

## Perbandingan Efektivitas Glikuidon dengan Insulin pada Pengobatan Diabetes Pasien Penyakit Ginjal Kronik

*Comparison of the Effectiveness of Gliquidone and Insulin in Diabetic Patients with Chronic Kidney Disease*

**Amanda Anggraini<sup>1\*</sup>, Tri Murti Andayani<sup>2</sup>, Zullies Ikawati<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Amanda Anggraini: Email: amandaanggraini@mail.ugm.ac.id

Submitted: 13-05-2022

Revised: 24-06-2022

Accepted: 01-07-2022

### ABSTRAK

Penurunan fungsi ginjal pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK) menyebabkan perlunya pemilihan terapi pengobatan diabetes melitus (DM) yang efektif dan aman. Di Indonesia, glikuidon merupakan salah satu terapi pilihan DM pasien PGK yang dinilai aman karena diekskresikan melalui sistem bilier, selain itu insulin merupakan terapi DM yang juga direkomendasikan pada keadaan PGK. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan efektivitas dan profil keamanan terapi antidiabetika glikuidon dengan insulin pada pasien diabetes dengan penyakit ginjal kronik. Penelitian ini dilakukan menggunakan metode observasional analitik dengan rancangan kohort retrospektif di RSUD Depati Hamzah Pangkalpinang pada periode Juli hingga Desember 2020. Analisis efektivitas terapi yang diukur berdasarkan kontrol glukosa darah selama terapi antidiabetika menggunakan *independent t-test* dan profil keamanan diukur berdasarkan insidensi efek samping hipoglikemik selama terapi antidiabetika. Penelitian ini terdiri dari 70 pasien dengan 34 pasien mendapat terapi glikuidon dan 36 pasien mendapat terapi insulin. Hasil analisis deskriptif penelitian ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan karakteristik pasien antara kelompok glikuidon maupun insulin ( $p > 0,05$ ). Rata-rata glukosa darah sewaktu (GDS) setelah penggunaan glikuidon  $142,76 \pm 21,79$  dan kelompok insulin  $143,92 \pm 21,95$  ( $p = 0,826$ ). Rata-rata glukosa darah puasa (GDP) setelah penggunaan glikuidon  $102,23 \pm 13,70$  dan kelompok insulin  $101,00 \pm 5,68$  ( $p = 0,667$ ). Hasil dari penelitian ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan efektivitas dan profil keamanan dengan pemberian glikuidon maupun insulin pada pasien diabetes dengan penyakit ginjal kronik.

**Kata kunci:** penyakit ginjal kronik; diabetes; glikuidon; insulin

### ABSTRACT

Decreased of kidney function in chronic kidney disease (CKD) need selection of efficacy and safety of antidiabetic treatment. In Indonesia, gliquidone is one of the treatment choices for management of the diabetic in CKD because its excreted via biliary system, therefore insulin recommended to use in patients with CKD. The aim of this study was to compare the effectiveness and safety profile of gliquidone and insulin in patients with diabetic with chronic kidney disease (CKD). This research was an analytic observational study with retrospective cohort design at RSUD Depati Hamzah Pangkalpinang for July – September 2020. The effectiveness analysis was measured using independent t-test and the safety profile antidiabetic therapy was measured based on the incidence of hypoglycemia while using therapy. This study consist of 70 patients where 34 was received gliquidone and 36 was received insulin. The descriptive result of this study showed there was no a difference in patients characteristics between gliquidone group and insulin group ( $p > 0,05$ ). The mean of random blood glucose after gliquidone therapy was  $142,76 \pm 21,79$  and insulin group was  $143,92 \pm 21,95$  ( $p = 0,826$ ). The mean of fasting blood glucose after gliquidone therapy was  $102,23 \pm 13,70$  and insulin group was  $101,00 \pm 5,68$  ( $p = 0,667$ ). Based on the analysis performed, there are no differences the effectiveness and safety profile of gliquidone group and insulin group in patients with diabetic with chronic kidney disease (CKD).

