



Efektivitas Terapi Kombinasi Metformin dan Glimepiride pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2: Tinjauan Literatur

Desak Nandini Prameswari Pagedongan*, Ketut Widyani Astuti

Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Universitas Udayana, Jl. Raya Kampus UNUD, Bukit Jimbaran, Kuta Selatan, Badung-Bali,
Indonesia 80361.

*Penulis Korespondensi: nandiniprameswari@gmail.com

Abstract. Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disease characterized by hyperglycemia due to insulin resistance, decreased insulin secretion, or a combination of both. The burden of this disease continues to increase globally, making effective, safe, and affordable management an urgent need. One widely used therapeutic strategy is the fixed-dose combination (FDC) of metformin and glimepiride. This combination is considered beneficial because the two drugs complement each other in their mechanisms of action: metformin reduces hepatic glucose production and increases insulin sensitivity, while glimepiride stimulates insulin secretion from pancreatic β -cells. Furthermore, the use of FDC can simplify the treatment regimen, thereby improving patient adherence to long-term therapy. Article searches were conducted through Google Scholar and PubMed with the keywords "((Metformin) AND (Glimepiride)) AND (T2DM) AND (Fixed Dose Combination)", covering publications from 2020–2025 in both English and Indonesian. Of the total articles found, 15 studies met the inclusion criteria for further analysis. The review results showed that the use of metformin–glimepiride FDC was able to reduce HbA1c levels between 0.33% and 2.45%, reducing fasting plasma glucose (FPG) levels by 32–65 mg/dL, and postprandial plasma glucose (PPG) by 38–103 mg/dL. Most studies reported achieving glycemic targets as recommended by the American Diabetes Association (ADA). The most commonly reported side effects were mild hypoglycemia with an incidence of 4.8%–34.5% and gastrointestinal disturbances, but the overall safety profile of this combination was still acceptable. In terms of cost, FDC was considered more economical than the use of separate single drugs. Thus, metformin–glimepiride FDC was proven to be effective, relatively safe, and affordable in glycemic control in T2DM patients, especially in countries with limited resources. These findings support its use as a primary choice in clinical practice.

Keywords: Fixed Dose Combination; Glimepiride; Metformin; Patient; Type 2 Diabetes Mellitus.

Abstrak. Diabetes Mellitus Tipe 2 (T2DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat resistensi insulin, penurunan sekresi insulin, atau kombinasi keduanya. Beban penyakit ini terus meningkat secara global, sehingga penatalaksanaan yang efektif, aman, dan terjangkau menjadi kebutuhan mendesak. Salah satu strategi terapi yang banyak digunakan adalah kombinasi dosis tetap (*Fixed Dose Combination/FDC*) metformin dan glimepiride. Kombinasi ini dinilai menguntungkan karena mekanisme kerja kedua obat saling melengkapi, di mana metformin menurunkan produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitivitas insulin, sedangkan glimepiride merangsang sekresi insulin dari sel β pankreas. Selain itu, penggunaan FDC juga dapat menyederhanakan regimen pengobatan sehingga meningkatkan kepatuhan pasien terhadap terapi jangka panjang. Pencarian artikel dilakukan melalui Google Scholar dan PubMed dengan kata kunci "((Metformin) AND (Glimepiride)) AND (T2DM) AND (Fixed Dose Combination)", mencakup publikasi tahun 2020–2025 dalam bahasa Inggris maupun Indonesia. Dari total artikel yang ditemukan, sebanyak 15 penelitian memenuhi kriteria inklusi untuk dianalisis lebih lanjut. Hasil telaah menunjukkan bahwa penggunaan FDC metformin–glimepiride mampu menurunkan kadar HbA1c antara 0,33% hingga 2,45%, menurunkan kadar glukosa plasma puasa (FPG) sebesar 32–65 mg/dL, serta glukosa plasma postprandial (PPG) sebesar 38–103 mg/dL. Sebagian besar studi melaporkan pencapaian target glikemik sesuai rekomendasi American Diabetes Association (ADA). Efek samping yang paling umum dilaporkan adalah hipoglikemia ringan dengan insidensi 4,8%–34,5% serta gangguan gastrointestinal, namun secara umum profil keamanan kombinasi ini masih dapat diterima. Dari segi biaya, FDC dinilai lebih ekonomis dibandingkan penggunaan obat tunggal terpisah. Dengan demikian, FDC metformin–glimepiride terbukti efektif, relatif aman, dan terjangkau dalam pengendalian glikemik pada pasien T2DM, terutama di negara dengan sumber daya terbatas. Temuan ini mendukung penggunaannya sebagai salah satu pilihan utama dalam praktik klinis.

