

Profil Klinik dan Farmakoterapi Anti-Dislipidemia Diabetes di Rumah Sakit Gunawan Mangunkusumo Ambarawa

Clinical and Pharmacotherapeutic Profile of Anti-Diabetic Dyslipidemia at Gunawan Mangunkusumo Hospital

Jatmiko Susilo⁽¹⁾, Inka Puji Lestari⁽²⁾

⁽¹⁾⁽²⁾Program Studi Farmasi Fakultas Kesehatan, Universitas Ngudi Waluyo, Ungaran,
Indonesia

Email Korespondensi: jatmikokusilo1@gmail.com

ABSTRAK

Dislipidemia ditandai dengan peningkatan plasma TG, HDL-c rendah, dan LDL-c tinggi, yang umum ditemukan pada subyek diabetes mellitus (DM) dan merupakan salah satu penyebab utama stroke iskemik dan resiko kematian kardiovaskular. Penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan profil klinik dan farmakoterapi obat diabetes dislipidemia di Rumah Sakit Gunawan Mangunkusumo (RSGM). Penelitian ini bersifat deskriptif *cross sectional* dengan mengumpulkan data dari rekam medis subyek diabetes dislipidemia yang dirawat di RS GMA pada bulan Januari sampai dengan Desember 2022. Obat antidiabetik dan antidislipidemia yang diresepkan oleh klinisi dikumpulkan dan disajikan dalam bentuk tabel dan gambar. Penelitian menunjukkan bahwa 28 (37,84%) berjenis kelamin laki-laki dan 46 (62,16%) perempuan. Rata-rata usia populasi $56,71 \pm 13,60$ tahun. Profil klinik dengan TC: $200,73 \pm 56,40$ mg/dL (batas), kadar LDL-c: $132,73 \pm 57,67$ mg/dL (hampir optimal), dan TG: $280,76 \pm 169,40$ mg/dL. Obat antidislipidemia adalah Fenofibrat (58,57%) dan Atorvastatin (41,46%). Obat antidiabetes adalah insulin Aspart (IAsp) (86,49%), insulin degludec (IDeg) (4,05%), IDegAsp (kombinasi IDeg dan IAsp) (5,41%), dan Glimepiride (4,05%). Pola persepsan obat pada subyek dislipidemia diabetik adalah kombinasi Fenofibrat-IAsp (45,95%); Atorvastatin-IAsp (29,73%); Fenofibrat-Atorvastatin-IAsp (10,51%); Atorvastatin-IDegAsp (5,41%); Fenofibrat-IDegAsp, dan Fenofibrat-Glimepiride masing-masing (4,05%). Studi ini menyiratkan bahwa insulin dan Fenofibrat atau Atorvastatin merupakan kelompok obat utama untuk pengobatan subyek dislipidemia diabetes baik bila digunakan sendiri maupun dalam kombinasi. Studi lebih lanjut berfokus pada alasan keamanan obat dan kualitas hidup.

Kata kunci: Anti-Diabetes, Anti-Dislipidemia, Diabetes Dislipidemia, Farmakoterapi

ABSTRACT

Dyslipidemia is characterized by increased plasma TG, low HDL-c, and high LDL-c, which is commonly found in patients with diabetes mellitus (DM) and is one of the main causes of ischemic stroke and cardiovascular death risk. This study aims to describe the clinical profile and pharmacotherapy of diabetic dyslipidemia drugs at GM Hospital. This study is a descriptive cross-sectional study by collecting data from medical records of diabetic dyslipidemia patients treated at GMA Hospital from January to December 2022. Antidiabetic and antidyslipidemic drugs prescribed by clinicians were collected and presented in tables and figures. The study showed that 28 (37.84%) were male and 46 (62.16%) were female. The average age of the population was 56.71 ± 13.60 years. Clinical profile with TC: 200.73 ± 56.40 mg/dL (limit), LDL-c level: 132.73 ± 57.67 mg/dL (almost optimal), and TG: 280.76 ± 169.40 mg/dL. Antidyslipidemic drugs were Fenofibrat (58.57%) and Atorvastatin (41.46%). Antidiabetic drugs were insulin Aspart (IAsp) (86.49%), insulin Degludec (IDeg) (4.05%), IDegAsp (combination of IDeg and IAsp) (5.41%), and Glimepiride (4.05%). The pattern of drug prescription in diabetic dyslipidemia patients was a combination of Fenofibrate-IAsp

(45.95%); Atorvastatin-IAsp (29.73%); Fenofibrate-Atorvastatin-IAsp (10.51%); Atorvastatin-IDegAsp (5.41%); Fenofibrate-IDegAsp, and Fenofibrat-Glimepiride (4.05%, respectively). This study implies that insulin and Fenofibrate or Atorvastatin are the main drug groups for the treatment of diabetic patients with dyslipidemia either when used alone or in combination. Further studies focus on the reasons for drug safety and quality of life.

Keywords: Anti-Diabetic; Anti-Dyslipidemia; Diabetic Dyslipidemia; Pharmacotherapy

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) atau hiperglikemia merupakan kelainan metabolisme yang ditandai dengan ketidakmampuan sel β pankreas untuk mengatur kadar glukosa darah secara efektif akibat kekurangan kerja insulin, sehingga mengakibatkan hiperglikemia kronis. Pada saat yang sama, lipid serum juga sangat dipengaruhi oleh insulin (Baena-Díez, *et al*, 2016). DM adalah kadar glukosa darah > 126 mg/dL atau > 7 mmol/L (WHO, 2019).

Beban DM global dan prevalensinya telah meningkat secara dramatis. Berdasarkan tren saat ini, lebih dari 629 juta orang berusia 20-79 tahun akan menderita DM pada tahun 2045 (Dyussenbayev, 2017). Federasi Diabetes Internasional (IDF) melaporkan adanya peningkatan berkelanjutan dalam prevalensi DM, dan tantangan global yang signifikan terhadap kesehatan dan kesejahteraan individu, keluarga, dan masyarakat. (IDF, 2021). Prevalensi di Indonesia diperkirakan akan meningkat seiring bertambahnya usia penduduk hingga mencapai 19,9% atau 111,2 juta orang berusia 65-79 tahun. (Ogurtsova *et al*, 2017). DM merupakan faktor risiko signifikan untuk penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ASPKV) dan penyebab utama kematian. Subyek diabetes memiliki kemungkinan 2-4 kali lebih besar untuk meninggal akibat ASPKV dibandingkan subyek non-diabetes. (Jialal, 2019).

Dislipidemia didefinisikan sebagai kolesterol total (TC) ≥ 200 mg/dL, trigliserida (TG) ≥ 150 mg/dL atau keduanya, kolesterol tinggi lipoprotein densitas rendah (LDL-c ≥ 100 mg/dL), dan atau kolesterol rendah lipoprotein densitas

tinggi (HDL-c) ≤ 40 mg/dL baik pada laki-laki maupun perempuan. (Narindrangkura *et al*, 2019), yang berkontribusi terhadap perkembangan aterosklerosis.

