



## INSULIN: PRODUKSI, JENIS, ANALISIS, DAN RUTE PEMBERIAN

### Insulin: Production, Types, Analysis, and Routes of Delivery

Dudi Hardianto

Badan Riset dan Inovasi Nasional

Gedung LAPTIAB 610–612 Kawasan Puspiptek Tangerang Selatan, Banten 15314

\*Email: [dudi.hardianto@bppt.go.id](mailto:dudi.hardianto@bppt.go.id)

#### ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder disease characterized by hyperglycemia due to insulin deficiency, insulin resistance, or both. In 2019, people with DM reached 463 million in the world and will increase to 700 million by 2045. The total global health costs for DM treatment reach the US \$760 billion. This review aims to explain the production, types, analysis, and route of insulin delivery. Human insulin is the first recombinant protein produced using genetic engineering. *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, and *Pichia pastoris* are commonly host cells for producing human insulin and analogues. Currently, human insulin and analogues have replaced insulin derived from animal pancreas extracts. Analysis of insulin can be carried out through immunoassays, chromatography, and electrochemical biosensors. The route of delivery of insulin can be through subcutaneous injection, nasal, oral, and transdermal. Insulin is the primary drug in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). In some cases, type 2 diabetes mellitus (T2DM) requires insulin for its treatment. The development of insulin delivery routes will improve compliance, convenience, and treatment effectiveness for DM patients.

**Keywords:** diabetes mellitus, glucose, hyperglycemia, insulin, subcutaneous

#### ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kelainan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia karena kekurangan insulin, resistensi insulin, atau keduanya. Pada tahun 2019, penderita DM mencapai 463 juta di dunia dan akan meningkat menjadi 700 juta pada tahun 2045. Total biaya Kesehatan global untuk penanganan DM mencapai US \$760 miliar. Telaah ini bertujuan untuk menjelaskan tentang produksi, jenis, analisis, dan rute pemberian insulin. Insulin manusia merupakan protein rekombinan yang pertama diproduksi menggunakan rekayasa genetika. *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, dan *Pichia pastoris* merupakan sel inang yang umum digunakan untuk memproduksi insulin manusia dan insulin analog. Saat ini, insulin manusia dan insulin analog telah menggantikan insulin yang berasal dari ekstrak pankreas hewan. Analisis insulin dapat menggunakan immunoassay, kromatografi, dan biosensor elektrokimia. Rute pemberian insulin dapat melalui injeksi subkutan, nasal, oral, dan transdermal. Insulin digunakan sebagai obat utama pada penderita diabetes melitus tipe 1 (DMT1). Dalam beberapa kasus, diabetes melitus tipe 2 (DMT2) memerlukan insulin untuk pengobatannya. Pengembangan rute pemberian insulin akan meningkatkan kepatuhan penderita DM dan efektivitas pengobatan.

