

**BAB 2****TINJAUAN PUSTAKA****2.1 Diabetes Mellitus****2.1.1 Definisi**

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu penyakit atau gangguan metabolisme yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas atau disebabkan kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin (Ditjen Bina Farmasi & ALKES, 2005).

Berbagai komplikasi dapat timbul akibat kadar gula darah yang tidak terkontrol, misalnya neuropati, hipertensi, jantung koroner, retinopati, nefropati, dan gangrene. Diabetes Mellitus tidak dapat disembuhkan tetapi kadar gula darah dapat dikendalikan melalui diet, olah raga, dan obat-obatan. Untuk dapat mencegah terjadinya komplikasi kronis, diperlukan pengendalian DM yang baik (Perkeni, 2011).

**2. 1. 2 Klasifikasi Diabetes Mellitus**

Klasifikasi Diabetes Mellitus menurut American Diabetes Association, 2010 adalah sebagai berikut:

- a. Diabetes tipe 1 (destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut):

Lebih dari 90% dari sel pankreas yang memproduksi insulin mengalami kerusakan secara permanen. Oleh karena itu, insulin yang diproduksi sedikit atau tidak langsung dapat diproduksi. Hanya sekitar 10% dari semua penderita diabetes melitus menderita tipe 1. Diabetes tipe 1 kebanyakan pada usia dibawah 30 tahun. Para ilmuwan percaya bahwa faktor lingkungan seperti infeksi virus atau faktor gizi dapat menyebabkan penghancuran sel penghasil insulin di pankreas (Merck, 2008).

- b. Diabetes tipe 2 ( Diabetes Non Insulin Dependent):

Tidak ada kerusakan pada pankreasnya dan dapat terus menghasilkan insulin, bahkan kadang-kadang insulin pada tingkat tinggi dari normal. Akan tetapi, tubuh manusia resisten terhadap efek insulin, sehingga tidak ada insulin yang cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Diabetes tipe ini sering terjadi pada dewasa yang berumur lebih dari 30 tahun dan menjadi lebih umum dengan peningkatan usia. Obesitas menjadi faktor resiko utama pada diabetes tipe 2 (Merck, 2008)

- c. Diabetes Melitus tipe lain:

Pada tipe ini disebabkan oleh penyakit eksokrin pancreas, endokrinopati, atau karena obat-obat zat kimia serta infeksi Rubella congenital.

- d. Diabetes Mellitus Gestasional:

Muncul pada masa kehamilan, umumnya bersifat sementara, tetapi merupakan faktor risiko untuk Diabetes Mellitus tipe 2. Sekitar 4-5% wanita hamil diketahui menderita GDM, dan umumnya terdeteksi pada atau setelah trimester kedua (Ditjen Bina Farmasi dan ALKES, 2005).

## 2. 1. 3 Diabetes Mellitus Tipe 2

### 2. 1. 3. 1 Patofisiologi

Resistensi insulin yang merupakan ciri khas dari terjadinya Diabetes Mellitus Tipe 2 disebabkan oleh dua hal yaitu (1) penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin, (2) penurunan kemampuan sel  $\beta$  pancreas untuk mensekresi insulin sebagai respon terhadap beban glukosa. Seiring dengan terjadinya hal tersebut, respon sel  $\beta$  pancreas akan menjadi kurang sensitif terhadap sekresi insulin, yang pada akhirnya mengakibatkan terjadinya defisiensi insulin. Penderita DM Tipe 2 ini masih dapat menggunakan obat-obat oral antidiabetes sulfonilurea untuk merangsang kemampuan sel  $\beta$  Langerhans pancreas mensekresi insulin sehingga tidak tergantung sepenuhnya pada pasokan insulin dari luar (Kahn, 1995).

### 2. 1. 3. 2 Kriteria Diagnostik

ADA (American Diabetes Association) menetapkan kriteria diagnostik diabetes tipe 2 sebagai berikut: (1) Seseorang dengan gejala hiperglikemia dan random plasma glucose (RPG) atau glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dl dari hasil 2 kali pengukuran terpisah dapat dikatakan menderita diabetes tipe 2, atau (2) Seseorang dengan fasting plasma glucose (FPG) atau glukosa plasma dalam keadaan puasa  $\geq 126$  mg/dl dari hasil 2 kali pengukuran terpisah dapat dikatakan menderita diabetes tipe 2, atau (3) Seseorang dengan fasting plasma glucose (FPG) atau glukosa plasma dalam keadaan puasa  $\geq 110$  mg/dl dari hasil 2 kali pengukuran terpisah dapat dikatakan beresiko menderita diabetes tipe 2.

