

## Analisis Luaran Klinik Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Berdasarkan Peresepan Antidiabetik dan Komplikasi

*Analysis of Clinical Outcome Patients with Type 2 Diabetes Based on Antidiabetic Prescribed and Complication*

Pande Made Desy Ratnasari<sup>1\*</sup>, Tri Murti Andayani<sup>2</sup>, Dwi Endarti<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Pande Made Desy Ratnasari: Email: desypandemade@gmail.com

Submitted: 14-10-2019

Revised: 17-12-2019

Accepted: 30-12-2019

### ABSTRAK

Diabetes Melitus (DM) tipe 2 merupakan penyakit metabolik kronis yang membutuhkan terapi antidiabetik seumur hidup guna mengontrol glukosa darah serta mencegah terjadinya komplikasi. Peresepan antidiabetik yang diberikan kepada pasien serta terjadinya komplikasi dapat mempengaruhi luaran klinik yaitu glukosa darah sewaktu (GDS). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbedaan luaran klinik berdasarkan peresepan antidiabetik dan jenis komplikasi. Rancangan penelitian adalah deskriptif analitik dengan desain *cross sectional*. Subyek penelitian adalah pasien DM tipe 2 dengan usia  $\geq 18$  tahun yang memperoleh antidiabetik secara rutin minimal 3 bulan sebelum penelitian Di Instalasi Rawat Jalan RSUD Panembahan Senopati Bantul Yogyakarta periode September 2017. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif berdasarkan rekam medik dengan teknik *purposive sampling*. Analisis data demografi dan perbedaan luaran klinik berdasarkan peresepan antidiabetik dilakukan secara deskriptif. Uji *Chi-square* digunakan untuk melihat perbedaan luaran klinik berdasarkan jenis komplikasi. Hasil penelitian menunjukkan sebesar 48,5% pasien memperoleh kombinasi antidiabetik oral dan insulin, sedangkan terjadinya komplikasi didominasi makrovaskuler (19,5%). Terdapat perbedaan luaran klinik berdasarkan peresepan antidiabetik dan komplikasi ( $p=0,009$ ). Pasien dengan kombinasi oral serta pasien tanpa komplikasi menunjukkan luaran klinik yang terkontrol paling tinggi.

**Kata kunci:** DM tipe 2; antidiabetic; komplikasi; luaran klinik

### ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) is a chronic metabolic disease that requires lifelong antidiabetic therapy to control blood glucose and prevent complications. Antidiabetic prescribed and complications can affect the clinical outcome patient that measured by random blood glucose level. The aim of this study was to determine differences in clinical outcomes based on antidiabetic prescribed and complications. This type of research was descriptive analytic with cross sectional design. The subjects were type 2 diabetic patients with age  $\geq 18$  years who received antidiabetic routinely at least 3 months at the Outpatient of Panembahan Senopati Hospital Bantul Yogyakarta in September 2017. Retrospective data was collected based on the patient's medical record using purposive sampling. Demographic data and differences in clinical outcomes based on antidiabetic prescribed were analyzed descriptively. Chi-square test was used to see differences in clinical outcome based on complications. The results showed 48.5% of patients received a combination of oral antidiabetic and insulin, while the occurrence of complications was dominated by macrovascular complications (19.5%). There were differences in clinical outcome based on antidiabetic prescribed and complications ( $p=0.009$ ). Patients with a combination of oral antidiabetic and uncomplicated patients show the highest controlled clinical outcome.

**Keywords:** Type 2 DM; antidiabetic; complications; clinical outcome

### PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) tipe 2 merupakan penyakit metabolik kronis yang disebabkan oleh resistensi insulin (Punthakee *et al.*, 2018).

Penderita DM tipe 2 memerlukan terapi seumur hidup guna mengontrol glukosa darah dan mencegah risiko komplikasi. Pemilihan terapi berdasarkan kondisi pasien sesuai algoritma

terapi yang diawali dengan monoterapi antidiabetik oral, apabila glukosa darah tidak terkontrol dilanjutkan dengan kombinasi oral atau dengan insulin (Bakris *et al.*, 2017).