Kelainan lipid serum (dislipidemia) sering ditemukan pada populasi penderita diabetes tanpa memandang adanya resistensi atau defisiensi insulin. (Hirano, 2018) atau karena kekurangan produksi dan sekresi yang mempengaruhi enzim utama dan jalur metabolisme lipid. Perubahan lipid dikaitkan dengan peningkatan aliran asam lemak bebas (FFA) akibat resistensi insulin. Perubahan ini merupakan kaitan utama antara DM dan peningkatan risiko PKV pada subyek diabetes. (I S Sobczak & Blindauer, 2019).

Kadar TG tinggi, kadar HDL-c rendah, dan kadar LDL-c meningkat merupakan karakteristik khas dislipidemia diabetik. Prevalensi dislipidemia pada subyek T2DM adalah 91,4%. Pola dislipidemia yang paling umum adalah HDL-c rendah (66,2%), LDL-c tinggi (62,1%), dan TG tinggi (58,2%). (Al Quran *et al*, 2022).

Patofisiologi yang mendasari dislipidemia diabetik hanya dipahami sebagian, dan deteksi dini serta pengobatan dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas. Prevalensi dislipidemia tidak meningkat pada subyek DM, tetapi mortalitas akibat penyakit jantung koroner (PJK) meningkat secara eksponensial sebagai fungsi kadar kolesterol serum dan usia. Terdapat sedikit informasi mengenai profil farmakoterapi pada dislipidemia diabetik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil klinis dan farmakoterapi pada subyek dislipidemia diabetik di RS GMA.

METODE

Desain penelitian

Penelitian *cross-sectional* menggunakan data rekam medis subyek dislipidemia diabetik di RSUD Dr. Gunawan Mangunkusumo, Ambarawa pada bulan Januari sampai Desember 2022. Subyek dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia, obat antidiabetik, obat antidislipidemia, dan kombinasinya.

Populasi dan Sampel

Subyek rawat inap terpilih 74 dari total 75 catatan medik pasien rawat inap bulan Januari - Desember 2022. Kriteria inklusi: kadar TC > 200 mg/dL; TG > 150 mg/dL; LDL-c > 100 mg/dL dan/atau HDL-c < 40 mmol/L dan kadar glukosa darah > 180 mmol/dL dan catatan medis subyek lengkap..

Pengumpulan data

Data yang dikumpulkan meliputi jenis kelamin, usia, profil klinis (TC, LDL-c, dan TG), kadar glukosa darah (BG) saat ini, dan profil farmasi. Jenis kelamin dan usia penderita dikelompokkan berdasarkan klasifikasi WHO (WHO, 2019). Obat dikelompokkan berdasarkan nama generik, ditabulasi, dan disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi, dan analisis deskriptif dilakukan.

Kalaikan etik penelitian telah disetujui berdasar No. 464/XI/2022/Komisi Bioetika.

HASIL DAN DISKUSI

Usia memegang peranan penting dalam resiko terjadinya T2DM terutama setelah usia 40 tahun (Mayo Clinic, 2015) dan Jenis kelamin dapat berperan dalam resiko diabetes dan komplikasinya

Tabel 1. Usia dan Jenis Kelamin Subyek Dislipidemia Diabetes

Klasifikasi*	Usia (tahun)	Laki-laki		Perempuan		Total	
		Frekuensi	%	Frekuensi	%	Frekuensi	%
Muda	25 – 44	3	4,05	3	4.05	6	8.11
Paruh baya	44 – 60	18	64,29	30	40.54	48	64.86
Lanjut	60 – 75	6	24,32	11	14.86	17	22.97
Uzur	75 – 90	1	8,11	2	2.70	3	4.05
Umur panjang	>90	0	0.00	0	0,00	0	0.00
	Total	28	37.84	46	62.16	74	100.00

*WHO, 2019.

Tabel 1 menunjukkan subyek dialami oleh usia paruh baya baik jenis kelamin laki-laki maupun perempuan. Usia rata-rata laki-laki (55,08 ± 10,82), dan perempuan (55,98 ± 11,26) tahun. Usia termuda 27 tahun dan tertua tertua 74 tahun.

Temuan ini sejalan dengan penelitian Ahmmed *et al*, (2021), dislipidemia lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan dan usia 40 tahun atau lebih lebih rentan terkena gangguan ini. Prevalensi dislipidemia

diabetik (DD) laki-laki (72,6%) dan perempuan (75,7%). Studi Li *et al.*, (2018) menemukan perempuan memiliki prevalensi dislipidemia (38,7%) dan laki-laki (43,3%). Dislipidemia lebih banyak ditemukan pada perempuan DM, dengan usia paruh baya (50-59 tahun), akibat perubahan metabolisme lipid. (Aderibigbe *et al.*, 2018; Gannon, *et al.*, 2018).

Pada usia menengah dan lanjut usia, ditemukan ada hubungan yang berbeda antara berbagai faktor resiko dan

dislipidemia pada berbagai tahap perkembangan diabetes (Li *et al.*, 2018), sedangkan usia ≥ 30 tahun, subyek kurang aktivitas fisik, obesitas, hipertensi, dan kadar gula darah tinggi merupakan faktor yang berhubungan secara signifikan dengan dislipidemia (Haile, 2020). Subyek penderita DD di Kushtia, Bangladesh berusia 40–49 tahun (76,6%) dan 60–70 tahun (74,1%) (Ahmed *et al.*, 2021). Orang dewasa usia setengah baya dan lanjut dengan hiper-TG, hiper-TC, dan HDL-c rendah memiliki kemungkinan mengembangkan T2DM sebesar 1,48, 1,92, dan 1,67 kali (Peng, *et al.*, 2021). T2DM biasanya terjadi setelah usia 40 tahun meskipun orang yang lebih muda semakin sering terdiagnosis dengan DM. (Aderibigbe *et al.*, 2018).

Perempuan sehat mengeluarkan lebih banyak insulin, hasil ini dikonfirmasi oleh percobaan *ex vivo* pada pulau pankreas manusia dan tikus (Li, *et al.*, 2016). Mekanisme perlindungan ditunjukkan tentang dimorfisme seksual dalam regulasi glukosa darah. (Gannon, *et al.*, 2018), Tikus betina memiliki hiperglikemia yang lebih ringan karena membawa mutasi *Ins^{2+/Akita}* dalam regulasi glukosa darah (Yoshioka, *et al.*, 1997). Bukti hormon seks perempuan memainkan peran protektif dalam kesehatan dan fungsi sel β (Mauvais-Jarvis, 2016).

Estrogen tampaknya memiliki efek pada kadar glukosa karena perempuan yang mengalami ovariectomi apolipoprotein (Apo) *E^{-/-:Ins2+/Akita}* tetap mengalami hiperglikemia kronis dan pemberian estradiol eksogen (17 β -estradiol, E2) secara signifikan meningkatkan kadar glukosa darah puasa, massa sel β , kandungan insulin, dan toleransi glukosa. Perbaikan sementara terlihat pada tikus jantan ApoE^{-/-}:*Ins2+/Akita*, membuktikan estrogen mungkin hanya sebagian memulihkan efek ini, atau dosis estrogen yang lebih tinggi mungkin diperlukan untuk mencapai kontrol glikemik yang baik (De Paoli, *et al.*, 2022).