Kata kunci: Diabetes Mellitus Tipe 2; *Fixed Dose Combination*; Glimepiride; Metformin; Pasien.

1. LATAR BELAKANG

Diabetes Mellitus (DM) merupakan kondisi ketika tubuh tidak mampu memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup atau tidak dapat menggunakan insulin secara efektif, sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah di atas batas normal (Indriyani et al., 2023). Berdasarkan data *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2021, prevalensi DM di kawasan Asia Tenggara pada tahun 2017 tercatat sebesar 8,5% dan diperkirakan akan meningkat menjadi 11,1% pada tahun 2045. Proyeksi ini menunjukkan perlunya strategi penanganan yang lebih efektif dan berkelanjutan dalam mengelola diabetes (Hafizi et al., 2025). Secara global, DM menempati peringkat ketujuh dari sepuluh penyebab utama kematian, dengan sekitar 90% hingga 95% kasus merupakan Diabetes Mellitus Tipe 2 (T2DM) (Murtiningsih et al., 2021).

T2DM umumnya berhubungan dengan resistensi insulin yang terjadi pada usia pertengahan hingga lanjut dan disertai dengan hiperglikemia kronis. Kondisi tersebut memicu peningkatan stres oksidatif dan pembentukan produk akhir glikasi yang berperan dalam kerusakan endotel. Hal ini kemudian dapat menyebabkan komplikasi vaskular, baik makrovaskular maupun mikrovaskular. Oleh karena itu, penatalaksanaan T2DM memerlukan pendekatan menyeluruh yang mencakup modifikasi gaya hidup, terapi farmakologis, serta pengembangan strategi pencegahan jangka panjang (Islam et al., 2025).

Metformin merupakan obat antihiperglikemia dari golongan biguanid yang sering diresepkan sebagai terapi lini pertama bagi pasien T2DM. Obat ini bekerja menurunkan kadar glukosa darah tanpa meningkatkan risiko hipoglikemia secara signifikan dan memiliki harga yang relatif terjangkau (Indarto et al., 2023). Namun demikian, tidak semua pasien mampu mencapai kontrol glikemik optimal hanya dengan metformin sebagai monoterapi. Oleh sebab itu, pada sebagian besar kasus T2DM, dibutuhkan terapi kombinasi dengan obat lain, salah satunya adalah glimepiride.

Glimepiride merupakan agen dari golongan sulfonilurea generasi baru yang bekerja dengan merangsang sekresi insulin melalui stimulasi sel beta pankreas (Kumar et al., 2021). Obat ini telah digunakan secara luas dalam penatalaksanaan T2DM dan sering dikombinasikan dengan metformin. Sejumlah penelitian telah mengevaluasi efektivitas serta keamanan dari kombinasi metformin dan glimepiride dalam pengendalian hiperglikemia pada pasien T2DM. Oleh karena itu, tinjauan literatur ini disusun untuk memberikan gambaran mengenai efektivitas kombinasi tersebut dalam mencapai kontrol glikemik optimal dan mencegah komplikasi jangka panjang.

2. METODE PENELITIAN

Tinjauan literatur yang disusun untuk mengevaluasi efektivitas kombinasi metformin dan glimepiride pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 (T2DM). Literatur yang digunakan dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan sebelumnya. Proses pencarian artikel dilakukan melalui basis data Google Scholar dan PubMed menggunakan kombinasi kata kunci dengan operator *Boolean* "AND". Artikel yang memenuhi kriteria selanjutnya dianalisis dan disajikan dalam bentuk tabel ringkasan.

A. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Literatur dalam tinjauan ini dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Inklusi mencakup artikel *free full text* yang membahas efektivitas kombinasi metformin dan glimepiride pada pasien T2DM, subjek manusia, menilai efek samping atau aspek keamanan terapi. Sementara itu, artikel dikecualikan jika hanya membahas salah satu obat (monoterapi), merupakan studi hewan atau *in vitro*, tidak tersedia dalam *full text*, atau melibatkan anak-anak dan ibu hamil.

B. Strategi Pencarian

Artikel diperoleh dari dua *database*, yaitu Google Scholar dan PubMed, yang dipilih karena aksesibilitas tinggi dan cakupan publikasi ilmiah yang luas. Pencarian dilakukan menggunakan kombinasi kata kunci dengan menggunakan operator *Boolean* "AND", yaitu "*((Metformin) AND (Glimepiride)) AND (T2DM) AND (Fixed Dose Combination)*". Pencarian difokuskan pada artikel yang diterbitkan dalam kurun waktu 2020 hingga 2025, guna memastikan penggunaan data yang relevan dan mutakhir sesuai perkembangan terapi T2DM terkini. Selain itu, hanya artikel berbahasa Inggris dan Indonesia yang disertakan dalam seleksi.

C. Prosedur Seleksi dan Penyajian Data

Setelah proses pencarian dilakukan, artikel diseleksi secara mandiri oleh penulis berdasarkan kesesuaian topik dan kelengkapan data sesuai kriteria yang telah ditentukan. Artikel yang memenuhi kriteria kemudian dianalisis dan dirangkum ke dalam bentuk tabel. Hasil seleksi dan ringkasan informasi dari masing-masing artikel disajikan secara sistematis dalam Tabel 1.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

Penelusuran literatur dilakukan melalui database Google Scholar dan PubMed menggunakan kombinasi kata kunci yang telah ditetapkan sebelumnya. Artikel yang ditemukan kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, artikel *full-text* yang membahas efektivitas terapi kombinasi metformin dan glimepiride pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 (T2DM), ditulis dalam bahasa Indonesia atau Inggris, serta dipublikasikan dalam rentang waktu tahun 2020 hingga 2025. Proses seleksi awal dilakukan dengan mengevaluasi judul dan abstrak, dilanjutkan dengan telaah isi artikel secara menyeluruh. Artikel yang bersifat duplikat atau tidak relevan dikeluarkan dari analisis. Hasil akhir dari proses ini diperoleh sebanyak 15 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan relevan dengan fokus kajian efektivitas terapi kombinasi metformin dan glimepiride pada pasien T2DM. Ringkasan dari seluruh literatur yang dianalisis dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Tinjauan Literatur Efektivitas Terapi Kombinasi Metformin dan Glimepiride pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2.

No.	Penulis (Tahun)	Desain Studi dan Subjek	Intervensi	Hasil Utama
1.	(Sahay et al., 2020)	Retrospektif, non-randomized, comparative, multicenter real-world; 4.858 pasien T2DM usia >18 tahun	Glimepiride 0,5–4 mg + Metformin 500–1000 mg	Kombinasi digunakan di semua kelompok umur; FDC 2 mg/500 mg dan 1 mg/500 mg paling sering diresepkan. Digunakan luas pada pasien dengan komorbiditas & komplikasi.
2.	(Kumar, 2021)	Observasional, prospektif, comparative; 100 pasien T2DM untuk kelompok kombinasi)	Metformin 500 mg BID 6 minggu, lalu + Glimepiride 2 mg BID hingga minggu ke-24	FPG turun dari 206,68 ke 110,52 mg/dL, PPG dari 410,50 ke 136,66 mg/dL, HbA1c dari 8,33% ke 6,99%. Hipoglikemia ringan pada 5 pasien.

