

Evaluasi Pemberian Kombinasi Pioglitazone Dengan Vildagliptin Terhadap Profil Lipid Pasien Diabetes Mellitus Tipe II Rawat Jalan

Evaluation of Pioglitazone Vildagliptin Combination on Lipid Profiles for Outpatients with Type II Diabetes Mellitus

Yunita Dyah Kusumaningrum^{1*}, Adelia Firandi², Didik Hasmono³, Dhita Evi Aryani⁴, Firdha Aprilia Wardhani⁵

^{1,2,4,5}Faculty of Pharmacy Universitas Jember, Jl. Kalimantan I No. 2, Sumbersari, Jember, Jawa Timur, 68121, Indonesia.
yunita.dyah.kusumaningrum@unej.ac.id

³Faculty of Pharmacy Universitas Airlangga, Jl. Mulyorejo, Surabaya, Jawa Timur, 60115, Indonesia

Abstrak

Kombinasi pioglitazone dan vildagliptin merupakan salah satu alternatif terapi antidiabetes yang direkomendasikan untuk mencapai target terapi. Kombinasi keduanya dengan mekanisme kerja yang saling melengkapi dapat mengontrol nilai gula darah serta memperbaiki profil lipid pasien. Profil lipid berperan penting terhadap terjadinya komplikasi kardiovaskular pada pasien DM Tipe II. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pemberian kombinasi obat anti diabetes pioglitazone dengan vildagliptin terhadap perubahan nilai dan capaian profil lipid pada pasien DM Tipe II rawat jalan. Metode penelitian ini bersifat prospektif observasional pada pasien rawat jalan DM Tipe II yang menggunakan terapi kombinasi pioglitazone/vildagliptin di RS. Bhayangkara Surabaya selama periode November 2021 – April 2022. Pasien yang menjadi subyek berusia antara 18-80 tahun, telah menggunakan kombinasi obat pioglitazone/vildagliptin $\leq$ 3 bulan sebelum penelitian, belum mencapai target terapi (HbA1C $>7\%$), dan telah menandatangani *informed consent*. Pasien akan menjalani dua kali pemeriksaan HDL-C dan trigliserida yaitu pada saat awal pasien setuju untuk terlibat dalam penelitian sebagai data baseline/pre- dan setelah 3 bulan sebagai data post. Pada penelitian ini diperoleh jumlah sampel akhir sebanyak 25 pasien yang memenuhi kriteria inklusi maupun eksklusi. Hasil pada penelitian ini menunjukkan nilai rata-rata HDL-C meningkat secara signifikan ($p < 0,05$) setelah 3 bulan penggunaan. Selain itu, jumlah pasien yang mencapai target nilai HDL-C dan trigliserida terjadi peningkatan sebesar 30% dan 4% dibandingkan kondisi baseline. Terapi antidiabetes kombinasi pioglitazone/vildagliptin dapat memperbaiki kendali profil lipid pasien DM Tipe II setelah 3 bulan penggunaan.

Kata kunci: pioglitazone; vildagliptin; kombinasi; profil lipid

Abstract

Pioglitazone and vildagliptin combination is one of the recommended alternatives as antidiabetic therapy to achieve the therapeutic target. This combination with complementary mechanisms of action can improve lipid profiles. This study aims to evaluate lipid profile achievement for outpatients with Type II DM on administering pioglitazone/vildagliptin combination therapy. Methods of the study were an observational prospective study in outpatients with Type II DM who use pioglitazone/vildagliptin combination at RS. Bhayangkara Surabaya during November 2021 – April 2022. Patients were included if aged between 18-80 y.o, used this combination $\leq$ 3 months before the study, HbA1C $>7\%$, and were voluntarily involved by signing the informed consent. Laboratory examination of HbA1c, HDL-C, and triglycerides was done initially when patients were voluntarily involved as baseline data and after 3 months as post-data. The final sample in this study consisted of 25 patients who met the inclusion and exclusion criteria. The results of the study show mean value of HDL-C significantly increases from baseline to endpoint ($p < 0.05$). At the end of 3 months, the lipid profile of HDL-C and triglyceride increases by 30% and 4%, respectively, in patients who achieve the target compared to baseline conditions. The combination therapy of pioglitazone and vildagliptin improved lipid profile control in patients with type 2 diabetes mellitus after 3 months of treatment.

