Analisis Efek Terapi Penggunaan Kombinasi Sulfonilurea-Biguanida Dan Hubungan Kadar Gula Darah Dengan Profil Lipid Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Rawat Inap Di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Periode Januari - Desember 2012

Therapy Effect Analyze Of Using Combination Of Sulfonilurea-Biguanida And Correlation Of Glucose Level With Lipid Profile In Diabetes Mellitus Type 2 Patients In Muhammadiyah PKU Hospital Of Yogyakarta In January-December 2012

Hilda Muwahidatul Hasanah[1], Indriastuti Cahyaningsih[2]
[1]Prodi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta,
[2]Bagian Farmasi Klinik FKIK UMY

ABSTRAK

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu penyakit kronis yang membutuhkan perawatan medis berkelanjutan dan edukasi pada pasien mengenai pengelolaan terhadap penyakitnya. DM tipe 2 erat kaitannya dengan risiko komplikasi jangka panjang yang salah satunya adalah kelainan metabolisme lemak seperti dislipidemia. Dislipidemia sering ditemui sebagai akibat dari penyakit DM itu sendiri yaitu adanya resistensi insulin, meskipun dengan gula darah terkontrol. Terapi farmakologi yang dapat diberikan sebagai Obat Anti Diabetik (OAD) adalah sulfonilurea dan biguanida. Kombinasi sulfonilurea dengan metformin saat ini merupakan kombinasi yang rasional karena mempunyai cara kerja sinergis dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek terapi penggunaan kombinasi sulfonilurea dan biguanida dalam menurunkan kadar gula darah dan untuk mengetahui ada atau tidaknya hubungan kadar gula darah dengan profil lipid pada pasien DM tipe 2 rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Januari - Desember 2012.

Penelitian ini merupakan penelitian *deskriptif analitik* dengan pendekatan retrospektif. Data yang diperoleh diolah dengan menggunakan uji statistik *paired sampel t-test* dan uji *pearson correlation* dengan sampel pasien rawat inap DM tipe 2 sebanyak 65 orang.

Hasil penelitian dengan menggunakan *paired sampel t Test* menyatakan bahwa penggunaan kombinasi sulfonilurea dan biguanida memiliki efek terapi dalam menurunkan kadar gula darah sebesar 170,46 mg/dL (P_{value}=0,000). Hasil uji *pearson correlation* menunjukkan ada hubungan antara kadar gula darah sewaktu dengan kadar trigliserida (P_{value}=0,013) dengan kekuatan korelasi (r=0,330). Sedangkan, tidak ada hubungan antara kadar gula darah sewaktu dengan HDL, LDL dan kolesterol total dengan nilai P_{HDL}=0,705; P_{LDL}=0,753; dan $P_{Kolesterol\ total}$=0,507.

Kata kunci : Diabetes Mellitus, sulfonilurea dan biguanida, kadar gula darah, profil lipid.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a cronic disease which needs intermitten medical care and patients's knowledge of selfcare related to the disease. DM type 2 has complication risk in the long periode because of lipid metabolism disturbance such as dyslipidemia. Dyslipidemia is found as an impact of diabetes mellitus by insulin resistency, although in controlled blood glucose. Pharmacology therapy that can be given as hypoglicemic drugs are sulfonylurea and biguanid. Combination of sulfonilurea and metformin is a rational combination because it has sinergyc effect to decrease the blood glucose level.

The objective of this study is to analyze therapy effect of using combination of sulfonylurea-biguanid and correlation of glucose level with lipid profile in diabetes mellitus type 2 patients in PKU Muhammadiyah Hospital Of Yogyakarta in January-December 2012.

This study is descriptive analitic by retrospective method. The data is analyzed by statistic test *paired sample t Test* and *pearson correlation test* on 65 sample of diabetes mellitus type 2 patients.

Result of study by *paired sample t Test* shows that using combination of sulfonylurea and biguanid has effect to decrease the blood glucose level amount 170,46 mg/dL (P_{value}=0,000). *Pearson correlation test* shows that there is statistic correlation between in time blood glucose level and triglyceride (P_{value}=0,013) by the correlation (r=0,330). Meanwhile, there is no correlation among in time blood glucose level with HDL, LDL, and total cholesterol by the P_{value} HDL=0,705, P_{value} LDL= 0,753, and P_{value}Total Cholesterol=0,507.