## 2.2 Kolesterol

### 2.2.1 Definisi

Kolesterol adalah lipid amfipatik dan merupakan komponen struktural esensial pada membran dan lapisan luar lipoprotein serum. Kolesterol tubuh berasal dari dua sumber, yaitu kolesterol eksogen yang diperoleh dari makanan dan kolesterol endogen yang diproduksi oleh tubuh (Sihombing, 2003). Kolesterol eksogen, merupakan produk tipikal metabolisme hewan, terdapat dalam makanan yang berasal dari hewan seperti kuning telur, daging, dan hati. Kolesterol endogen disintesis di banyak jaringan dari asetil-KoA dan merupakan prekursor semua steroid lain di tubuh, termasuk kortikosteroid, hormon seks, asam empedu, dan vitamin D (Murray *et al.*, 2009).

Kolesterol terdapat di jaringan dan serum sebagai kolesterol bebas atau dalam bentuk simpanan, yang berikatan dengan asam lemak rantai panjang sebagai ester kolesterol. Oleh karena kolesterol bersifat tidak larut air sehingga di dalam darah diangkut bersama-sama dengan trigliserida, fosfolipid, dan apoprotein dalam bentuk lipoprotein.

### 2.2.2 Biosintesis Kolesterol

Manusia membutuhkan sekitar 1,1 gram kolesterol/hari untuk memelihara dinding sel dan fungsi fisiologis lain. Separuh dari jumlah tersebut berasal dari proses sintesis (kurang lebih 700 mg/hari) dan sisanya diperoleh dari makanan (Murray *et al.*, 2009).

Biosintesis kolesterol terbagi dalam lima tahap, yaitu:

1. Tahap 1 – Biosintesis Mevalonat

Asetoasetil KoA (gabungan 2 molekul asetil KoA) yang mengalami kondensasi dikatalis oleh HMG-KoA sintase untuk membentuk HMG-KoA yang akan direduksi menjadi mevalonat oleh NADPH dan dikatalis oleh HMG-KoA reduktase. Proses ini merupakan tahap regulatorik utama di jalur sintesis kolesterol dan merupakan tempat kerja obat inhibitor HMG-KoA reduktase (golongan statin) yang bekerja dengan menurunkan kadar kolesterol (Murray *et al.*, 2009).

2. Tahap 2 – Pembentukan Unit Isoprenoid

Melalui pelepasan CO<sub>2</sub> pada reaksi fosforilasi oleh ATP, terbentuklah unit isoprenoid aktif, isopentil difosfat (Murray *et al.*, 2009).

3. Tahap 3 – Enam Unit Isoprenoid Membentuk Skualen

Enam unit isoprenoid kemudian berkondensasi untuk membentuk senyawa skualen (Murray *et al.*, 2009).

4. Tahap 4 – Pembentukan Lanosterol

Skualen mengadakan siklisasi dalam retikulum endoplasma untuk menghasilkan senyawa steroid induk yaitu lanosterol (Murray *et al.*, 2009).

5. Tahap 5 – Pembentukan Kolesterol

Pembentukan kolesterol dari lanosterol berlangsung di membrane retikulum endoserum dan melibatkan pertukaran-pertukaran di inti steroid dan rantai samping. Gugus metal di C14 dan C4 dikeluarkan untuk membentuk 14-desmetil lanosterol dan kemudian zimosterol. Ikatan rangkap di C8-C9 kemudian dipindahkan ke C5-C6 dalam dua langkah. Akhirnya ikatan rangkap rantai samping direduksi, dan menghasilkan kolesterol (Murray *et al.*, 2009).

Kolesterol dalam makanan akan mempengaruhi biosintesis kolesterol. Jika jumlah kolesterol dari makanan kurang, maka sintesis dari hati dan usus akan meningkat untuk memenuhi kebutuhan jaringan dan organ lain. Sebaliknya, jika jumlah kolesterol dari makanan berlebih maka sintesis kolesterol dari hati dan usus akan menurun (Sihombing, 2003).