**Keywords:** chronic kidney disease; diabetes; gliquidone, insulin

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Hiperglikemia merupakan suatu kondisi peningkatan kadar glukosa darah melebihi batas normal<sup>1</sup>. Lamanya mengalami diabetes melitus dikaitkan dengan peningkatan komplikasi DM seperti PGK yang lebih parah<sup>2</sup>. Penyakit ginjal kronik (PGK) menjadi salah satu masalah utama kesehatan yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas penderitanya<sup>3</sup>. Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan suatu kelainan struktur atau fungsi ginjal yang telah berlangsung selama minimal 3 bulan atau lebih dengan implikasi bagi kesehatan. Pada PGK terjadi penurunan progresif fungsi ginjal atau jumlah nefron yang berfungsi dalam beberapa bulan hingga tahun<sup>4</sup>.

Beberapa obat antidiabetika (atau metabolitnya) diekskresikan melalui ginjal<sup>5</sup>. Penurunan *Glomerular filtration rate* (GFR) ginjal berdampak pada farmakokinetika dan farmakodinamika obat antidiabetika sehingga menyebabkan akumulasi obat atau metabolit aktif dalam plasma darah yang berisiko meningkatkan efek samping hipoglikemik pada pasien PGK<sup>6</sup>. Penurunan klirens obat antidiabetika mengakibatkan paparan obat dalam tubuh yang lebih lama sehingga dibutuhkan pemilihan obat yang efektif dan aman atau dilakukan penyesuaian dosis<sup>7</sup>.

Terapi diabetes melitus dibedakan menjadi dua yaitu menggunakan obat antihiperglikemik oral dan obat antihiperglikemik suntik seperti insulin. Insulin merupakan terapi utama diabetes pasien penyakit ginjal kronik<sup>7</sup>. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Soewondo dkk. (2010) mayoritas antihiperglikemia yang digunakan sebagai terapi diabetes di Indonesia adalah obat antidiabetika golongan biguanid dan golongan sulfonilurea. Antihiperglikemik oral golongan sulfonilurea dapat ditoleransi dengan baik oleh tubuh. Efek samping yang paling sering ditemui pada penggunaan sulfonilurea yaitu terjadinya hipoglikemik<sup>6</sup>. Hingga saat ini belum ada pedoman khusus terapi diabetes pada pasien ginjal kronik. Salah satu pilihan terapi diabetes yang paling sering digunakan di Indonesia adalah glikuidon. Glikuidon merupakan golongan sulfonilurea kerja singkat yang tidak diekskresikan melalui ginjal<sup>8</sup>, namun diekskresi

melalui sistem bilier sehingga tidak memerlukan penyesuaian dosis pada penyakit ginjal kronik<sup>6</sup>.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan efektivitas terapi antidiabetika glikuidon dan insulin dalam mengontrol kadar glukosa darah pasien diabetes dengan penyakit ginjal kronik serta mengetahui profil keamanan penggunaan terapi antidiabetika tersebut yang dinilai berdasarkan insidensi kejadian efek samping hipoglikemik selama penggunaan antidiabetika.

## METODE

### Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan menggunakan metode observasional analitik dengan rancangan *cohort retrospektif*. Sumber data didapatkan melalui penelusuran rekam medik pasien rawat jalan RSUD Depati Hamzah Pangkalpinang. Pengambilan sampel penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode *consecutive sampling*.

### Subyek Penelitian

Subjek dalam penelitian ini merupakan pasien penyakit ginjal kronik dengan DM tipe 2 yang menjalani perawatan rawat jalan di RSUD Depati Hamzah Pangkalpinang pada periode Juli 2020 hingga Desember 2020 yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien diabetes usia  $\geq 18$  tahun dengan penyakit ginjal kronik (*stage 1, 2, 3* belum menjalani terapi hemodialisa), dengan glukosa darah sewaktu awal  $< 200$  mg/dL, dan mendapat terapi antidiabetika glikuidon atau insulin. Dalam penelitian diperoleh sampel sebanyak 167 pasien dengan 70 pasien memenuhi kriteria inklusi. Terdapat 34 pasien mendapat terapi glikuidon dan 36 pasien mendapat terapi insulin.