Key word : Diabetes mellitus, sulfonylurea-biguanid, glucose level, and lipid profile.

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu penyakit kronis yang membutuhkan perawatan medis secara berkelanjutan, edukasi pada pasien mengenai pengelolaan terhadap penyakitnya, dan dukungan untuk mencegah terjadinya komplikasi akut serta mengurangi risiko komplikasi jangka panjang.[1] Di Indonesia, diperkirakan pada tahun 2030 prevalensi DM mencapai 21,3 juta orang (*Diabetes Care*, 2004), sedangkan hasil Riset kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007, diperoleh bahwa proporsi penyebab kematian akibat DM pada kelompok usia 45-54 tahun di daerah perkotaan menduduki ranking ke-2 yaitu 14,7% dan di daerah pedesaan DM menduduki ranking ke-6 yaitu 5,8%.[2] Diabetes mellitus tipe 2 merupakan jenis diabetes mellitus yang paling sering ditemukan di praktek, diperkirakan sekitar 90% dari semua penderita DM di Indonesia. [3]

Diabetes Mellitus (DM) tipe 2 merupakan suatu penyakit metabolik yang sangat kompleks yang ditandai dengan penyakit hiperglikemia kronis yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein karena resistensi insulin atau disfungsi sel dan dapat menyebabkan komplikasi meliputi penyakit mikrovaskular,makrovaskular, dan neuropati. [4]

Pada penderita Diabetes Mellitus khususnya DM tipe 2, obat hanya perlu diberikan bila setelah melakukan diet dan latihan jasmani secara maksimal tetap tidak berhasil mengendalikan kadar glukosa darah. Terapi farmakologi atau obat yang dapat diberikan terdiri dari obat anti diabetik (OAD) oral, kombinasi obat oral atau pemberian insulin intensif. Terapi farmakologi ini bertujuan untuk mencapai kadar glukosa darah mendekati normal, mencegah komplikasi dan meningkatkan kualitas hidup penderita DM.[5]

Obat kombinasi yang sudah diakui dan sering digunakan sebagai terapi lini pertama dengan alasan pertimbangan harga dan efikasi adalah metformin dan sulfonilurea.[6] Kombinasi sulfonilurea dengan metformin saat ini merupakan kombinasi yang rasional karena mempunyai cara kerja sinergis sehingga kombinasi ini dapat menurunkan glukosa darah lebih banyak daripada pengobatan tunggal

masing-masing, baik pada dosis maksimal keduanya maupun pada dosis rendah. Kombinasi dengan dosis maksimal dapat menurunkan glukosa darah yang lebih banyak.[7] Pada tahun 2010 Utama menyatakan bahwa terapi obat kombinasi (sulfonilurea dan biguanid) lebih efektif dibandingkan dengan terapi obat tunggal dalam mengontrol kadar gula darah pada penderita DM tipe 2. Tetapi setiap macam obat dari golongan yang sama tidak boleh digunakan secara bersamaan.[8,9]

Rentannya komplikasi penyakit jangka panjang atau penyulit akut dan menahun pada penderita DM juga menjadi hal yang melatar belakangi penelitian ini salah satunya adanya faktor risiko yang berhubungan dengan profil lipid pada penderita DM tipe 2. Dislipidemia sering ditemui sebagai akibat dari penyakit DM itu sendiri yaitu adanya resistensi insulin atau DM tipe 2, meskipun dengan gula darah terkontrol. Ciri spesifik dislipidemia pada resistensi insulin adalah peningkatan trigliserida (TG), penurunan HDL, peningkatan small dense LDL meskipun total LDL kadang normal.[10] Berdasarkan studi epidemiologi, rendahnya HDL dan tingginya trigliserida (TG) berhubungan erat dengan kejadian penyakit jantung koroner dibandingkan dengan total kolesterol dan LDL pada sindroma metabolik.[11]

Di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta jumlah kasus diabetes mellitus terbilang banyak. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Rinto A.N, dkk (2008) yang menunjukkan sebanyak 54,3% pasien DM tipe 2 memiliki kontrol glukosa darah yang buruk selama 3 bulan.[12]

Tujuan penelitian ini ialah untuk mengetahui efek terapi penggunaan kombinasi sulfonilurea dan biguanida dalam menurunkan kadar gula darah dan mengetahui ada atau tidaknya hubungan kadar gula darah dengan profil lipid pada pasien DM tipe 2 rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Januari - Desember 2012.