Keywords: pioglitazone; vildagliptin; combination; lipid profile

* Corresponding Author: Yunita Dyah Kusumaningrum, Faculty of Pharmacy Universitas Jember

E-mail : yunita.dyah.kusumaningrum@unej.ac.id

Doi :

Received : March 26, 2025. Accepted: April 20, 2025. Published: April 30, 2025

Copyright (c) 2025 Yunita Dyah Kusumaningrum. Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

1. PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) termasuk dalam kelompok penyakit tidak menular (PTM) yang menjadi perhatian masyarakat global dan merupakan salah satu dari 10 penyebab kematian terbanyak di dunia. Menurut International Diabetes Federation (IDF), prevalensi diabetes pada usia 20-79 tahun secara global pada tahun 2021 diperkirakan sekitar 10,5% (537 juta orang) dan akan terus meningkat menjadi 12,2% (784 juta orang) pada tahun 2045[1,2]. DM Tipe II merupakan kategori dengan persentase prevalensi terbesar sekitar 90% dari keseluruhan total kasus diabetes mellitus yang utamanya disebabkan oleh dua faktor yaitu adanya resistensi insulin pada jaringan target dan sekresi insulin oleh sel β pankreas yang tidak adekuat [3,4].

Tatalaksana terapi pada DM bertujuan untuk menurunkan risiko komplikasi, memperbaiki gejala, mengurangi mortalitas, dan meningkatkan kualitas hidup [5]. Target terapi pada pasien DM bersifat individual. Namun, terdapat nilai rekomendasi pada pasien dewasa yang tidak hamil yaitu HbA1c <7%, gula darah puasa 80-130 mg/dl, gula darah 2 jam post prandial <180 mg/dl, tekanan darah <149/90 mmHg, LDL-C <100 mg/dl, HDL-C >40 mg/dl, trigliserida <150 mg/dl, dan indeks massa tubuh 18,5-22,9 kg/m². Berdasarkan suatu studi, proporsi pasien DM Tipe II di Indonesia dengan pengendalian glukosa yang buruk masih cukup tinggi hingga saat ini yang dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya durasi/lamanya penyakit yang diderita, ketidakpatuhan terhadap manajemen terapi farmakologis maupun non-farmakologis, dan kurangnya dukungan dari keluarga [6]. Selain itu, diperkirakan sekitar 30-40% yang telah menggunakan metformin monoterapi masih belum mampu mencapai target terapi [7].

Oleh karena itu, pemberian terapi kombinasi diperlukan guna mencapai target terapi yang diharapkan dan mencegah timbulnya komplikasi. Terapi kombinasi antara obat golongan thiazolidinedione (pioglitazone) dan penghambat DPP-4 (vildagliptin) merupakan salah satu alternatif pilihan yang direkomendasikan [8,9]. Kedua golongan OAD tersebut baik thiazolidinedione maupun penghambat DPP-IV diketahui memiliki efek terhadap perbaikan nilai profil lipid pada pasien DM Tipe II. Profil lipid merupakan salah satu faktor risiko yang berperan penting terhadap terjadinya komplikasi kardiovaskular. Berdasarkan suatu studi lintas negara yang melibatkan 13 negara melaporkan bahwa prevalensi penyakit kardiovaskular (CVD) pada pasien diabetes mellitus tipe 2 mencapai 34,8% di seluruh dunia yang berkontribusi terhadap setidaknya setengah dari mortalitas yang terjadi [10].

Studi yang dilakukan pada 90 pasien DM Tipe 2 yang belum mencapai target terapi dengan monoterapi metformin atau pioglitazone menunjukkan hasil bahwa pemberian kombinasi pioglitazone/vildagliptin (2 x 15 mg/50 mg p.o) selama 12 minggu mampu menurunkan nilai HbA1c dan gula darah puasa secara signifikan dibandingkan dengan kombinasi metformin/vildagliptin (2 x 500 mg/50 mg p.o) dan metformin/pioglitazone (2 x 500 mg/15 mg p.o). Selain itu, pada penelitian ini juga menunjukkan kombinasi pioglitazone/vildagliptin juga mampu memperbaiki profil lipid pasien dengan meningkatkan nilai HDL-C dan menurunkan nilai TG, LDL-C, ataupun total kolesterol [11].

Berdasarkan uraian di atas, terapi kombinasi golongan thiazolidinedione dengan penghambat DPP-4 dapat dipertimbangkan sebagai alternatif pilihan terapi yang tidak hanya memperbaiki kendali gula darah akan tetapi juga profil lipid pada pasien DM Tipe 2 sehingga timbulnya komplikasi dapat dicegah terutama komplikasi kardiovaskular. Oleh karena itu, suatu studi perlu dilakukan untuk mengevaluasi pemberian kombinasi obat anti diabetes pioglitazone dengan vildagliptin terhadap perubahan nilai dan capaian profil lipid pada pasien DM Tipe II rawat jalan di Rumah Sakit Bhayangkara Surabaya.

