

Gambaran Penggunaan Terapi Kombinasi Oral Metformin-Sulfonilurea pada Pasien DM Tipe 2 di Denpasar

Ida Ayu Amanda Dewi Wikannanda¹, Ni Luh Putu Eka Kartika Sari², Anak Agung Sri Agung Aryastuti³

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Warmadewa,

²Departemen Fisiologi dan Biokimia, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Warmadewa,

³Departemen Farmakologi dan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Warmadewa,

¹email : gek.amanda@gmail.com

Abstrak

Diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan permasalahan kesehatan global berupa gangguan metabolik ditandai dengan hiperglikemia. Penanganan DM tipe 2 meliputi terapi farmakologis dengan antidiabetik oral secara monoterapi maupun kombinasi. Terapi kombinasi metformin dan sulfonilurea merupakan kombinasi paling umum untuk pasien DM tipe 2 di Indonesia, namun penelitian mengenai penggunaan kombinasi ini masih terbatas. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran penggunaan terapi kombinasi oral metformin-sulfonilurea pada pasien DM tipe 2 di Denpasar. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain *cross-sectional* yang dilakukan di RSUD Bali Mandara, RSUD Wangaya, dan RSU Puri Raharja menggunakan data rekam medis bulan Januari 2020 – Agustus 2021. Jumlah sampel pada penelitian ini adalah 80 sampel. Data yang telah dianalisis secara univariat disajikan dalam bentuk narasi dan tabel. Karakteristik sampel meliputi umur 46-65 tahun (73,8%), jenis kelamin perempuan (51,2%), berpendidikan SMA (58,8%), bekerja sebagai karyawan swasta (50%), berdurasi DM selama 1-4 tahun (56,3%), serta memiliki 2-3 penyakit penyerta (62,5%) dengan penyakit penyerta terbanyak yaitu hipertensi (58,8%). Hasil penelitian menunjukkan terapi kombinasi metformin-sulfonilurea yang paling banyak digunakan adalah kombinasi metformin-glimepiride (90%), dosis terbanyak yaitu metformin 500 mg dua kali sehari dan glimepiride 2 mg satu kali sehari (17,5%). Sebagian besar sampel memiliki kadar GDP terkendali (60%) didominasi oleh sampel dengan terapi kombinasi metformin-glimepiride (63,9%). Kombinasi metformin dengan glimepiride merupakan kombinasi antidiabetik oral yang paling umum diberikan oleh karena glimepiride memiliki profil keamanan dan kemampuan pengendalian glukosa darah yang lebih baik dibandingkan golongan sulfonilurea lainnya.

Kata kunci: diabetes melitus tipe 2, antidiabetik oral, terapi kombinasi, metformin-sulfonilurea

Abstract

[The Use of Metformin-Sulfonylureas Oral Combination Therapy in Type 2 DM Patients in Denpasar]

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a global health problem in the form of metabolic disorder characterized by hyperglycemia. Management of T2DM includes pharmacological therapy with oral antidiabetic drugs, either monotherapy or combination therapy. Metformin and sulfonylureas combination therapy is the most common therapy given to T2DM patients in Indonesia, but studies on the use of this combination are limited. This study aims to provide an illustration of the use of metformin-sulfonylureas oral combination therapy in T2DM patients in Denpasar. This is a descriptive cross-sectional study, which was conducted in RSUD Bali Mandara, RSUD Wangaya Denpasar, and RSU Puri Raharja, using data from medical records from January 2020 – August 2021. The total amount of sample is 80 samples. Data that has been analyzed univariately is presented as narratives and tables. The characteristic of the samples includes age 46-65 years (73.8%), female gender (51.2%), having high school education (58.8%), working as private employee (50%), DM duration of 1-4 years (56.3%), and having 2-3 comorbidities (62.5%) with the most common comorbidity being hypertension (58.8%). Result showed that metformin-glimepiride was the most used type of metformin-sulfonylurea combination therapy among samples (90%), with the most used doses were 500 mg of metformin twice daily and 2 mg of glimepiride once daily (17.5%). Most of the samples have controlled level of FBG (60%), dominated by samples who used metformin-glimepiride combination therapy

