

Efektivitas Penggunaan Oral Antidiabetes Kombinasi *Glimepiride* Dengan *Pioglitazone* Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2

Ninik Mas Ulfa^{1*}, Nabila Arfiana²

^{1,2} Akademi Farmasi Surabaya

^{*)} E-mail: (ninik.mu@akfarsurabaya.ac.id.)

ABSTRAK

Diabetes mellitus atau yang dikenal dengan kencing manis merupakan gangguan sindroma metabolik kronis dari karbohidrat, lipid dan lemak yang diakibatkan dari defisiensi insulin dalam tubuh sehingga dapat menyebabkan hiperglikemia. Pemberian Oral Antidiabetes dan Insulin merupakan terapi farmakologi yang dapat mengontrol kadar gula darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengamati efektivitas pemberian terapi kombinasi Glimepiride dengan Pioglitazone pada pasien DM tipe 2 dengan parameter GDP dan GD2PP yang dibandingkan nilai *pre* dan *post*. Metode penelitian ini bersifat observasional dengan pengambilan data secara retrospektif dan data dianalisis secara deskriptif. Besar sampel sebanyak 30 pasien DM tipe 2 yang mendapat terapi setelah 6 bulan. Hasil penelitian diperoleh bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai GDP *pre* dan GDP *post* serta GD2PP *pre* dan GD2PP *post* dari analisis statistik menggunakan uji t-test berpasangan, dengan nilai $\alpha = 0,00$ lebih kecil dari $\alpha = 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa kombinasi Glimepiride dengan Pioglitazone efektif dalam kontrol glukosa darah pada pasien DM tipe 2.

Kata kunci: Diabetes Mellitus, OAD, Glimepiride, Pioglitazone.

Effectivity of Glimepiride and Pioglitazone Combination In Type 2 Diabetes Melitus Patients

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a disorder of chronic metabolic syndrome from carbohydrates, lipids and fats resulting from the deficiency of insulin in the body so that it can cause hyperglycemia. Oral Antidiabetic and Insulin is pharmacological therapy that can control blood sugar levels. This study aims to observe the effectiveness of Glimepiride combination therapy with Pioglitazone in type 2 DM patients with fasting blood Glucose and blood Glucose 2 hour post prandial parameters compared to pre and post values. This research method is observational with retrospective data collection and data analyzed descriptively. The sample size was 30 type 2 DM patients who received therapy after 6 months. The results showed that there were significant differences between the value of fasting blood Glucose pre and fasting blood Glucose post and blood Glucose 2 hour post prandial pre and blood Glucose 2 hour post from statistical analysis using paired t-test, with a value of $\alpha = 0.00$ smaller than $\alpha = 0.05$. This shows that the combination of Glimepiride with Pioglitazone is effective in blood glucose control in type 2 DM patients.

Keywords: *Diabetes Mellitus, Oral Antidiabetic, Glimepiride, Pioglitazone*

1. PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan gangguan sindroma metabolik kronis dari karbohidrat, lipid dan lemak yang diakibatkan dari defisiensi insulin dalam tubuh sehingga dapat menyebabkan hiperglikemia (peningkatan glukosa darah diatas ambang normal) [1]. Defisiensi insulin ini disebabkan karena kurangnya produksi insulin oleh sel-sel kelenjar β -pankreas, dapat juga karena rusaknya sel-sel kelenjar β -pankreas yang disebabkan oleh tumor, virus, ataupun penyakit autoimun. Selain itu juga dapat dikarenakan terjadi

resistensi reseptor insulin atau jumlah reseptor insulin yang berkurang [1].

Data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilakukan oleh Kemenkes tahun 2018, menyebutkan bahwa prevalensi DM berdasarkan diagnosis dokter dengan penderita tertinggi berjenis kelamin perempuan sebanyak 1,8% sedangkan laki-laki sebanyak 1,2%. Sedangkan hasil Riskesdas tahun 2018 pada kriteria usia, penderita DM terbanyak pada usia manula yaitu antara usia 55 – 64 tahun. Berdasarkan konsensus Perkeni 2015 pada usia penduduk diatas 15 tahun prevalensi DM pada tahun 2018 sebanyak 10,9 %

yang mengalami peningkatan dari jumlah penderita DM tahun 2013 yaitu 10,3% [2].