Penelitian menunjukkan bahwa pola persepan DM tipe 2 lebih banyak menggunakan terapi kombinasi antidiabetik baik oral maupun insulin. Penggunaan kombinasi antidiabetik lebih dianjurkan daripada meningkatkan dosis obat terkait toksisitas dan efek samping (Soelistijo dkk., 2015). Terapi kombinasi menggunakan dua jenis antidiabetik dengan mekanisme kerja berbeda memberikan manfaat yang lebih baik dalam mengontrol kadar glukosa darah, memperbaiki fungsi sel beta pankreas serta meningkatkan kualitas hidup (Inzucchi *et al.*, 2017).

Hal ini dibuktikan oleh beberapa penelitian yaitu penggunaan kombinasi antidiabetik oral golongan biguanid dan sulfonilurea lebih mampu mengontrol luaran klinik pasien yaitu Glukosa Darah Puasa (GDP), Glukosa Darah Sewaktu (GDS) dan Glukosa 2 jam setelah makan (G2PP) dibandingkan monoterapi oral maupun insulin (Sunjaya and Ernawati, 2016; Kim *et al.*, 2014). Penelitian lainnya menjelaskan, penggunaan insulin dengan metformin dapat mengontrol HbA1c dengan lebih baik dibandingkan dengan monoterapi insulin (Abdi *et al.*, 2018; Vos and Rutten 2017).

Pasien DM tipe 2 dengan glukosa darah yang tidak terkontrol dapat meningkatkan risiko terjadinya komplikasi baik akut maupun kronis. Adanya komplikasi dapat berpengaruh terhadap pengontrolan glukosa darah serta dapat memperparah terjadinya resistensi insulin (American Diabetes Association, 2013). Hal ini didukung oleh beberapa penelitian bahwa pasien DM tipe 2 dengan komplikasi baik mikrovaskular maupun makrovaskular menunjukkan kontrol glikemik yang tidak tercapai, dilihat dari nilai HbA1c yang rata-rata diatas 7% (Kayar *et al.*, 2017; Gallagher *et al.*, 2011). Namun terdapat penelitian lainnya yang menunjukkan bahwa pasien dengan komplikasi mikrovaskuler yaitu nefropati memiliki luaran klinik yang lebih buruk dibandingkan komplikasi lainnya (Kellum dkk., 2012). Berdasarkan uraian permasalahan diatas penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan luaran klinik pasien DM tipe 2 yang

diterapi rawat jalan berdasarkan persepan antidiabetik dan jenis komplikasi.

## METODOLOGI

Rancangan penelitian adalah observasional dengan desain *cross sectional*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif berdasarkan rekam medik pasien dengan teknik *purposive sampling* pada bulan September 2017 di RSUD Panembahan Senopati Bantul Yogyakarta. Kriteria inklusi yaitu pasien DM tipe 2 rawat jalan yang memperoleh antidiabetik yang sama minimal 3 bulan dengan usia  $\geq 18$  tahun. Kriteria eksklusi meliputi kondisi hamil atau menyusui.

Data yang dikumpulkan berupa karakteristik demografi, persepan antidiabetik, komplikasi serta luaran klinik yaitu GDS selama tiga bulan yaitu Juli hingga September 2017. Luaran klinik dikategorikan menjadi terkontrol dan tidak terkontrol. Dikatakan terkontrol apabila GDS selama 3 bulan mengalami penurunan atau masuk rentang nilai  $< 200$  mg/dL, sedangkan tidak terkontrol apabila GDS selama 3 bulan tidak mengalami penurunan serta  $\geq 200$  mg/dL. Analisis data demografi dilakukan secara deskriptif. Uji *Chi-square* digunakan untuk melihat perbedaan luaran klinik berdasarkan komplikasi, sedangkan perbedaan luaran klinik berdasarkan persepan antidiabetik hanya digambarkan secara deskriptif karena terdapat variabel pengganggu yang tidak dapat dikendalikan oleh peneliti.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik Demografi