### 2. 2. 3 Sekresi Kolesterol

Setiap hari, sekitar 1 gram kolesterol dikeluarkan dari tubuh. Proses pengeluaran itu bisa melalui dua jalan yaitu melalui perubahan menjadi asam empedu atau dalam bentuk sterol netral yang dikeluarkan melalui feses (Murray *et al.*, 2006). Asam empedu primer merupakan produk akhir dari metabolisme kolesterol yang disintesis di dalam sel-sel hati. Asam-asam ini adalah asam kolat (*cholic acid*) dan asam kenodeoksilat (*chenodeoxycholic acid*). Asam kolat merupakan jenis asam empedu terbanyak di dalam tubuh (Sihombing, 2003).

Getah empedu mengandung kalium dan natrium dalam jumlah yang cukup banyak dan memiliki pH alkalis, sehingga dapat disebut sebagai garam empedu (Murray *et al.*, 2006). Garam empedu ini disimpan dalam kantung empedu kemudian dilepaskan ke dalam usus pada saat makan sehingga berfungsi sebagai emulsifier untuk membantu pencernaan dalam makanan (Almatsier, 2003). Di dalam usus, garam empedu primer sebagian akan mengalami dekonjugasi dan dehidroksilasi oleh bakteri usus untuk membentuk garam empedu sekunder. Di dalam ileum, baik garam empedu primer maupun sekunder, lebih dari 95% akan direabsorpsi masuk ke dalam sirkulasi portal (sirkulasi enterohepatik) dan sisanya akan terbuang bersama feses (Murray *et al.*, 2006).

#### 2. 2. 4 Kolesterol Serum

Di dalam serum, kolesterol diangkut di dalam lipoprotein dan pada manusia proporsi tertinggi terdapat pada LDL. Kadar normal kolesterol pada manusia berkisar 5,2 mmol/liter dengan bagian terbesar dalam bentuk teresterifikasi. Ester kolesterol dalam makanan dihidrolisis menjadi kolesterol yang kemudian diserap oleh usus bersama dengan kolesterol tak teresterifikasi dan lipid lain dalam makanan. Sebagian besar kolesterol yang disekresikan oleh hati dalam bentuk VLDL, dipertahankan selama pembentukan IDL dan akhirnya LDL yang diserap oleh reseptor LDL yang ada di hati dan jaringan ekstrahepatik (Murray *et al.*, 2006).

#### 2. 2. 5 Faktor yang Mempengaruhi Kadar Kolesterol

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi keseimbangan konsentrasi kolesterol serum diantaranya adalah:

- a) Jenis Kelamin, pria mempunyai resiko kadar kolesterol lebih tinggi daripada wanita.
- b) Umur, semakin bertambah umur, maka semakin tinggi pula kadar kolesterol dalam tubuh, sehingga semakin tinggi faktor resiko. Resiko paling tinggi pada umur 40 tahun keatas.
- c) Keturunan atau faktor genetik, hiperkolestrolema dapat merupakan faktor genetik.
- d) Kegemukan atau obesitas, penumpukan lemak pada jaringan tubuh, memerlukan penggunaan kolesterol yang lebih pula.
- e) Gula Darah atau Diabetes Melitus yang tidak diobati dapat menyebabkan kadar kolesterol dalam darah.

- f) Hormon tiroid dan estrogen dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah (Ganong, 1995).

### 2. 2. 6 Hubungan Kolesterol dengan Diabetes Mellitus

Pada Diabetes Melitus, kadar kolesterol yang meningkat akan mempercepat penyakit vascular atherosklerotik. Hal tersebut merupakan komplikasi utama diabetes jangka panjang pada manusia (Ganong, 1995).

Apabila kadar insulin berkurang dalam darah, maka gula darah tidak bisa diproses menjadi energi akibatnya kadar gula dalam darah akan meningkat berlebihan. Gula yang berlebihan akan merusak pembuluh darah, karena gula tidak bisa diproses menjadi energi pada penderita Diabetes Melitus. Maka energi terpaksa dibuat dari sumber lain seperti lemak dan protein. Akibatnya kolesterol yang terbentuk pada metabolisme lemak dan protein bisa menumpuk dan mengancam pembuluh darah. Prevalensi hiperkolesterolemia pada Diabetes Melitus sangat tinggi yaitu 20-90 %. Proses atherosclerosis, akan menyerang hampir seluruh pembuluh darah, terutama jaringan pembuluh perifer. Keadaan inilah yang merupakan dasar timbulnya berbagai komplikasi DM (Baraas, 1998).

