

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. TINJAU PUSTAKA**

##### **1. Diabetes Mellitus**

###### **a. Definisi Diabetes Mellitus**

Diabetes melitus (DM) merupakan kelainan endokrin yang banyak dijumpai di Indonesia dengan prevalensi sebesar 1,5-2,3%. Diabetes Mellitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas insulin, atau keduanya dan menyebabkan komplikasi kronis mikrovaskular dan makrovaskular (Widijanti A, 2003).

###### **b. Klasifikasi Diabetes Mellitus**

###### **1) Diabetes Tipe 1**

Etiologi Diabetes Mellitus tipe 1 adalah adanya destruksi sel  $\beta$  pulau Langerhans, yang diakibatkan oleh proses autoimun. Secara patologi terlihat adanya peradangan pankreas (insulitis) yang ditandai dengan adanya infiltrasi makrofag dan limfosit T teraktivasi di sekitar dan di dalam sel islet, kadang dijumpai virus yang merusak sitoplasma sel. Sehingga kerusakan ini akan menyebabkan terbentuknya antibodi ICA (Islet Cell Antibody) yang mengganggu produksi insulin (Gustaviani, 2007 ; Foster,

2000). Insulitis bisa disebabkan macam – macam di antaranya virus, seperti virus cocksakie, rubella, herpes dan lain – lain. Insulitis hanya menyerang sel beta, biasanya sel alfa dan sel delta tetap utuh (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2006).

## **2) Diabetes Tipe 2**

Diabetes Mellitus tipe 2 pada umumnya lebih bersifat genetik. Tipe ini mencakup lebih dari 90 % dari semua populasi diabetes. Pada Diabetes jenis ini dijumpai kadar insulin normal atau meningkat yang disebabkan oleh sekresi insulin abnormal dan resistensi terhadap kerja insulin karena kurangnya reseptor insulin pada organ target sehingga terjadi defek relatif pankreas untuk mensekresi insulin (Foster, 2000 ; Gustaviani, 2007 ; Suyono, 2005).

## **3) Idiopatik Diabetikum**

Beberapa bentuk dari diabetes tipe 1 etiologinya belum diketahui. Beberapa dari pasien ini memiliki permanen insulinopenia dan rentan terhadap ketoasidosis, tetapi tidak memiliki bukti autoimunitas. Meskipun hanya sebagian kecil dari pasien dengan tipe 1 diabetes masuk ke dalam kategori ini. kebanyakan penderita idiopatik diabetikum berasal dari Afrika atauAsian keturunan. Individu dengan diabetes bentuk ini

menderita ketoasidosis episodik dan menunjukkan berbagai tingkat kekurangan insulin. (American journal of diabetes 2006)

#### **4) Diabetes mellitus gestasional (DMG)**

Diabetes mellitus gestasional adalah suatu gangguan toleransikarbohidrat yang terjadi atau diketahui pertama kali pada saat kehamilan berlangsung. Definisi ini juga mencakup pasien yang sebetulnya sudah mengidap DM tetapi belum terdeteksi dan baru diketahui saat terjadi kehamilan (American journal of diabetes 2006).

#### **5) Diabetes Tipe Lain, menurut ADA (American Diabetes Association, 2007)**

a) Defek genetik fungsi sel beta :

1) Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) 1, 2, 3

2) DNA mitokondria

b) Defek genetik kerja insulin

c) Penyakit eksokrin pankreas

1) Pankreatitis

2) Tumor/ pankreatektomi

3) Pankreatopati fibrokalkulus

d) Endokrinopati

e) Akromegali

1) Sindroma Cushing

2) Feokromositoma

### 3) Hipertiroidisme

#### c. Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus :

Menurut Utami (2003) dan Dhalimartha (2004), parameter umum yang digunakan untuk mendiagnosis diabetes mellitus adalah :

