ley K. 2006. Leukocyte recruitment and vascular injury in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*.;17(2):368–377.

Hadi, H. A. R. and Suwaidi, J. A. 2007. Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Vascular Health Risk Management*. 3 (6): 853–876.

Ishihara, K., Oyaizu, S., Fukuchi, Y., Mizunoya, W., Segawa, K., Takahashi, M., Fukuya, Y., Fushiki, T. and Yasumoto, K. 2003. A Soybean Peptide Isolate Diet Promotes Postprandial Carbohydrate. *Journal of Nutrition.* 133: 752-757

J. Geraldine Sandana Mala and Rose.2010. Interaction of Heat Shock Protein 47 with Collagen and the Stress Response. *Life Science* 87: 579-586

Jibani, M. M., Bloodworth, L. L, Foden, E. l. 1991. Predominantly Vegetarian Diet in Patients with Incipient and Early Clinical Diabeticnephropathy: Early Effects on Albumin Excretion Rate and Nutritional Status. *Diabetes Medicine*. 8: 949–953.

Johansen, S., Harris, A. K., Rychly, D. J. and Ergul, A. 2005. Oxidative Stress and The Use of Antioxidants in Diabetes: Linking Basic Science to Clinical Practice. *Cardiovascular Diabetol*. 4: 5.

John Chan. 2012. Diabetic Nephropathy. In Tech

Jones, P. J. 2002. Clinical Nutrition: 7. Functional Foods More than just Nutrition. *Canadian Medical Association Journal.* 12: 1555–1563.

Kanazawa, T., Osanai, T. and Zhang, X. S. 1995. Protective Effects of Soy Protein on The Peroxidizability of Lipoproteins in Cerebral Vascular Diseases. *Journal Nutrition*. 125: 639S–646S

Koopman, R. J., Mainous, A. G., Liszka, H. A., Colwell, J. A., Slate, E. H., Carnemolla, M. A. and Everett, C. J. 2006. Evidence of Nephropathy and Peripheral Neuropathy in US Adults With Undiagnosed Diabetes. *Annual Family Medicine*. 4 (5): 427–432.

Koya, D. 2000. Amelioration of Accelerated Diabetic Mesangial Expansion by Treatment with a PKC ß Inhibitor in Diabetic db/db Mice, a Rodent Model for Type 2 Diabetes. *The FASEB Journal.* 14: 439-447.

Lee A. Borthwick, Thomas A. Wynn, and Andrew J. Fisher. 2013. Cytokine mediated tissue fibrosis. *Biochim Biophys Acta*. 1832 (7) 1049-1060

Li Yang, R., Shi, Y.H., Hao, G., Li, W. and Le, G.W. 2008. Increasing Oxidative Stress with Progressive Hyperlipidemia in Human: Relation between Malondialdehyde and Atherogenic Index. *Journal Clinical Biochemistry Nutrition*. 43 (3): 154–158.

Liu, D., Zhen, W., Yang, Z., Carter, J. D., Si, H. and Reynolds, K. A. 2006.Genistein acutely stimulates insulin secretion in pancreatic β-cells through a Camp-dependent protein kinase pathway. *Diabetes*. 55: 1043-1050.

Morii T, Fujita H, Narita T, et al. Association of monocyte chemoattractant protein-1 with renal tubular damage in diabetic nephropathy. 2003. *Journal of Diabetes and its Complications* ;17(1):11–15

Murai. A., Iwamur. K., Takada. M., Ogawa. K., Usui, T. and Okumura, J. 2002. Control of postprandial hyperglycaemia by galactosyl maltobionolactone and its novel antiamylas effect in mice. *Life Science*. 71: 1405–1415.

N. Kashihara, Y. Haruna, V.K. Kondeti, and Y.S. Kanwar. 2010. Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy. *Curr Med Chem* ; 17(34): 4256–4269.

Nallasamy Palanisamy, Sriramajayam Kannapan, Carani Ven Kataraman Anuradha. 2011. Genistein Modulates NfκB Associates Renal Inflammation, Fibrosis and Podocyte Abnormalities In Fructose Enzyme Fed Rats. *European Journal of Pharmacology* 667 pp 355-364.

Nallasamy Palanisamy, Sriramajayam Kannappan, Carani Venkataraman Anuradha. 2011. Genistein Modulates NFkB Assosiated Renal Inflammation, Fibrosis and Podocyte Abnormalities In Fructose Fed Rats. *European Journal of Pharmacology* 667 pp 355-364.