3.	(Kumar et al., 2021)	Retrospektif, non-randomized, comparative, multicenter, observational; 7.058 pasien T2DM	non- non- 7.058	Glimepiride 0,5–4 mg + Metformin 500–1000 mg (bersama insulin)	HbA1c turun rata-rata 1,33%. Sepertiga pasien perlu penurunan dosis insulin. Berat badan turun pada 33,2%, naik pada 66,8%. Hipoglikemia 6,1%. Efikasi & tolerabilitas baik–sangat baik.
4.	(Reddy et al., 2021)	Randomized, open label, prospective, comparative; 92 pasien (46 pasien pada kelompok glimepiride-metformin)	open 92	Glimepiride 1mg + Metformin 500mg secara oral selama 3 bulan	Penurunan HbA1c dari 9,23% menjadi 7,79% (Δ - 1,44), FBS dari 243,06 menjadi 125,59 mg/dL, PPBS dari 306,56 menjadi 151,69 mg/dL, dan berat badan turun rata-rata 3,03 kg. Kejadian hipoglikemia 10,87%, kenaikan berat badan hanya pada 2 pasien.
5.	(Apriliany et al., 2022)	Observasional, cross-sectional; 69 pasien T2DM (28 pasien menerima kombinasi)	cross- 69 pasien (28 pasien menerima kombinasi)	Metformin 500 mg + Glimepiride 2 mg	HbA1c <7% tercapai pada 67,9% pasien kombinasi; penurunan HbA1c 0,33% $\pm$ 0,54 dari baseline, signifikan pada pasien gagal terkontrol dengan metformin tunggal.
6.	(Karmur et al., 2022)	Retrospektif, multicenter, observasional, case-based questionnaire; 1.013 pasien T2DM		Glimepiride 0,5–4 mg + Metformin 500–1000 mg dengan insulin $\pm$ OHA lain	HbA1c turun 18,55%, FPG 32,04%, PPG 37,74%; hipoglikemia 34,5% tanpa efek berat; 18,2% mengalami perubahan berat badan (lebih banyak penurunan). Efektivitas & tolerabilitas >94%.
7.	(Sinha et al., 2022)	Retrospektif, multicenter berbasis survei; 1.345 pasien,		Glimepiride 2 mg + Metformin 500/850/1000 mg	HbA1c turun 1,4%; FPG turun 44,3 mg/dL; PPG turun 73,5 mg/dL; tidak meningkatkan berat badan.

		57,6% overweight/obesitas		
8.	(Udayani et al., 2022)	Observasional, deskriptif, retrospektif; 70 pasien rawat jalan di RS X Gianyar	Metformin 500 mg 3×1 dan Glimepiride 2 mg 1×1 atau Metformin 500 mg 2×1 dan Glimepiride 2 mg 1×1	Efek samping yaitu mual dan muntah (31,43%), perut kembung (25,71%), cepat lelah (17,14%), sakit kepala (15,72%), dan hipoglikemia (10,00%).
9.	(Lim et al., 2023)	Randomized, active-controlled RCT; 70 pasien drug-naïve obese T2DM	Glimepiride 2 mg + Metformin 1000 mg/hari selama 24 minggu	24% pasien mencapai HbA1c ≤7%; efek samping hipoglikemia & kenaikan berat badan.
10.	(Wikannanda et al., 2023)	Deskriptif, cross-sectional; 80 pasien T2DM di 3 RS di Denpasar	Metformin 500 mg BID + Glimepiride 2 mg QD	63,9% pasien dengan kombinasi menunjukkan GDP terkendali; kombinasi paling sering diresepkan.
11.	(Rasheed et al., 2024)	Prospektif, terbuka, teracak; 97 pasien (48 pasien pada kelompok metformin-glimepiride)	Metformin 500 mg BID + Glimepiride 1 mg QD selama 12 minggu	Penurunan FBS 48,18 ± 9,64 mg/dL, PPBS 72,53 ± 5,01 mg/dL, HbA1c 1,74 ± 0,42% setelah 12 minggu. Tidak ada hipoglikemia berat; efek samping ringan.
12.	(Sheikh et al., 2024)	Retrospektif, multicenter; 470 pasien T2DM dengan komplikasi vaskular	Glimepiride 2 mg + Metformin 500 mg (30,2%) & 2 mg + 1000 mg (26,0%)	Banyak digunakan pada pasien dengan komplikasi mikrovaskular (86,8%) & makrovaskular (21,5%). Perbaikan glikemik signifikan, efikasi 96%, tolerabilitas 93,1%.
13.	(Gopal et al., 2025)	Retrospektif, multicentric, survei berbasis kuesioner; 1.136 pasien ≤30 tahun	Glimepiride 0,5–4 mg + Metformin 500–1000 mg	Penurunan HbA1c/FPG/PPG signifikan; FDC 0,5 mg/500–1000 mg paling sering digunakan (47%); hipoglikemia rendah (4,8%);