(63,9%). Metformin-glimepiride combination is the most common oral combination therapy due to better safety profile and ability to manage glucose levels than other sulfonylureas.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, oral antidiabetics, combination therapy, metformin-sulfonylureas

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan adanya hiperglikemia akibat ketidakmampuan tubuh dalam memproduksi atau pengaturan kerja insulin.⁽¹⁾ Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi 4 (empat) kategori yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe lain yang disebabkan oleh penyebab lain.⁽²⁻⁴⁾ Saat ini, DM tipe 2 mencakup lebih dari 90% dari total keseluruhan kasus DM.⁽⁴⁾ Jumlah penyandang DM tipe 2 secara global diestimasikan mencapai 462 juta orang atau 6,28% dari seluruh populasi dunia.⁽⁵⁾ Peningkatan prevalensi DM lebih pesat terjadi pada negara berkembang dengan penghasilan menengah ke bawah dibandingkan negara maju.⁽¹⁾ Indonesia sebagai negara berkembang di Asia Tenggara menduduki peringkat keempat dari sepuluh negara teratas dengan penyandang DM terbanyak tahun 2000 sampai dengan 2030.⁽⁶⁾ Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi DM pada tahun 2018 adalah sebesar 2%.⁽⁷⁾ Sementara di Provinsi Bali, jumlah penyandang DM pada tahun 2019 adalah 60.423 orang, dengan jumlah terbanyak terdapat di daerah Kota Denpasar yakni sebesar 14.487 orang.⁽⁸⁾

Tatalaksana pasien DM dapat dilakukan melalui terapi farmakologis, baik suntikan atau antidiabetik oral (ADO). ADO dapat diberikan secara tunggal atau monoterapi maupun kombinasi. Indikasi terapi ADO kombinasi adalah ketika HbA1c awal $\geq 7,5\%$ atau ketika kadar glukosa darah tidak mencapai target setelah menjalani 3 bulan monoterapi.⁽³⁾

Metformin merupakan obat ADO yang paling sering diresepkan dan masih menjadi lini pertama monoterapi DM tipe 2 di seluruh dunia.⁽⁹⁾ Metformin merupakan ADO golongan biguanid, dengan mekanisme kerja meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin. Metformin bekerja

efektif tanpa memicu hipoglikemia maupun penambahan berat badan dengan efek samping minimal.^(3,9) Ketika monoterapi metformin tidak mampu mencapai target glukosa darah, kombinasi metformin dengan ADO golongan lainnya seperti sulfonilurea dapat dilakukan.⁽¹⁰⁾

Obat golongan sulfonilurea merupakan golongan obat kedua yang paling sering digunakan di Indonesia serta menjadi alternatif monoterapi selain metformin.⁽¹¹⁾ Golongan sulfonilurea bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin. Adanya risiko hipoglikemia dan peningkatan berat badan membuat golongan ini harus diberikan secara hati-hati.⁽³⁾ Kombinasi sulfonilurea dan metformin dapat mengurangi risiko efek samping dari sulfonilurea serta meningkatkan efektivitas pengobatan.⁽¹²⁾

Kombinasi metformin dengan sulfonilurea merupakan kombinasi oral yang paling sering digunakan didasarkan atas pertimbangan harga yang lebih murah, tersedia secara luas, serta mekanisme kerja kedua obat berbeda.⁽¹⁰⁾ Kombinasi ini menjadi pilihan di Afrika, Timur Tengah, dan Asia Tenggara, termasuk Indonesia.⁽¹³⁾ Meskipun cukup umum ditemukan, penelitian mengenai gambaran penggunaan terapi kombinasi ini masih sangat terbatas, terutama di Indonesia dan Provinsi Bali. Artikel ini bertujuan untuk mengkaji mengenai gambaran penggunaan terapi kombinasi metformin-sulfonilurea pada pasien DM tipe 2 di Denpasar.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain potong lintang (*cross sectional*). Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh pasien DM tipe 2 di Denpasar. Sampel dipilih dari populasi yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi dengan menggunakan metode *simple random sampling* berjumlah 80 orang. Jenis data pada penelitian ini adalah