**Kata Kunci:** diabetes melitus, glukosa, hiperglikemia, insulin, subkutan

## PENDAHULUAN

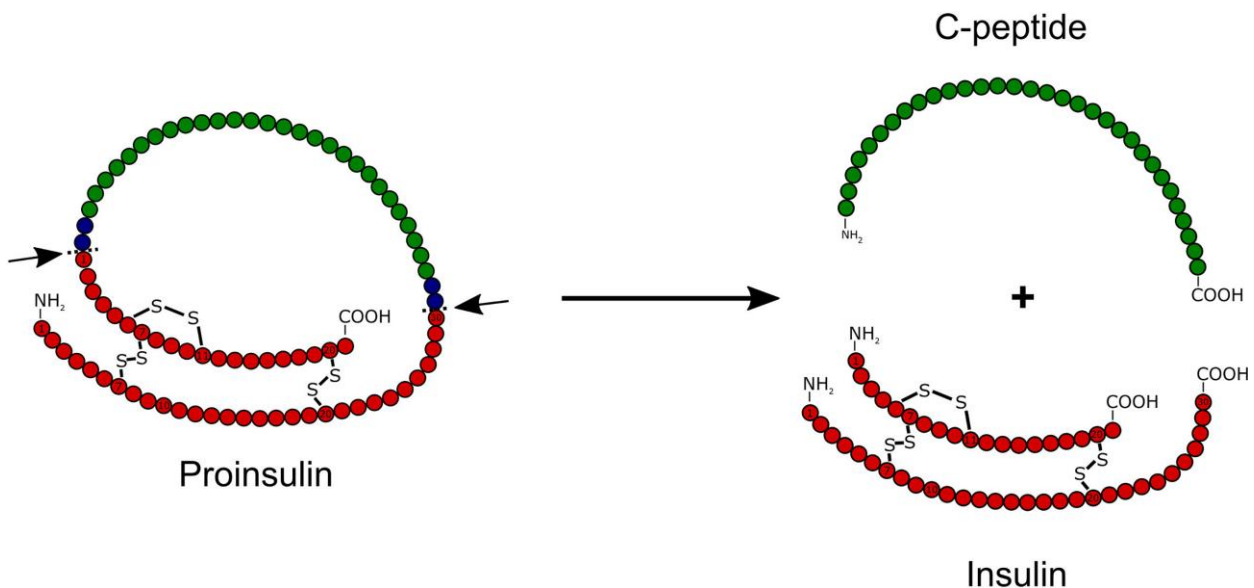
Diabetes melitus (DM) atau diabetes merupakan penyakit kelainan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia karena kekurangan insulin, resistensi insulin atau keduanya (Mane et al. 2012, Hardianto 2020, Rachdaoui 2020). Prevalensi penyakit ini terus meningkat sehingga berdampak pada kehidupan dan kesejahteraan individu, keluarga, dan masyarakat di seluruh dunia. Saat ini, DM termasuk 10 besar penyakit penyebab kematian pada orang dewasa (Duan et al. 2014, Tibaldi 2014, Wu et al. 2014, Saeedi et al. 2019, Govender et al. 2020). Pada tahun 2019, penderita DM mencapai 463 juta orang di dunia dan diprediksi meningkat menjadi 700 juta orang pada tahun 2045. Di Indonesia sendiri, penderita DM mencapai 8,5 juta orang pada tahun 2013 dan diprediksi menjadi 21,3 juta orang pada tahun 2030.

Total biaya kesehatan global untuk DM mencapai US \$760 miliar (Duan et al. 2014, Baynest 2015, Suprapti et al. 2017, Ghosh dan Ghosh 2020, Demir et al. 2021). Pada tahun 2014 di Amerika Serikat, penderita DM mencapai 29,1 juta orang dan 25–30% dari jumlah tersebut menggunakan insulin sebagai obat diabetes, pada tahun 2014 (Davidson 2015).

Penyebab utama DM adalah berkurangnya insulin karena adanya kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas, yaitu sel yang berfungsi untuk memproduksi insulin.

Kondisi ini biasa disebut DM tipe 1 (DMT1) (Baynest 2015, Ullah et al. 2016, Liu et al. 2018, WHO 2019). Selain itu, DM juga dapat disebabkan oleh resistensi insulin, atau yang dikenal dengan DM tipe 2 (DMT2). Pada tipe diabetes ini, resistensi insulin disebabkan karena berkurangnya kemampuan insulin untuk merangsang penggunaan glukosa atau turunnya respons sel target, seperti otot, jaringan, dan hati terhadap kadar insulin fisiologis. Insulin, yang merupakan obat utama bagi penderita DMT1 telah diberikan sejak tahun 1922 (Sorli 2014, Ullah et al. 2016, Gotham et al. 2018, Cheng et al. 2019, WHO 2019, Alkhatib et al. 2021). Insulin juga diberikan pada penderita DMT2 yang memiliki kadar glukosa puasa  $\geq 250$  mg/dL dan menderita DMT2 selama 10 tahun (Wu et al. 2014, Patil et al. 2017, Hardianto 2020, Kesavadev et al. 2020, von Scholten et al. 2021).