### Tahap Penelitian

Prosedur yang dilakukan dalam penelitian ini telah disetujui oleh *Medical and Health Research Ethics Committee* (MHREC) *Faculty of Medicine Public Health and Nursing Universitas Gadjah Mada* – DR. Sardjito *General Hospital* dengan nomor KE/FK/0997/EC/2021. Pengumpulan data dimulai dengan menelusur rekam medik pasien terdiagnosis PGK dengan DM yang memenuhi kriteria inklusi dan direkap menggunakan instrumen pengambilan data. Nilai awal GDS dan GDP dilihat berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium di poli rawat

jalan. Pengukuran efektivitas terapi dilihat dari terkontrolnya kadar GDS dan GDP yang mencapai sasaran terapi selama terapi antidiabetika glikuidon atau insulin dalam jangka waktu pengamatan 6 bulan penelitian. Sedangkan penilaian profil keamanan terapi dilihat berdasarkan insidensi efek samping hipoglikemik yang diukur berdasarkan penurunan kadar glukosa darah  $< 70$  mg/dL selama pasien menerima terapi glikuidon atau insulin.

#### Analisis Data

Data karakteristik subjek penelitian dianalisis univariat menggunakan uji *Chi-Square*. Sedangkan analisis perbedaan antara penggunaan antidiabetika dengan terkontrolnya glukosa darah sewaktu (GDS) dan glukosa darah puasa (GDP) menggunakan uji t berpasangan dengan tingkat kepercayaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ). Keamanan terapi antidiabetika tidak dilakukan analisis karena tidak ditemukan adanya insidensi efek samping pada dua kelompok uji.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### Karakteristik Pasien

Data karakteristik umum pasien disajikan pada Tabel I. Berdasarkan hasil analisis statistik tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok glikuidon dan insulin pada variabel jenis kelamin, usia, BMI, dan komorbid. Usia merupakan salah satu faktor kerentanan (*susceptibility*) yang seiring perkembangan waktu dapat memicu terjadinya penyakit ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2<sup>9</sup>. Pasien lanjut usia memiliki risiko yang lebih tinggi mengalami PGK dibandingkan populasi usia lainnya<sup>4</sup>.

Dalam penelitian ini usia pasien digolongkan kedalam dua kelompok yaitu usia 18-59 tahun dan usia  $\geq 60$  tahun. Karakteristik usia tidak menunjukkan perbedaan signifikan pada kedua kelompok uji. Subjek penelitian dengan usia  $\geq 60$  tahun lebih banyak dalam kedua kelompok. Prevalensi PGK pada usia lanjut cukup tinggi. Hal ini terutama disebabkan oleh peningkatan prevalensi faktor risiko seperti diabetes, hipertensi dan penyakit kardiovaskular<sup>10</sup>. Usia merupakan salah satu faktor kerentanan (*susceptibility*) yang seiring perkembangan waktu dapat memicu terjadinya penyakit ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2<sup>9</sup>. *Body mass index* (BMI) pada

penelitian dikategorikan menjadi obesitas dan non-obesitas. Pada penelitian ini didominasi oleh kategori non-obesitas sebanyak 60 pasien.

Komorbiditas merupakan penyakit penyerta yang berlangsung bersamaan dengan kondisi klinik pasien. Penyakit komorbid seperti diabetes melitus, hipertensi, penyakit autoimun dan penyakit ginjal polikistik dapat menjadi faktor inisiasi terjadinya penyakit ginjal kronik<sup>4</sup>. Dalam penelitian ini, penyakit komorbid yang paling dominan dialami oleh pasien antara lain hipertensi, dislipidemia dan hipeurisemia.

Penyakit komorbid dinilai menggunakan skor *Charlson Comorbidity Index* (CCI) yang dikategorikan menjadi dua kategori yaitu  $< 3$  komorbid dan  $\geq 3$  komorbid. Kategori pasien dengan  $< 3$  komorbid lebih dominan dibandingkan  $\geq 3$  komorbid. Meski demikian tidak terdapat perbedaan bermakna komorbid pada kedua kelompok uji.

Komplikasi akibat diabetes melitus dapat berupa gangguan pembuluh darah mikrovaskular dan makrovaskular. Gangguan mikrovaskular biasanya terjadi pada mata dan ginjal sedangkan makrovaskular pada organ jantung, otak dan pembuluh darah<sup>1</sup>. Oleh karena itu mengendalikan kadar glukosa darah penting dilakukan untuk memperlambat laju perburukan fungsi ginjal<sup>8</sup>. Pada penelitian ini dilakukan penilaian *baseline* penyakit pasien dengan menghitung rata-rata nilai eGFR, kadar glukosa darah sewaktu (GDS) dan glukosa darah puasa (GDP) sebelum memulai terapi antidiabetika sebagai *baseline* penelitian. Pada kelompok glikuidon rata-rata nilai eGFR awal sebelum memulai terapi antidiabetika lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok insulin meski secara statistik tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Sementara itu rata-rata nilai GDS dan GDP awal juga tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik.