Kelebihan karbohidrat dalam tubuh diubah menjadi lemak, perubahan ini terjadi di dalam hati. Lemak ini kemudian dibawa ke sel-sel lemak yang dapat menyimpan lemak dalam jumlah yang terbatas. Oleh karena itu, kondisi hiperglikemia yang terjadi dalam jangka waktu yang panjang, akan menyebabkan perubahan fungsi dan metabolisme lemak. Perubahan-perubahan tersebut menyebabkan kerusakan jaringan, dan kerusakan inilah yang akan menimbulkan komplikasi-komplikasi. Untuk menghindari resiko timbulnya komplikasi diabetik, penderita Diabetes Melitus harus mengontrol dan mengendalikan kadar gula

dalam darah dalam jangka panjang. Pengendalian kadar gula dalam darah secara ketat akan memperbaiki pula kadar kolesterol dalam darah (Sarwono, 1996).

Mekanisme peningkatan kadar kolesterol darah pada penderita DM adalah asam amino, glukosa dan asam lemak yang diperoleh dari makanan tidak dapat dimetabolisme oleh tubuh secara normal karena tidak mencukupinya reseptor penerima. Maka akan ada banyak timbunan glukosa di pembuluh darah yang akan menyebabkan terjadinya peningkatan kolesterol (Nurwahyunani, 2006).

### **2. 3 Kemiri (*Aleurites moluccana*)**

#### **2. 3. 1 Morfologi dan Klasifikasi Kemiri**

Kemiri atau *Aleurites moluccana* (L.) merupakan tanaman tahunan, pohonnya tinggi, besar, tingginya mencapai 10-40 meter, dengan diameter 110 cm. Daunnya tersusun berseling dan sering kali bergerombol hampir diujung ranting, panjang kira-kira 10 cm, bertangkai panjang. Lembaran daun berbentuk bundar telur melebar, berkuping 3,5 atau 7, berujung runcing, berpangkal bentuk jantung, berbulu tebal. Bunga berwarna putih kekuning-kuningan, buah berdaging, berdiameter 5-6 cm, berlekuk 3-4, berisi 1 biji (disebut buah jantan) 2 biji (buah betina), kadang-kadang 3 biji. Bijinya terbungkus oleh tempurung yang tebalnya 3-5 mm, berukuran besar, berbentuk runcing diujung, agak rata dipangkal, berbisul kasar. Biji yang telah tergeletak di tanah berwarna hitam. Bobot biji 10-14 g/butir, atau 1 kg berisi 80-90 butir dan mengandung minyak (Badan Pengelolaan Gedung Manggala Wanabakti, 1995).

Secara sistematis klasifikasi tanaman kemiri adalah :

Kingdom	Plantae
Divisi	Spermatophyta
Subdivisi	Angiospermae
Kelas	Dicotyledonae
Ordo	Archichlamydae
Famili	Euphorbiaceae
Genus	Aleurites
Spesies	Aleurites sp

Tabel 2.1 Klasifikasi taksonomi tanaman kemiri (Paimin, 1997)

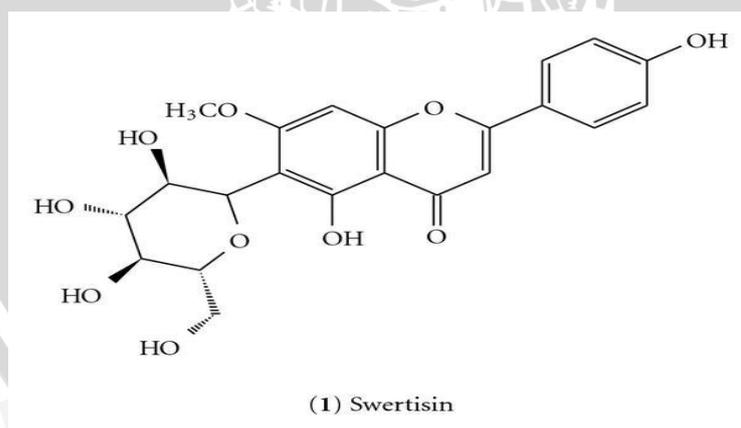
### 2. 3. 2 Manfaat Kemiri

Tanaman asli Indonesia ini telah diperkenalkan sampai ke luar negeri karena hampir seluruh bagiannya seperti daun, buah, kulit, kayu, akar, getah dan bunganya dapat dimanfaatkan, baik untuk obat-obatan tradisional, penerangan, bahan bangunan, bahan pewarna, bahan makanan, dekorasi maupun berbagai kegunaan lain (Heyne, 1987). Di Pulau Jawa, kulit pohon kemiri dimanfaatkan sebagai obat diare (disentri). Di Jepang, bagian kulit kemiri digunakan untuk obat tumor. Adapun di Sumatera, biji kemiri digunakan untuk obat sembelit. Di Malaysia, daun kemiri direbus dan dimanfaatkan sebagai obat untuk sakit kepala, demam, bisul, bengkak pada persendian dan kencing nanah. Di Hawaii, bunga dan getah segar kemiri digunakan untuk obat sariawan pada anak-anak (Scott, 2000).