				sebagian besar tanpa kenaikan BB.
14.	(Mayabhate et al., 2025)	Retrospektif, multicenter, cross-sectional; 17.994 pasien T2DM baru terdiagnosis	Glimepiride 1–2 mg + Metformin 500–1000 mg	HbA1c turun dari 8,3% menjadi 7,3%; FBG dari 172,8 menjadi 134,2 mg/dl; PPBG dari 245,9 menjadi 187,8 mg/dl; berat badan turun dari 73,6 menjadi 71,2 kg (p<0,001). Efektivitas: “excellent” 50,28%, “good” 44,93%. Keamanan: “excellent” 50,23%, “good” 44,93%.
15.	(Sah et al., 2025)	Retrospektif, non-komparatif; 287 pasien T2DM di Nepal	Glimepiride 1 mg + Metformin SR 1000 mg	HbA1c turun 2,45%; FPG turun 64,53 mg/dL; PPG turun 102,64 mg/dL; 94% pasien dengan efikasi & tolerabilitas baik–sangat baik.

B. Pembahasan

Terapi kombinasi metformin dan glimepiride merupakan salah satu strategi utama dalam manajemen diabetes melitus tipe 2 (T2DM) karena keduanya memiliki mekanisme kerja yang berbeda namun saling melengkapi. Metformin, sebagai agen biguanid, menurunkan produksi glukosa hepatic, meningkatkan sensitivitas insulin perifer, dan memperlambat absorpsi glukosa intestinal. Sementara itu, glimepiride, sulfonilurea generasi ketiga, merangsang sekresi insulin endogen melalui reseptor sulfonilurea pada sel beta pankreas. Kombinasi kedua obat ini memungkinkan tercapainya kontrol glikemik yang lebih optimal dibandingkan monoterapi, sekaligus memungkinkan penggunaan dosis lebih rendah untuk meminimalkan efek samping (Amin et al., 2025). Rasional farmakologis ini diperkuat oleh bukti klinis dari studi retrospektif, prospektif, observasional, maupun uji klinis teracak yang menunjukkan konsistensi perbaikan parameter glikemik pada berbagai populasi pasien.

Data dari 15 studi yang dianalisis menunjukkan penurunan hemoglobin terglikasi (HbA1c) antara 0,33% hingga 2,45%, dengan mayoritas penelitian melaporkan penurunan >1%. Perbaikan glikemik juga terlihat pada glukosa darah puasa (FPG) dan glukosa darah

postprandial (PPG), masing-masing sebesar 32–65 mg/dL dan 38–103 mg/dL. Data ini konsisten dengan target glikemik yang direkomendasikan oleh *American Diabetes Association* (ADA) dan Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni). Studi Kumar (2021) menunjukkan penurunan HbA1c dari 8,33% menjadi 6,99% dalam 24 minggu, sementara Sah et al. (2025) melaporkan penurunan sebesar 2,45%, menegaskan efektivitas kombinasi ini baik pada pasien baru maupun pasien yang tidak terkontrol dengan monoterapi metformin. Selain itu, kombinasi ini terbukti efektif pada pasien dengan komorbiditas dan komplikasi vaskular, dengan tingkat efikasi $\geq 93\%$ pada pasien dengan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular (Sheikh et al., 2024).