2. METODE

Penelitian ini dilaksanakan di Poli Penyakit Dalam RS. Bhayangkara Surabaya selama periode November 2021 s.d April 2022 dan telah lulus uji kelaikan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RS. Bhayangkara Surabaya No. 22/XI/2021/KEPK/RUMKIT. Metode penelitian ini bersifat observasional dengan pengambilan data secara

prospektif.

2.1 Sampling Penelitian

Sampel pada penelitian ini adalah pasien dengan diagnosa DM Tipe II yang mendapatkan terapi kombinasi pioglitazone/vildagliptin di Poli Penyakit Dalam RS Bhayangkara Surabaya yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini antara lain berusia 18 – 80 tahun, mendapatkan terapi kombinasi pioglitazone /vildagliptin selama ≤ 3 bulan berturut sebelum penelitian dilakukan, belum mencapai target kendali gula darah ($HbA1c > 7\%$) dan bersedia mengikuti penelitian berdasarkan informed consent. Adapun kriteria eksklusi dalam penelitian ini antara lain; pasien yang belum menggunakan OAD dalam 12 minggu berturut turut, gangguan fungsi ginjal dan gangguan fungsi liver. Selain itu terdapat kriteria pasien yang akan di drop out antara lain, pasien meninggal dunia, pasien mengundurkan diri, pasien mengalami perubahan jenis terapi OAD selama masa penelitian, dan pasien yang tidak kontrol rutin selama masa penelitian. Teknik pengambilan sampel menggunakan metode *non random consecutive sampling* yaitu setiap pasien yang memenuhi kriteria penelitian (inklusi dan eksklusi) selama periode pengambilan data November 2021 – Januari 2022. Selama penelitian diperoleh sampel sebanyak 30 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, akan tetapi sebanyak 5 pasien drop-out dikarenakan mengalami perubahan atau penggantian terapi antidiabetes sehingga total akhir sampel menjadi 25 pasien.

2.2 Prosedur Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain prospektif observasional terhadap pasien DM Tipe II yang menjalani terapi kombinasi pioglitazone/vildagliptin di Poli Penyakit Dalam RS Bhayangkara Surabaya. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan memberikan persetujuan tertulis (*informed consent*) dimasukkan sebagai subjek penelitian. Kemudian dilakukan pencatatan data pasien yang tercantum dalam rekam medis meliputi data demografi, riwayat penyakit, riwayat pengobatan, profil pengobatan pasien (dosis kombinasi pioglitazone/vildagliptin dan durasi terapi data klinik dan data laboratorium pasien sebelumnya. Selanjutnya, dilakukan pengelompokan sampel berdasarkan dosis terapi kombinasi pioglitazone/vildagliptin yang diterima pasien. Pasien akan mendapatkan pengecekan nilai laboratorium dari beberapa parameter profil lipid yaitu nilai HDL-C dan TG yang digunakan sebagai data pre- (kondisi baseline). Pemeriksaan laboratorium dilakukan di Laboratorium RS Bhayangkara Surabaya dengan menggunakan sampel darah vena sebanyak ± 5 cc yang diambil oleh petugas laboratorium. Sampel diminta untuk berpuasa pada malam hari sebelum pemeriksaan selama $\pm 8-12$ jam hingga waktu pemeriksaan tetapi tetap diperbolehkan mengonsumsi air putih. Selama periode penelitian, dilakukan pemantauan kepatuhan konsumsi obat dan efek samping melalui wawancara langsung saat kontrol dan via telepon. Pada akhir periode penelitian, pasien melakukan pengecekan laboratorium kembali dari parameter nilai HDL-C dan TG yang digunakan sebagai data *post*. Variabel utama yang dianalisis adalah perubahan nilai HDL-C dan trigliserida sebelum dan sesudah 3 bulan terapi kombinasi.

2.3 Analisis Data

Analisis data pada penelitian ini meliputi analisa deskriptif dan analisa statistik. Analisis deskriptif yang dilakukan pada kelompok sampel berupa data jenis kelamin, usia, BB, TB, & durasi penyakit DM tipe II, data laboratorium baseline (HDL-C dan TG), dan data persentase yang berhasil mencapai target terapi. Analisis statistik menggunakan program SPSS for Windows ver 20.0 dilakukan untuk mengetahui pengaruh dari pemberian terapi kombinasi pioglitazone/vildagliptin terhadap perubahan nilai HDL-C dan TG. Data terlebih dahulu dilakukan uji normalitas menggunakan Saphiro-Wilk kemudian dilanjutkan dengan uji statistika lanjutan dengan menggunakan metode Paired T-test bila data berdistribusi normal atau Wilcoxon bila berdistribusi tidak normal untuk membandingkan nilai baseline dengan post pada tiap kelompok dosis. Selain itu, dilakukan uji beda dengan Independent t-test bila data berdistribusi normal atau Mann-Whitney bila berdistribusi tidak normal untuk membandingkan nilai baseline parameter serta nilai parameter setelah 3 bulan antar kelompok.