National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD : 2012 up date. *Am J Kidney Dis*. 60: 850-886

Nguyen D, Ping F, Mu W, Hill P, Atkins RC, Chadban SJ. 2006. Macrophage accumulation in human progressive diabetic nephropathy. *Nephrology*. ;11(3):226–231.

Nobrega, M. A., Fleming, S., Roman, R. J., Shiozawa, M., Schlick, N., Lazar, J. and Jacob, H.J. 2004. Initial Characterization of a Rat Model of Diabetic Oxidation and Energy Expenditure in Type II Diabetic Mice. *Diabetes.* 53: 735-742

Nobuo Kotajima,Takao Kimura, Tsugiyasu Kanda,Kenichi Obata,Atsushi Kuwabara,Yukihito kumura, Isao Kobayashi. 1999. Type IV collagen as an early marker for nephropathy diabetic in non insulin dependent diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*Volume 14, Issue 1, Pages 13–17

Nouredine Behloul and Guanzhong Wu. 2013. Genistein : A promising Therapeutic Agent For Obesity and Diabetes treatment. *European Journal of Pharmacology* 698 pp 31-38.

Nouredine Behloul and Guanzhong Wu. 2013. Genistein : A promising Therapeutic Agent for Obesity and Diabetes Treatment. *European Journal of Pharmacology*. 698 : 31-38

Nukatsuka, M., Yoshimura, Y., Nishida, M., Kawada, J. 1990. Importance of The Concentration of ATP in Rat Pancreatic Beta Cells in The Mechanism of Streptozotocin induced Cytotoxicity. *Journal Endocrinology*. 127 : 161-165.

Nunes, E., Peixoto, F., Louro, T., Sena, C.M., Santos, M.S., Matafome, P., Moreira,

P.I., Seiça, R. 2007. Soybean Oil Treatment Impairs Glucose-Stimulated Insulin Secretion and Changes Fatty Acid Composition of Normal and Diabetic Islets. *Acta Diabetol*. 44: 121–130

O'Brien, J. A., Patrick, A. R. and Caro, J.J. 2003. Cost of Managing Complications Resulting from Type 2 Diabetes Mellitus in Canada. *Biomedical Centre Health Services Research*. 3: 7.

O'Brien, J. A., Patrick, A. R. and Caro, J.J. 2003. Cost of Managing Complications Resulting from Type 2 Diabetes Mellitus in Canada. *Biomedical Centre Health Services Research.* 3: 7.

Oliveira, E. A. 2008. Nutritional Recovery with A Soybean Flour Diet Improves The Insulin Response to A Glucose Load without Modifying Glucose Homeostasis. *Nutrition*. 24 (1): 76-83.

Otani A, Takagi H, Oh H, et al. 2000. Angiotensin II-stimulated vascular endothelial growth factor expression in bovine retinal pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* ;41:1192–9

Palanisamy, N., Viswanathan, P. and Anuradha, C. V. 2008. Effect of Genistein, a Soy Isof lavone, on Whole Body Insulin Sensitivity and Renal Damage Induced by a High-Fructose Diet. *Renal Failure*. 30 (6): 645-654

Park, S. 2007. Long-Term Consumption of Fermented Soybean-Derived Chungkookjang Enhances Insulinotropic Action Unlike Soybeans in 90% Pancreatectomized Diabetic Rats. *Europe Journal Nutrition.* 46: 44–52

Pavai Sthaneshwar and Siew Pheng Chan. 2010. Urinary Type IV Collagen Levels in Diabetes. *Malaysian J Pathol*. 32(1) : 43-47

Pavai Sthaneshwar and Siew Pheng Chan. 2010. Urinary type IV Collagen levels in Diabetes Melitus. *Malaysian J Pathol* 32(1): 43-47

Perrin, R. M., Harper, S. J. and Bateset, D. O. 2007. A Role for the Endothelial Glycocalyx in Regulating Microvascular Permeability in Diabetes Mellitus. *Cell Biochemistry Biophys*. 49 (2): 65–72.

Pierre Simon Bellaye, Oliver Burgy, Sebastian Causse, Carmen Garrido, Philippe Bonniaud. 2014. Heat Shock Protein in Fibrosis and Wound Healing : Good or Evil. *Pharmacology and Therapeutics* : JPT- 06661

Pratt, D., Pietro, C. D., Porter, W, and Giffee, J. W. 1981. Phenolic Antioxidants of Soy Protein Hydrolyzates. *Journal Food Science.* 47: 24-27.