Defisiensi androgen pada sel β tikus

betina tidak mengubah homeostasis glukosa (Mauvais-Jarvis, 2016). Sebaliknya, kelebihan androgen merupakan predisposisi disfungsi sel β pankreas (Navarro *et al.*, 2018). Studi pada perempuan dengan sindrom ovarium polikistik menunjukkan disfungsi sel β sebanding dengan konsentrasi testosteron terlepas dari resistensi insulin, akibat aksi testosteron berlebihan pada sel β .

Studi kohort prospektif Zhao, *et al.*, (2019) menunjukkan kadar TG $\geq 2,26$ mmol/L berkorelasi dengan peningkatan resiko T2DM (HR: 1,54; 95% CI). Individu dengan dislipidemia memiliki kemungkinan 1,7 kali mengembangkan T2DM dibandingkan dengan kadar lipid serum normal (OR 1,70; 95% CI), dislipidemia merupakan faktor resiko independen untuk DM. (Liang *et al.*, (2016)

Perempuan mengalami perubahan kadar kolesterol ketika menopause dimulai (50 - 55 tahun), dan selama menopause kadar TC dan LDL-c cenderung meningkat, sedang kadar HDL-c menurun. Efek menopause juga didukung oleh model hewan ovariektomi bahwa penipisan kadar estrogen meningkatkan akumulasi lipid hati, melemahnya penghambatan lipogenesis, dan peradangan jaringan adiposa (Sun, *et al.*, 2016).

Estrogen meningkatkan sintesis TG di hati dan mengeluarkannya ke dalam sirkulasi sebagai VLDL, dan secara signifikan menghambat transisi LDL dengan menurunkan regulasi reseptor pemulung endotel kelas B tipe 1 (SR-BI), efek ini memerlukan reseptor estrogen berpasangan protein G (GPER) (Ghaffari, *et al.*, 2018).

Pada perempuan, kadar TG meningkat cepat selama dewasa muda, mencapai puncaknya pada usia 50–54 tahun, lalu menurun. Kadar HDL-c lebih tinggi dan menurun seiring bertambahnya usia, sedangkan kadar LDL-c dan kadar fraksi lipoprotein-kolesterol (TC/HDL-c, LDL-c/HDL-c, TG/HDL-c, non-HDL-c) meningkat seiring bertambahnya usia,

tetapi peningkatan lebih cepat pada laki-laki di dewasa muda dan menurun setelah

usia paruh baya. (Park *et al.*, 2015).

Tabel 2. Profil Klinik Subyek Dislipidemia Diabetes

Parameter Klinik (mg/dL)	Jenis kelamin						Total		
	Laki-laki			Perempuan			Rerata ± SD	Maks	Min
	Rerata ± SD	Maks	Min	Rerata ± SD	Maks	Min			
TC	208.40 ± 61,67	352	110	203.54 ± 61.35	348	68	200.73 ± 56.40	348	110
LDL-c	125.80 ± 48,02	254	67	140.33 ± 65.84	301	11	132.73 ± 57.67	301	30
TGs	252.92 ± 97,62	510	86	291.16 ± 166.37	876	83	280.76 ± 169.40	689	83
GDS*	276.80 ± 92,01	537	168	256.21 ± 98.60	594	115	261.09 ± 93.49	594	115

*Gula darah sewaktu

Tabel 2 menunjukkan rata-rata kadar TC: 200,73 ± 56,40 mg/dL (batas), kadar LDL-c: 132,73 ± 57,67 mg/dL (hampir optimal), dan TG: 280,76 ± 169,40 mg/dL (tinggi), sedangkan rata-rata kadar GDS: 261,09 ± 93,49 mg/dL (DM).

Prevalensi dislipidemia diabetik sebesar 91,4%. TG dianggap memiliki sifat aterogenik. HDL-c merupakan lipoprotein protektif karena berperan dalam membalikkan pengangkutan kolesterol. LDL kecil dan padat dianggap lebih aterogenik daripada LDL besar dan ringan karena lebih rentan terhadap oksidasi dan dapat memicu proses inflamasi. Kadar TC dan LDL-c ditemukan lebih tinggi pada penderita DM perempuan dibandingkan dengan laki-laki ($p < 0.05$). (Aderibigbe *et al.* 2018)

Dislipidemia diabetes disebabkan oleh perubahan transfer lipid antara partikel lipoprotein yang bersirkulasi dan dimediasi oleh protein transfer ester kolesterol (CETP), dan gangguan parsial aktivitas lipoprotein lipase (LPL) (Xiao, *et al.*, 2016). Ini adalah jenis dislipidemia sekunder dan berperan dalam menentukan resiko PKV pada T2DM (Yanai & Yoshida, 2021).

Kerentanan proaterogenik T2DM

disebabkan oleh dislipidemia multifaset yang ditandai dengan kelainan peningkatan kadar TG dan partikel lipoprotein kaya TG. (Varbo, & Nordestgaard, 2017), penurunan HDL-c dan jumlah partikel HDL, peningkatan partikel LDL padat kecil, Apo B, non-HDL dan hiperlipidemia pasca makan (Xiao, *et al.*, 2016). Penurunan kadar HDL-c disebabkan oleh perubahan komposisi yang dimediasi oleh pertukaran lipid netral terkait CETP; partikel HDL-c yang diperkaya TG mudah dikatabolisme (Ronsein & Vaisar, 2017). Pengayaan TG yang dimediasi CETP dan peningkatan lipolisis LDL-c oleh lipase hati meningkatkan jumlah partikel LDL-c padat kecil yang aterogenik (Allaire, *et al.*, 2017). Total beban partikel dan debris aterogenik merupakan kontributor peningkatan kadar non-HDL-c dan Apo B. (Rodriguez, *et al.*, 2018).

Produksi VLDL dan kilomikron (lipoprotein kaya TG, TRL) dirangsang pada individu T2DM. Waktu tinggal TRL yang lama dalam sirkulasi darah mendorong transfer TG yang berlebihan ke LDL-c dan transfer ester kolesterol (CE) secara bersamaan ke TRL melalui aksi CETP. Hidrolisis TG yang dimediasi lipase

hepatik menghasilkan partikel LDL miskin kolesterol (LDL padat kecil) (Hirano, 2018). Perubahan merupakan hubungan utama antara DM dan peningkatan resiko PKV. Pendekatan pengobatan farmakologis untuk DD mencakup obat penurun glukosa dan lipid. Beberapa agen pengontrol glikemik terbukti memengaruhi kadar lipid dan metabolisme glukosa. (Feingold, 2023)

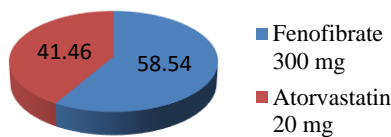
Resistensi insulin menyebabkan produksi dan sekresi VLDL aterogenik. Insulin secara kritis mengatur konsentrasi VLDL serum dengan menekan produksi VLDL hati dan merangsang eliminasinya melalui aktivasi lipoprotein lipase dan meningkatkan produksi LDL kecil dan padat serta mengurangi produksi HDL-c (Yanai & Yoshida, 2021).