3. HASIL

3.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Selama periode penelitian (November 2021 s.d April 2022) di Poli Penyakit Dalam Rumah Sakit Bhayangkara Surabaya diperoleh sampel sebanyak 30 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, akan tetapi sebanyak 5 pasien drop-out dikarenakan mengalami perubahan atau penggantian terapi antidiabetes sehingga total akhir sampel menjadi 25 pasien. Tabel 1 menunjukkan karakteristik baseline baik pada keseluruhan sampel maupun tiap kelompok dosis kombinasi pioglitazone/vildagliptin (1 x 15/50 dan 30/50 mg) p.o. Kriteria baseline antar kedua kelompok dosis tersebut tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p > 0.05$). Oleh karena itu, sampel pada kedua kelompok tersebut dapat dikatakan homogen atau sebanding. Profil terapi pasien secara keseluruhan tergambar pada Tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik *Baseline* Pasien

Parameter Rerata $\pm$ SD atau N (%)	Total Sampel N = 25	Pio/Vil (1 x 15/50 mg) N = 13	Pio/Vil (1 x 30/50 mg) N = 12	Sig. (p)
Jenis Kelamin				1.000 ^b
Laki-laki	7 (28.0)	4 (31.0)	3 (25.0)	
Perempuan	18 (72.0)	9 (69.0)	9 (75.0)	
Usia (tahun)	59.88 $\pm$ 7.05(53-67)	61.15 $\pm$ 6.82(54-68)	58.50 $\pm$ 7.33(51-67)	0.358 ^a
Durasi DM (thn)	8.20 $\pm$ 6.59	8.15 $\pm$ 5.01	8.26 $\pm$ 5.21	0.689 ^a
0 – 5	11 (44.0)	5 (20.0)	6 (24.0)	
6 – 10	8 (32.0)	4 (16.0)	2 (8.0)	
11 – 15	4 (16.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	
16 – 20	4 (16.0)	1 (4.0)	3 (12.0)	
HDL-C (mg/dl)	39.28 $\pm$ 9.86	39.69 $\pm$ 10.26	38.83 $\pm$ 9.83	0.833 ^a
TG (mg/dl)	179.24 $\pm$ 86.06	165.69 $\pm$ 91.18	193.83 $\pm$ 81.48	0.384 ^a

*Sig. (p)<0.05 = signifikan; a = uji beda *Independent T-test/Mann whitney*; b = uji *Fisher's exact test*; Pio = Pioglitazone; Vil = Vildagliptin.

Tabel 2. Profil terapi pasien

Karakteristik Sampel	Jumlah (%)
Kombinasi Obat Diabetes Pasien (jenis/macam)	
3 macam	15 (60.0)
4 macam	8 (32.0)
5 macam	2 (8.0)
Jenis/Macam Obat Diabetes Pasien (Setiap pasien menerima lebih dari 1 macam/jenis obat)	
A. Oral Anti Diabetes (OAD)	
Gol. Thiazolidinedione (Pioglitazone)	25 (100.0)
Gol. Penghambat DPP-4 (Vildagliptin)	25 (100.0)
Gol. Sulfonilurea (Glimepirid dan Gliklazid)	24 (96.0)
Gol. Biguanid (Metformin)	5 (20.0)
B. Insulin	
Long Acting	4 (16.0)
Mixed	1 (4.0)
Penggunaan Antidislipidemia	
Pasien DENGAN atorvastatin 20 mg	10 (40.0)
Pasien TANPA atorvastatin 20 mg	15 (60.0)

3.2 Ketercapaian Target Terapi

Pada penelitian ini dilakukan pengkajian persentase jumlah pasien yang berhasil mencapai target terapi berdasarkan keempat parameter yang merupakan variabel tergantung yaitu nilai HDL-C dan trigliserida setelah 3 bulan periode pengamatan (Tabel 3).