Insulin sendiri merupakan hormon yang berfungsi mengontrol kadar glukosa darah (Ahmad 2014, Vecchio et al. 2018, Shen et al. 2019, Rahman et al. 2021). Insulin manusia disintesis oleh sel  $\beta$  pankreas dalam bentuk 3 peptida, yaitu peptida B, C dan A (prekursor insulin). Prekursor insulin dikonversi menjadi insulin secara enzimatik dengan menghilangkan bagian peptida C. Biokonversi prekursor insulin menjadi insulin dapat dilihat pada Gambar 1 (Stubbs et al. 2017, Liu et al. 2018, Horber et al. 2020). Insulin manusia merupakan dipeptida tidak terglykosilasi yang terdiri dari peptida B yang



Gambar 1. Biokonversi prekursor insulin menjadi insulin (Hörber et al. 2020)

**Tabel 1.** Sistem sel inang untuk produksi insulin manusia dan insulin analog (Baeshen et al. 2014, Kuhlmann dan Schmidt 2014, Sandow et al. 2015, Allen et al. 2019)

Produk	Nama Generik	Metode	Perusahaan	Disetujui
<u>Insulin Manusia:</u>				
Humulin	Insulin manusia	<i>E. coli</i>	Eli Lilly	1982 (US)
Insuman	Insulin manusia	<i>E. coli</i>	Sanofi	1997 (E)
Novolin	Insulin manusia	<i>S. cerevisiae</i>	Novo Nordisk	1991 (A)
<u>Novo formulasi insulin manusia:</u>		<i>S. cerevisiae</i>	Novo Nordisk	2002 (E)
Actrapid/Velosulin/Monotard/Insulatard/Protaphane/Actraphane/Mixtard	Formulasi mengandung insulin yang bekerja pendek, menengah, dan campuran			
<u>Insulin analog yang bekerja cepat:</u>				
Humalog	Lispro insulin	<i>E. coli</i>	Eli Lilly	1996 (AS dan E)
Liprolog	Lispro insulin	<i>E. coli</i>	Eli Lilly	1997 (E)
Apidra	Glulisine insulin	<i>E. coli</i>	Sanofi	2004 (AS)
NovoRapid	Aspart insulin	<i>S. cerevisiae</i>	Novo Nordisk	1999 (E)
Novolog	Aspart insulin	<i>S. cerevisiae</i>	Novo Nordisk	2001 (AS)
<u>Insulin analog yang bekerja lama:</u>				
Lantus	Glargine insulin	<i>E. coli</i>	Sanofi	2000 (AS dan E)
Biasalog	Glargine insulin	<i>P. pastoris</i>	Biocon	
<u>Insulin analog yang bekerja sangat lama:</u>				
Lavemir	Detemir insulin	<i>S. cerevisiae</i>	Novo Nordisk	2004 (E)

mengandung 30 asam amino dan peptida A yang mengandung 21 asam amino yang dihubungkan dengan ikatan sulfida, dan mempunyai berat molekul 5.808 Da (Mane et al. 2012, Baeshen et al. 2014, Kuhlmann dan Schmidt 2014, Allen et al. 2019, Shen et al. 2019).

Secara mekanisme kerja, insulin akan berikatan dengan reseptor spesifik pada sel hati, lemak, dan otot sebagai respons terhadap peningkatan kadar glukosa dalam darah, memicu translokasi intraseluler glukosa, dan meningkatkan pengambilan glukosa oleh jaringan perifer (otot dan lemak). Insulin memicu reaksi glikolisis dalam hati dan menghambat sekresi glukagon dengan cara memberikan sinyal untuk menghentikan produksi glukosa melalui glikogenolisis dan glukoneogenesis sehingga kadar glukosa darah berkurang (Jahangir et al. 2017, Shen et al. 2019).