Tabel 3. Profil Farmakoterapi Berdasarkan Profil Klinis

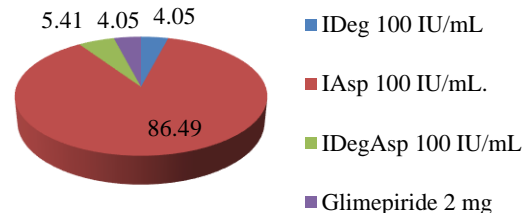
Farmakoterapi	% N=74	Profil klinis			
		TC (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)	GDS (mg/dL)
Fenofibrat+IAsp*	47.30	213.54 ± 58.02	123.54 ± 44.01	293.57 ± 87.12	256.71 ± 98.89
AtorvaStatin+IAsp	27.03	190,00 ± 57.55	161.95 ± 71.17	207.10 ± 125,54	250.75 ± 80.54
Fenofibrat + AtorvaStatin+IAsp	10.81	221.13 ± 54.29	151.13 ± 90.95	405.75 ± 256.50	325.50 ± 97.91
AtorvaStatin+ IDegAsp**	5.41	174.33 ± 46.58	145.33 ± 42.39	149.67 ± 78.95	264.67 ± 129.65
Fenofibrat + IDegAsp	5.41	164.67 ± 19.40	110.00 ± 19.67	252.67 ± 42.03	219.33 ± 97.62
Fenofibrat +Glimepiride	4.05	155.01 ± 35.54	72.33 ± 32.33	339.67 ± 152.97	258.67 ± 31.34

*IAsp: Insulin Aspart

** IDegAsp: kombinasi IDeg : IAsp (70:30)



(a) Anti-dislipidemia



(b) Anti-diabetik

Gambar 1. Obat anti-dislipidemia dan anti-diabetes yang diresepkan

Kelainan lipid harus diidentifikasi dan diobati sebagai bagian dari pengobatan DM secara keseluruhan untuk mencegah PKV. Pilihan obat didasarkan profil lipid dan karakteristik kelainan lipoprotein. Menurunkan kadar LDL-c merupakan prioritas DD (Scicali *et al*, 2018). Terapi farmakologis meliputi Statin, inhibitor penyerapan kolesterol, niasin, fibrat, pengikat asam empedu (BAS), inhibitor proprotein konvertase subtilisin/kexin tipe 9 (PCSK9), dan asam lemak omega-3 (Jialal, 2019).

Fibrat digunakan untuk

menurunkan kadar kolesterol serum pada subyek hiper-TG, hiper-TC primer, atau dislipidemia campuran (Singh, 2023). Fibrat meningkatkan oksidasi asam lemak dan secara langsung mencegah kerusakan usus (Sukhotnik *et al.*, 2016), mendorong pembersihan LDL-c menyebabkan peningkatan katabolisme sebesar 20%, aksi ini menghasilkan penurunan VLDL, mengurangi LDL-c, TC, TG, dan apo B, serta meningkatkan HDL-c. (Sidhu, 2023)

Uji klinis golongan Fibrat menunjukkan kadar TG menurun sekitar 25% hingga 50% dan kadar HDL-c

meningkat sebesar 5% hingga 20% (Feingold, 2024), dan hal ini dapat mengurangi resiko PKV (Wang *et al.*, 2015). Pengurangan resiko paling signifikan dialami pada subyek dengan TG tinggi (> 200 mg/dL) dan HDL-c rendah (< 35 mg/dL) pada awal pengobatan. (Feingold, 2024).

Pengobatan Fibrat pada subyek T2DM hiper-TG memiliki manfaat terhadap profil lipid, dan kontrol glikemik dan resistensi insulin yang dibuktikan kadar glukosa darah dan hemoglobin A1c terglifikasi (HbA1c) lebih rendah, penurunan kadar insulin dan leptin serum puasa, dan hiper-TG (30-50%), asam lemak, serum bebas, dan peningkatan HDL-c. melalui pengaktifan reseptor pengaktif proliferasi peroksisom α (PPAR- α) dan mendorong penurunan LDL-c. (Crakes *et al.*, 2021).

Aktivasi PPAR α selama puasa menekan transkripsi molekul adhesi sel terkait antigen karsinoembrionik-1 (CEACAM1) (Ramakrishnan *et al.*, 2016). Glikoprotein membran ini meningkatkan pembersihan insulin dan memediasi efek regulasi terhadap sintesis asam lemak melalui impuls insulin akut (Heinrich *et al.*, 2017), dengan demikian berkontribusi pada regulasi malonil-CoA terhadap asil-CoA lemak rantai panjang, ligan endogen PPAR α , dan selanjutnya, terhadap β -oksidasi asam lemak selama transisi puasa-pemberian makan kembali. (Ramakrishnan *et al.*, 2016).

Fenofibrat harus dipertimbangkan pada individu dengan hiper-TG, HDL-c rendah, dan resiko PKV tinggi, tetapi tidak boleh dianggap sebagai pengganti Statin. Penggunaan pada subyek dengan penyakit ginjal harus dihindari atau digunakan dengan hati-hati karena dimetabolisme di ginjal. Fibrat mengurangi resiko kejadian koroner hingga 13% (Cheung, *et al.*, 2019).

Statin lipofilik meliputi Simvastatin, Lovastatin, dan Atorvastatin. Statin hidrofilik meliputi Pravastatin, Fluvastatin, dan Rosuvastatin. (Bansal &

Cassagnol, 2023). Agen-agen ini berkerja dengan melemahkan biosintesis kolesterol hati dan menguras simpanan kolesterol intra-hepatosit. Hepatosit bereaksi dengan meningkatkan ekspresi reseptor LDL permukaan sel untuk mempercepat endositosis partikel LDL yang bersirkulasi guna mengkompensasi defisit kolesterol intraseluler (van de Sluis, *et al.*, 2017), dan menyebabkan penurunan jumlah partikel LDL yang bersirkulasi, sehingga mengurangi proporsi TC plasma yang disebabkan oleh LDL-c. (Sizar *et al.*, 2023) dengan mencegah konversi HMG-CoA, enzim pembatas laju dalam biosintesis kolesterol menjadi mevalonat. Aksi penghambatan ini menurunkan kadar kolesterol (Talreja & Kerndt, 2022).