Tabel 3. Persentase Pasien Yang Mencapai Target Terapi

Parameter	Nilai Target	Jumlah Sampel		Persentase (%)	
		<i>Pre-</i>	<i>Post</i>	<i>Pre-</i>	<i>Post</i>
HDL-C (mg/dL)	> 40	10	19	40	76
Trigliserida (mg/dL)	<150	11	12	44	48

3.3 Pengaruh kombinasi pioglitazone/vildagliptin terhadap profil lipid

Parameter profil lipid yang diamati pada penelitian ini yaitu nilai HDL-C dan trigliserida. Data yang telah diperoleh terlebih dahulu dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Saphiro-wilk* dikarenakan jumlah sampel (*n*) kurang dari 50 (Tabel 4). Pada penelitian ini terdapat dua kelompok dengan dosis kombinasi pioglitazone/vildagliptin yang berbeda sehingga diperlukan uji homogenitas terhadap sampel. Uji homogenitas pada data yang terdistribusi normal ($p < 0.05$) menggunakan uji Independent T-test, sementara pada data yang tidak terdistribusi normal ($p > 0.05$) menggunakan uji Wilcoxon. Berdasarkan hasil uji homogenitas, kedua kelompok dosis dinyatakan homogen atau tidak berbeda signifikan dengan nilai signifikansi (p) > 0.05 sehingga tidak memberikan pengaruh terhadap perbedaan nilai HDL-C maupun trigliserida saat kondisi *pre-* dan *post* terapi (Tabel 5).

Tabel 4. Data Uji Normalitas

Kelompok		Rerata HDL-C (mg/dL)		Rerata Trigliserida (mg/dL)	
		<i>Pre-</i>	<i>Post</i>	<i>Pre-</i>	<i>Post</i>
Dosis Kombinasi	1 x 15/50 mg (N = 13)	39.69 ± 10.26	53.77 ± 18.50	165.69 ± 91.18	155.53 ± 76.63
Pioglitazone/Vildagliptin	1 x 30/50 mg (N = 12)	38.83 ± 9.83	51.50 ± 15.21	193.82 ± 81.48	150.83 ± 51.16
	Sig. (<i>p</i>)	0.825	0.057	0.013	0.018
Penggunaan Anti Dislipidemia	(-)Atorvastatin 20 mg (N = 10)	38.20 ± 9.99	53.40 ± 14.61	236.30 ± 87.18	179.90 ± 70.69
	(+)Atorvastatin 20 mg (N = 15)	40 ± 10.04	52.20 ± 18.42	141.20 ± 62.74	135.53 ± 55.17
	Sig. (<i>p</i>)	0.301	0.063	0.07	0.106

Tabel 5. Data Uji Homogenitas Kedua Kelompok Dosis

Dosis Kombinasi Pioglitazone/Vildagliptin	Rerata HDL-C (mg/dL)		Rerata Trigliserida (mg/dL)	
	<i>Pre-</i>	<i>Post</i>	<i>Pre-</i>	<i>Post</i>
1 x 15/50 mg (N = 13)	39.69 ± 10.26	53.77 ± 18.50	165.69 ± 91.18	155.53 ± 76.63
1 x 30/50 mg (N = 12)	38.83 ± 9.83	51.50 ± 15.21	193.82 ± 81.48	150.83 ± 51.16
Sig. (<i>p</i>)	0.833	0.742	0.384	0.978

Berdasarkan normalitas data, uji beda dengan Paired t-test ataupun Wilcoxon dapat dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian kombinasi pioglitazone/vildagliptin terhadap perbedaan HDL-C dan trigliserida saat kondisi *pre*-baseline dengan *post* terapi (Tabel 5.4). Hasil uji menunjukkan setelah 3 bulan penggunaan kombinasi pioglitazone/vildagliptin terjadi peningkatan nilai rata-rata HDL-C yang bermakna/signifikan secara statistik ($p < 0.05$). Sementara itu, untuk rata-rata nilai trigliserida pada penelitian ini tidak menunjukkan penurunan yang bermakna/signifikan secara statistik ($p > 0.05$).

Tabel 6. Perbedaan Nilai Profil Lipid Pasien Pre- dan Post Terapi Kombinasi Pioglitazone/Vildagliptin

Parameter	Rerata $\pm$ SD (N = 25)		Sig. (p)
	Pre-	Post	
HDL-C (mg/dl)	39.28 $\pm$ 9.86	52.68 $\pm$ 16.68	0.000 ^b
Trigliserida (mg/dl)	179.24 $\pm$ 86.06	153.28 $\pm$ 64.36	0.080 ^a

*Sig. (p) < 0.05 = signifikan; a = uji beda Wilcoxon; b = uji beda Paired T-test

Pada penelitian ini, sebagian sampel ada yang mendapatkan terapi anti dislipidemia atorvastatin 1 x 20 mg p.o. Oleh karena itu, perlu dilakukan uji untuk melihat perbedaan pengaruh dari penggunaan atorvastatin terhadap perubahan (Δ) nilai HDL-C dan trigliserida. Uji yang dilakukan yaitu uji beda dengan *Independent T-test* maupun *Mann-Whitney* menyesuaikan dengan normalitas data. Hasil uji menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna/signifikan pada perubahan (Δ) nilai HDL-C dan trigliserida antara kelompok yang menggunakan tambahan terapi atorvastatin dengan kelompok yang tidak menggunakan (Tabel 7). Selain itu, pada penelitian ini juga dilakukan uji untuk melihat apakah ada pengaruh dari variabel-variabel lain terhadap perubahan (Δ) nilai HDL-C dan trigliserida yang terjadi (Tabel 8).