data sekunder dengan teknik pengambilan data melalui pengambilan data rekam medis. Analisis data pada penelitian ini adalah analisis univariat untuk menggambarkan variabel yang diteliti.

HASIL

Penelitian ini dilakukan dari bulan November 2021 hingga Februari 2022 bertempat di RSUD Bali Mandara Provinsi Bali, RSUD Wangaya Denpasar, dan RSU Puri Raharja Denpasar dengan total 80 sampel.

Gambaran Karakteristik Sampel

Dari total 80 sampel, sebagian besar sampel berumur 46 hingga 65 tahun yaitu

sebanyak 59 (73,8%) sampel dan tidak ditemukan sampel yang berumur 18 hingga 25 tahun. Berdasarkan jenis kelamin, terdapat lebih banyak sampel berjenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 41 (51,2%) sampel. Pada karakteristik tingkat pendidikan, sampel berpendidikan SMA atau sederajat ditemukan paling banyak yaitu sejumlah 47 (58,8%) sampel. Setengah dari keseluruhan sampel yaitu sebanyak 40 (50%) sampel bekerja sebagai karyawan swasta. Sebagian besar dari sampel terdiagnosis DM selama satu hingga empat tahun yaitu sebanyak 45 (56,3%) sampel. Gambaran karakteristik sampel dapat dilihat pada Tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Sampel

Variabel	Frekuensi	Persentase (%)
Umur		
18-25 tahun	0	0
26-45 tahun	7	8,8
46-65 tahun	59	73,8
>65 tahun	14	17,5
Jenis Kelamin		
Laki-laki	39	48,8
Perempuan	41	51,2
Tingkat Pendidikan		
Tidak sekolah	2	2,5
SD atau sederajat	7	8,8
SMP atau sederajat	4	5
SMA atau sederajat	47	58,8
Perguruan Tinggi	20	25
Pekerjaan		
Pensiunan/IRT/Tidak Bekerja	26	32,5
PNS/TNI/POLRI	4	5
Karyawan Swasta	40	50
Wiraswasta/Wirausaha	10	12,5
Lama Menderita DM		
1-4 tahun	45	56,3
5-8 tahun	21	26,3
9-10 tahun	7	8,8
>10 tahun	7	8,8
Total	80	100

Gambaran Penggunaan Terapi Kombinasi berdasarkan Jenis dan Dosis Terapi Kombinasi

Terdapat tiga jenis kombinasi yang didapatkan dalam sampel. Dari tiga jenis kombinasi, didapatkan 18 dosis terapi kombinasi. Dari 80 sampel, mayoritas mendapatkan terapi kombinasi oral

metformin dengan glimepiride yaitu sebanyak 72 (90%) sampel. Dosis obat kombinasi terbanyak adalah kombinasi metformin 500 mg dua kali sehari + glimepiride 2 mg satu kali sehari sejumlah 14 (17,5%) sampel. Gambaran jenis dan dosis terapi kombinasi dapat dilihat pada Tabel 2 di bawah ini.