Putri Dafriani. 2012. Pengaruh Pemberian Suspensi Bubuk Kedelai Terhadap Kadar MDA serum, Kreatinin Serum dan Protein Serum Tikus Diabetes Yang Diinduksi Streptozotocin. Medika Saintika Vol.1

Quan, J., Yin, X. and Kanazawa, T. 2009. Effect of Soybean Hypocotyl Extract on Lipid Peroxidation in GK Rats. *Journal Clinical Biochemistry Nutrition*. 44 (3): 212–217.

Rahmat Rukmana. 1997. Kacang Hijau dan Budi Daya Pasca Panen. Yogyakarta. Kanisius

Razzaque MS, Kumatori A, Harada T, Taguchi T.1998. Coexpression of collagens and collagen-binding heat shock protein 47 in human diabetic nephropathy and IgA nephropathy. *Nephron*. 80(4):434-43.

Rebsomen, L., Khammar, A., Raccah,D. and Tsimaratos, M. 2008. C-Peptide Effects on Renal Physiology and Diabetes. *Ex Diabetes Research*. 281536.

Roestenberg, P. 2006. Diabetic Nephropathy and The Pathogenic Role of Growth Factors. *NIERViews.* 12 (79).

Ruiz-Ortega M, Bustos C, Hernandez-Presa MA, et al. 1998. Angiotensin II participates in mononuclear cell recruitment in experimental immune complex nephritis through nuclear factor-kappa B activation and monocyte chemoattractant protein-1 synthesis. *J Immunol* ;161:430–9.

Tiwari, A. K. and Rao, J. M. 2002. Diabetes Mellitus and Multiple Therapeutic Approaches of Phytochemicals: Present Status and Future Prospects. *Current Science*. 83 (1): 30-38

Todd, C. W. 2008. Diabetes-Related Microvascular and Macrovascular Diseases in the Physical Therapy Setting. *Physiology Therapy*. 88: l322-1335.

Toyoshi, I., Toshiyo, S., Hirotaka, T., Takashi, E., Maiko, K., Noriyuki, S., Naoichi, S., Naotaka, S., Kunihisa, K., Hideki, S., Hideo, U and Hajime, N. 2003. Protein kinase C-dependent increase in reactive oxygen species (ROS) production in vascular tissues of diabetes: role of vascular NAD(P)H oxidase.*Journal of the American Society of Nephrology*. 14 (8 Suppl 3): S227-232.

Tsu Man Chiu, Chieh Chen Huang, Tzu Ju Lin, Jia You Fang, Nan Li Wu, Chi Feng Hung. 2009. In vitro dan In vivo anti photoaging effects of an isoflavone from soybean cake. *Journal of Ethnopharmacology* 126 pp 108-113.

Villegas, R., Gao, Y. T., Yang, G., Li, L. H., Elasy, T. A., Zheng, W. and Villegas, X. O. S. 2008. Legume and Soy Food Intake and The Incidence of Type 2 Diabetes in The Shanghai Women's Health Study. *American Journal Clinical Nutrition*. 87 (1): 162–167.

Vinay Kumar, Ramzi S. Cotran and Stanley L. Robbins. 2003. Robbins Basic Pathology. Elsevier, USA

Wei, H., Bowen, R., Cai, Q., Barnes, S. and Wang, Y. 1995. Antioxidant and Antipromotional Effects of The Soybean Isoflavone Genistein. *Proc Soc Exp Biology Med*. 208: 124–130.

Wei, H., Cai, Q. and Rahn, R. O. 1996. Inhibition of UV light- and Fenton reaction induced oxidative DNA damage by the soybean isoflavone genistein. *Carcinogenesis.* 17: 73-77.

WHO. 2002. WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005. Geneva.

Wu LL, Cox A, Roe CJ, et al. 1997. Transforming growth factor beta 1 and renal injury following subtotal nephrectomy in the rat: role of the renin-angiotensin system. *Kidney Int* : 51:1553–67

Xiao X, Ma B, Dong B, et al. 2009. Cellular and humoral immune responses in the early stages of diabetic nephropathy in NOD mice. *Journal of Autoimmunity*. 32(2):85–93.

Young Eun Choi, Soo Kyung Ahn, Won Taek lee, Jong Eun Lee, Seung Hwa Park, Bang Bu Yoon and Kyung Ah Park. 2008. Soybeans Ameliolate Diabetic Nephropathy in Rats. *Advance Access Publication*. 7(4) 433-440.

Zhan Yang, Kaustubh Kulkarni, Wei Zhu and Ming Hu. 2014. Bioavailability and Pharmacokinetics of Ginestein : Mechanistic Studies on Its ADME. *Anticancer Agents Med Chem*. 12 (10): 1264-1280