Dari perspektif keamanan, hipoglikemia merupakan efek samping yang paling sering dilaporkan, dengan insidensi antara 4,8% hingga 34,5%, namun sebagian besar ringan dan dapat ditangani tanpa intervensi intensif. Efek terhadap berat badan bersifat heterogen, mulai dari kenaikan ringan hingga stabilitas atau penurunan berat badan. Efek gastrointestinal seperti mual, muntah, dan perut kembung terutama terkait dengan mekanisme kerja metformin pada saluran cerna (Udayani et al., 2022). Penyesuaian dosis glimepiride dan pemantauan klinis yang tepat dapat meminimalkan risiko tersebut, sehingga kombinasi ini tetap memiliki profil keamanan yang dapat diterima.

Beberapa studi membandingkan kombinasi glimepiride-metformin dengan terapi lain, seperti glibenclamide-metformin atau metformin monoterapi. Hasilnya menunjukkan bahwa glimepiride-metformin lebih efektif dalam menurunkan FPG dan PPG dengan risiko hipoglikemia lebih rendah. Efektivitas terapi dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk dosis obat, bentuk sediaan, durasi diabetes, status komorbiditas, dan kepatuhan pasien terhadap pengobatan (Lee & Lee, 2022). Dosis glimepiride yang tepat diperlukan untuk merangsang sekresi insulin optimal tanpa meningkatkan risiko hipoglikemia, sedangkan dosis metformin harus disesuaikan untuk memastikan efek antihiperglikemik maksimal sekaligus meminimalkan efek gastrointestinal. Bentuk sediaan *fixed-dose combination* (FDC) terbukti meningkatkan kepatuhan pasien, yang secara langsung berkontribusi pada keberhasilan pengendalian glikemik jangka panjang. Durasi penyakit dan keberadaan komplikasi, seperti neuropati, nefropati, atau obesitas, juga memengaruhi respons terapi, karena pasien dengan durasi diabetes lebih panjang atau komplikasi yang berat cenderung memerlukan penyesuaian dosis lebih agresif atau tambahan agen antihiperglikemik lain. Selain itu, faktor individu seperti fungsi ginjal, status nutrisi, dan aktivitas fisik turut menentukan efektivitas terapi, menekankan perlunya pendekatan pengobatan yang bersifat personalisasi (Nurgajayanti et al., 2024).

Secara klinis, kombinasi metformin dan glimepiride merupakan pilihan terapeutik yang efektif, ekonomis, dan praktis, terutama di negara dengan keterbatasan sumber daya. Meski demikian, pemantauan terhadap hipoglikemia tetap diperlukan, terutama pada pasien lansia, dengan gangguan ginjal, atau yang menggunakan insulin bersamaan. Keterbatasan mayoritas bukti, yang berasal dari studi observasional dan retrospektif, antara lain risiko bias seleksi dan heterogenitas populasi, menekankan perlunya uji klinis teracak berskala besar dengan durasi tindak lanjut memadai. Studi farmakoeкономи juga penting untuk mendukung pengambilan keputusan berbasis bukti dan kebijakan pembiayaan kesehatan nasional, sehingga implementasi terapi dapat lebih optimal dan terjangkau bagi pasien.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Tinjauan literatur ini menunjukkan bahwa kombinasi metformin dan glimepiride secara konsisten efektif dalam menurunkan HbA1c, FPG, dan PPG pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2, baik pada pasien baru terdiagnosis maupun yang tidak terkontrol dengan monoterapi. Efektivitasnya tetap terlihat pada pasien dengan komorbiditas atau komplikasi vaskular, dengan tingkat keberhasilan pengendalian glikemik tinggi dan profil tolerabilitas yang baik. Efek samping yang paling umum adalah hipoglikemia ringan dan gangguan gastrointestinal, yang umumnya dapat diminimalkan melalui penyesuaian dosis dan pemantauan berkala. Bentuk sediaan *fixed-dose combination* (FDC) berkontribusi pada peningkatan kepatuhan pasien, sehingga mendukung keberhasilan terapi jangka panjang. Dengan efektivitas yang teruji, harga yang relatif terjangkau, dan kemudahan penggunaan, kombinasi metformin–glimepiride dapat menjadi pilihan strategis dalam manajemen T2DM, khususnya di negara dengan keterbatasan sumber daya. Namun, diperlukan uji klinis teracak berskala besar dan studi farmakoeкономи untuk memperkuat bukti serta memastikan penerapan yang optimal dalam praktik klinis.