Tabel 7. Pengaruh tambahan terapi atorvastatin 20 mg terhadap perubahan profil lipid pasien

Parameter (Rerata $\pm$ SD)	Penggunaan Anti Dislipidemia		Sig. (p)
	(-) Atorvastatin 1 x 20 mg p.o (N = 10)	(+) Atorvastatin 1 x 20 mg p.o (N = 15)	
Δ HDL-C (mg/dl)	15.20 $\pm$ 11.12	12.20 $\pm$ 18.69	0.085 ^a
Δ Trigliserida (mg/dl)	-56.4 $\pm$ 84.55	- 5.67 $\pm$ 49.31	0.070 ^b

*Sig. p < 0.05 = signifikan; a = uji beda Mann whitney; b = uji beda *Independent T-test*

Tabel 8. Pengaruh variabel lain terhadap perubahan profil lipid pasien

	Jumlah (%)	Δ HDL-C (mg/dl) Rerata $\pm$ SD	<i>Sig.(p)</i>	Δ TG (mg/dl) Rerata $\pm$ SD	<i>Sig.(p)</i>
Jenis Kelamin					
Laki-laki	7 (28.0)	17.33 $\pm$ 6.86	0.301 ^b	-19.14 $\pm$ 53.87	0.765 ^a
Perempuan	18 (72.0)	15.29 $\pm$ 6.26		-28.61 $\pm$ 75.13	
Kombinasi Obat Diabetes Pasien (jenis/macam)					
Pio + Vil +Glim/Glik	15 (60)	8.80 $\pm$ 15.22	0.178 ^c	-1.00 $\pm$ 50.60	0.080 ^c
Pio + Vil + Glim/Glik + Metf	5 (20)	13.80 $\pm$ 11.39		-50.20 $\pm$ 60.80	
Pio + Vil + Glim/Glik + <i>Ins</i>	3 (12)	25.00 $\pm$ 14.93		-33.33 $\pm$ 82.25	
Pio + Vil + Glim/Glik + Metf + <i>Ins</i>	2 (8)	29.50 $\pm$ 24.75		8.50 $\pm$ 20.51	

*Sig. p < 0.05; a = uji beda *Independent T-test*; b = uji beda Mann whitney; c = uji ANOVA one-way; Pio = Pioglitazone; Vil = Vildagliptin; Glim = Glimepirid; Glik = Gliklazid; Metf = Metformin; Ins = Insulin

4. PEMBAHASAN

Data demografi menunjukkan bahwa persentase pasien dengan jenis kelamin perempuan pada penelitian ini lebih besar jika dibandingkan dengan laki-laki dengan rentang usia rata-rata yaitu pada usia 53 - 67 tahun. Berdasarkan data epidemiologi, kasus diabetes mellitus tipe II lebih banyak ditemukan pada wanita dibandingkan laki-laki dan paling banyak terjadi pada pasien dengan rentang usia 50-70 tahun pada negara dengan penghasilan rendah hingga menengah termasuk Indonesia [12]. Hasil ini juga serupa dengan studi lain yang dilakukan di sebuah rumah sakit di Kabupaten Jember dan di Lubuk Pakam bahwa prevalensi DM Tipe II pada perempuan lebih besar [13,14]. Berdasarkan kombinasi macam obat diabetes yang diterima, sebagian besar pasien menerima kombinasi 3 macam obat dengan jenis atau macam seperti tertera pada Tabel 2. Seluruh pasien/sampel menerima jenis obat golongan thiazolidindione (pioglitazone) dan penghambat DPP-4 (vildagliptin) yang merupakan fokus pada penelitian ini.

Sementara itu, obat lain seperti golongan sulfonilurea (glimepirid atau gliklazid) digunakan pada hampir seluruh sampel (96%), insulin (20%) dan metformin (20%). Penyakit DM Tipe II memiliki pathogenesis yang cukup kompleks dan melibatkan berbagai jalur metabolisme maka pemberian terapi kombinasi akan mengarah pada penurunan nilai HbA1c yang lebih besar sehingga target kendali gula darah pasien dapat tercapai [15].