Pengobatan DM meliputi terapi non farmakologi dan terapi farmakologi. Terapi non farmakologi berupa olahraga, diet karbohidrat dan menjaga pola hidup sehat perlu dilakukan sebagai tindakan pencegahan. Sedangkan untuk terapi farmakologi meliputi pemberian oral anti diabetes (OAD) maupun pemberian injeksi hormonal insulin, sangat efektif untuk menjaga normalitas glukosa darah dan mencegah agar tidak terjadi progresifitas penyakit DM yaitu dapat mencegah kerusakan mikrovaskular maupun makrovaskular [3]. Pemberian OAD kombinasi pada pasien DM tipe 2 digunakan dengan tujuan untuk menurunkan kadar glukosa darah. Golongan OAD yang dapat menurunkan kadar glukosa darah setelah makan adalah golongan Sulfonil urea dengan mekanisme kerja meningkatkan sekresi insulin pada kelenjar pankreas, salah satu contohnya adalah Glimepirid. Penggunaan golongan Thiazolidinedion dengan contoh obat Pioglitazone dapat berfungsi menurunkan resistensi insulin tetapi dapat meningkatkan retensi cairan tubuh, sehingga kontraindikasi pada pasien gagal jantung [4]. Penggunaan kombinasi Glimepiride dengan Pioglitazone diberikan pada pasien DM tipe 2 jika pemberian monoterapi OAD selama 3 bulan menghasilkan kadar HBA1C tetap 6,5% - 7,0% [5].

Berdasarkan uraian tersebut diatas, maka dilakukan penelitian ini di Rumah Sakit X Wilayah Surabaya Selatan dengan mengamati efektivitas penggunaan OAD kombinasi Glimepiride dan Pioglitazone dengan parameter gula darah acak (GDA) sebelum terapi (GDA *pre*), GDA setelah terapi (GDA *post*), dan gula darah 2 jam *post prandial* (GD2PP) *pre* dan *post* terapi selama periode penelitian berlangsung.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat deskriptif observasional, dengan pengambilan data secara retrospektif yang dilakukan pada bulan Desember 2016 sampai dengan Mei 2017. Data diperoleh dari dokumen rekam medik pasien di Rumah Sakit X wilayah Surabaya Selatan. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien DM tipe 2 yang mendapat terapi obat Glimepiride dan Pioglitazone selama periode penelitian yaitu Desember 2016 sampai dengan Mei 2017. Besar sampel menggunakan teknik total sampling. Dalam penelitian ini

diperoleh total sampel sebanyak 30 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Kriteria inklusi pada penelitian adalah

1. Dokumen rekam medik pasien DM tipe 2 usia 35 tahun – 70 tahun yang mendapat terapi Glimepiride 2 mg 1xsehari 1 tablet dikombinasi dengan Pioglitazone 15mg 1xsehari 1 tablet
2. Terdapat data laboratorium pemeriksaan GDP dan GD2PP *pre* dan *post* secara lengkap dalam dokumen rekam medik pasien yang mendapatkan terapi selama 6 bulan (selama periode penelitian)

Sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah

1. Dokumen rekam medik pasien DM tipe 2 yang mendapat terapi Glimepiride 2mg 1xsehari 1 tablet dikombinasi dengan Pioglitazone 15 mg 1xsehari 1 tablet tetapi selama periode penelitian mengalami pergantian terapi OAD lainnya karena pertimbangan klinis
2. Dokumen rekam medis pasien DM tipe 2 yang tidak kontrol rutin dan putus obat ataupun meninggal dunia.