Manfaat penelitian ini ialah untuk meningkatkan dan mengembangkan ilmu pengetahuan tentang efek terapi obat hipoglikemik oral pada kombinasi sulfonilurea dan biguanida dan penyakit DM tipe 2 itu sendiri.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian *deskriptif analitik* dengan menggunakan pendekatan retrospektif yaitu penelitian yang dilakukan dengan cara pendekatan observasi, pengumpulan data sekaligus pada satu waktu dan menggunakan data yang lalu Pengambilan data dalam penelitian ini yaitu melalui catatan rekam medis pasien DM tipe 2 rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Periode Januari 2012 sampai dengan Desember 2012.

Sampel pada penelitian ini adalah pasien rawat inap dengan Diabetes Mellitus tipe 2 di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta pada periode Januari-Desember 2012 yang menggunakan terapi kombinasi sulfonilurea dan biguanida. Dalam penelitian ini mengikutsertakan 65 sampel.

Hasil data penelitian di analisis dengan menggunakan uji statistik *Paired Sample t Test* (Uji t berpasangan) untuk melihat efek terapi penggunaan obat kombinasi sulfonilurea dan biguanida dalam menurunkan kadar gula darah pada pasien diabetes mellitus tipe 2 sebelum dan sesudah diberikan kombinasi tersebut. Sebelum dilakukan uji *Paired Sample t Test* akan dilakukan uji normalitas *Kolmogrov Smirnov Test* untuk mengetahui data terdistribusi normal.

Analisis data juga dilakukan dengan uji korelasi pearson untuk memberikan gambaran ada atau tidaknya hubungan antara gula darah dengan kadar HDL LDL, Trigliserida (TG), dan kolesterol total pada pasien diabetes mellitus tipe 2 rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian pada pasien DM tipe 2 yang dirawat inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Januari sampai Desember 2012 mengikutsertakan sebanyak 65 pasien dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak yaitu sebanyak 35 pasien (53,8 %) dibandingkan pada laki-laki sebanyak 30 pasien (46,2%). Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Awad dkk, 2010 yaitu pada kasus DM tipe 2 di Poliklinik Endokrin dan Metabolik bagian Ilmu

Penyakit Dalam RSU Prof.Dr. R.D. Kandou penderita DM tipe 2 terbanyak didapatkan pada wanita sebanyak 78 pasien (57%) dibandingkan pada pria sebanyak 60 pasien (43%). Usia terendah responden yaitu 26 tahun dan usia tertinggi 80 tahun. Sedangkan, responden terbanyak yang menderita DM tipe 2 terjadi pada usia 45 tahun hingga 63 tahun. Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian di Manado pada umumnya pasien DM tipe 2 yang berobat ke Rumah Sakit Prof. Dr. R.D Kandou tahun 2011 berusia 51 tahun hingga 60 tahun (41,30%).[13]