- 1) Seseorang dikatakan penderita diabetes mellitus jika kadar glukosa darah ketika puasa  $> 120$  mg/dl atau 2 jam setelah minum larutan yang mengandung glukosa 75 gr menunjukkan kadar glukosa darah 200 mg/dl.
- 2) Seseorang dikatakan terganggu toleransi glukosanya, jika kadar glukosa darah ketika puasa 100-125 mg/dl atau 2 jam setelah minum larutan yang mengandung glukosa 75 gr menunjukkan kadar glukosa darah 140-199mg/dl.
- 3) Seseorang dikatakan normal (tidak menderita diabetes mellitus), jika kadarg lukosa darah ketika puasa  $<110$  mg/dl dan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan mencapai 140mg/dl.

#### d. Gejala Penyakit Diabetes mellitus :

Gejala penyakit diabetes mellitus menurut (Tjokroprawiro, 1997 ; Manaf, 2006 ; WHO 2000) sebagai berikut :

- 1) Banyak makan (poliphagia)
- 2) Banyak minum (polidipsia)
- 3) Banyak kencing (poliuria)

- 4) Nafsu makan mulai berkurang/ berat badan turun dengan cepat  
(turun 5 – 10 kg dalam waktu 2 – 4 minggu)
- 5) Mudah lelah
- 6) Kesemutan
- 7) Kulit terasa panas, atau seperti tertusuk-tusuk jarum
- 8) Rasa tebal di kulit
- 9) Kram
- 10) Capai
- 11) Mudah mengantuk
- 12) Mata kabur, biasanya sering ganti kacamata

**e. Patofisiologi Diabetes Mellitus**

1) Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 dibagi menjadi 2 yaitu 1A (autoimun) dan 1B (idiopatik). dm tipe 1 dianggap sebagai penyakit dengan konsep akut, secara umum sub tipe 1a didefinisikan sebagai penyakit kekebalan kronis secara genetik ditandai dengan hilangnya kemampuan pankreas dalam mengeluarkan sel beta insulin. Dimulai dengan tanda subklinis fase prodormal selama bertahun-tahun dan dikaitkan dengan kelainan imunologi. Kelainan tersebut dapat digunakan untuk mendeteksi orang-orang yang pada akhirnya akan mengalami diabetes melitus tipe 1. Gen dan lingkungan dapat memicu timbulnya diabetes melitus tipe 1. Secara patologi terlihat adanya peradangan pankreas ( insulitis ) yang ditandai dengan

adanya infiltrasi makrofag dan limfosit T teraktivasi di sekitar dan di dalam sel islet, kadang dijumpai virus yang merusak sitoplasma sel. Sehingga kerusakan ini akan menyebabkan terbentuknya antibodi ICA ( Islet Cell Antibody ) yang mengganggu produksi insulin (Gustaviani, 2007 ; Foster, 2000).

## 2) Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes Mellitus tipe 2 pada umumnya lebih bersifat genetik. (Gustaviani, 2007 ; Foster, 2000). Pada Diabetes jenis ini dijumpai kadar insulin normal atau meningkat yang disebabkan oleh sekresi insulin abnormal dan resistensi terhadap kerja insulin karena kurangnya reseptor insulin pada organ target sehingga terjadi defek relatif pankreas untuk mensekresi insulin (Foster, 2000 ; Gustaviani, 2007 ; Suyono, 2005). Pada penderita yang obesitas, kelainan primernya adalah resistensi insulin di jaringan perifer seperti otot dan lemak sehingga terjadi peningkatan kebutuhan insulin. Sedangkan pada penderita yang non obesitas, kelainan primernya berupa kerusakan sel beta dan kelainan sekundernya di jaringan perifer (Foster , 2000 ; Gustaviani, 2007 )