Statin merupakan terapi utama dislipidemia untuk menurunkan LDL-c, dengan dipertimbangkan secara efektif untuk semua penderita DM berusia di atas 40 tahun atau lebih muda jika terdapat faktor resiko PKV. (Schofield *et al.*, 2016). Statin dosis tinggi dikaitkan dengan penurunan kejadian PKV yang lebih besar, tetapi memiliki sedikit efek pada serum TG, dan meningkatkan kadar HDL-c (Sizar *et al.*, 2023). Atorvastatin meningkatkan jumlah reseptor LDL pada permukaan sel hati dan terbukti menurunkan TC, LDL-c, apo B, VLDL-c, TG dan meningkatkan HDL-c. (McIver, 2022)

Terapi kombinasi Statin dan Fibrat menawarkan keuntungan terapeutik signifikan untuk pengobatan hiperlipidemia campuran yang parah atau refrakter. Meskipun kombinasi tersebut meningkatkan insiden miopati (0,12%), namun, insiden miopati yang lebih tinggi telah dilaporkan dengan terapi monoterapi Statin, sebagai konsekuensinya, pedoman pengobatan lipid saat ini mengabaikan penggunaan Fibrat untuk pencegahan ASPKV (Grundy, *et al.*, 2019). Efek fibrat sebagai obat tambahan dengan Statin dapat memperbaiki profil lipid pada penderita DM dengan TG tinggi dan HDL-c rendah (Scicali *et al.*, 2018).

Fenofibrat menginduksi peningkatan aktivitas lipase dan penurunan fungsi protein pengangkut ester kolesterol melalui aktivasi reseptor proliferasi peroksisom menghasilkan penurunan kadar TG, perubahan ukuran partikel LDL, dan peningkatan HDL-c, (Qasim *et al.*, 2022) dan memiliki efek menguntungkan pada perkembangan penyakit mikrovaskular (Czupryniak, *et al.*, 2016).

Penanganan dislipidemia merekomendasikan target LDL-c <100 mg/dL pada subjek DM tanpa kejadian PKV. Jika TG meningkat (>400 mg/dL), direkomendasikan target non-HDL-c <130 mg/dL. Ezetimibe dapat ditambahkan sebagai adjuvan pada subyek dengan intoleransi Statin atau respons yang tidak memadai setelah intensifikasi terapi Statin pada DM. (Scicali *et al.*, 2018),

Dislipidemia diabetik dapat diperbaiki sebagian dengan pengobatan insulin dan peningkatan kontrol glukosa darah. Insulin meningkatkan HDL-c dan mengurangi TG yang bersirkulasi, terutama pada subyek dengan kontrol glikemik buruk. (Thota, 2023)

Insulin, Sulanilurea, Meglitinida, inhibitor *dipeptidyl peptidase 4* (DPP4), dan inhibitor α -glukosidase tidak mengubah profil lipid puasa secara signifikan meningkatkan kontrol glukosa (inhibitor DPP4 dan Akarbose mengurangi kenaikan trigliserida pasca makan, tetapi tidak mengubah kadar lipid puasa secara signifikan). Sebaliknya, metformin, tiazolidinedion, agonis reseptor *glukagon-like peptide 1* (GLP1), bromokriptin-QR, dan inhibitor *sodium-glucose cotransporter-2* (SGLT2) memiliki efek independen pada kontrol glikemik. (Ferrannini, & DeFronzo, 2015).

Glimepiride merupakan satu-satunya Sulanilurea yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk terapi kombinasi dengan insulin pada subyek yang tidak responsif terhadap terapi kombinasi (Trerattanavong & Tadi, 2023), dan sebagai monoterapi pada subyek yang

tidak dapat mentoleransi metformin (Kalra *et al.*, 2018). Obat ini dapat digunakan sebagai obat lini kedua terapi kombinasi dengan Metformin pada subyek yang tidak memiliki riwayat aterosklerosis (PKV) dan tidak mencapai target HbA1c (ADA, 2018).

Monoterapi glimepiride menunjukkan efek signifikan kadar glukosa darah, kadar HbA1c, dan variasi berat badan, mempunyai onset yang lebih cepat dan durasi kerja yang lebih lama dibandingkan dengan Sulanilurea lainnya, dan mempertahankan kontrol glikemik yang efektif (Mondol *et al.*, 2020), serta direkomendasi untuk subyek T2DM dewasa, (Trerattanavong & Tadi, 2023). Mekanisme kerja utamanya dengan menutup saluran K yang sensitif terhadap ATP di membran plasma sel β dan memulai serangkaian proses yang menghasilkan pelepasan insulin sehingga meningkatkan kontrol glikemik yang tidak bergantung pada glukosa. (Li, & Liu, 2017).

Insulin bekerja dengan mengikat langsung reseptornya pada membran plasma sel. Pengobatan insulin diindikasikan ketika produksi insulin tidak mencukupi atau kebutuhan insulin meningkat. (Mathieu, *et al.*, 2017) Ketika insulin berikatan dengan subunit α dari reseptor insulin, maka akan mengaktifkan aktivitas tirosin kinase pada subunit β yang menyebabkan terjadinya translokasi transporter glukosa dari sitoplasma ke permukaan sel (Posner, 2017). Transporter ini memungkinkan masuknya glukosa dari darah ke dalam sel, sehingga mengurangi kadar GDS (Jaldin-Fincati, *et al.*, 2017).

Insulin Aspart (IAsp) merupakan analog insulin kerja cepat untuk pengobatan T1DM dan T2DM untuk meningkatkan kontrol glikemik, dan mengobati ketoasidosis diabetik (KAD), meskipun bukan merupakan indikasi yang disetujui FDA. (Kildegaard *et al.*, 2019). IAsp harus digunakan sebagai tambahan insulin kerja panjang (basal) untuk terapi lengkap kecuali digunakan dalam infus insulin subkutan atau intravena

berkelanjutan (pompa insulin) (Wen *et al*, 2019).

Insulin degludec (Ideg), merupakan analog insulin basal kerja panjang (DNA rekombinan) membantu sel-sel tubuh bekerja (Knudsen *et al*, 2019). Keuntungan terapi Ideg adalah meningkatkan kontrol glikemik dan/atau mengurangi resiko hipoglikemia (walaupun terjadi penurunan kadar HbA1c) dan hipoglikemia yang tidak signifikan untuk kelompok Hagedorn

protamin netral pada T1DM) (Knudsen *et al.*, 2019). Ideg memiliki efek menguntungkan pada manajemen T2DM dibandingkan dengan insulin glargine (Igl), terutama resiko hipoglikemia berat dan nokturnal (Zhou *et al*, 2019). Oleh karena itu, Ideg dapat menjadi alternatif mengobati T2DM yang rentan terhadap hipoglikemia dengan Igl (Zhou, *et al*, 2019).



Gambar 2. Persentase kombinasi obat yang diresepkan pada subyek dislipidemia diabetik

Pada gambar 2. Kombinasi glimepiride dan Fenofibrat ditemukan 45,95%. Fenofibrat oral meningkatkan efek glimepiride oral melalui obat-obatan yang bersaing untuk mengikat protein dan karenanya dapat meningkatkan jumlah obat dalam darah. Terapi kombinasi ini dikaitkan dengan peningkatan hipoglikemia berat. Sebagian besar rasio bahaya (*Hazard ratio*, HR) keseluruhan untuk Glimepiride + Fenofibrat meningkat sebesar 1,63 (IK 95%: 1,29–2,06) (Leonard *et al*, 2016).