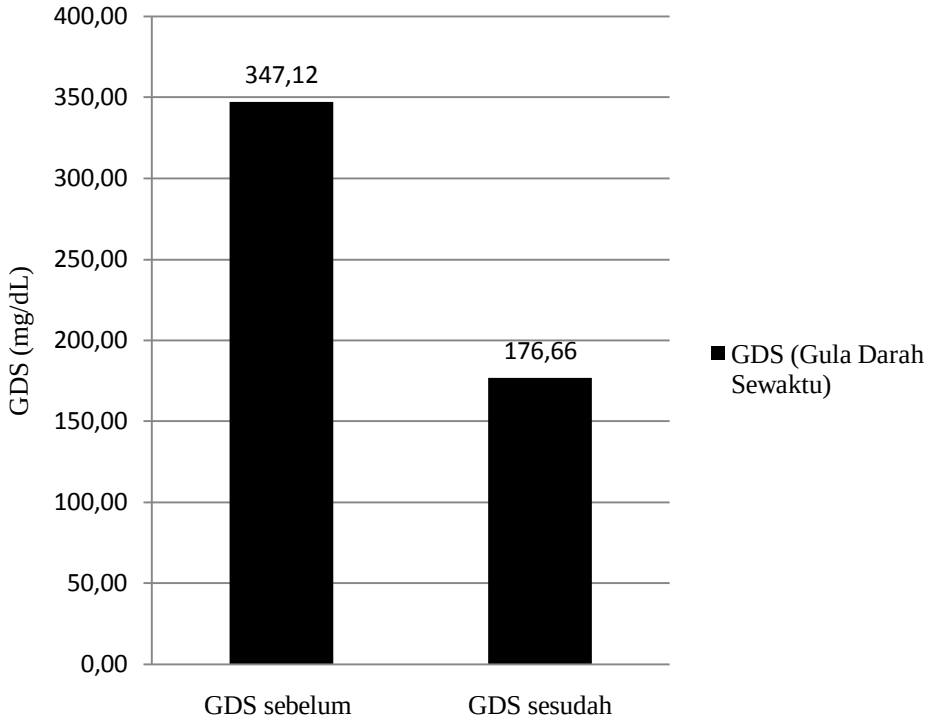
Penggunaan golongan obat sulfonilurea yang digunakan oleh pasien DM tipe 2 rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta adalah jenis glimepirid dengan pemberian dosis 1-2 mg perhari dan glibenklamid dengan pemberian dosis 2,5 mg perhari. Sedangkan pemberian obat golongan biguanida adalah metformin dengan dosis 500-850 mg 2 atau 3 kali sehari. Pemberian dosis kombinasi obat sulfonilurea dan biguanida ini sudah sesuai dengan dosis lazim terapi dalam beberapa teori farmakoterapi yang ada. Teori yang menjelaskan tentang keefektifan kombinasi sulfonilurea dan biguanida juga dikemukakan oleh Kroon dkk (2009) yang menyatakan bahwa kandungan metformin dapat digunakan secara tepat dalam kombinasi sulfonilurea dimana kombinasi ini akan menurunkan kadar glukosa selama puasa kira-kira 80 mg/dl dan nilai HbA1c 2% ketika metformin diberikan dengan dosis total 2500 mg/hr yang diberikan sebanyak tiga kali.[14]

Tabel 1 dan gambar 1 menunjukkan hasil uji statistik *Paired Sample T-test* yang sesuai dengan hipotesis penelitian yaitu penggunaan kombinasi sulfonilurea dan biguanida memiliki efek terapi dalam menurunkan kadar gula darah pada pasien DM tipe 2 rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Januari - Desember 2012 yang ditunjukkan dengan adanya penurunan kadar gula darah sewaktu (GDS) pada pasien DM tipe 2 setelah menggunakan terapi kombinasi sulfonilurea dan biguanida sebesar 170,46 mg/dL (P_{value}=0,000), sehingga dapat disimpulkan bahwa hipotesis penggunaan kombinasi sulfonilurea

dan biguanida dalam penelitian ini sesuai atau terbukti.

Tabel 1. Analisis *Paired Sample T-test* Kadar GDS Sebelum dan Sesudah Penggunaan Kombinasi Sulfonilurea dan Biguanida Pasien DM Tipe 2.

Gula Darah Sewaktu (GDS)	Mean±SE (Standard Error)	P
Sebelum	347,12±20,972	0,000
Sesudah	176,66±8,829	



Gambar 1. Hasil Analisis Statistik Kadar GDS Sebelum dan Sesudah Penggunaan Kombinasi Sulfonilurea dan Biguanida Pada Pasien DM Tipe 2 Rawat Inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