#### Efektivitas Terapi Antidiabetika

Tata laksana dalam terapi diabetes melitus dapat menggunakan obat antihiperqlikemik oral maupun obat antihiperqlikemik suntik seperti insulin. Insulin merupakan terapi utama diabetes pasien penyakit ginjal kronik<sup>7</sup>. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Soewondo dkk. (2010) mayoritas antihiperqlikemia yang digunakan sebagai terapi diabetes di Indonesia adalah obat antidiabetika golongan biguanid dan golongan sulfonilurea. Penatalaksanaan diabetes pada

Tabel 1. Karakteristik Pasien

Karakteristik		Kelompok				p (sig.)
		Glikuidon (n = 34)		Insulin (n = 36)		
<b>Jenis kelamin</b>	Laki-laki	12	42,9	16	57,1	0,435 <sup>c</sup>
	Perempuan	22	52,4	20	47,6	
<b>Usia</b>	18 - 59 tahun	16	50	16	50	0,826 <sup>c</sup>
	≥ 60 tahun	18	47,4	20	52,6	
<b>BMI</b>	Obesitas (BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> )	5	50	5	50	0,922 <sup>c</sup>
	Non-obesitas (BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> )	29	48,3	31	51,7	
<b>Komorbid</b>	< 3 komorbid	28	49,1	29	50,9	0,847 <sup>c</sup>
	≥ 3 komorbid	6	46,2	7	53,8	
<b>Pengukuran fungsi ginjal</b>						
	<b>Rata-rata eGFR awal</b>	54,81±14,96		53,32±15,87		0,473 <sup>b</sup>
<b>Pengukuran kadar glukosa darah</b>						
	<b>Rata-rata GDS awal</b>	178,06±13,99		184,39±9,80		0,083 <sup>b</sup>
	<b>Rata-rata GDP awal</b>	131,62±11,74		135,67±7,42		0,087 <sup>a</sup>

Keterangan: Mean±SD; Presentase (jumlah); <sup>a</sup>Independent T Test; <sup>b</sup>Mann Whitney; <sup>c</sup>Chi-square test

pasien PGK ditujukan untuk menstabilkan progresif penurunan fungsi ginjal, mencegah perkembangan penyakit menjadi lebih lanjut dan mengurangi risiko penyakit kardiovaskular<sup>4</sup>. Target terapi antidiabetika pada pasien PGK harus disesuaikan secara individual sesuai kondisi pasien dengan mempertimbangkan farmakoketika dan farmakodinamika obat yang tersedia untuk penyakit ginjal kronik<sup>3</sup>. Menurut Perkeni sasaran keberhasilan pengendalian diabetes antara lain HbA1C < 7% atau individual dan kadar glukosa puasa 80 – 130 mg/dL<sup>1</sup>.

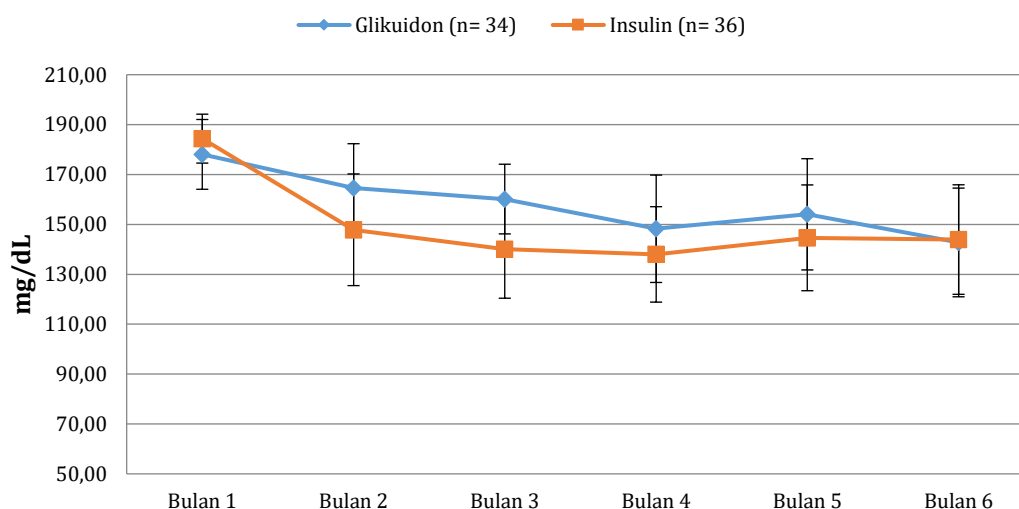
Terkontrolnya kadar glukosa darah setelah penggunaan terapi antidiabetika pada pasien PGK merupakan luaran klinik utama dalam penelitian. Hasil analisis statistik menggunakan uji t berpasangan dengan tingkat kepercayaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ) menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan penurunan kadar GDS dan GDP pasien PGK setelah penggunaan terapi glikuidon maupun insulin.