Terdapat 200 pasien DM tipe 2 yang menjadi responden penelitian. Berdasarkan pada Tabel I, pasien dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak (56,5%) dibandingkan laki-laki. Penelitian menunjukkan bahwa perempuan memiliki peluang lebih besar untuk terkena DM karena peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar serta faktor hormonal (Patel *et al.*, 2013; Trisnawati dan Setyorogo, 2013). Kelompok umur dominan berusia  $\geq 60$  tahun (59%). Risiko terkena DM semakin tinggi pada usia  $> 60$  tahun karena terjadi proses penuaan dan penurunan fungsi fisiologis tubuh (Zoungas *et al.*, 2014; Bhalerao, *et al.*, 2014). Durasi mengidap DM paling banyak 5-10 tahun (40,5%). Penelitian menunjukkan bahwa durasi mengidap DM berkaitan dengan risiko

Tabel I. Karakteristik Demografi

Karakteristik Demografi	(n=200) (%)
<b>Jenis kelamin</b>	
Perempuan	113 (56,5)
Laki-laki	87 (43,5)
<b>Umur</b>	
< 40 tahun	5 (2,5)
40-59 tahun	77 (38,5)
≥ 60 tahun	118 (59)
<b>Durasi</b>	
< 5 tahun	59 (29,5)
5-10 tahun	81 (40,5)
>10 tahun	60 (30)
<b>Penyakit Penyerta</b>	
Terdapat penyakit penyerta	168 (84)
Tanpa penyakit penyerta	32 (16)
<b>Pendidikan</b>	
SD	41 (20,5)
SMP	21 (10,5)
SMA	97 (48,5)
Perguruan tinggi	41(20,5)
<b>Pekerjaan</b>	
Bekerja	101 (50,5)
Tidak bekerja	99 (49,5)

terjadinya komplikasi (Chakraborty and Mandal, 2016).

Pada penelitian terdapat 84% pasien memiliki penyakit penyerta. Penyakit penyerta yang sering terjadi pada DM tipe 2 adalah hipertensi dan hiperlipidemia, karena terjadinya resistensi insulin menyebabkan gangguan metabolisme lemak, peningkatan lipolisis dan asam lemak bebas (Song *et al.*, 2015; Lastra, *et al.*, 2014). Sebagian besar responden berpendidikan SMA (48,5%) serta memiliki pekerjaan (50,5%). Pendidikan berkaitan dengan pengetahuan mengenai pengobatan dan kontrol glukosa darah (Kassahun *et al.*, 2016). Pekerjaan berkaitan dengan stres dan pola hidup tidak sehat sehingga meningkatkan terjadinya resistensi insulin (Williams *et al.*, 2016).

#### Gambaran Peresepan Antidiabetik

Peresepan antidiabetik dikelompokkan menjadi empat yaitu monoterapi antidiabetik oral, monoterapi insulin, kombinasi antidiabetik oral serta kombinasi antidiabetik oral dengan insulin yang tersaji pada Tabel II. Antidiabetik oral yang digunakan meliputi golongan biguanid yaitu metformin, golongan sulfonilurea yaitu glimepirid, glibenklamid, gliklazid dan

gliquidon, golongan inhibitor alfa glukosidase yaitu akarbose serta golongan thiazolidinedion yaitu pioglitazon. Insulin yang digunakan adalah golongan insulin kerja kombinasi yaitu aspart protamin dan lispro protamin, golongan insulin kerja cepat yaitu aspart dan glulisin serta golongan insulin kerja lama yaitu detemir dan glargin.