Data yang diperoleh dalam penelitian ini yaitu GDP dan GD2PP baik *pre* dan *post* selama penelitian diolah dengan melakukan analisis deskriptif, kemudian dibandingkan nilai GDP *pre-post* dan nilai GD2PP *pre-post* dengan menggunakan analisis uji t-berpasangan (*t-test*). Data GDP dan GD2PP *pre* diperoleh pada saat pasien melakukan pemeriksaan kontrol gula darah awal penelitian dimulai yaitu mulai bln Desember 2016. Untuk data GDP dan GD2PP *post* diperoleh pada saat pasien setelah mendapat terapi 6 bulan OAD kemudian dilakukan pemeriksaan pada akhir penelitian bulan Mei 2017

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Karakteristik Jenis Kelamin dan Usia

Berdasarkan pengamatan penelitian, diperoleh hasil bahwa jumlah pasien terbanyak adalah pasien dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 19 pasien (63%) dan pasien dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 11 pasien (37%). Hal ini menunjukkan bahwa populasi terbesar penderita DM tipe 2 berdasarkan hasil penelitian ini adalah perempuan dikarenakan jumlah penduduk perempuan lebih banyak daripada laki-laki. Sedangkan karakteristik usia pada penelitian ini

diperoleh bahwa usia penderita DM tipe 2 terbanyak pada rentang usia antara 46 – 55 tahun sebanyak 16 pasien (53 %), disusul pada rentang usia 56 – 65 tahun sebanyak 9 pasien(30%). Hal ini dikarenakan pada rentang usia tersebut terma suk dalam kategori masa lanjut usia awal menurut Permenkes tahun 2009. Pada masa lanjut usia awal terjadi penurunan fungsi organ tubuh, dalam hal ini adalah penurunan kelenjar β -pankreas dalam memproduksi insulin, ditambah juga pola hidup dan pola makan yang kurang sehat [6]. Hasil penelitian dapat dilihat pada tabel 1 dibawah ini.

Tabel 1. Karakteristik Jenis Kelamin dan Usia Pasien DM tipe 2 yang mendapat terapi Glimepiride dan Pioglitazone

Variabel	n	Prosentase (%)
Jenis Kelamin		
Perempuan	19	63
Laki-laki	11	37
Total	30	100
Usia (tahun)		
26 – 35	1	3
36 – 45	1	3
46 – 55	16	53
56 – 65	9	30
66 – 70	3	11
Total	30	100

3.2 Profil Kadar GDP dan GD2PP pre-post

Hasil laboratorium pemeriksaan kadar gula dara puasa (GDP) dan kadar gula darah 2 jam post prandial (GD2PP) berdasarkan rekam medis pasien DM tipe 2 yang mendapat terapi Glimepiride 2 mg sehari 1 kali dikombinasi dengan pemberian Pioglitazone 15 mg sehari 1 kali dapat dilihat pada tabel 2 dan tabel 3 dibawah ini. Kadar GDP diperoleh berdasarkan pemeriksaa darah saat pasien puasa atau tidak mendapat asupan minimal selama 8 jam, dengan nilai normal glukosa < 100 mg/dl, dan dinyatakan diabetes jika nilai glukosa > 126 mg/dl. Sedangkan untuk kadar GD2PP diperoleh berdasarkan pemeriksaan darah saat pasien mendapat asupan makanan yang mengandung karbohidrat dan 2 jam kemudian diukur kadar gula darahnya dengan nilai normal < 140 mg/dl, dinyatakan diabetes jika kadar gula darahnya > 200 mg/dl [4]. Berikut adalah tabel profil kadar GDP dan GD2PP dari hasil pengamatan penelitian.

Tabel 2. Profil Kadar GDP Pre-Post Pasien DM Tipe 2 Dengan Terapi Glimepiride Kombinasi Pioglitazone Setelah 6 Bulan Terapi

Inisial Pasien	GDP Pre (mg/dl)	GDP Post (mg/dl)	Δ GDP (%)
Ny. SM	176	124	29,55
Ny. MR	145	128	11,72
Ny. SN	155	150	3,23
Ny. SK	215	188	12,56
Tn. SM	181	126	30,39
Ny. MR	215	111	48,37
Tn. MT	209	142	32,06
Tn. SW	150	105	30,00
Ny. TY	175	120	31,43
Tn. BM	187	102	45,45
Tn. SY	191	112	41,36
Tn. KH	241	147	39,00
Ny. WS	144	136	5,56
Tn. SL	175	113	35,43
Tn. KR	194	125	35,57
Ny. YL	191	121	36,65
Tn. SG	176	126	28,41
Tn. AN	173	98	43,35
Tn. AY	287	153	46,69
Ny. KR	203	133	34,48
Ny. AT	175	126	28,00
Ny. TM	210	141	32,86
Ny. UA	145	122	15,86
Tn. ZK	165	122	26,06
Ny. HR	170	130	23,53
Ny. WR	200	135	32,50
Ny. NA	205	125	39,02
Ny. EL	243	160	34,16
Ny. DA	195	124	36,41
Ny. IN	170	115	32,35
Rata-rata Δ GDP			30,73