### 2. 3. 3 Kandungan Kemiri

Diketahui bahwa pada ekstrak metanol kulit batang terdapat kandungan polifenol yang tinggi menyebabkan aksi bakteriasidal untuk semua bakteri kecuali *S. pyogenes* yang merupakan bakteriostatik (Abd. Samah, Othman and Mohamad Razar, 2010). Studi fitokimia terdahulu dengan tanaman ini juga menunjukkan bahwa tanaman ini mengandung flavonoid glikosida seperti swertisin dan 2"-O-rhamnosylswertisin yang memiliki efek antinosiseptif (Quintão *et al.*, 2011). Selain itu, ekstrak metanol daun kemiri menunjukkan efek penurunan lipid yang dimediasi melalui penghambatan biosintesis kolesterol hati dan pengurangan penyerapan lipid dalam usus (R C Pedrosa, C Meyre-Silva *et al.*, 2002).

### 2. 3. 4 Swertisin



Gambar 2.1 Struktur kimia Swertisin

Swertisin merupakan salah satu senyawa golongan flavonoid glikosida yang terdapat pada ekstrak daun kemiri yang sudah dibuktikan mempunyai efek

antinosiseptif serta antipiretik dengan baik (Meyre-Silva *et al.*, 1997). Pada penelitian lain yang dilakukan dengan flavonoid swertisin mengungkapkan potensinya sebagai agen yang merangsang sekresi insulin menghadirkan efek antihiperlikemik (P. Folador *et al.*, 2010). Penelitian Shibano *et al.*, (2008) juga menunjukkan bahwa swertisin yang diisolasi dari *Commelina communis* menghambat aktivitas  $\alpha$ -glukosidase di usus tikus. Dalam keadaan normal, enzim  $\alpha$ -glukosidase terdapat di *brush border* usus. Enzim  $\alpha$ -glucosidase adalah enzim kunci dalam pencernaan karbohidrat. Ini mengkatalisis hidrolisis ikatan 1,4- $\alpha$ -glukosida dalam karbohidrat dengan pelepasan  $\alpha$ -glukosa dan mempromosikan peningkatan kadar glukosa darah setelah makan. Inhibitor  $\alpha$ -glucosidase bekerja secara antagonis terhadap aktivitas  $\alpha$ -glucosidase, sehingga menunda penyerapan karbohidrat usus dan memperlambat kenaikan tajam dalam kadar gula darah pasien diabetes yang biasanya terjadi setelah makan. Pada penelitian selanjutnya, swertisin diidentifikasi sebagai komponen aktif utama dalam penghambatan  $\alpha$ -glukosidase (Wu *et al.*, 2011).

#### 2. 4 Tikus Putih Sebagai Hewan Model

Hewan model DM adalah hewan laboratorium yang dalam hal tertentu secara natural maupun artifisial memiliki respon, serta mempunyai patogenesis ataupun patofisiologi yang sebagian atau seluruhnya mirip dengan DM pada manusia (Widyastuti, 2000).

#### 2. 4. 1 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Klasifikasi tikus putih menurut Ellerman, Missonne, Morris dan Simpson dalam Baker *et al.*, (1979) adalah sebagai berikut:

Class	Mamalia
Subclass	Theria
Infraclass	Eutheria
Order	Rodentia
Suborder	Myomorpha
Superfamily	Muroidea
Family	Muridae
Subfamily	Murinae
Genus	<i>Rattus</i>
Species	<i>Norvegicus</i>

Tabel 2.2 Klasifikasi taksonomi tikus putih

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) banyak digunakan sebagai model hewan coba dikarenakan ketersediannya yang mudah diperoleh. Tikus telah diketahui sifat-sifatnya dengan sempurna, mudah dipelihara, merupakan hewan yang relatif sehat dan cocok untuk berbagai macam penelitian, dapat ditinggal sendirian dalam kandang asal dapat mendengar suara tikus lain dan berukuran cukup besar sehingga memudahkan pengamatan (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988; Malole, 1989). Tikus juga mempunyai sifat respon biologik dan adaptasi yang mendekati manusia (Hanim, 1996).