Adanya hiperglikemi dan penimbunan lemak, misalnya pada penderita obesitas akan meningkatkan ROS (reactive oxygen species) dalam berbagai mekanisme, nantinya ROS akan mengganggu keseimbangan reaksi redoks dalam tubuh kita dan menurunkan enzim antioksidan dan menyebabkan peningkatan

radikal bebas. Inilah yang disebut dengan stress oksidatif. Meningkatnya stress oksidatif menyebabkan disregulasi jaringan adiposa dan merupakan awal dari patofisiologi terjadinya sindroma metabolik, hipertensi, dan aterosklerotik. Penelitian terdahulu telah membuktikan bahwa stress oksidatif menjadi dasar patomekanisme dari insulin resisten dan DM type II (Meigh, *et al*, 2007). Pada resistensi insulin terjadi kelainan profil lipid serum yang khas yaitu kadar trigliserida tinggi, kolesterol HDL rendah dan meningkatnya subfraksi LDL kecil padat, dikenal dengan nama fenotipe lipoprotein aterogenik atau *lipid triad* (Adam, 2006). Menurut Ronald, resisten insulin dan diabetes tipe 2 dihubungkan dengan pengelompokan plasma lipid yang saling berhubungan dan keabnormalan lipoprotein, yang termasuk didalamnya menurunnya kadar HDL, kadar LDL kecil padat yang predominan, dan meningkatnya kadar trigliserid (Ronald, 2004).

**f. Faktor Resiko Diabetes Melitus**

- 1) Kelompok usia dewasa tua (> 45 tahun)
- 2) Kegemukan (BB (kg) 120% BB idaman atau IMT > 27 (Kg/m<sup>2</sup>))
- 3) Tekanan darah tinggi >140/90 mm/Hg
- 4) Riwayat keluarga DM
- 5) Dislipidemia (HDL >35 mg/dl dan atau trigliserida > 250 mg/dl)

## 2. Metabolisme Lipid Pada Diabetes Mellitus Tipe 2

Kelainan utama metabolisme lemak pada diabetes melitus tipe dua adalah percepatan katabolisme lemak, disertai peningkatan pembentukan benda-benda keton, dan penurunan sintesis asam lemak dan trigliserida. Kelainan ini terjadi akibat efek insulin terhadap metabolisme lemak. Insulin mengaktivasi lipoprotein lipase di dalam kapiler darah, yang berfungsi untuk menghidrolisis trigliserida. Insulin juga meningkatkan pengangkutan glukosa ke dalam sel hati, kemudian glukosa akan masuk jalur glikolisis, diubah menjadi piruvat dan hasil akhir berupa asetil-KoA, yang merupakan substrat awal sintesis asam lemak. Apabila kadar insulin berkurang, maka sintesis asam lemak dan trigliserida akan berkurang. Pelepasan asam lemak dari jaringan adiposa ke dalam sirkulasi darah juga terhambat. (Guyton, 2006)

Pada diabetes melitus tipe 2, perubahan glukosa menjadi asam lemak didapat menurun karena defisiensi glukosa intrasel. Insulin menghambat lipase peka-hormon di jaringan adiposa sehingga dengan tidak adanya hormon ini kadar asam lemak bebas (FFA, NEFA, UFA) dalam plasma menjadi lebih dari dua kali lipat. (Price, 2006 ; Mogensen, 2002). Pada diabetes melitus tipe 2 yang tidak terkontrol, kadar trigliserida dan kilomikron serta FFA plasma meningkat. Peningkatan konstituen-konstituen ini terutama disebabkan oleh penurunan pengangkutan trigliserida ke dalam depot lemak. Penurunan aktivitas lipoprotein lipase juga berperan dalam penurunan pengangkutan ini (Niewoehner, 1998).

Kadar kolesterol total yang meningkat ini berperan dalam percepatan timbulnya aterosklerosis. Peningkatan kadar kolesterol total disebabkan oleh meningkatnya kadar VLDL dan LDL, akibat peningkatan produksi VLDL oleh hati atau penurunan pengeluaran VLDL dan LDL dari sirkulasi (Price, *et al.*, 2006 ; Guyton, 2006).