Data profil GDP pre dan post pasien diatas menunjukkan bahwa kombinasi Glimepiride dengan Pioglitazone dapat menurunkan kadar gula darah puasa sebesar 30,73 %. Hal ini menunjukkan bahwa komninas Glimepiride dengan Pioglitazone dapat menunrunkan kadar gula darah sebanyak 0,31 kali pada pasien DM tipe 2.

Tabel 3. Profil Kadar GD2PP Pre-Post Pasien DM Tipe 2 Dengan Terapi Glimepiride Kombinasi Pioglitazone Setelah 6 Bulan Terapi

Inisial Pasien	GD2PP Pre (mg/dl)	GD2PP Post (mg/dl)	Δ GD2PP (%)
Ny. SM	285	188	34,04
Ny. MR	329	223	32,22
Ny. SN	208	200	3,85
Ny. SK	309	195	36,89
Tn. SM	205	150	26,83
Ny. MR	250	187	25,20
Tn. MT	193	185	4,15
Tn. SW	250	185	26,00
Ny. TY	262	212	19,08
Tn. BM	282	208	26,24
Tn. SY	185	167	9,73
Tn. KH	300	197	34,33
Ny. WS	200	130	35,00
Tn. SL	262	163	37,79
Tn. KR	268	166	38,06
Ny. YL	200	151	24,50
Tn. SG	279	152	45,52
Tn. AN	200	143	28,50
Tn. AY	386	216	44,04
Ny. KR	310	180	41,94
Ny. AT	262	190	27,48
Ny. TM	251	216	13,94
Ny. UA	212	180	15,09
Tn. ZK	210	192	8,57
Ny. HR	200	180	10,00
Ny. WR	220	190	13,63
Ny. NA	190	175	7,89
Ny. EL	265	202	23,77
Ny. DA	300	190	36,67
Ny. IN	295	164	44,41
Rata-rata Δ GD2PP			25,85

Berdasarkan Tabel 3 tersebut diatas, nilai rata-rata Δ GD2PP mengalami penurunan 25,85 % setelah 6 bulan terapi dengan OAD kombinasi Glimepiride 2mg dan Pioglitazone 15 mg. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian kombinasi kedua OAD tersebut dapat menurunkan glukosa darah 2 jam post prandial sebanyak 0,26 kali.

3.3 Uji Efektifitas Dengan Parameter GDA Dan GD2PP Pada Terapi Kombinasi Glimepiride Dengan Pioglitazone

Data yang diperoleh dari hasil penelitian setelah diketahui profil GDP *pre-post* dan profil GD2PP *pre-post*, selanjutnya dilakukan analisis statistik

menggunakan uji *paired t-test*. Uji ini dilakukan untuk membandingkan nilai GDP *pre* dengan GDP *post* pada pasien yang mendapat kombinasi terapi Glimepiride dengan Pioglitazon apakah ada perbedaan yang bermakna dalam menurunkan kadar gula darah puasa (GDP). Begitu juga pada GP2PP *pre* dengan GD2PP *post* pada pasien dengan terapi kombinasi Glimepiride dan Pioglitazone juga dibandingkan nilainya, apakah ada perbedaan yang bermakna ataukah tidak dengan menggunakan analisis statistik uji *paired t-test*. Tabel dibawah ini merupakan hasil analisis statistik dari GDP *pre-post* dan GD2PP *pre-post*.