Tabel 2. Distribusi Jenis dan Dosis Terapi Kombinasi

Variabel	Frekuensi	Persentase (%)
Jenis Obat Kombinasi		
Metformin-Glibenclamide	7	8,8
Metformin-Glimepiride	72	90
Metformin-Gliclazide	1	1,3
Total	80	100
Dosis Obat Kombinasi		
Metformin 500 mg SID + Glimepiride 1 mg SID	5	6,3
Metformin 500 mg BID + Glimepiride 1 mg SID	8	10
Metformin 500 mg TID + Glimepiride 1 mg SID	5	6,3
Metformin 500 mg SID + Glimepiride 2 mg SID	1	1,3
Metformin 500 mg BID + Glimepiride 2 mg SID	14	17,5
Metformin 500 mg TID + Glimepiride 2 mg SID	6	7,5
Metformin 500 mg SID + Glimepiride 3 mg SID	2	2,5
Metformin 500 mg BID + Glimepiride 3 mg SID	4	5
Metformin 500 mg TID + Glimepiride 3 mg SID	4	5
Metformin 500 mg BID + Glimepiride 4 mg SID	8	10
Metformin 500 mg TID + Glimepiride 4 mg SID	8	10
Metformin 850 mg SID + Glimepiride 4 mg SID	3	3,8
Metformin 850 mg BID + Glimepiride 4 mg SID	4	5
Metformin 500 mg SID + Glibenclamide 2,5 mg SID	1	1,3
Metformin 500 mg TID + Glibenclamide 2,5 mg SID	1	1,3
Metformin 500 mg SID + Glibenclamide 5 mg SID	3	3,8
Metformin 500 mg TID + Glibenclamide 5 mg SID	2	2,5
Metformin 500 mg BID + Gliclazide 40 mg SID	1	1,3
Total	80	100

Keterangan: SID: *semel in die* (satu kali sehari); BID: *bis in die* (dua kali sehari); TID: *ter in die* (tiga kali sehari)

Gambaran Penggunaan Terapi Kombinasi berdasarkan Kadar Glukosa Darah Puasa (GDP)

Dari 80 sampel, terdapat 48 (60%) sampel dengan kadar GDP terkendali, dan 32 (40%) memiliki kadar GDP tidak

terkendali. Berdasarkan hasil analisis, sampel dengan kadar GDP terkendali didominasi oleh sampel dengan kombinasi metformin-glimepiride yakni pada 46 (63,9%) sampel, yang dapat dilihat pada Tabel 3 di bawah ini.

Tabel 3. Gambaran Penggunaan Terapi Kombinasi berdasarkan Kadar GDP

Jenis Kombinasi	Kadar GDP			
	Terkendali		Tidak Terkendali	
	n	%	n	%
Metformin Glibenclamide	2	28,6	5	71,4
Metformin-Glimepiride	46	63,9	26	36,1
Metformin-Gliclazide	0	0	1	100
Total	48	60	32	40

Gambaran Penggunaan Terapi Kombinasi berdasarkan Penyakit Penyerta

Sampel pada penelitian ini dikelompokkan berdasarkan jumlah dan jenis penyakit penyerta. Gambaran jumlah penyakit penyerta pada penelitian ini didapatkan bahwa mayoritas sampel yakni 50 (62,5%) sampel memiliki dua hingga tiga penyakit penyerta, 19 (23,8%) sampel

memiliki satu penyakit penyerta, 9 (11,3%) sampel memiliki empat hingga lima penyakit penyerta, dan hanya 2 (2,5%) sampel tidak memiliki penyakit penyerta. Berdasarkan hasil analisis, penyakit penyerta yang paling banyak dimiliki oleh sampel adalah hipertensi yaitu pada 47 (58,8%) sampel. Gambaran jenis penyakit penyerta dapat dilihat pada Tabel 4 di bawah ini.