### 3. Stress Oksidatif pada Diabetes Mellitus

Hiperglikemia menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif. Pembentukan senyawa oksigen reaktif tersebut dapat meningkatkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan (Ueno, 2002) Modifikasi molekuler pada berbagai jaringan tersebut mengakibatkan ketidakseimbangan antara antioksidan protektif (pertahanan antioksidan) dan peningkatan produksi radikal bebas. Hal itu merupakan awal kerusakan oksidatif yang dikenal sebagai stres oksidatif . Stres oksidatif dan gangguan pertahanan antioksidan tersebut merupakan keistimewaan diabetes melitus yang terjadi sejak awal penyakit (Nuttal, 1999).

Hiperglikemia akan memperburuk dan memperparah pembentukan ROS melalui beberapa mekanisme. ROS akan meningkatkan pembentukan ekspresi *Tumour necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) dan memperparah stres oksidatif. TNF- $\alpha$  dapat mengakibatkan resistensi insulin, meningkatkan sirkulasi asam lemak, merubah fungsi sel  $\beta$ , meningkatkan kadar trigliserida dan menurunkan kadar HDL (Tiwari, 2002)

#### 4. Metabolisme Lipoprotein

Lipid plasma berasal dari makanan atau disintesis dalam badan. Lipid sukar larut dalam air, pengangkutannya dalam tubuh berbentuk kompleks dengan protein yang disebut lipoprotein. Lipoprotein tersusun atas inti yang sukar larut (non polar) yang terdiri atas ester kolesterol dan trigliserida serta bagian yang mudah larut (polar) yang terdiri dari protein, fosfolipid dan kolesterol bebas (Mc Namara, et al., 2000)

Terdapat lima kelas utama lipoprotein yaitu kilomikron, very low density lipoprotein (VLDL), intermediate density lipoprotein (IDL), low density lipoprotein (LDL) dan high density lipoprotein (HDL). Kilomikron, VLDL dan IDL merupakan partikel yang kaya akan trigliserida. Kilomikron berfungsi membawa lipid eksogen dari usus ke semua sel, sedangkan VLDL membawa lipid endogen dari hati ke sel. Selain kaya trigliserida, VLDL juga mengandung apolipoprotein B (apoB), apolipoprotein C (apoC) dan apolipoprotein E (apo E). IDL adalah lipoprotein antara yang terbentuk pada saat konversi VLDL menjadi LDL. Lipoprotein dibentuk di usus dan hati. Lipoprotein akan mengalami modifikasi oleh enzim setelah disekresi. Proses ini diatur oleh komponen protein yang terdapat pada partikel yang disebut apolipoprotein. Kelas lipoprotein yang lebih kecil dan sebagian besar terdiri dari kolesterol adalah HDL dan LDL. LDL dibentuk dari VLDL dan IDL, berfungsi untuk membawa kolesterol ke sel, sedangkan HDL berfungsi membawa kolesterol dari sel ke hati (Mc Namara, et al, 2000)

LDL dibentuk melalui jalur endogen. Hati merupakan sumber utama lipid endogen. Trigliserida disintesis dari gliserol dan asam lemak yang berasal dari cadangan lemak atau glukosa. Kolesterol dapat berasal dari hati atau dari lipoprotein seperti remnant kilomikron. Lipid ini dibawa dari hati dalam bentuk VLDL yang mengandung apo B, apo C dan apo E. Pada jaringan perifer, trigliserida VLDL berkurang karena dihidrolisis oleh lipoprotein lipase. Remnant VLDL atau IDL yang mengandung trigliserida dan kolesterol selain apo B dan apo E, dapat dengan segera diambil oleh hati atau menjadi LDL akibat hilangnya trigliserida dan apo E. LDL akan bertahan lebih lama dalam plasma. Lipoprotein ini akan melekat pada reseptor spesifik pada permukaan sel (reseptor LDL atau reseptor apo B/E). Reseptor ini terdapat di semua sel tetapi yang paling banyak adalah di hati. Setelah masuk ke dalam sel, partikel LDL akan dipecah oleh lisosom dan kolesterol yang dilepaskan digunakan untuk pembentukan membran sel atau untuk sintesis steroid (MC Namara, et al, 2000)