Tabel 4. Hasil Uji Normalitas Data GDP dan GD2PP Menggunakan Kolmogorov Smirnov Dan Shapiro-Wilk

Parameter	Kolmogorov Smirnov		Shapiro-Wilk	
	df	Sig.	df	Sig.
GDP Pre	30	0,200	30	0,040
GDP Post	30	0,056	30	0,043
GD2PP Pre	30	0,055	30	0,050
GD2PP Post	30	0,200	30	0,675

Berdasarkan Tabel 4 tersebut diatas menunjukkan bahwa data GDP dan GD2PP baik *pre* maupun *post* berdistribusi normal karena nilai α kurang dari 0,05. Selanjutnya dilakukan analisis Uji Efektifitas terapi kombinasi Glimepiride dosis 2 mg sehari 1 tablet dan Pioglitazone dosis 15 mg sehari 1 tablet, dengan membandingkan nilai GDP *pre* dengan GDP *post* dan membandingkan nilai GD2PP *pre* dan *post* menggunakan analisis statistik uji *paired t-test*. Tabel hasil uji tersebut, dapat dilihat pada Tabel 5 dibawah ini.

Tabel 5. Hasil Uji Efektifitas Terapi Kombinasi Glimepiride dengan Pioglitazone Selama Terapi 2 Bulan Dengan Parameter GDP *pre-post* dan GD2PP *pre-post*

Parameter	Sig. (2-tailed)
Pair 1 GDP <i>pre</i> – GDP <i>post</i>	0,00
Pair 2 GD2PP <i>pre</i> – GD2PP <i>post</i>	0,00

Dari hasil analisis statistik menggunakan uji *paired-t test* pada Tabel 5 tersebut diatas menunjukkan bahwa pada uji GDP *pre* dibandingkan dengan GDP *post* diperoleh bahwa nilai α kurang dari 0,05 hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna dari penurunan nilai GDP *pre* ke GDP *post*. Sedangkan pada uji GD2PP *pre* dibandingkan dengan GD2PP *post* diperoleh hasil nilai $\alpha = 0,00$ artinya nilai α kurang dari 0,05 hal ini menunjukkan ada perbedaan bermakna dari

penurunan nilai GD2PP *pre* ke GD2PP *post*. Berdasarkan hasil analisis statistik tersebut diatas bahwa terapi kombinasi Glimpiride dengan Pioglitazone dapat efektif menurunkan kadar glukosa darah pasien DM tipe 2 pada parameter GDP dan GD2PP. Hal ini dikarenakan kedua OAD tersebut mempunyai mekanisme kerja yang saling mendukung yaitu dapat menstimulasi pengeluaran insulin. Pioglitazone merupakan golongan Thiazolidinedione yang bekerja pada agonis *Peroxisome Proliferator Activated Receptory* (PPAR γ) yang dapat meningkatkan stimulasi insulin sehingga meningkatkan uptake glukosa pada jaringan perifer, selain itu juga Pioglitazone dapat meningkatkan sensitivitas insulin di hati dan jaringan adipose sehingga dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah baik penggunaan tunggal maupun dikombinasi dengan OAD lain ataupun dengan insulin dengan efek samping hipoglikemia yang lebih kecil [7]. Selain menurunkan kadar glukosa dalam darah, Pioglitazone juga dapat menormalkan profil lipid pada pasien DM tipe 2 dengan menurunkan trigliserida, *Free Fatty Acid* dan lipid peroksida serta dapat memperbaiki densitas lipoprotein yang rendah [8]. Pada Glimpiride merupakan golongan Sulfonil Urea (SU) generasi kedua dengan mekanisme kerja mengaktifkan sel β -pankreas, setelah Glimpiride berikatan dengan reseptor spesifik SU, maka akan menutup kanal kalium ATP-sensitif akibatnya insulin akan *release* dari sel β -pankreas. Penelitian yang dilakukan di UK *Prospective Diabetes Study* (UKPDS) pada pasien DM tipe 2 yang mendapatkan terapi golongan Sulfonil Urea termasuk Glimpiride dapat menurunkan komplikasi makrovaskular pada penderita DM tipe 2 sebanyak 15 %, kejadian *Acute Myocard Infarction* (AMI) menurun sebanyak 16 %. Penggunaan Glimpiride sangat direkomendasikan untuk pasien DM tipe 2 yang diet lemak. Glimpiride dapat menurunkan *Fasting Plasma Glucosa* (FPG) dan HBA1c [8]. Pada penelitian ini kombinasi Glimpiride 2 mg dengan Pioglitazone 15 mg yang masing-masing diberikan sehari 1 kali efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah baik GDP maupun GD2PP. Hasil penelitian ini mendukung hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Hanefeld M, Brunetti P, dkk tahun 2004 pada investigasi pasien DM tipe 2 sebanyak 639 selama 1 tahun terapi kombinasi Pioglitazone 15 mg – 45mg dengan Glimpiride 2mg – 8 mg efektif memperbaiki HBA1c, FPG dan Fast Plasma Insulin (FPI)