Hasil tersebut sesuai dengan teori, bahwa pemberian agen terapi kombinasi antidiabetes oral yang berbeda pada penderita DM tipe 2 akan lebih rendah glukosa plasmanya karena melalui mekanisme kerja obat yang berbeda. Terapi kombinasi tersebut akan memiliki efek aditif untuk menurunkan kadar gula darah dibandingkan dengan masing-masing agen saja, dapat dilihat pada hasil laboratorium nilai GDS setelah penggunaan obat. Koreksi simultan dari kerusakan sel-β dan resistensi

insulin lebih cenderung menyebabkan penurunan gula darah yang tahan lama sehingga memungkinkan penggunaan dosis submaksimal, setiap agen antidiabetes menghasilkan lebih sedikit efek samping.[15] Namun, tetap saja efek samping dan kondisi individual pasien yang menggunakan obat tersebut perlu diperhatikan.[16] Penggunaan obat kombinasi oral sulfonilurea dan biguanida ini sesuai dengan algoritma terapi untuk penderita DM tipe 2 dimana obat kombinasi tersebut sudah diakui dan sering digunakan sebagai terapi lini pertama dengan alasan pertimbangan harga dan efikasinya.[6]

Hubungan kadar gula darah sewaktu dengan profil lipid yaitu kadar HDL, LDL, TG, dan kolesterol total pasien DM tipe 2 dapat dianalisis dengan menggunakan uji korelasi pearson. Dalam penelitian ini digunakan kadar gula darah sewaktu (GDS) yang didasari oleh keterbatasan data yang ada dalam rekam medis dan diperkuat oleh adanya data dari 65 pasien yang memiliki riwayat penyakit DM tipe 2 sebelumnya yaitu sebanyak 54 pasien (41,5%) dan sebanyak 11 pasien (8,5%) diketahui tidak memiliki riwayat DM.

Hasil uji statistik *pearson correlation* diketahui tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar GDS dengan HDL dilihat dari nilai P=0,705 ($P>0,05$) dan dilihat dari nilai r (kekuatan korelasi)-nya yaitu r=0,052 dapat disimpulkan bahwa antara kadar GDS dan HDL memiliki kecenderungan sangat lemah yang berjalan searah yang berarti bila terjadi peningkatan kadar GDS maka akan mempengaruhi sedikit peningkatan kadar HDL. Hal ini tidak sesuai dengan teori, di mana sebuah pola karakteristik disebut dislipidemia diabetes salah satunya terjadi penurunan kadar HDL. Pola ini paling sering terlihat pada diabetes tipe 2.[17] Hal tersebut bisa disebabkan karena pada resistensi insulin, trigliserida VLDL besar juga dipertukarkan dengan kolesterol ester dari HDL dan menghasilkan HDL miskin kolesterol ester tapi kaya trigliserid. Kolesterol HDL bentuk demikian lebih mudah dikatabolisme oleh ginjal sehingga jumlah HDL serum menurun.[7]

Hasil uji statistik *pearson correlation* diketahui tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar GDS dengan LDL dilihat dari P=0,753

(*P>0,05*), dilihat dari nilai r (kekuatan korelasi) yaitu r=-0,043 yang negatif dapat disimpulkan bahwa antara kadar GDS dan LDL memiliki kecenderungan yang sangat lemah berjalan berlawanan arah yang artinya bila terjadi peningkatan kadar GDS maka bisa saja kadar LDL tidak ikut mengalami peningkatan. Hal ini tidak sesuai dengan teori, dimana trigliserida yang dikandung oleh LDL akan dihidrolisis oleh enzim *hepatic lipase* yang biasanya meningkat pada resistensi insulin sehingga menghasilkan LDL yang kecil tetapi padat, yang dikenal dengan LDL kecil padat (*small dense* LDL).[7]

Dari hasil uji statistik *pearson correlation* juga diketahui tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar GDS dengan Kolesterol total dilihat dari *P*=0,507 (*P>0,05*), namun dilihat dari nilai r (kekuatan korelasi) yaitu r=0,091 yang positif dapat disimpulkan bahwa antara kadar GDS dan kolesterol total memiliki kecenderungan yang sangat lemah berjalan searah yang artinya bila terjadi peningkatan kadar GDS maka akan sedikit pula meningkatkan kadar kolesterol total. Dalam teorinya Mogensen CE, 2000 menyatakan semakin buruk kontrol glikemik pada penderita DM tipe 2, maka akan meningkatkan kadar kolesterol total.[18]