Berdasarkan hasil penelitian pada kedua kelompok uji terjadi fluktuasi nilai GDS dan GDP selama pengamatan enam bulan terapi antidiabetika. Namun turun-naiknya nilai kadar GDS dan GDP masih masuk dalam rentang nilai normal. Kondisi ini dapat terjadi oleh karena perbedaan pola hidup, waktu pengukuran kadar glukosa darah pasien yang berbeda, kepatuhan menggunakan obat, dan perbedaan dosis terapi antidiabetika yang diterima pasien. Dosis lazim

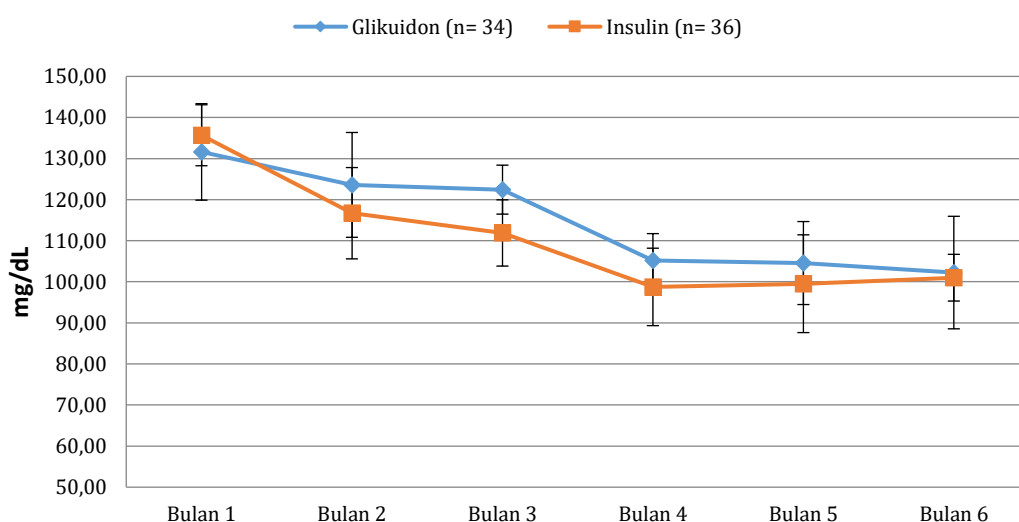
glikuidon yaitu 30-90 mg<sup>11</sup>. Oleh karena itu, meskipun studi khusus terkait keamanan glikuidon pada pasien dengan gangguan ginjal masih kurang namun tidak diperlukan penyesuaian dosis yang diperlukan pada PGK<sup>6</sup>. Variasi dosis glikuidon yang diterima pasien dalam penelitian antara lain glikuidon 30 mg 1 kali sehari dan 60 mg 1 kali sehari.

Dosis insulin yang diberikan dalam terapi DM bersifat individual sesuai kondisi pasien dengan tipe insulin yang digunakan antara lain *rapid acting*, *long acting* dan *premixed insulin*. Semua sediaan insulin yang tersedia dapat digunakan sebagai terapi diabetes pasien PGK namun lebih direkomendasikan insulin kerja pendek untuk meminimalkan risiko hipoglikemik. Jenis dan dosis insulin disesuaikan secara individual sesuai kondisi pasien untuk mencapai target kadar glukosa darah tetapi tidak menimbulkan efek hipoglikemik<sup>12</sup>.