## PRODUKSI INSULIN

Pada tahun 1921, insulin dari pankreas hewan (sapi dan babi) ditemukan oleh Frederick Banting dan Charles Best dari

Universitas Toronto (*The University of Toronto*) (Ahmad 2014, Jahangir et al. 2017, Allen 2019, Beran et al. 2019, Govender et al. 2020, Home 2021). Kemudian pada tahun 1922 insulin tersebut digunakan untuk pengobatan DM (Sandow et al. 2015, Pathak et al. 2019). Selanjutnya, kolaborasi antara peneliti dari Toronto dan George Clowes (Ely Lilly) memproduksi insulin ini dalam skala besar pada tahun 1923 (Ward dan Lawrence 2011).

Pada perkembangannya, teknologi rekayasa genetika memungkinkan gen untuk ditransfer ke spesies lain. Gen pengkode insulin manusia berhasil dimasukkan ke dalam sel *Escherichia coli* pada tahun 1978 oleh Genentech. Selanjutnya, insulin manusia diproduksi pada skala industri oleh Eli Lilly pada tahun 1982 (Baeshen et al. 2014, Sandow et al. 2015, Stubbs et al. 2017, Riggs 2021). Novo Nordisk memproduksi insulin manusia dengan menggunakan sistem ekspresi mikroorganisme *Saccharomyces cerevisiae* pada tahun 1991 (Novolin<sup>TM</sup>) di Amerika Serikat, dan Actrapid<sup>TM</sup>, Protaphane<sup>TM</sup>, dan Mixtard<sup>TM</sup> di Eropa. Pada tahun 1995, Sanofi

**Tabel 2.** Farmakokinetik insulin manusia dan insulin analog

Jenis	Onset	Puncak	Durasi
<u>Bekerja cepat:</u>			
Aspart	15 menit	1–3 jam	3–5 jam
Lispro	15 menit	30–90 menit	3–5 jam
Glulisine	15–30 menit	30–60 menit	4 jam
<u>Bekerja pendek:</u>			
Actrapid (Insulin manusia)	30–60 menit	2–4 jam	5–8 jam
<u>Bekerja Menengah:</u>			
Campuran insulin manusia dengan neutral protamine Hagedorn (NPH)	1–2 jam	4–10 jam	14 jam atau lebih
<u>Bekerja Panjang:</u>			
Detemir	3–4 jam	6–8 Jam	6–23 jam
Glargine	90 menit	–	24 jam
<u>Bekerja Sangat Panjang:</u>			
Degludec	30–90 menit	–	Sampai 42 jam
<u>Campuran:</u>			
NPH-Lispro/NPH-Aspart	15–30 menit	2 puncak	14–24 jam
NPH-Regular	30–60 menit	2 puncak	14–24 jam

mengembangkan insulin manusia menggunakan *E. coli* dan dipasarkan pada tahun 1997 (Sandow et al. 2015, Jacob et al. 2018). Sekarang ini insulin manusia dan insulin analog diproduksi menggunakan sistem ekspresi *E. coli*, *S. cerevisiae*, dan *Pichia pastoris*. Sistem sel inang yang berbeda untuk produksi insulin manusia dan analog insulin dapat dilihat pada Tabel 1. Namun, produksi menggunakan sistem ekspresi *E. coli* lebih disukai karena menghasilkan insulin dalam jumlah yang besar dengan biaya produksi yang murah (Allen et al. 2019).

Pasar global insulin dikuasai oleh tiga perusahaan multinasional (Eli Lilly, Novo Nordisk, dan Sanofi). Ketiga perusahaan ini diprediksi mengendalikan 99% pasar berdasarkan nilai dan 96% pasar berdasarkan volume (Gotham et al. 2018, Beran et al. 2019). Zion Market Research memprediksikan pasar insulin mencapai US \$43,6 milyar pada tahun 2021 (Allen et al. 2019).