## 5. LDL

Low Density Lipoprotein merupakan komponen lipoprotein yang terbesar membawa kolesterol (60% total serum kolesterol), ke jaringan tubuh, yang digunakan untuk pembentukan membran atau dimetabolisme menjadi hormon steroid. LDL adalah fraksi lipoprotein terbesar dalam plasma, diperkirakan 50% dari lipoprotein LDL merupakan partikel dengan diameter 20-25 nm. LDL terdiri dari lemak yaitu kolesterol ester, fosfolipid, kolesterol tidak teresterifikasi, dan trigliserida. Subkelas LDL4

sampai LDL7 berukuran kecil sedangkan LDL1 sampai LDL3 lebih besar dan lebih ringan. Subkelas yang dominan adalah LDL yang lebih besar dan membawa kolesterol lebih banyak, sedangkan pada kelainan lipid lebih banyak LDL dengan ukuran yang lebih kecil dan padat. (Williams, *et al.*, 2003 ; Assman *et al.*, 2002).

## 6. Hubungan LDL dengan Penyakit Kardiovaskular

Penderita Diabetes mellitus biasanya kadar kolesterol total, LDL, trigliserida plasma tinggi. Buruknya sirkulasi ke sebagian besar jaringan akan menyebabkan hipoksia dan cedera jaringan, merangsang reaksi peradangan yang akan merangsang terjadinya aterosklerosis (Kusuma, 2000). Penyakit vaskuler aterosklerotik dengan manifestasi klinik berupa penyakit jantung koroner (PJK) dan stroke, saat ini merupakan penyebab kematian nomor satu di dunia. Kadar kolesterol LDL yang tinggi merupakan risiko terjadinya PJK. Namun demikian pada sebagian penderita PJK ditemukan kadar kolesterol LDL masih dalam batas normal (Lamarche, *et al.*, 1997). Telah dilaporkan, pasien laki-laki dengan LDL ukuran kecil dan densitas tinggi yang disebut small dense (padat kecil) LDL insiden terjadinya PJK meningkat enam kali lipat dibandingkan pasien dengan LDL ukuran normal (St-Pierre, *et al.*, 2005 ; Grundy, 1997). Ada beberapa teori mengenai sifat aterogenisitas LDL padat kecil yaitu:

- a) Afinitas LDL padat kecil terhadap reseptor LDL kurang dibandingkan LDL normal.

- b) LDL padat kecil cenderung diambil oleh dinding vaskuler perifer daripada di hati; iii) lamanya waktu kontak antara LDL padat kecil.
- c) Endotel vaskuler memanjang sehingga menginduksi degenerasi oksidatif LDL padat kecil diendotel vaskuler dan di sirkulasi darah (Yoshino, *et al.*, 2002)

LDL yang teroksidasi akan ditelan oleh makrofag untuk membentuk sel busa yang merupakan lesi awal aterosklerosis. LDL yang teroksidasi, merupakan suatu lipoperoksida yang mengganggu fungsi endotel vaskuler.

## 7. Buah Manggis

Buah manggis berbentuk bulat dan berwarna ungu tua karena mengandung banyak antosianin pada kulitnya (Manurung, *et al.*, 2012). Dalam Moongkarndi *et al.*, (2004) melaporkan bahwa ekstrak kulit buah manggis berpotensi sebagai antioksidan. Selanjutnya, Weecharangsan *et al.*, (2006) menindak lanjuti hasil penelitian tersebut dengan melakukan penelitian aktivitas antioksidan beberapa ekstrak kulit buah manggis, hasil penelitian menunjukkan bahwa semua ekstrak mempunyai potensi sebagai penangkal radikal bebas. Dari hasil skrining aktivitas antioksidan dari senyawa senyawa tersebut, yang menunjukkan aktivitas poten adalah : 8-hidroksikudraxanton, gartanin, alpha-mangostin, gamma-mangostin dan smeathxanton A. (Jung, *et al.*, 2006).