Pada penelitian ini dilakukan pengkajian terhadap ketercapaian target terapi berdasarkan parameter profil lipid yaitu HDL-C dan trigliserida setelah 3 bulan penggunaan kombinasi pioglitazone/vildagliptin. Ketercapaian target terapi yang merupakan tujuan utama dari penelitian ini memiliki peranan penting untuk mengevaluasi keberhasilan terapi dalam kontrol/kendali penyakit DM Tipe II. Berdasarkan hasil pemantauan (Tabel 3) didapatkan hasil bahwa terjadi peningkatan jumlah pasien sekitar 30% yang berhasil mencapai nilai HDL-C > 40 mg/dl dan 4% yang berhasil mencapai nilai trigliserida < 150 mg/dl dibandingkan saat kondisi awal/baseline.

Berdasarkan beberapa studi diketahui juga bahwa penggunaan kombinasi dua golongan obat tersebut dapat mempengaruhi nilai profil lipid dengan menunjukkan adanya perubahan nilai pada parameter HDL-C dan/atau trigliserida [16,17]. Kondisi DM dapat dikaitkan dengan peningkatan nilai trigliserida dan penurunan nilai HDL-C yang mana kedua kondisi tersebut mengarah pada timbulnya kejadian CVD. Pasien dengan DM Tipe II memiliki risiko mengalami komplikasi CVD yang lebih tinggi terlebih jika gula darah pasien tidak terkontrol maka risiko tersebut dapat meningkat tiga hingga tujuh kali [18].

Hasil penelitian terhadap perubahan profil lipid setelah 3 bulan penggunaan terapi kombinasi pioglitazone/vildagliptin yaitu terjadi peningkatan nilai rata-rata HDL-C yang signifikan secara statistik dan penurunan nilai rata-rata trigliserida yang tidak signifikan secara statistik pada pasien. Hasil ini serupa dengan penelitian yang dilakukan pada 19 sampel dimana terjadi peningkatan HDL-C yang signifikan dan penurunan nilai trigliserida yang tidak bermakna/signifikan [19]. Namun, hasil pada penelitian ini berbeda dengan penelitian lain terhadap 30 sampel yang justru menunjukkan adanya penurunan nilai trigliserida dan peningkatan HDL-C yang signifikan [11]. Hal tersebut dikarenakan nilai trigliserida dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya nilai IMT, kebiasaan makan yang buruk, merokok, maupun tingkat aktivitas fisik [20]. Sampel pada penelitian ini rata-rata tergolong berat badan berlebih/overweight (IMT rerata 27.53 - 27.94 kg/m²) serta sulit untuk mengontrol kebiasaan/pola makan maupun aktivitas fisik karena merupakan pasien rawat jalan.

Statin secara signifikan dapat menurunkan sirkulasi apolipoprotein CIII yang berperan penting dalam metabolisme trigliserida sehingga dapat terjadi penurunan kadar trigliserida plasma hingga sekitar 15-20%. Selain itu, penggunaan statin juga diketahui dapat meningkatkan nilai HDL-C hingga sekitar 15% [21]. Oleh karena itu, dilakukan juga uji untuk melihat pengaruh atorvastatin (1 x 20 mg) p.o tersebut terhadap perubahan (Δ) nilai HDL-C dan trigliserida yang terjadi pada pasien. Hasil uji menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna/signifikan pada perubahan (Δ) nilai HDL-C dan trigliserida antara kelompok yang menggunakan tambahan terapi atorvastatin (1 x 20 mg) p.o dengan yang tidak menggunakan atorvastatin (1 x 20 mg) p.o ($p > 0.05$).

5. KESIMPULAN

Terapi antidiabetes kombinasi pioglitazone/vildagliptin dapat memperbaiki kendali profil lipid pasien setelah 3 bulan penggunaan. Hal ini dinilai dari peningkatan persentase pasien yang berhasil mencapai nilai target HDL-C > 40 mg/dl sebanyak 30% dan trigliserida < 150 mg/dl sebanyak 4%. Kombinasi pioglitazone/vildagliptin mampu meningkatkan nilai HDL-C pasien dan menurunkan nilai trigliserida pasien. Peran aktif dari klinisi, farmasis, serta berbagai pihak yang terlibat untuk mendapatkan hasil ketercapaian target yang optimal pada terapi pasien DM Tipe II. Selain itu, pemantauan/monitoring yang ketat perlu dilakukan terhadap pola makan/diet dan kepatuhan konsumsi obat pada pasien diabetes mellitus tipe II rawat jalan. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan dengan jumlah sampel yang lebih besar dan periode yang lebih lama agar diperoleh cakupan data yang lebih besar sehingga validitas data menjadi lebih baik

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada pasien yang bersedia untuk berpartisipasi dalam penelitian ini dan Rumah Sakit Bhayangkara HS Samsoeri Mertojoso Surabaya atas segala kemudahan, bantuan, dan informasi yang diberikan dalam proses pengambilan data selama penelitian