Tabel 4. Distribusi Jenis Penyakit Penyerta

Jenis Penyakit Penyerta	Frekuensi	Percentage of Cases (%)
Hipertensi	47	58,8
Neuropati diabetik	32	40
Retinopati diabetik	2	2,5
Nefropati diabetik	1	1,3
Osteoartritis	10	12,5
Ulkus diabetik	10	12,5
Dislipidemia	22	27,5
Penyakit ginjal lainnya	9	11,3
Penyakit jantung lainnya	8	10
Penyakit saraf lainnya	7	8,8
Penyakit respiratorik	7	8,8
Penyakit gastrointestinal	13	16,3
Penyakit kulit dan kelamin	6	7,5
Tidak ada penyakit penyerta	2	2,5

PEMBAHASAN

Hasil analisis data terhadap karakteristik umur menunjukkan bahwa sebagian besar sampel (73,8%) berumur 46-65 tahun, dan tidak ditemukan pasien berumur 18-25 tahun. Usia di atas 45 tahun merupakan salah satu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dari DM tipe 2 dan berpengaruh terhadap kejadian DM tipe 2.^(3,14) Pada usia di atas 45 tahun, tubuh akan mulai mengalami proses degeneratif, termasuk penurunan fungsi sel beta pankreas dan penurunan sekresi insulin. Selain itu, individu yang berusia dewasa lanjut di atas 45 tahun cenderung lebih rentan terhadap obesitas dan peningkatan kadar lemak visceral yang meningkatkan risiko untuk menimbulkan resistensi insulin dan DM tipe 2.^(15,16) Pada karakteristik jenis kelamin, sebagian besar sampel (51,2%) berjenis kelamin perempuan. Meskipun perempuan memiliki risiko lebih rendah untuk menderita DM tipe 2.⁽¹⁷⁾ perempuan memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami perburukan kondisi dan komplikasi DM terutama kardiovaskuler dan ginjal dibandingkan laki-laki, yang dilatarbelakangi oleh antropometri, hormon, dan IMT.^(17,18) Pada karakteristik tingkat pendidikan, 47 (58,8%) pasien berpendidikan SMA atau sederajat, yang tergolong memiliki tingkat pendidikan tinggi. Pasien yang memiliki tingkat pendidikan tinggi memiliki kemampuan pengambilan keputusan terkait kondisi kesehatan yang lebih baik sehingga memiliki akses ke fasilitas kesehatan dan mendapatkan pengobatan.⁽¹⁹⁾ Pada karakteristik pekerjaan, 40 (50%) pasien bekerja sebagai karyawan swasta. Pasien DM tipe 2 pada populasi pekerja saat ini telah meningkat sehubungan dengan meningkatnya faktor risiko DM seperti gaya hidup sedentari, stres, kurangnya waktu istirahat dan aktivitas fisik, serta obesitas.⁽²⁰⁾ Pada karakteristik lama menderita DM, 45 (56,3%) pasien terdiagnosis DM selama satu hingga empat tahun. Lama menderita DM secara signifikan mempengaruhi terjadinya komplikasi kronis DM, baik komplikasi

mikrovaskuler maupun makrovaskuler,⁽²¹⁾ yang digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam pemilihan terapi farmakologis bagi pasien.⁽³⁾

Pada penelitian ini, terapi kombinasi yang paling banyak digunakan adalah metformin-glimepiride yaitu pada 72 (90%) pasien, dengan dosis yang paling banyak diberikan yakni metformin 500 mg dua kali sehari + glimepiride 2 mg satu kali sehari. Terapi kombinasi antara metformin dengan glimepiride dipilih karena profil keamanan glimepiride yang lebih baik dibandingkan sulfonilurea lainnya.⁽²²⁾ Dosis metformin 500 mg + glimepiride 2 mg merupakan dosis kombinasi yang paling banyak ditemukan di seluruh dunia,⁽²³⁾ yang dapat diberikan secara fleksibel sesuai kondisi pasien.