dibandingkan kombinasi Metformin dengan Glimpiride. Kombinasi Glimpiride dengan Pioglitazone juga dapat menurunkan kadar albumin atau kreatinin dengan rasio 15 %, sehingga aman bagi pasien DM tipe 2 dengan gangguan fungsi ginjal [9]. Kombinasi Glimpiride dan Pioglitazone juga dapat menurunkan resiko kardiovaskuler pada pasien DM tipe 2 karena efek terapinya yang dapat memperbaiki profil lemak darah dan memperbaiki tekanan darah sistolik maupun diastolic [10].

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kombinasi OAD Glimpiride dengan Pioglitazone pada pasien DM tipe 2 efektif menurunkan kadar gula darah dengan parameter GDP *pre-post* dan GD2PP *pre-post* setelah 6 bulan terapi pada 30 pasien DM tipe 2, dengan nilai $\alpha=0,00$ yang lebih kecil dari α tabel yaitu 0,005. Hal ini membuktikan bahwa Glimpiride dan Pioglitazone efektif dalam mengontrol glukosa darah pada pasien DM tipe 2. Saran untuk penelitian selanjutnya yaitu dilakukan penelitian yang sama dengan mengukur kadar HBA1c *pre-post* terapi 6 bulan atau 1 tahun.

5. UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih diberikan kepada Nabila Arfiana yang telah membantu dalam pengambilan data penelitian ini. Serta Rizki Darmawan yang telah membantu dalam analisis data penelitian.

6. PENDANAAN

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

7. KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dipiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey L. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach* Edisi ke-7. New York: The McGraw-Hill Companies Inc; 2008.
2. Kemenkes R.I. Hasil Utama RISKESDAS. Kementerian Kesehatan RI. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2018
3. Kim JM, Kim SS, Kim JH, Kim MK, Kim TN, Lee SH, et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone versus Glimpiride after Metformin and Alogliptin Combination Therapy : A Randomized, Open-Label,

- Multicenter, Parallel-Controlled Study. *Diabetes and Metabolism Journal* Publish on line, July 11. 2019 : 1-11
4. PERKENI. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia. Cetakan Pertama. Jakarta : Penerbit PB Perkeni; 2015
 5. Soegondo. Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu. Jakarta: Balai Penerbit : FKUI; 2011
 6. Meidikayanti W, Wahyuni CU. Hubungan Dukungan Keluarga Dengan Kualitas Hidup Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Pademawu. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 2017;5(2):240-252
 7. Dorkhan M, Frid A. A Review of Pioglitazone HCl and Glimepiride in The Treatment of Type 2 Diabetes. *Vascular and Risk Management*. 2007;3(5):721-731
 8. Derosa G, Salvadeo SAT. Glimepiride-Pioglitazone Hydrochlorida in The Treatment of Type 2 Diabetes. *Clinical Medicine : Therapeutics*. 2009;1:835-845
 9. Hanefeld M, Brunetti P, Scherenthaner GH. One year Glycemic Control with a Sulfonylurea plus Pioglitazone Versus a Sulfonylurea plus Metformin in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:141-147
 10. Araki T, Emoto M, Konishi T. Glimepiride increase High Density Lipoprotein Cholesterol via Increasing Adiponectin levels in Type 2 Diabetes Mellitus. *Metabolism*. 2009;58:143-148