Kombinasi insulin degludec dan aspart (IDegAsp) adalah co-formulasi larut yang terdiri dari 70% IDeg basal dan 30% IAsp postprandial, memberikan efek penurunan glukosa basal yang dimediasi IDeg yang panjang dan stabil serta kontrol glikemik yang dimediasi IAsp. (Havelund, *et al*, 2015). IDegAsp sekali/dua kali sehari merupakan pilihan intensifikasi pengobatan yang efektif dibandingkan dengan terapi basal-bolus injeksi multipel, mencapai kontrol glikemik yang sama dengan resiko efek samping lebih rendah di malam hari (Philis-Tsimikas *et al*, 2019).

Penggunaan IDegAsp sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya, yang mengkonfirmasi keamanan dan tolerabilitas jangka panjang dengan peningkatan dalam kontrol glikemik yang lebih baik bila digunakan rutin (Kesavadev *et al*, 2021). Penggunaan IDegAsp direkomendasikan untuk subyek T1DM atau T2DM dengan atau tanpa kontrol glikemik HbA1c >8,5%, anak-anak, dewasa, hamil, lansia, subyek rawat inap) dan pola praktik yang berbeda (naif insulin, diobati dengan insulin, beralih dari regimen basal, basal-bolus, dan premix) (Demir *et al*, 2021).

Studi klinis telah menyoroti efek obat antidiabetik baru di luar penurunan glukosa – penurunan berat badan, tekanan darah, lipid, penanda inflamasi, stres oksidatif, disfungsi endotel, dan aterosklerosis subklinis. Terapi berbasis incretin (IBT), termasuk agonis reseptor peptida-1 mirip glukagon (GLP-1RA), inhibitor *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4is), inhibitor kotransporter natrium/glukosa 2 (SGLT2is), memiliki efek menguntungkan

dengan mengurangi PKV. Penggunaan obat baru ini dapat memperbaiki kondisi DD (Patti *et al*, 2019).

SIMPULAN

Studi ini menggambarkan tren persepahan terkini untuk agen dislipidemia diabetik. Ini menyiratkan bahwa insulin dan Fenofibrat atau atorvaStatin merupakan kelompok agen utama untuk pengobatan subyek dislipidemia diabetik baik bila digunakan sendiri atau dalam kombinasi.

Studi ini memiliki beberapa keterbatasan, yaitu hubungan faktor resiko dengan dislipidemia tidak boleh diartikan sebagai kausal karena temporalitas tidak dapat ditetapkan dalam desain *cross-sectional* dan terbatas pada subyek di satu pusat yang membatasi generalisasi temuan studi. Kekuatan utama adalah profil lipid lengkap (TC, LDL-c, dan TG), dan kadar glukosa darah, diekstraksi dari catatan medis dan dianalisis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Dekan Fakultas Kesehatan Universitas Ngudi Waluyo yang telah membantu pendanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

Aderibigbe MA, Obafemi TO, Olaleye MT, & Akinmoladun, A. C. (2018). Effects of gender, age and treatment duration on lipid profile and renal function indices in diabetic patients attending a teaching hospital in South-Western Nigeria. *African Health Sci*, 18(4), 900–908.

Ahmmmed MS, Shuvo SD, Paul DK, Karim MR, Kamruzzaman M, Mahmud N, *et al*. (2021). Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among newly diagnosed Type-2 Diabetes Mellitus (T2DM) patients in Kushtia, Bangladesh. *PLOS Glob Public Health* 1(12): E0000003.

Al Quran TM, Bataineh ZA, Al-Mistarehi

AH, Zein Alaabdin AM, Allan H, Al Qura'an A, *et al*. (2022). Prevalence and Pattern of Dyslipidemia and Its Associated Factors Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Jordan: A Cross-Sectional Study. *Int. J Gener Med.*, 15, 7669–7683.

Allaire J, Vors C, Couture P, & Lamarche B, (2017). LDL particle number and size and cardiovascular risk: anything new under the sun?. *Curr Opin Lipidol*, 28(3), 261–266.

American Diabetes Association (AMA). (2018). Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diab Care*. 41(Suppl 1), S73–S85.

Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, *et al*. (2016). Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263-1282.

Anto EO, Obirikorang C, Annani-Akollor ME, Adua E, Donkor S, Acheampong E., *et al*. (2019). Evaluation of Dyslipidaemia Using an Algorithm of Lipid Profile Measures among Newly Diagnosed Type II Diabetes Mellitus Patients: A Cross-Sectional Study at Dormaa Presbyterian Hospital, Ghana. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(7), 392.

Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana I, Ramos R, Elosua R, Marín-Ibañez A, *et al*. ... FRESCO Investigators. (2016). Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis. *Diab. Care*, 39(11), 1987–1995.

Balasubramanian R, Demler O, Guasch-Ferré M, Paynter NP, Sheehan R, Liu, S., *et al*. (2020). Metabolomic Effects of Hormone Therapy and Associations With Coronary Heart

- Disease Among Postmenopausal Women. *Circulation. Circ.. Genom Prec.Mede*, 13(6), E002977.
- Bansal AB, & Cassagnol, M, (2023). HMG-CoA Reductase Inhibitors. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. In *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*.
- Cheung YM, O'Brien R, & Ekinici EI, (2019). What is new in lipid-lowering therapies in diabetes?. *Internal Medi.J*, 49(12), 1472–1480.
- Crakes KR, Pires J, Quach N, Ellis-Reis RE, Greathouse R, Cittum KA. *et al.* (2021). Fenofibrat promotes PPAR α -targeted recovery of the intestinal epithelial barrier at the host-microbe interface in dogs with diabetes mellitus. *Sci Rep.* **11**, 13454
- Czupryniak L, Joshi SR, Gogtay JA, & Lopez M, (2016). Effect of micronized Fenofibrat on microvascular complications of type 2 diabetes: a systematic review. *Expert Opi Pharmacother*, 17(11), 1463–1473.
- De Paoli M, Wood DW, Bohn MK, Pandey AK, Borowitz DK, Fang S, *et al.* (2022). Investigating the protective effects of estrogen on β -cell health and the progression of hyperglycemia-induced atherosclerosis. *American journal of physiology. Am. J. Physiol. Endocrinol Metab*, 323(3), E254–E266.
- Demir T, Turan S, Unluhizarci K, Topaloglu O, Tukek T, & Gogas Yavuz D, (2021). *Use of Insulin Degludec/Insulin Aspart in the Management of Diabetes Mellitus: Expert Panel Recommendations on ApproLaki-lakite Practice Patterns. Frontiers Endocrinol.*, 12, 616514.
- Dyussenbayev A. (2017). Age Periods Of Human Life. *Advances in Soc. Sci Re J.*, 4, (6).
- Enkhmaa B, & Berglund L, (2022). Non-genetic influences on lipoprotein(a) concentrations. *Atheroscler*, 349, 53–62.
- Feingold KR,. (2024), Triglyceride Lowering Drugs. [Updated 2024 Jan 18]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, *et al.* editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425699/>
- Feingold KR. (2023), Dyslipidemia in Patients with Diabetes. [Updated 2023 Dec 4]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, *et al.*, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305900/>
- Ferrannini E, & DeFronzo RA, (2015). Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J.*, 36(34), 2288–2296.
- Filippatos TD, Florentin M, Georgoula M, & Elisaf MS, (2017). Pharmacological management of diabetic dyslipidemia. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 10(2), 187–200.
- Filippatos TD, & Elisaf MS, (2015). Safety considerations with Fenofibrat/simvaStatin combination. *Expert Opin Drug Safety*, 14(9), 1481–1493.
- Gannon M, Kulkarni RN, Tse HM, & Mauvais-Jarvis F, (2018). Sex differences underlying pancreatic islet biology and its dysfunction. *Molecular metabolism.*, *Mol. Metab.*, 15, 82–91.
- Ghaffari S, Naderi Nabi F, Sugiyama MG, & Lee WL, (2018). Estrogen Inhibits LDL (Low-Density Lipoprotein) Transcytosis by