DAFTAR REFERENSI

- Amin, S., Saraswati, E., Ilhami, D. A. D., Muliadi, P., Anggraeni, Y. D., & Pratama, A. (2025). Mekanisme kerja obat anti diabetes golongan biguanid dan sulfonilurea tinjauan kimia medisinal. *Jurnal Ners*, 9(2), 2981–2986. <https://doi.org/10.31004/jn.v9i2.44627>
- Apriliany, F., Cholisah, E., & Erlianti, K. (2022). Efek pemberian metformin dan metformin + glimepiride terhadap kadar HbA1c pada pasien diabetes mellitus tipe 2. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 12(2), 97. <https://doi.org/10.22146/jmpf.72192>

- Gopal, K., Singh, S. K., Bhardwaj, V. K., Jain, P., Sinha, P., Jain, A., Rastogi, A., Sondhi, S. P., Singhal, T., Modi, A. L., Mahule, A., Prasad, A., & Pednekar, A. (2025). Usage of glimepiride and metformin combination in young adults (below 30 years of age) with type 2 diabetes mellitus in Indian settings. *Global Journal for Research Analysis*, 14(2), 39–44. <https://doi.org/10.36106/gjra>
- Hafizi, A., Hasbie, N. F., Febriyani, A., & Kurniati, M. (2025). Hubungan antara usia, jenis kelamin dan indeks massa tubuh dengan kejadian diabetes mellitus tipe 2 di Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin Husada. *Jurnal Medika Malahayati*, 8(4), 900–907. <https://doi.org/10.33024/jmm.v8i4.17069>
- Indarto, I., Widiyanto, A., & Atmojo, J. T. (2023). Efektivitas metformin dalam penurunan kadar glukosa pada pasien diabetes mellitus tipe-2: Meta-analisis. *Jurnal Ilmiah Permas: Jurnal Ilmiah STIKES Kendal*, 13(2), 621–630. <https://doi.org/10.32583/pskm.v13i2.852>
- Indriyani, Ludiana, & Dewi, T. K. (2023). Penerapan senam kaki diabetes melitus terhadap kadar glukosa darah pada penderita diabetes melitus di Puskesmas Yosomulyo. *Jurnal Cendikia Muda*, 3(2), 252–259. <https://jurnal.akperdharmawacana.ac.id/index.php/JWC/article/view/466>
- Islam, K., Islam, R., Nguyen, I., Malik, H., Pirzadah, H., Shrestha, B., Lentz, I. B., Shekoohi, S., & Kaye, A. D. (2025). Diabetes mellitus and associated vascular disease: Pathogenesis, complications, and evolving treatments. *Advances in Therapy*, 42(6), 2659–2678. <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03185-9>
- Karmur, M. A., Talwalkar, P. G., Supe, P. D., Patange, S. A., Bhojane, S., Panchani, R., Kothary, S., Shah, S. D., Chandratreya, S., Prasad, A., & Talathi, M. (2022). Usage of glimepiride/metformin fixed-dose combination with insulin in management of type 2 diabetes mellitus: An Indian experience. *Asian Journal of Diabetology*, 23(2), 20–26.
- Kumar Reddy, S., Kumar, S. M., D, S. L., Damodar, R. H., & Ahamed Shaik, R. (2021). Comparative efficacy and safety of glimepiride–metformin versus glibenclamide–metformin combination in type 2 diabetics uncontrolled with metformin alone. *International Journal of Health and Clinical Research*, 4(13), 61–65. <http://www.ijhcr.com>
- Kumar, S. (2021). Comparison of safety and efficacy of glimepiride–metformin and vildagliptin–metformin treatment in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 25(4), 326–331. https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_276_21
- Lee, D. S. U., & Lee, H. (2022). Adherence and persistence rates of major antidiabetic medications: A review. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 14(1), 1–23. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00785-1>
- Lim, S., Sohn, M., Florez, J. C., Nauck, M. A., & Ahn, J. (2023). Effects of initial combinations of gemigliptin plus metformin compared with glimepiride plus metformin on gut microbiota and glucose regulation in obese patients with type 2 diabetes: The INTESTINE study. *Nutrients*, 15(1), 1–14. <https://doi.org/10.3390/nu15010248>