## JENIS INSULIN

Sejak 15 tahun terakhir, insulin digunakan untuk mengobati penderita hiperglikemia di rumah sakit (Pasquel et al. 2021). Pada awalnya, insulin dalam larutan asam tidak murni diberikan beberapa kali suntikan secara subkutan (suntikan di bawah kulit) setiap harinya dan sering menimbulkan

rasa sakit di tempat penyuntikan. Namun, ekstrak insulin terpurifikasi menghasilkan insulin murni dengan efek khasiat yang lebih panjang sehingga mengurangi pemberian penyuntikan yang kerap menimbulkan rasa sakit setiap harinya (Owens 2011).

Saat ini, untuk pengobatan DM digunakan 2 jenis insulin, yaitu: insulin manusia dan insulin analog. Insulin analog berasal dari insulin manusia yang mengalami modifikasi struktur atau asam amino secara minor dengan rekayasa genetika sehingga mengubah farmakokinetika, profil penyerapan, dan durasi kerja insulin (Setty et al. 2016, Shen et al. 2019). Profil farmakokinetika insulin manusia dan insulin analog dapat dilihat pada Tabel 2.

Setelah disuntikkan secara subkutan, insulin manusia membentuk heksamer dengan ion seng. Heksamer berdisosiasi menjadi dimer dan monomer sehingga berdifusi dan menembus dinding kapiler untuk mencapai pembuluh darah. Berbeda dengan insulin manusia, insulin analog bekerja cepat karena telah terganti satu atau dua residu asam amino pada molekul insulin. Modifikasi asam amino ini tidak mengubah ikatan dengan reseptor tetapi menghambat pembentukan dimer dan tetramer. Contoh analog insulin yang bekerja cepat adalah Lispro yang memiliki residu proB28 dan LysB29 di ujung terminal-C dari rantai B (insulin manusia mempunyai ujung terminal-C dari rantai B

LysB28 dan ProB29) dan Aspart mengganti prolin pada posisi B28 dengan asam aspartat. Penambahan *neutral protamine hagedorn* (NPH) pada insulin manusia menurunkan kecepatan penyerapan insulin manusia sehingga meningkatkan durasi aktivitas insulin manusia. Insulin analog yang bekerja panjang diproduksi juga dengan rekayasa genetika. Modifikasi asam amino pada insulin analog yang bekerja panjang membentuk endapan amorf pada pH netral dalam jaringan subkutan sehingga menghambat penyerapan dan memperpanjang durasi kerja insulin analog. Glargine merupakan salah satu contoh insulin analog yang bekerja dalam jangka waktu panjang. Glargine mengalami dua modifikasi dengan perpanjangan C terminal dari rantai B dengan penambahan dua residu arginin setelah posisi B30 dan penggantian asparagin dengan glisin pada posisi A21 (Owens 2011).

Berdasarkan lama kerjanya insulin dapat dibagi menjadi 5 (Patil et al. 2017, Jacob et al. 2018, Hardianto 2020, Hirsch et al. 2020), yaitu: (1) Insulin analog yang bekerja cepat (memberikan efek dimulai dari 4–20 menit dan puncak antara 20–30 menit) seperti Aspart (Novorapid™, Fiasp™), Lispro (Humalog™, Liprolog™, Admelog™), dan Glulisine (Apidra™), (2) Insulin manusia yang bekerja dalam jangka waktu pendek (efek mulai dari 30 menit dan puncak 2–4 jam) seperti Insulin (Actrapid™, Humalin S™, dan Insuman Rapid™), (3) Insulin manusia yang bekerja dalam jangka waktu menengah dengan penambahan NPH (onset puncak antara 4–6 jam dan efek 14–16 jam) seperti Insulin Isophan (Insulatard™, Insuman Basal™, Novolin N™, dan Humulin N™), (4) Insulin analog yang bekerja dalam jangka waktu panjang (efek 24–36 jam) seperti Glargine (Lantus™, Abasaglar™) dan Detemir (Levemir™), serta (5) Insulin analog yang bekerja dalam jangka waktu sangat panjang (efek 30–90 menit dan berlangsung sampai 42 jam) seperti Degludec (Tresiba™).