Berdasarkan hasil analisis, terdapat lebih banyak pasien dengan kadar GDP terkendali dibandingkan tidak terkendali, di mana kombinasi metformin-glimepiride didominasi oleh sampel dengan kadar GDP terkendali (63,9%). Kombinasi metformin-glimepiride terbukti lebih baik dalam mengendalikan kadar GDP dibandingkan monoterapi glimepiride atau metformin saja, maupun kombinasi dengan golongan lainnya oleh karena efikasi dan profil keamanan yang lebih baik.^(24,25)

Sebagian besar pasien (62,5%) memiliki dua hingga tiga penyakit penyerta, dengan penyakit penyerta terbanyak yaitu hipertensi pada 47 (58,8%) pasien. Hipertensi merupakan penyakit penyerta yang paling umum ditemukan pada pasien DM tipe 2 dan didefinisikan sebagai tekanan sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan diastolik ≥ 90 mmHg³. Hipertensi dan DM memiliki hubungan dua arah, oleh karena adanya hubungan antara hiperinsulinemia dengan fungsi ginjal. Retensi natrium pada tubulus ginjal dapat disebabkan oleh kondisi hiperinsulinemia dan menimbulkan hipertensi.⁽²⁶⁾

SIMPULAN

Pada penelitian ini, pasien DM tipe 2 yang mendapatkan terapi kombinasi metformin-sulfonilurea pada penelitian ini

sebagian besar berumur 46-65 tahun (73,8%), berjenis kelamin perempuan (51,2%), memiliki tingkat pendidikan SMA atau sederajat (58,8%), bekerja sebagai karyawan swasta (50%), memiliki durasi DM selama satu hingga empat tahun (56,3%), memiliki dua hingga tiga penyakit penyerta (62,5%) dengan penyakit terbanyak yaitu hipertensi (58,8%). Jenis terapi kombinasi metformin-sulfonilurea yang paling banyak digunakan pada penelitian ini adalah kombinasi metformin-glimepiride (90%), dengan dosis metformin 500 mg dua kali sehari + glimepiride 2 mg satu kali sehari (17,5%). Kadar GDP pasien DM tipe 2 pada penelitian ini sebagian besar terkendali (60%), didominasi oleh pasien yang menggunakan terapi kombinasi metformin-glimepiride (63,9%). Untuk peneliti berikutnya, diharapkan dapat meneliti mengenai gambaran penggunaan metformin-sulfonilurea dengan variabel-variabel lainnya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam penelitian dan penyusunan artikel ini sehingga dapat diselesaikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Diabetes [Internet]. 2020 [cited 2021 May 25]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. Vol. 43, Diabetes Care. 2020. p. S14–31.
3. Perkeni. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2019. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). PB Perkeni; 2019. 1–118 p.
4. Decroli E. Diabetes Melitus Tipe 2 Edisi Pertama. Padang: Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2019. 65 p.
5. Abdul M, Khan B, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends [Internet]. Vol. 10, Journal of Epidemiology and Global Health. 2020 [cited 2021 May 29]. p. 107–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32175717/>
6. Kemenkes RI. Infodatin Diabetes: Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018 [Internet]. Pusat Data dan Informasi (Pusdatin) Kementerian Kesehatan RI. 2018 [cited 2021 May 26]. p. 1–8. Available from: <https://pusdatin.kemkes.go.id/article/view/19041500002/hari-diabetes-sedunia-2018.html>
7. Kemenkes RI. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 [Internet]. 2018 [cited 2021 May 26]. p. 52. Available from: <https://www.litbang.kemkes.go.id/hasil-utama-riskesdas-2018/>
8. Dinas Kesehatan Provinsi Bali. Profil Kesehatan Provinsi Bali Tahun 2019 [Internet]. 2019 [cited 2021 May 25]. Available from: <https://www.diskes.baliprov.go.id/download/profil-kesehatan-2019/>
9. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019 [Internet]. Vol. 321, Journal of the American Medical Association (JAMA). 2019 [cited 2021 May 26]. p. 1926–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31009043/>
10. Lim PC, Chong CP. What's Next After Metformin? Focus on Sulphonylurea: Add-on or Combination Therapy [Internet]. Vol. 13, Pharmacy Practice. 2015 [cited 2021 Jun 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4582747/>
11. Sola D, Rossi L, Schianca GPC, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R, et al. Sulfonylureas and Their Use in Clinical Practice [Internet]. Vol. 11, Archives of Medical Science. 2015 [cited 2021 May 28]. p. 840–8. Available from: <https://>

12. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26322096/ Kupsal K, Mudigonda S, NVBK S, Neelala K. Metformin Combinatorial Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus [Internet]. Vol. 5, Journal of Metabolic Syndrome. 2016 [cited 2021 Jun 27]. Available from: <https://www.hilarispublisher.com/open-access/metformin-combinatorial-therapy-for-type-2-diabetes-mellitus-2167-0943-1000210.pdf>
13. Kalra S, Bahendeka S, Sahay R, Ghosh S, Md F, Orabi A, et al. Consensus Recommendations on Sulfonylurea and Sulfonylurea Combinations in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus - International Task Force [Internet]. Vol. 22, Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2018 [cited 2021 Aug 21]. p. 132–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29535952/>
14. American Diabetes Association. Diabetes Overview: Complications [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 22]. Available from: <https://www.diabetes.org/diabetes/complications>
15. Annisa BS, Puspitasari CE, Aini SR. Profil penggunaan obat antidiabetes pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di instalasi rawat jalan RSUD Provinsi NTB tahun 2018. *Sasambo J Pharm.* 2021;2(1):37–41.
16. Suastika K, Dwipayana P, Siswadi M, Tuty RA. Age is an Important Risk Factor for Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases. *Glucose Toler.* 2012;
17. CDC. Diabetes and Men [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/library/features/diabetes-and-men.html>
18. De Ritter R, De Jong M, Vos RC, Van Der Kallen CJH, Sep SJS, Woodward M, et al. Sex differences in the risk of vascular disease associated with diabetes [Internet]. Vol. 11, *Biology of Sex Differences. Biology of Sex Differences*; 2020 [cited 2022 Mar 13]. p. 1–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85581-z>
19. Indrahadi D, Wardana A, Pierewan AC. The prevalence of diabetes mellitus and relationship with socioeconomic status in the Indonesian population. *J Gizi Klin Indones.* 2021;17(3):103.
20. Shockey TM, Tsai RJ, Cho P. Prevalence of Diagnosed Diabetes Among Employed US Adults by Demographic Characteristics and Occupation, 36 States, 2014 to 2018. *J Occup Environ Med.* 2021;63(4):302–10.
21. Nanayakkara N, Ranasinha S, Gadowski A, Heritier S, Flack JR, Wischer N, et al. Age, age at diagnosis and diabetes duration are all associated with vascular complications in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2018;32(3):279–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.11.009>
22. Basit A, Riaz M, Fawwad A. Glimepiride: Evidence-based Facts, Trends, and Observations [Internet]. Vol. 8, *Vascular Health and Risk Management.* 2012 [cited 2021 May 29]. p. 463–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23028231/>
23. Sahay RK, Mittal V, Gopal GR, Kota S, Goyal G, Abhyankar M, et al. Glimepiride and Metformin Combinations in Diabetes Comorbidities and Complications: Real-World Evidence [Internet]. Vol. 12, *Cureus.* 2020 [cited 2021 Jun 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33133865/>
24. Sharma R, Sambyal V, Gupta BM, Sharoo MS, Gillani Z. A Comparative Evaluation of Glimepiride Plus Metformin versus Glibenclamide Plus Metformin in

- Type 2 Diabetes Mellitus Patients [Internet]. Vol. 7, J Adv Med Dent Scie Res. 2019 [cited 2021 May 29]. p. 184–6. Available from: <http://jamdsr.com/htmlissue.php?id=3722>
25. Kumar S. Comparison of safety and efficacy of glimepiride-metformin and vildagliptin-metformin treatment in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Indian J Endocrinol Metab.* 2021;25(4):326–31.
26. Tsimihodimos V, Gonzalez-Villalpando C, Meigs JB, Ferrannini E. Hypertension and Diabetes Mellitus Coprediction and Time Trajectories. *Hypertension.* 2018;71(3):422–8.