- Human Coronary Artery Endothelial Cells via GPER (G-Protein-Coupled Estrogen Receptor) and SR-BI (Scavenger Receptor Class B Type 1). *Arterioscler, Thromb, Vasc Biol*, 38(10), 2283–2294.
- Reaven GM., (2005). Compensatory hyperinsulinemia and the development of an atherogenic lipoprotein profile: the price paid to maintain glucose homeostasis in insulin-resistant individuals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 34(1), 49–62.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, *et al.* (2019). 2018 AHA/ACC/AACVPR/ AAPA/ ABC/ ACPM/ ADA/ AGS/ APhA/ ASPC/ NLA/ PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 139(25), E1082–E1143.
- Haile, K., & Timerga, A. (2020). Dyslipidemia and Its Associated Risk Factors Among Adult Type-2 Diabetic Patients at Jimma University Medical Center, Jimma, Southwest Ethiopia. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 13, 4589–4597.
- Havelund S, Ribel U, Hubálek F, Hoeg-Jensen T, Wahlund PO, & Jonassen I, (2015). Investigation of the Physico-Chemical Properties that Enable Co-Formulation of Basal Insulin Degludec with Fast-Acting Insulin Aspart. *Pharmaceutic Res*, 32(7), 2250–2258.
- Heinrich G, Ghadieh HE, Ghanem SS, Muturi HT, Rezaei K, Al-Share QY, *et al.* (2017). Loss of Hepatic CEACAM1: A Unifying Mechanism Linking Insulin Resistance to Obesity and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Frontiers Endocrinol*, 8, 8.
- Hirano T. (2018). Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *J. Atheroscler Thrombosis*, 25(9), 771–782.
- I S Sobczak AA, Blindauer C, & Stewart, AJ. (2019). Changes in Plasma Free Fatty Acids Associated with Type-2 Diabetes. *Nutrients*, 11(9), 2022.
- International Diabetes Federation. (IDF). (2021). *Diabetes Atlas, 10th edn.* accessed from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- Jaldin-Fincati JR, Pavarotti M, Frendo-Cumbo S, Bilan PJ, & Klip A, (2017). Update on GLUT4 Vesicle Traffic: A Cornerstone of Insulin Action. Trends in endocrinology and metabolism: *Trends Endocrinol. Metab. TEM*, 28(8), 597–611.
- Jialal I., & Singh G, (2019). Management of diabetic dyslipidemia: An update. *World J. Diabet*, 10(5), 280–290.
- Jimenez JG, & Haft G, (2015), Simvastatin/Fenofibrat combination in the treatment of dyslipidemia: current evidence. *Res. Rep Endocrine Disorders*.1-13
- Kalra S, Bahendeka S, Sahay R, Ghosh S, Md, F, Orabi A, Ramaiya, *et al.* (2018). Consensus Recommendations on Sulfonylurea and Sulfonylurea Combinations in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus - International Task Force. *Indian J. Endocrinol Metab*, 22(1), 132–157.
- Kesavadev J, Gowda A, Kumar H, Yalamanchi SR, Lodha S, Singh KP, *et al.* (2021). Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart in Patients with Diabetes Mellitus over a Period of 1 Year during Routine

- Clinical Care in India: SMART (Study of Management of Diabetes with Ryzodeg™ Treatment). *Med. Sci. (Basel, Switzerland)*, 10(1), 1.
- Ki EY, Hur SY, Park JS, Do Han K, & Park YG, (2016). Differences in the Lipid Profile and Hormone Replacement Therapy Use in Korean Postmenopausal Women: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2010-2012. *Arch. Gynecol. Obstet.* 294 (1), 165–173.
- Kildegaard J, Buckley ST, Nielsen RH, Povlsen GK, Seested T, Ribel U, *et al.* (2019). Elucidating the Mechanism of Absorption of Fast-Acting Insulin Aspart: The Role of Niacinamide. *Pharmaceutic Res*, 36(3), 49.
- Knudsen ST, Lapolla A, Schultes B, Tentolouris N, Catarig AM, Wolden ML. *et al.* (2019). Clinical benefits of switching to insulin degludec irrespective of previous basal insulin therapy in people with Type 1 or Type 2 diabetes: evidence from a European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT). *Diab Med.* 36(7), 868–877.
- Leonard CE, Bilker WB, Brensinger CM, Han X, Flory JH, Flockhart DA, *et al.* (2016). Severe hypoglycemia in users of sulfonylurea antidiabetic agents and antihyperlipidemics. *Clin. Pharmacol. Therapeut.*, 99(5), 538–547.
- Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, & Giacca A. (2002). Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocrine Rev.* 23(2), 201–229.
- Li T, Jiao W, Li W, & Li H, (2016). Sex effect on insulin secretion and mitochondrial function in pancreatic beta cells of elderly Wistar rats. *Endocrine Res*, 41(3), 167–179.
- Li X. & Liu ZQ, (2017). Pharmacogenetic Factors That Affect Drug Metabolism and Efficacy in Type 2 Diabetes Mellitus. In book: *Drug Metab Dis.*, 157-179.
- Li Y, Zhao L, Yu D, & Ding G, (2018), The prevalence and risk factors of dyslipidemia in different diabetic progression stages among middle-aged and elderly populations in China. *PLoS ONE* 13(10): e0205709.
- Liang Z, Qiu QY, Wu JH, Zhou JW, Xu T, Zhang MZ, Zhang YH, & Zhang SY. (2016). Alcohol Drinking, Dyslipidemia, and Diabetes: A Population-based Prospective Cohort Study among Inner Mongolians in China. *BES*, 29(8), 555–562.
- Mathieu C, Gillard P, & Benhalima K, (2017). Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nature Rev. Endocrinol.* 13(7), 385–399.
- Mauvais-Jarvis F. (2016). Role of Sex Steroids in β Cell Function, Growth, and Survival. *Trends Endocrinol. Metab: TEM*, 27(12), 844–855.
- Mayo Clinic. (2015). Type 2 diabetes. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/type-2-diabetes/basics/risk-factors/con-20031902>.
- McIver LA, & Siddique MS. (2024), Atorvastatin. [Updated 2024 Jun 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430779/>
- Mondol D, Islam MN, Biswas S, Jodder P, Sana S, Saleh MA, & Islam MR, (2020). Investigation of the synergistic effect of glimepiride and rosuvastatin on alloxan-induced diabetic rat. *J. Diab Metab Disorders*, 19(2), 1415–1422..