Perubahan kadar GDS setelah pemberian terapi ditunjukkan pada gambar 1. Rata-rata kadar GDS pada bulan ke-6 setelah menggunakan terapi glikuidon sebesar 142,76±21,79 dan terapi insulin 143,92±21,95 dengan nilai *p value* 0,826. Hasil analisis statistik menggunakan uji t berpasangan menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna nilai GDS setelah pemberian terapi antidiabetika antara kedua kelompok. Pada gambar 1 terlihat penurunan



**Gambar 1. Perubahan kadar GDS setelah Pemberian Terapi**



**Gambar 2. Perubahan kadar GDP setelah Pemberian Terapi**

GDS pada bulan ke-1 dan bulan ke-2 lebih cepat pada kelompok terapi insulin dibandingkan glikuidon. Analog insulin kerja cepat merupakan terapi yang paling cepat diserap dan ideal untuk melakukan koreksi cepat gula darah atau untuk kebutuhan insulin prandial karena paling mirip dengan sekresi insulin fisiologis<sup>12</sup>. Sedangkan kadar plasma glikuidon tercapai saat 2-3 jam setelah pemberian<sup>6</sup>.

Berdasarkan pada gambar 2. yang menampilkan perubahan kadar GDP setelah pemberian terapi antidiabetika antara kedua kelompok. Rata-rata kadar GDP pada bulan ke-6

setelah menggunakan terapi glikuidon sebesar  $102,23 \pm 13,70$  dan terapi insulin  $101,00 \pm 5,68$ . Analisis statistik menggunakan uji *Mann-whitney* menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok dengan nilai *p value* 0,667. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Tayek dkk. (2018) setelah 2-3 bulan terapi insulin, target kadar glukosa darah puasa dapat diturunkan menjadi  $90 \text{ mg/dL}$ <sup>13</sup>. Respon insulin penting dalam mengatur tingkat produksi glukosa hati yang sebagian besar bertanggung jawab terhadap kadar glukosa darah puasa. Dalam

penelitian jangka pendek yang dilakukan oleh Niafar dan Nakhjavani (2012) insulin glargine dapat menurunkan kadar glukosa darah dan HbA1c juga terbukti aman serta dapat ditoleransi dengan baik pada pasien dengan diabetes tipe 2 dan nefropati diabetik<sup>14</sup>. Dalam suatu penelitian CEA sulfonilurea dibandingkan insulin pada pasien DM tipe 2 menunjukkan efektivitas ketercapaian kadar HbA1c insulin 77,20% dan sulfonilurea 79,56% sehingga golongan sulfonilurea bersifat lebih *cost effective* dibandingkan insulin<sup>15</sup>.

#### Profil Keamanan Terapi Antidiabetika

Dalam pengendalian diabetes melitus pada pasien dengan PGK sangat penting diperhatikan keamanan obat antidiabetika terhadap ginjal dan efek samping hipoglikemik<sup>6</sup>. Oleh karena itu diperlukan pemilihan obat yang efektif dan aman. Hipoglikemik merupakan salah satu efek samping utama penggunaan antidiabetika yang ditandai dengan menurunnya kadar glukosa darah < 70 mg/dL<sup>1</sup>.

Glikuidon merupakan sulfonilurea generasi kedua dimana sebagian besar sulfonilurea diekskresi melalui ginjal (baik senyawa induk atau metabolit aktif), sehingga berisiko lebih tinggi menyebabkan hipoglikemik berat pada pasien diabetes dengan penyakit ginjal kronik (PGK)<sup>7</sup>. Sedangkan insulin eksogen tidak mengalami metabolisme *first-pass* dalam hati, sehingga ginjal berperan penting dalam ekskresi insulin. Pada penyakit ginjal kronik terjadi penurunan klirens insulin sehingga memerlukan pengurangan dosis untuk mencegah risiko efek samping hipoglikemik<sup>16</sup>. Penyakit ginjal kronik dikaitkan dengan terjadinya resistensi insulin dan penurunan degradasi insulin sehingga diperlukan penyesuaian dosis insulin<sup>17</sup>.

Pada penelitian tidak ditemukan insidensi efek samping hipoglikemik, baik pada kelompok terapi glikuidon maupun insulin selama pengamatan 6 bulan periode terapi. Glikuidon jarang menimbulkan kejadian hipoglikemik simtomatik<sup>18</sup>.