Manggis sangat bermanfaat untuk kesehatan tubuh karena diketahui kulit buah mengandung xanthone sebagai antioksidan,

antiproliferatif, antiinflamasi dan antimikrobia. Sifat antioksidannya melebihi vitamin E dan vitamin C. Xanthone merupakan substansi kimia alami yang tergolong senyawa polyphenolic. (Iswari dan Sudaryono, 2007). Pemberian antioksidan polifenol menunjukkan dapat menangkap radikal bebas, mengurangi stress oksidatif, menurunkan ekspresi TNF-  $\alpha$ . Senyawa fitokimia ternyata mampu mengurangi komplikasi diabetes melalui pengurangan stress oksidatif, ROS, dan TNF-  $\alpha$  (Tiwari, 2002). Turunan xanthone yaitu mangostin juga memiliki kemampuan untuk menurunkan lipolisis, meningkatkan aktifitas lipoprotein lipase dan menurunkan pembentukan kolestrol LDL sehingga kolesterol menurun (Asari, 2012). Alfa-mangostin memiliki aktivitas antioksidan dan penangkal radikal bebas. Berkaitan dengan fakta tersebut, alfa-mangostin mampu menghambat proses oksidasi lipoprotein densitas rendah (LDL) yang sangat berperan dalam aterosklerosis (William *et al.*, 1995). Xanthone juga potensial dalam menangkal radikal bebas dan melindungi LDL dari oksidasi (Williams, *et al.*, 1995). LDL yang partikelnya kecil sifatnya mudah teroksidasi, oleh karena itu sangat aterogenik (Adam, 2006). Turunan xanthone, yaitu mangiferin menunjukkan bahwa senyawa tersebut berguna untuk antihiperlipidemik dan antiatherogenik dengan cara menurunkan kadar LDL, TG, asam lemak bebas, dan dapat menaikkan kadar HDL pada tikus yang diinduksi streptozotocin (Murugananda, *et al.*, 2005) Dari hasil penelitian tersebut, mangiferin juga sebagai antiglikemia juga hipolipidemik (Dineshkumar, *et al.*, 2010).

## 8. Alloxan

### a) Definisi Alloxan

Alloxan (2,4,5,6-tetraoksipirimidin; 5,6-dioksiurasil) merupakan senyawa hidrofilik dan tidak stabil (Gambar 1). Waktu paruh pada suhu 37°C dan pH netral adalah 1,5 menit dan bisa lebih lama pada suhu yang lebih rendah. Sebagai diabetogenik, aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal dan subkutan. Dosis intravena yang digunakan biasanya 65 mg/kg BB, sedangkan intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kalinya (Szkudelski, 2001; Rees dan Alcolado, 2005).

### b) Pengaruh Alloxan Terhadap Kerusakan Sel Beta Pankreas

Alloxan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2. Mekanisme aksi dalam menimbulkan kerusakan selektif sel beta pankreas belum diketahui dengan jelas. Alloxan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2 (Watskin, *et al.*, 2008 ; Filliponi, *et al.*, 2008).