Hasil uji statistik *pearson correlation* ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar GDS dengan trigliserida yang ditunjukkan oleh nilai *P*=0,013 (P<0,05), dan nilai r=0,330 yang positif. Didapatkan pula persamaan regresi Y=95,344 + 0,267X pada grafik. Pada rumus ini dapat dijelaskan bahwa nilai Y adalah kadar trigliserida dan nilai x adalah kadar GDS yang artinya tiap kenaikan 10 mg/dL GDS akan menaikkan trigliserida sebesar 98,014 mg/dL. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa antara kadar GDS dan trigliserida memiliki kecenderungan yang lemah terhadap perubahan profil lipid yang berjalan searah dilihat dari nilai r (kekuatan korelasinya) yang artinya bila terjadi peningkatan kadar GDS maka akan sedikit meningkatkan kadar trigliserida. Sehingga persamaan diatas tidak bersifat mutlak. Hasil ini sejalan dengan penelitian Yeria, (2011) bahwa terdapat hubungan bermakna antara kadar glukosa darah puasa dengan kadar trigliserida (*P*=0,016)

pada pasien DM tipe 2 di RS Moh. Ridwan Merauksa periode Juli-November 2010.[19] Hasil yang tidak jauh berbeda juga dikemukakan oleh Hidayat (2010) yaitu adanya hubungan antara peningkatan kadar glukosa darah dengan peningkatan kadar trigliserida pasien rawat jalan DM tipe 2 yang ditunjukkan dengan nilai signifikan *P*=0,001.[20]

Meningkatnya kadar trigliserida dalam darah merupakan akibat dari resistensi insulin pada penderita DM tipe 2. Terjadinya resistensi insulin mengakibatkan kerja *lipase sensitif hormon* tidak terhambat. *Lipase sensitif hormon* adalah enzim yang berfungsi untuk menghidrolisis trigliserida. Jika hormon tersebut tidak dihambat maka akan menyebabkan hidrolisis trigliserida, sehingga akan melepaskan banyak sekali asam lemak dan gliserol ke dalam sirkulasi darah. Jika asam lemak yang dihasilkan tidak semuanya mampu dikatabolisme, maka kelebihannya diesterifikasi menjadi trigliserida sehingga terjadi peningkatan kadar trigliserida dalam darah.[21]

Berdasarkan hasil-hasil uji statistik *pearson correlation* diatas terdapat hasil yang tidak signifikan. Hal tersebut dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti kurangnya data sampel yang diperoleh, aktifitas fisik dan asupan obat atau makanan pada pasien, dan faktor-faktor lain yang tidak dapat dijangkau peneliti selama pengambilan data penelitian.

KESIMPULAN

1. Penggunaan kombinasi sulfonilurea dan biguanida memiliki efek terapi dalam menurunkan kadar gula darah pasien DM tipe 2 di RS PKU Muhammadiyah sebesar 170,46 mg/dL (P_{value}=0,000).
2. Tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar GDS dengan kadar HDL, LDL dan Kolesterol total pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2 di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Januari-Desember 2012.
3. Terdapat hubungan bermakna antara kadar GDS dan trigliserida pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2 di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Januari-Desember 2012. Namun, memiliki kecenderungannya lemah dalam mempengaruhi kadar trigliserida. Tiap kenaikan 10 mg/dL GDS akan menaikkan trigliserida sebesar 98,014 mg/dL.

SARAN

1. Perlunya peninjauan lebih lanjut terhadap hubungan kadar gula darah dengan profil lipid untuk mencegah atau meminimalkan terjadinya komplikasi jangka panjang pada penderita DM tipe 2.
2. Penderita DM tipe 2 diharapkan untuk mengontrol kadar gula darah dan memonitoring profil lipid secara teratur. Hal tersebut perlu dilakukan untuk pencegahan lebih dini terhadap terjadinya komplikasi akut atau jangka panjang pada penderita DM tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Diabetes Association. 2013. Position statement: Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care 36 (Suppl. 1) : S11.*
2. Departemen Kesehatan RI. 2012. Tahun 2030 prevalensi Diabetes Melitus Di Indonesia Mencapai 21,3 Juta Orang. Jakarta: Balitbang (Online). [dikunjungi 2013 mei 6]. Tersedia di: http://www.depkes.go.id
3. Soegondo, S. 2005. *Penatalaksaan Diabetes Mellitus Terpadu*. Jakarta: Balai Penerbit FK UI.
4. Dipiro, J.T, dkk. 2008. *Pharmacotherapy Handbook, 7 th edition*, Mc Graw Hill Companies, Inc, New York, USA, P. 1206.

5. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). 2011. Konsensus pengendalian dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia., 5,6-9.
6. Dipiro, J.T, dkk. 2005. *Pharmacotherapy Handbook*, 6 *th edition*, Mc Graw Hill Companies, Inc, New York, USA.
7. Sudoyo, A.W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, K. Marcellus., Setiati, Siti., 2006. *Buku ajar ILMU PENYAKIT DALAM jilid III Edisi IV*. Jakarta: Pusat penerbitan departemen ilmu penyakit dalam FK UI. P. 1926-1928;1932
8. Utama, P. Sigit., 2010. Kadar Glukosa Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus Dengan Terapi Obat Tunggal (Sulfonilurea) dan Kombinasi (Sulfonilurea+Biguanid), *Skripsi*, Fakultas Kedokteran dan Ilmu kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. Yogyakarta.
9. Price, A.S. & Wilson, M.L. 1995. *Patofisiologi Konsep Klinik Proses-proses Penyakit Edisi IV*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
10. Rohman, M.S. 2007. Patogenesis dan Terapi Sindroma Metabolik. Jurnal Kardiologi Indonesia, 28:160-168.
11. Adiels, M., Olofsson, S.O., Taskinen, M.R., *et al*. 2006. *Diabetic dyslipidemia. Curr Opinion in Lipid*. 17: 238-246.
12. Rinto, A.N., Sunarto., Ika, F. 2008. Hubungan Antara Sikap, Perilaku dan Partisipasi Keluarga Terhadap Kadar Gula Darah Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Bulan Januaru-Juli 2008. *Skripsi*. Universitas Islam Indonesia. Yogyakarta.
13. Awad, N., Langi, Y.A., Pandelaki, K. 2013. Gambaran Faktor Resiko Pasien Diabetes Melitus Tipe Ii Di Poliklinik Endokrin Bagian/Smf Fk-Unsrat Rsu Prof. Dr. R.D Kandou Manado Periode Mei 2011 - Oktober 2011. *Jurnal e-Biomedik (eBM)*, Vol 1: 45-49.
14. Kroon L. 2009. MEDICINES FOR TYPE 2 DIABETES. http://dtc.ucsf.edu/wp-content/uploads/2013/09/Oral-agents-handout_050609.pdf?232dd5
15. Defronzo, R.A., Eldor, R., Ghani, M.A. 2013. Pathophysiologic Approach To Therapy In Patients

With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, Volume 36, Supplement 2, August 2013.

16. Linn, William D, Wofford Marion R, O'keefe M.E, Posey L.M. 2009. *Pharmacotherapy in Primary Care international Edition.*Singapore: McGraw-Hill medical. P.288-289.
17. Goldberg, Ira J. 2001. CLINICAL REVIEW 124 Diabetic Dyslipidemia: Causes and Consequences. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* March 1, vol. 86 no. 3 965-971.
18. Mogensen, C.E & Belfiore .F. 2000. New Concepts in Diabetes and its Treatment.Karger. Dalam : Yeria, 2011. Hubungan Kadar Glukosa Darah Puasa Dengan Profil Lipid Pada Pasien DM Tipe 2 Sebagai Faktor Resiko Penyakit Jantung Koroner Di Rumah Sakit Moh. Ridwan Merauke Periode Juli 2010-November 2010. *Skripsi*, Fakultas Kedokteran UPNV. P.47
19. Yeria, 2011. Hubungan Kadar Glukosa Darah Puasa Dengan Profil Lipid Pada Pasien DM Tipe 2 Sebagai Faktor Resiko Penyakit Jantung Koroner Di Rumah Sakit Moh. Ridwan Merauke Periode Juli 2010-November 2010. *Skripsi*, Fakultas Kedokteran UPNV.
20. Hidayat, M., 2010. Hubungan Peningkatan Kadar Glukosa Darah Terhadap Peningkatan Kadar Trigliserida Darah Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II DI RSUD Jombang Periode Januari¬Desember 2008, *Tesis*, Tidak diterbitkan. Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang. Malang.
21. Guyton, A.C., Hall J.E. 2006. *Textbook of Medical Physiology*. 11th.