Terdapat beberapa keterbatasan dalam penelitian ini antara lain jumlah sampel yang sedikit, tidak tersedianya pemeriksaan HbA1c yang merupakan *gold standard* yang lebih akurat dalam menilai keberhasilan terapi diabetes, dan pengambilan data retrospektif melalui data rekam medik sehingga peneliti tidak dapat melakukan konfirmasi terkait

ketersediaan data yang kurang lengkap selama periode pengobatan kepada pasien atau dokter penanggung jawab pelayanan (DPJP).

#### KESIMPULAN

Tidak terdapat perbedaan signifikan efektivitas terapi antidiabetika glikuidon dibandingkan terapi insulin dalam mengontrol kadar glukosa darah pasien diabetes dengan penyakit ginjal kronik. Dalam penelitian ini profil keamanan terapi kelompok glikuidon dan insulin tidak berbeda karena tidak ditemukan insidensi hipoglikemik selama terapi.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang terlibat dalam penelitian ini yakni Program Studi Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada dan Direktur RSUD Depati Hamzah Pangkalpinang beserta staf yang telah memberikan masukan, arahan, dan bantuan penulis dalam penelitian ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. PERKENI. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa - 2019. *PB PERKENI*. Published online 2019:133.
2. Lim GJ, Liu YL, Low S, et al. Medical Costs Associated with Severity of Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes Mellitus in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2020;49(10):731-741.
3. Ioannidis I. Diabetes treatment in patients with renal disease: Is the landscape clear enough? *World J Diabetes*. 2014;5(5):9.
4. Chisholm-Burns MA, Schwinghammer TL, Wells BG, Malone PM, Kolesar JM, DiPiro JT. *Pharmacotherapy: Principles & Practice: Fourth Edition*. McGraw Hill Education; 2016.
5. Johnson RJ, Feehally J, Flöge J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5. ed. Elsevier, Saunders; 2015.
6. Arnouts P, Bolignano D, Nistor I, et al. Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. *Oxf Univ Press*. Published online 2013:17.
7. Neumiller JJ, Alicic RZ, Tuttle KR. Therapeutic Considerations for Antihyperglycemic Agents in Diabetic

- Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. Published online 2017:12.
8. Sihotang RC, Ramadhani R, Tahapary DL. Efikasi dan Keamanan Obat Anti Diabetik Oral pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Penyakit Ginjal Kronik. *J Penyakit Dalam Indones*. 2018;5(3):6.
  9. Rini S, Hadisaputro S, Hs HN, Budijitno S. Faktor Risiko Penyakit Ginjal Kronik Diabetes (PGK-DM) pada Diabetes Mellitus Tipe-2 (Studi di RSUD DR Soedarso Kota Pontianak Provinsi Kalimantan Barat). *J Epidemiol Kesehat Komunitas*. Published online 2018:8.
  10. Mallappallil M, Friedman EA, Delano BG, McFarlane SI, Salifu MO. Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management. *Clin Pract*. 2014;11(5):525-535.
  11. Lalau JD, Arnouts P, Sharif A, De Broe ME. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney Int*. 2015;87:15.
  12. Hahr AJ. Management of diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2015;1(2):9.
  13. Tayek JA. Importance of fasting blood glucose goals in the management of type 2 diabetes mellitus: a review of the literature and a critical appraisal. *J Diabetes Metab Disord Control*. 2018;5(4):113-117.
  14. Niafar M, Nakhjavani M. Efficacy and Safety of Insulin Glargine in Type 2 Diabetic Patients with Renal Failure. *J Diabetes Metab*. 2012;03(04).
  15. Laelasari E, Sauriasari R, Banun A. COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF INSULIN, SULFONYLUREA, AND SULFONYLUREA-METFORMIN IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS. *Asian J Pharm Clin Res*. 2017;10(17):50.
  16. Betonico CCR, Titan SMO, Correa-Giannella MLC, Nery M, Queiroz M. Management of Diabetes Mellitus in Individuals with Chronic Kidney Disease: Therapeutic Perspectives and Glycemic Control. *CLINICS*. 2016;71(1):47-53.
  17. Neto PA, Gomes HV, Campos M. Management of hyperglycemia in patients with chronic kidney disease. *JNephrol*. 2013;26(4):7.
  18. Malaisse WJ. Gliquidone Contributes to Improvement of Type 2 Diabetes Mellitus Management: A Review of Pharmacokinetic and Clinical Trial Data. *Drugs R D*. 2006;7(6):331-337.