- Mayabhate, M., Kapure, N., & Sharma, A. (2025). GLIMPSE study: Exploring the effectiveness of glimepiride and metformin combination therapy in newly diagnosed type 2 diabetes in India. *International Journal of Advances in Medicine*, 12(4), 387–394. <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20251937>
- Murtiningsih, M. K., Pandelaki, K., & Sedli, B. P. (2021). Gaya hidup sebagai faktor risiko diabetes melitus tipe 2. *E-CliniC*, 9(2), 328. <https://doi.org/10.35790/eci.v9i2.32852>
- Nurgajayanti, C., Susilawati, T. N., & Wiboworini, B. (2024). The duration of diabetes mellitus affects long-term glycemic control measured through HbA1c in patients with type 2 diabetes mellitus. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*, 34(3), 563–570. <https://doi.org/10.34011/jmp2k.v34i3.2085>
- Prasanna Kumar, K., Seshadri, K., Aravind, S., Deb, P., Modi, K., Gopal, R. A., G, V. K., Moses, C. A., Abhyankar, M., & Revenkar, S. (2021). Real-world observational study of glimepiride and metformin fixed-dose combination along with insulin in the management of type 2 diabetes mellitus: Indian experience. *Cureus*, 13(1), e13020. <https://doi.org/10.7759/cureus.13020>
- Ram Pratap Sah, Paudel, P., Thapa, S., Shrestha, M. R., Shrestha, M., Poudyal, S., & Mahule, A. (2025). Assessing the efficacy and safety of combined glimepiride and metformin therapy in type 2 diabetes mellitus management. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 25(2), 1984–1992. <https://doi.org/10.30574/wjarr.2025.25.2.0445>
- Rasheed, R. A., Venkatraman, G., Vijayalakshmi, S., Raja, T. A. R., Senthil, G., & Renugadevi, P. (2024). Effect of glimepiride versus teneligliptin in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus patients. *Indian Journal of Pharmacology*, 56(5), 317–321. https://doi.org/10.4103/ijp.ijp_107_24
- Sahay, R. K., Mittal, V., Gopal, G. R., Kota, S., Goyal, G., Abhyankar, M., & Revenkar, S. (2020). Glimepiride and metformin combinations in diabetes comorbidities and complications: Real-world evidence. *Cureus*, 12(9), e10700. <https://doi.org/10.7759/cureus.10700>
- Sheikh, S., Nagendra, L., Sinha, B., Bansal, B., Dey, A., Kumar, S., Ghatnatti, V., Mahule, A., Pednekar, A., & Prasad, A. (2024). Usage of glimepiride and metformin combination in type 2 diabetes patients with established complications in Indian settings. *International Journal of Diabetes and Technology*, 3(2), 74–79. https://doi.org/10.4103/ijdt.ijdt_23_24
- Sinha, B., Kant, S., Bandyopadhyay, S., Mukherjee, S., Sarkar, D., Singh, K. P., Chaudhury, T., Kumar, S., Ahmed, R., Abhyankar, M., Prasad, A., & Talathi, M. (2022). Clinical utility of glimepiride and metformin fixed-dose combination in obese/overweight patients with type 2 diabetes mellitus in Indian settings. *Chronicle of Diabetes Research and Practice*, 1(2), 58–68. https://doi.org/10.4103/cdrp.cdrp_5_22

- Udayani, N. N. W., Wardani, I. G. A. A. K., & Nida, I. D. A. A. Y. (2022). Side effects evaluation of the use of metformin and glimepiride combination in type 2 diabetes mellitus outpatients. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 8(2), 99–103. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v8i2.3164>
- Wikannanda, I. A. A. D., Sari, N. L. P. E. K., & Aryastuti, A. A. S. A. (2023). Gambaran penggunaan terapi kombinasi oral metformin–sulfonilurea pada pasien DM tipe 2 di Denpasar. *Aesculapius Medical Journal*, 3(2), 224–232. <https://doi.org/10.22225/amj.3.2.2023.224-232>