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan 1;183.
- [2] Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep.* 2020 Dec 1;10(1).
- [3] Khin PP, Lee JH, Jun HS. Pancreatic Beta-cell Dysfunction in Type 2 Diabetes. Vol. 21, *European Journal of Inflammation*. SAGE Publications Inc.; 2023.
- [4] Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–34.
- [5] Jennifer Trujillo, Stuart Haines. *Diabetes Mellitus | DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 12th Edition | AccessPharmacy | McGraw Hill Medical*. In 2023 [cited 2025 Apr 13]. p. 1–10. Available from: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3097§ionid=269398080>
- [6] Suprapti B, Izzah Z, Anjani AG, Andarsari MR, Nilamsari WP, Nugroho CW. Prevalence of medication adherence and glycemic control among patients with type 2 diabetes and influencing factors: A cross-sectional study. *Glob Epidemiol.* 2023 Dec 1;5.
- [7] Ningrum VDA, Sadewa AH, Ikawati Z, Yuliwulandari R, Ikhsan MR, Fajriyah R. The influence of metformin transporter gene SLC22A1 and SLC47A1 variants on steady-state pharmacokinetics and glycemic response. *PLoS One.* 2022 Jul 1;17(7 July).
- [8] Endokrinologi Indonesia Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia. 2021. PERKENI.
- [9] American Diabetes Association (ADA). 9. ADA Standards_of_Care_2020. 2021.
- [10] Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JLA, Bayram F, Darmon P, Davis TME, et al. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Dec 1;20(1).
- [11] Kaur M, Rai J, Bal B, Kaur J. The impact of three combinations vildagliptin/metformin, vildagliptin/pioglitazone, and metformin/pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2014;3(5):903.
- [12] Magliano DJ, Boyko EJ, committee IDA 10th edition scientific. *IDF DIABETES ATLAS*. IDF DIABETES ATLAS [Internet] Brussels [Internet]. 2021 [cited 2025 Apr 13];1–141. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
- [13] Meirita E, Sari A. Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Penyakit Diabetes Melitus Tipe II Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Grandmed Lubuk Pakam Tahun 2022. *Jurnal Farmasimed (JFM)*. 2022;5(1):2022. Available from: <http://ejournal.medistra.ac.id/index.php/JFM>
- [14] Afifah H, Dewi IP, Rachmawati E, Holidah D, Norcahyanti I. Drug Interaction Study in Type 2 Diabetes Mellitus with Hypertension Patients at X Hospital, Jember Regency. *Jurnal Farmasimed (JFM)*. 2024 Apr 30;6(2):131–41.
- [15] Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Personalized approach for type 2 diabetes pharmacotherapy: where are we and where do we need to be? *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2021 Nov 2 [cited 2025 Apr 13];22(16):2113–25. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14656566.2021.1967319>
- [16] Park JY, Lee J, Choi YH, Min KW, Han KA, Ahn KJ, et al. Efficacy and Safety of Alogliptin-Pioglitazone Combination for Type 2 Diabetes Mellitus Poorly Controlled with Metformin: A Multicenter, Double-Blind Randomized Trial. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2024 Sep 30;48(5):915–28. Available from: <http://www.e-dmj.org/journal/view.php?doi=10.4093/dmj.2023.0259>
- [17] Heo JH, Han KA, Hong JH, Seo HA, Hong EG, Yu JM, et al. Pioglitazone as Add-on THERAPY in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Dapagliflozin and Metformin: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Metab J.* 2024 Sep 30;
- [18] Tahir A, Martinez PJ, Ahmad F, Fisher-Hoch SP, Gay JL, Mirza S, et al. An evaluation of lipid profile

- and pro-inflammatory cytokines as determinants of cardiovascular disease in those with diabetes: a study on a Mexican American cohort. *Sci Rep.* 2021 Dec 1;11(1).
- [19] Okamura K, Shirai K, Miyazaki M, Okuda T, Takamiya Y, Goto M, et al. Investigation of a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor/ Thiazolidinedione Combination Drug for Patients With Type 2 Diabetes and Poor Glycemic Control: Difficulty With Patient Enrollment. *J Clin Med Res.* 2019;11(2):89–97.
- [20] Zhu Y, Yao T, Tian L, Zhang Y, Ke Q. Associations of triglyceride glucose-body mass index and the combination of sedentary behavior and physical activity with risks of all-cause mortality and myocardial infarction: a cohort study from the UK biobank. *Cardiovasc Diabetol.* 2025 Dec 1;24(1).
- [21] Lorenzatti AJ, Toth PP. New perspectives on atherogenic dyslipidaemia and cardiovascular disease. Vol. 15, *European Cardiology Review . Radcliffe Cardiology*; 2020.