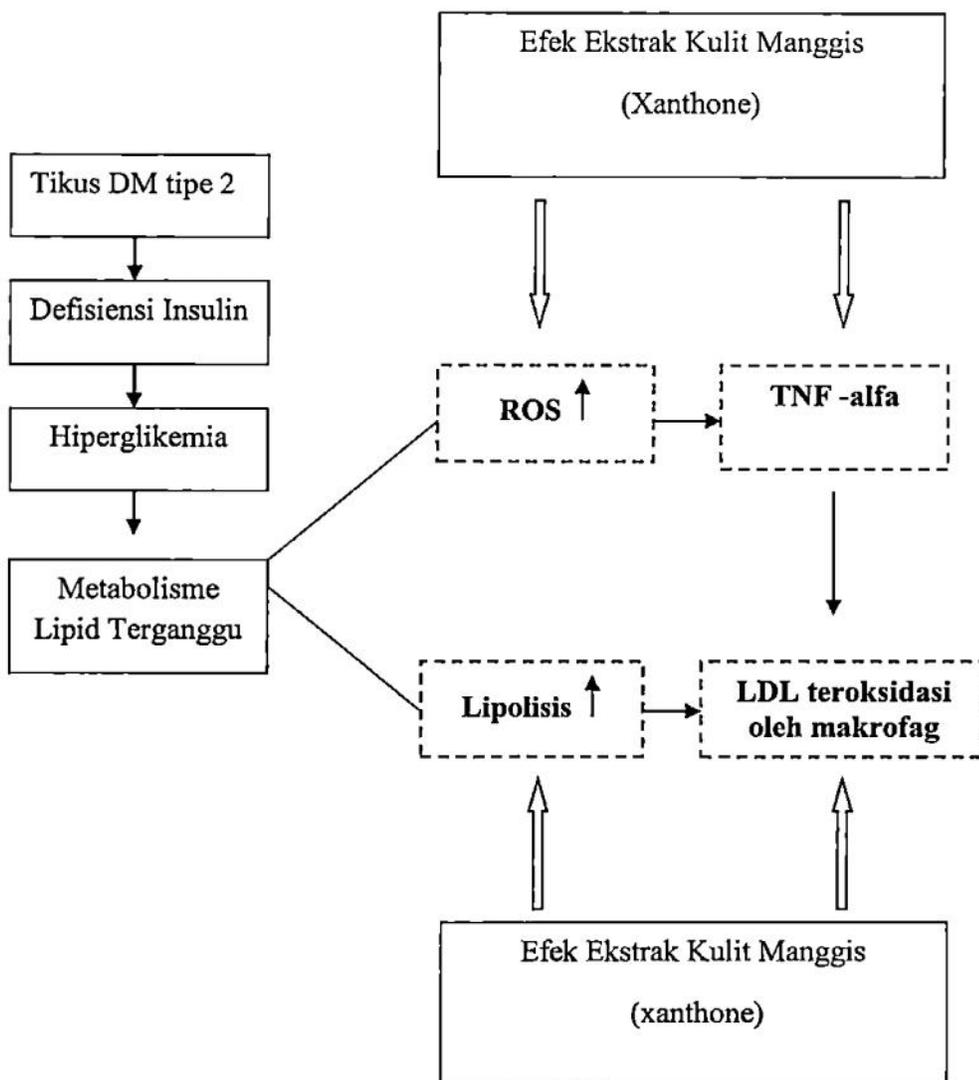
Diabetogeniknya bersifat antagonis terhadap glutathion yang bereaksi dengan gugus SH. Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial didalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula – granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas. Aksi

sitotoksik aloksan dimediasi oleh radikal bebas. Aksi toksik alloxan pada sel beta diinisiasi oleh radikal bebas yang dibentuk oleh reaksi redoks (Watskin, *et al.*, 2008). Alloxan dan produk reduksinya, asam dialurik, membentuk siklus redoks dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hydrogen peroksida. Radikal hidroksil dengan kereaktifan yang tinggi dibentuk oleh reaksi Fenton. Aksi radikal bebas dengan rangsangan tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yg menyebabkan destruksi cepat sel beta. (Filliponi, *et al.*, 2008). Alloxan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria mengakibatkan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel. (Suharmiati, 2003)

## 9. Glibenklamid

Glibenklamide adalah obat oral antidiabetika golongan sulfonilurea. Obat ini menstimulasi sel beta dari pulau langerhans, sehingga sekresi insulin ditingkatkan. Kepekaan sel sel beta bagi kadar glukosa darah di perbesar melalui pengaruhnya atas transpor glukosa( Hoan, 2008).

## B. Kerangka Konsep



### **C. Hipotesis**

Hipotesis penelitian ini adalah ekstrak kulit manggis dapat menurunkan kadar LDL pada tikus putih yang diinduksi alloxan.