Pola peresepan yang paling banyak digunakan adalah kombinasi antidiabetik oral dengan insulin (49,4%). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa kombinasi antidiabetik oral dengan insulin telah banyak digunakan pada pengobatan DM tipe 2 (Desai *et al.*, 2014; Faridah, *et al.*, 2017; Rani *et al.*, 2015). Pemberian terapi antidiabetik disesuaikan dengan kondisi dan kebutuhan pasien sesuai algoritma terapi, dimulai dengan monoterapi, apabila glukosa darah tidak terkontrol dilanjutkan dengan, terapi kombinasi antidiabetik oral maupun insulin (Bakris *et al.*, 2017).

#### Gambaran Komplikasi

Gambaran komplikasi dibagi menjadi empat yaitu komplikasi mikrovaskuler, makrovaskuler, mikrovaskuler dan makrovaskuler serta tanpa komplikasi. Jumlah

Tabel II. Peresepan antidiabetik

<b>Pola Peresepan Antidiabetik</b>	<b>n (%)</b>
Monoterapi oral	24 (11,7)
Monoterapi insulin	30 (14,6)
Kombinasi oral	50 (24,3)
Kombinasi oral dengan insulin	102 (49,4)

Tabel III. Perbedaan luaran klinik berdasarkan pola peresepan

<b>Pola peresepan</b>	<b>Jumlah</b>	<b>%</b>	<b>Luaran klinik</b>			
			<b>Terkontrol</b>		<b>Tidak terkontrol</b>	
			<b>Jumlah</b>	<b>%</b>	<b>Jumlah</b>	<b>%</b>
<b>Monoterapi</b>						
Antidiabetik oral	24	12	8	33,3	16	66,7
Insulin	30	15	8	26,7	22	73,3
<b>Kombinasi</b>						
Antidiabetik oral	49	24,5	27	55,1	22	44,9
Antidiabetik oral dengan Insulin	97	48,5	28	28,9	69	71,1
<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>100</b>	<b>71</b>		<b>129</b>	

pasien yang mengalami komplikasi lebih sedikit (36,5%) dibandingkan pasien tanpa komplikasi (63,5%). Jenis komplikasi yang paling banyak dialami pasien adalah makrovaskuler (19,5%) yang meliputi *Coronary Artery Disease* (CAD), *Chronic Heart Failure* (CHF), stroke, *Ischemic Heart Disease* (IHD), *Peripheral Arteri Disease* (PAD), infark miokardial, *Deep Vein Thrombosis* (DVT) serta post *ST-Elevation Myocardial Infarction* (STEMI).

Komplikasi mikrovaskuler sebesar 15% yang meliputi neuropati dan nefropati serta komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler (2%) terdiri dari nefropati dan CHF serta nefropati dan PAD. Sejalan dengan Penelitian Rhee *et al.* (2011), bahwa pasien DM tipe 2 di Korea sebagian besar mengalami komplikasi makrovaskuler. Pada kondisi hiperglikemia terjadi kerusakan pada pembuluh besar sehingga meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular (Jung, 2015; Mohan and Unnikrishnan 2017).

#### **Luaran Klinik Berdasarkan Pola Peresepan**

Luaran klinik pada penelitian ini tidak dapat dianalisis, namun digambarkan secara deskriptif, karena terdapat beberapa faktor yang tidak dapat dikendalikan, perbedaan kondisi serta perbandingan jumlah pasien yang menerima obat tidak sama. Berdasarkan Tabel III, pasien yang memperoleh monoterapi oral, monoterapi insulin serta kombinasi oral dengan