- Narindrarangkura P, Bosl W, Rangsin R, & Hatthachote P, (2019). Prevalence of dyslipidemia associated with complications in diabetic patients: a nationwide study in Thailand. *Lipids Health Dis*, 18(1), 90
- Navarro, G., Allard, C., Morford, J. J., Xu, W., Liu, S., Molinas, A. J., *et al*, (2018). Androgen excess in pancreatic β cells and neurons predisposes female mice to type 2 diabetes. *JCI insight*, 3(12), e98607
- Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH. *et al*. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diab Res. Clin Prac*, 128, 40–50.
- Park JH, Lee MH, Shim JS, Choi DP, Song BM, Lee SW, *et al*. (2015). Effects of age, sex, and menopausal status on blood cholesterol profile in the korean population. *Korean Circ J*, 45(2), 141–148. .
- Patti AM, Giglio RV, Papanas N, Rizzo M, & Rizvi AA, (2019). Future perspectives of the pharmacological management of diabetic dyslipidemia. *Expert Revi. Clin. Pharmacol*, 12(2), 129–143.
- Peng J, Zhao F, Yang X, Pan X, Xin J, Wu M, & Peng YG, (2021). Association between dyslipidemia and risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged and older Chinese adults: a secondary analysis of a nationwide cohort. *BMJ Open*, 11(5), E042821.
- Philis-Tsimikas A, Astamirova K, Gupta Y, Haggag A, Roula D, Bak BA, *et al*. (2019). Similar glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia in a 38-week trial comparing the IDegAsp co-formulation with insulin glargine U100 and insulin aspart in basal insulin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diab Res. Clin* Practice, 147, 157–165.
- Posner BI, (2017). Insulin Signalling: The Inside Story. *Canadian J. Diab*, 41(1), 108–113.
- Pu D, Tan R, Yu Q, & Wu J, (2017). Metabolic Syndrome in Menopause and Associated Factors: a Meta-Analysis. *Climacteric*, 20(6), 583–591.
- Qasim M, Bahadur A, Khan SU, Rahman A, Noor A, Zafar M, & Abbas K, (2022). The Efficacy of Fenofibrate in Addition to Atorvastatin in Patients of Type II Diabetes Mellitus. *Cureus*, 14(3), E22852.
- Ramakrishnan SK, Russo L, Ghanem SS, Patel PR, Oyarce AM, Heinrich G, *et al*. (2016). Fenofibrat Decreases Insulin Clearance and Insulin Secretion to Maintain Insulin Sensitivity. *J. Bio. Chem.*, 291(46), 23915–23924.
- Rodriguez V, Newman JD., & Schwartzbard, A. Z. (2018). Towards more specific treatment for diabetic dyslipidemia. *Current Opin Lipidol*, 29(4), 307–312.
- Ronsein GE, & Vaisar T, (2017). Inflammation, remodeling, and other factors affecting HDL cholesterol efflux. *Current Opinion in Lipidology*, 28(1), 52–59.
- Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, & Soran H, (2016). *Diabetes Dyslipidemia. Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 7(2), 203–219.
- Scicali R, Di Pino A, Ferrara V, Urbano F, Piro S, Rabuazzo AM, & Purrello F, (2018). New treatment options for lipid-lowering therapy in subjects with type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*, 55(3), 209–218.
- Sidhu G, Tripp J. Fenofibrat. (2023), [Updated 2023 Mar 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559219/>
- Singh G, & Correa R. (2023), Fibrate Medications. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547756/>
- Sizar O, Khare S, Patel P, & Talati, R, (2024), Statin Medications. [Updated 2024 Feb 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430940/>
- Sukhotnik I, Nissimov N, Ben Shahar Y, Moati D, Bitterman N, Pollak Y, *et al.* (2016). Fenofibrat reduces intestinal damage and improves intestinal recovery following intestinal ischemia-reperfusion injury in a rat. *Ped. Surgery Int*, 32(12), 1193–1200.
- Sun Y, Yu Q, Shen Q, Bai W, & Kang J, (2016). Black Cohosh Ameliorates Metabolic Disorders in Female Ovariectomized Rats. *Rejuvenation Res.*, 19(3), 204–214.
- Talreja O, Kerndt CC, Cassagnol M. (2023), Simvastatin. [Updated 2023 Jun 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;
- Tarantino N, Santoro F, De Gennaro L, Correale M, Guastafierro F, Gaglione A, *et al.* (2017). Fenofibrat/simvastatin fixed-dose combination in the treatment of mixed dyslipidemia: safety, efficacy, and place in therapy. *Vasc. Health Risk Manage*, 13, 29–41.
- Thota S, & Akbar A.(2023), Insulin. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560688/>
- Trerattanavong K, Tadi P. Glimепiride. [Updated 2023 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554600/>
- van de Sluis B, Wijers M, & Herz J, (2017). News on the molecular regulation and function of hepatic low-density lipoprotein receptor and LDLR-related protein 1. *Curr Opin Lipidol*, 28(3), 241–247.
- Varbo A, & Nordestgaard BG, (2017). Remnant lipoproteins. *Cur. Opi Lipidol*, 28(4), 300–307.
- Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, & Liu M, (2015). Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*, (10), CD009580.
- Warraich HJ, Wong ND, & Rana JS, (2015). Role for combination therapy in diabetic dyslipidemia. *Curr Cardiol Rep*, 17(5), 32.
- Wen WL, Tsai KB, Lin YH, Hwang SJ, Hsiao PJ, Shin SJ, *et al.* (2019). Successful management of type IV hypersensitivity reactions to human insulin analogue with injecting mixtures of biphasic insulin aspart and dexamethasone. *J. Formosan Med Assc = Taiwan yi zhi*, 118(4), 843–848.
- World Health Organization. (2019).Data/ The Global Health Observatory/Indicator Metadata Registry List Mean fasting blood glucose, available from: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/2380#:~:text=When%20fasting%20blood%20glucose%20is,separate%20tests%2C%20diabetes%20is%20diagnosed.>
- Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegele RA, & Lewis GF, (2016).



- Pharmacological Targeting of the Atherogenic Dyslipidemia Complex: The Next Frontier in CVD Prevention Beyond Lowering LDL Cholesterol. *Diab*, 65(7), 1767–1778.
- Yanai H, & Yoshida H, (2021). Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Global Health Med.*, 3(1), 15–23.
- Yoshioka M, Kayo T, Ikeda T, & Koizumi A, (1997). A novel locus, Mody4, distal to D7Mit189 on chromosome 7 determines early-onset NIDDM in nonobese C57BL/6 (Akita) mutant mice. *Diab*, 46(5), 887–894.
- Zhao J, Zhang Y, Wei F, Song J, Cao Z, Chen C, *et al.* (2019). Triglyceride is an independent predictor of type 2 diabetes among middle-aged and older adults: a prospective study with 8-year follow-ups in two cohorts. *J. Transla. Med.*, 17(1), 403.
- Zhou W, Tao J, Zhou X, & Chen H, (2019). Insulin Degludec, a Novel Ultra-Long-Acting Basal Insulin versus Insulin Glargine for the Management of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 10(3), 835–852.