Gambar 2.2 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Siklus hidup tikus putih (*Rattus norvegicus*) jarang lebih dari tiga tahun. Tikus jantan tua dapat mencapai bobot berat badan 500 gram, sedangkan tikus jantan betina jarang lebih dari 350 gram (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988). Kebutuhan pakan seekor tikus setiap harinya sekitar 10% dari bobot tubuhnya jika pakan tersebut adalah pakan kering, dan dapat mencapai 15% dari bobot tubuh jika pakan yang dikonsumsi adalah pakan basah. Kebutuhan minum setiap hari 15-30 ml air. Jumlah ini dapat berkurang jika pakan yang akan dikonsumsi banyak mengandung air (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988).

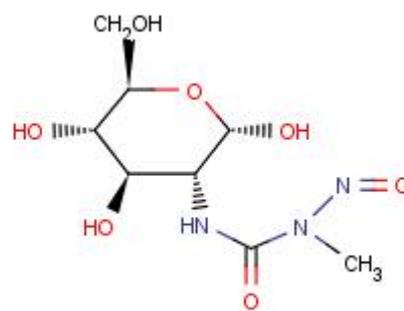
#### 2. 4. 2 Pembuatan Hewan Model

Kondisi patofisiologis DM tipe 2 pada hewan coba dapat diinduksi dengan berbagai macam cara, seperti pemberian diet tinggi lemak dan injeksi streptozotocin (STZ) dosis rendah (Zhang *et al.*, 2008). Diet tinggi lemak menyebabkan penumpukan lemak pada tikus yang berkontribusi terhadap resistensi insulin melalui zat-zat yang disekresikan oleh adiposit (Powers, 2005). Kondisi ini diikuti dengan hiperinsulinemia sebagai respon kompensasi terhadap peningkatan glukosa plasma, kemudian sel beta mengalami disfungsi sekresi insulin sehingga insulin plasma berkurang pada fase akhirnya. Pemberian STZ dosis rendah menyebabkan kerusakan pada sel beta dan disfungsi sekresi sel

beta. Dengan demikian, tikus akan menderita stadium akhir penyakit DM tipe 2 karena terjadinya pengurangan insulin plasma (Zhang, 2008).

## 2.5 Streptozotocin

Streptozotocin merupakan *N-nitroso* derivate *D-glucosamine* dipakai secara luas untuk menginduksi model hewan coba diabetes mellitus tipe 1 maupun tipe 2 yang disintesis dari *Streptomyces achromogenes* (Szkudetzki, 2001). STZ dapat secara selektif merusak sel B di pulau langerhans sehingga sering digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan coba (Ganong, 2003).



Gambar 2.3 Struktur Streptozotocin

Dilihat dari strukturnya, STZ dapat merusak sel beta pankreas melalui dua cara yaitu alkilasi DNA melalui gugus alkilnya dan bekerja dengan donor NO yang akan menambah jumlah NO di pankreas. NO yang berlebihan jumlahnya akan bereaksi dengan radikal superokso membentuk peroksinitrit yang toksik terhadap sel beta pankreas (Szkudelski, 2001). Menurut Shalahuddin (2005), STZ masuk ke dalam sel beta pankreas melalui transporter glukosa GLUT 2. GLUT 2 (*Glucose Transport 2*) berikatan dengan C-2 dari D-glukosa, setelah berikatan dengan gugus separuh glukosa menghasilkan degradasi metabolit untuk melepaskan N-methylnitroso kemudian menembus sel beta dan menimbulkan efek sitotoksik.

Dosis yang biasa digunakan untuk menginduksi DM pada hewan coba, yakni dosis tinggi tunggal ( $>40$  mg/kgBB) dan dosis rendah ( $<40$  mg/kgBB) yang diberikan selama 5 hari berturut-turut. Dosis tinggi tunggal akan menyebabkan rusaknya sel beta pankreas dan timbulnya hiperglikemia, sedangkan dosis rendah selama 5 hari (MLD-STZ, *multiple low dose Streptozotocin*) berturut-turut akan menimbulkan gejala diabetes setelah beberapa hari. Menurut Szkuldeski (2001), MLD-STZ lebih dominan digunakan untuk menginduksi DM tipe 1, sedangkan untuk DM tipe 2 STZ diberikan dengan dosis 100 mg/kgBB secara intravena atau intraperitoneal setelah tikus lahir (sekitar berumur 8-10 minggu).