insulin menunjukkan jumlah luaran klinik yang tidak terkontrol lebih besar dibandingkan luaran klinik yang terkontrol. Berbeda dengan kombinasi oral, jumlah luaran klinik yang terkontrol lebih banyak (55,1%) dibandingkan dengan yang tidak terkontrol (44,9%). Terdapat penelitian yang mendukung hasil penelitian ini yaitu penggunaan kombinasi oral golongan biguanid dan sulfonilurea dapat mengontrol HbA1c, GDP, GDS dan G2PP pasien dengan lebih baik dibandingkan monoterapi oral (Sunjaya dan Ernawati, 2016; Kim *et al.*, 2014). Antidiabetik oral dan insulin memiliki mekanisme kerja yang berbeda dalam mengontrol glukosa darah. Patofisiologi DM tipe 2 yang multifaktorial membutuhkan terapi kombinasi antidiabetik sehingga dapat memberikan manfaat yang lebih baik dalam mengontrol glukosa darah dan memperbaiki fungsi sel beta pankreas (Dipiro *et al.*, 2015). Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi pengontrolan glukosa darah antara lain gaya hidup, usia, durasi DM, komplikasi, stres serta merokok (Yin *et al.*, 2015; Rasheed *et al.*, 2015).

#### **Luaran Klinik Berdasarkan Komplikasi**

Hasil yang diperoleh berdasarkan pada Tabel IV yaitu terdapat perbedaan signifikan antara luaran klinik dengan terjadinya komplikasi ( $p=0,009$ ). Persentase pasien dengan luaran klinik terkontrol paling tinggi terdapat pada kelompok tanpa komplikasi dan

Tabel IV. Perbedaan luaran klinik berdasarkan komplikasi

Jenis Komplikasi	Jumlah	%	Luaran klinik				Nilai p
			Terkontrol		Tidak terkontrol		
			Jumlah	%	Jumlah	%	
Makrovaskuler	39	19,5	9	23,1	30	76,9	
Mikrovaskuler	30	15	7	23,3	23	76,7	
Mikrovaskuler dan Makrovaskuler	4	2	0	0	4	100	<b>0,009*</b>
Tanpa komplikasi	127	63,5	55	43,3	72	56,7	
<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>100</b>	<b>71</b>		<b>129</b>		

Keterangan : \* = berbeda signifikan ( $p < 0,05$ )

paling rendah pada kelompok komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler. Hal tersebut juga berbanding lurus dengan persentase luaran klinik yang tidak terkontrol pada kelompok tanpa komplikasi menunjukkan jumlah paling rendah dibandingkan kelompok komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler.

Penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien DM tipe 2 dengan komplikasi baik makrovaskuler dan mikrovaskuler memiliki nilai HbA1c di atas 7% (Kayar *et al.*, 2017; Chaurasia and Kumar 2017). Terjadinya komplikasi dapat memperparah resistensi insulin sehingga akan mempengaruhi pengontrolan glukosa darah (Gallagher *et al.*, 2011). Pada komplikasi makrovaskuler terjadi gangguan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan trigliserid, LDL dan pelepasan asam lemak bebas sehingga mengganggu reseptor dan proses pembentukan sinyal insulin (Grundy, 2012; Kaur, 2014).

Pada komplikasi mikrovaskuler yaitu nefropati diabetik terjadinya perubahan multifaktorial pada homeostasis glukosa yang disebabkan karena penurunan fungsi ginjal, peningkatan akumulasi ureum dalam darah, stres oksidatif dan asidosis metabolik yang dapat mempengaruhi pengontrolan glukosa darah (Williams and Garg, 2014; Thomas and Zhang, 2015). Penelitian Younis *et al.* (2017), menyebutkan terjadinya komplikasi dapat menyebabkan pasien DM mengalami stress dan khawatir terhadap penyakit yang dialami sehingga berdampak pada peningkatan glukosa darah.

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu luaran klinik yang diukur hanya satu parameter saja yaitu GDS, hal ini disebabkan karena minimnya pemeriksaan HbA1c, GDP dan

G2PP. Namun, hasil penelitian ini dapat memberikan gambaran mengenai pola persepan antidiabetik dan jenis komplikasi, memberikan informasi mengenai luaran klinik pasien yang memiliki nilai berbeda-beda karena dipengaruhi oleh beberapa hal yaitu kondisi pasien, persepan antidiabetik serta adanya komplikasi. Selain itu hasil penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi pada evaluasi tatalaksana terapi antidiabetik pasien DM tipe 2 di rumah sakit serta memberikan informasi untuk penelitian selanjutnya.

## KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan sebesar 48,5% pasien memperoleh kombinasi antidiabetik oral dengan insulin. Komplikasi yang paling banyak dialami pasien adalah makrovaskuler (19,5%). Terdapat perbedaan luaran klinik berdasarkan pola persepan yaitu pasien dengan kombinasi oral menunjukkan persentase luaran klinik yang terkontrol paling tinggi (55,1%). Terdapat perbedaan luaran klinik berdasarkan jenis komplikasi ( $p=0,009$ ), yaitu pasien tanpa komplikasi menunjukkan persentase luaran klinik yang terkontrol paling tinggi (43,3%).

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu jalannya penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

Abdi, H., Azizi, F., Amouzegar, A., 2018, Insulin Monotherapy Versus Insulin Combined with Other Glucose Lowering Agents in Type 2 Diabetes: A Narrative Review.

- International Journal of Endocrinology and Metabolism, 16: 1–10.
- American Diabetes Association, 2013. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*, 36: 1033–1046.
- Bakris, G., Blonde, L., Boulton, A.J., de Groot, M., Greene, E.L., Henry, R. et al., 2014. Standards of medical care in diabetes 2017. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education*, 1–150.
- Bhalerao, S.D., Somannavar, M., Vernekar, S.S., Ravishankar, R., Goudar, S.S., 2014. Risk factors for type 2 diabetes mellitus in rural population of north karnataka: a community-based cross-sectional study. *International Journal of Pharma Medicine and Biological Sciences*, 3: 1–14.
- Chakraborty, N., Mandal, A.K., n.d. A Study on Complications of Type 2 Diabetes Mellitus in a Diabetes Clinic of a Tertiary Care Hospital, Kolkata, West Bengal.
- Chaurasia, A., Kumar, M., 2017, Clinical study of microvascular complications in type 2 diabetics less than 50 years of age with reference to the glycated hemoglobin level in a tertiary care centre in Rewa. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*, 2625–2629.
- Desai, P., Desai, C., Panchal, A., Desai, S., 2014, A Drug prescribing pattern study in diabetes mellitus: an outpatient study. *J Pharm Sci*. 2271–3681.
- Dipiro, J., Talbert, R., Yee, G., Matzke, G., Wells, B., Posey, L., 2015, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic approach Edisi ke-9*. New York: The McGraw-Hill Companies Inc.
- Faridah, I.N., Dewintasari, V., 2017. Quality of Life Analysis in Diabetes Mellitus Type 2 Patients using Monotherapy and Combination Treatment *Oo Medicine*. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 28; 119.
- Zoungas, S., Woodward, M., Li, Q., Cooper, M.E., Hamet, P., Harrap, S., et al., 2014. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 57: 2465–2474.
- Gallagher, E.J., LeRoith, D., Karnieli, E., 2011. The Metabolic Syndrome from Insulin Resistance to Obesity and Diabetes. *Medical Clinics of North America*, 95: 855–873.
- Grundy, S.M., 2012. PreDiabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 59: 635–643.
- Inzucchi, S.E., Bergenstal, R.M., Buse, J.B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., et al., 2015. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 38: 140–149.
- Jung, H.S., 2015. Clinical Implications of Glucose Variability: Chronic Complications of Diabetes. *Endocrinology and Metabolism*, 30: 167.
- Kassahun, T., Gesesew, H., Mwanri, L., Eshetie, T., 2016. Diabetes related knowledge, self-care behaviours and adherence to medications among diabetic patients in Southwest Ethiopia: a cross-sectional survey. *BMC Endocrine Disorders*, 16.
- Kaur, J., 2014. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology Research and Practice*, 1–21.
- Kayar, Y., Ilhan, A., Kayar, N.B., Unver, N., Coban, G., Ekinci, I., et al., 2017. Relationship between the poor glycemic control and risk factors, life style and complications. *Biomedical Research*, 28.
- Kellum, J.A., Lameire, N., Aspelin, P., Barsoum, R.S., Burdmann, E.A., Goldstein, S.L., dkk., 2012. Work group membership. *Kidney Int*, 2: 1.
- Kim, H., Kim, Doo-man, Cha, B., Park, T.S., Kim, K., et al., 2014. Efficacy of glimepiride/metformin fixed-dose combination vs metformin uptitration in type 2 diabetic patients inadequately controlled on low-dose metformin monotherapy: A randomized, open label, parallel group, multicenter study in Korea. *Journal of Diabetes Investigation* 5: 701–708.
- Lastra, G., Syed, S., Kurukulasuriya, L.R., Manrique, C., Sowers, J.R., 2014. Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43: 103–122.
- Mohan, V., Unnikrishnan, R., 2017. World Clinics: Diabetology Complications of

- Diabetes, 2: 1.
- Patel, B., Oza, B., Patel, K., Malhotra, S., Patel, V., 2013. Pattern of antidiabetic drugs use in type-2 diabetic patients in a medicine outpatient clinic of a tertiary care teaching hospital. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 2: 485.
- Punthakee, Z., Goldenberg, R., Katz, P., 2018. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*, 42: S10-S15.
- Rani, J., Reddy, S., 2015. Prescribing pattern of antidiabetic drugs in urban population of Hyderabad. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 5: 5.
- Rasheed, M., Islam, N., Mahjabeen, W., 2015. Factors Associated with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Islamabad Medical & Dental College (JIMDC)*, 4: 68-71.
- Rhee, S.Y., Chon, S., Kwon, M.K., Park, I.B., Ahn, K.J., Kim, I.J., et al., 2011. Prevalence of Chronic Complications in Korean Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Based on the Korean National Diabetes Program. *Diabetes & Metabolism Journal*, 35: 504.
- Sivasankari, V., Manivannan, E., Priyadarsini, S.P., 2013. Drug utilization pattern of anti-diabetic drugs in a rural area of Tamilnadu, South India - A prospective, observational study. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 4: 514-519.
- Soelistijo, S., 2015. *Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia 2015*, Pertama. ed. Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PB PERKENI), Jakarta.
- Song, Y., Liu, X., Zhu, X., Zhao, B., Hu, B., Sheng, X., et al., 2016. Increasing trend of diabetes combined with hypertension or hypercholesterolemia: NHANES data analysis 1999-2012. *Scientific Reports*, 6.
- Thomas, S.S., Zhang, L., Mitch, W.E., 2015. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic kidney disease. *Kidney International*, 88: 1233-1239.
- Trisnawati, S.K., Setyorogo, S., 2013. Faktor risiko Kejadian diabetes melitus tipe II di puskesmas kecamatan cengkareng Jakarta Barat Tahun 2012. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 5: 6-11.
- Vos, R.C., Rutten, G.E., 2017. Oral Hypoglycemic Agents Added to Insulin Monotherapy for Type 2 Diabetes. *Jama*, 318: 1489-1490.
- Williams, M.E., Garg, R., 2014. Glycemic Management in ESRD and Earlier Stages of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 63: S22-S38.
- Williams, S., 2017. Occupational Stress and Increased Risk for Type 2-Diabetes: A Narrative Review. *Journal of Complementary Medicine & Alternative Healthcare*, 2.
- Yin, Y., Han, W., Wang, Y., Zhang, Y., Wu, S., Zhang, H., Jiang, L., Wang, R., Zhang, P., Yu, Y., Li, B., 2015. Identification of Risk Factors Affecting Impaired Fasting Glucose and Diabetes in Adult Patients from Northeast China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12: 12662-12678.