## ANALISIS INSULIN

Analisis kadar insulin penting untuk tujuan produksi insulin, diagnosis, dan pengobatan. Analisis insulin secara umum dibagi menjadi 3, yaitu: menggunakan *immunoassay*, kromatografi, dan biosensor elektrokimia. *Enzyme-linked immunosorbent*

*assay* (Elisa) merupakan salah satu contoh teknik *immunoassay* untuk mendeteksi insulin sebagai antigen dalam sampel. Elisa mengandung 2 antibodi, antibodi anti-insulin dan antibodi untuk deteksi antibodi berlabel peroksidase yang bereaksi dengan antibodi anti-insulin. Saat inkubasi, insulin dalam sampel bereaksi dengan antibodi anti-insulin yang terikat dalam *microplate*. Antibodi yang tidak berikatan dicuci dengan larutan pencuci, dan ditambahkan kromogenik 3,3',5,5'-tetrametilbenzidin (TMB) yang membentuk ikatan konjugat dengan insulin. Reaksi dihentikan dengan penambahan asam dan insulin dideteksi dengan mengukur serapan pada panjang gelombang 450 nm pada Elisa *reader* (Shen et al. 2019).

Metode kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) dikembangkan untuk dapat mendeteksi insulin, insulin analog, dan metabolitnya. Prinsip dasar metode ini, berdasarkan pemisahan senyawa (insulin, insulin analog, dan metabolitnya) dengan media cairan bertekanan tinggi dan deteksi senyawa dengan detektor ultraviolet dan spektrometri massa. Waktu yang diperlukan untuk deteksi insulin, insulin analog, dan metabolitnya 10–20 menit tetapi preparasi sampel yang berbeda sebelum analisis dengan KCKT mempengaruhi sensitivitas. KCKT dengan detektor spektrometri massa mempunyai sensitivitas yang baik dan mampu memisahkan antara insulin, insulin analog, dan metabolitnya (Shen et al. 2019).

Saat ini, metode deteksi insulin dengan biosensor elektrokimia sedang dikembangkan. Biosensor elektrokimia merupakan perangkat yang bekerja berdasarkan pengukuran arus dan atau tegangan untuk mendeteksi pengikatan insulin dengan elemen dalam biosensor. Biosensor akan berikatan secara kovalen dengan insulin dan sinyal elektrokimia dari insulin diukur dengan voltameter. Metode biosensor mempunyai spesifisitas yang rendah karena kombinasi reseptor ligan kurang spesifik (Shen et al. 2019).

## RUTE PEMBERIAN INSULIN

Dosis sediaan insulin menggunakan unit internasional, dimana satu unit internasional didefinisikan sebagai bioekivalen dengan 34,7 µg kristal insulin (Jacob et al. 2018). Insulin manusia dengan konsentrasi tinggi, insulin

manusia U-500 (U-500R), merupakan insulin dengan konsentrasi 5 kali konsentrasi standar insulin U-100. Insulin U-500 digunakan untuk penderita DM yang memerlukan insulin 3 U/Kg berat badan/hari atau lebih dari 200 unit/hari. Kelebihan insulin U-500 antara lain: mampu mencukupi insulin harian diperlukan, mengurangi jumlah penyuntikan, dan mengurangi volume penyuntikan (Meneghini 2016, Setty et al. 2016). Pemberian U-500R meningkatkan HbA1c 1,1–3,5% dengan peningkatan berat badan secara moderat. Beberapa tahun terakhir ini, insulin analog konsentrasi tinggi, seperti Defludec U200, Glargine U300, dan Humalog U200 diberikan dalam bentuk pena (*insulin pens*) dengan dosis unit/mL lebih baik dibandingkan dengan U-500R (Setty et al. 2016).

Pemberian insulin eksogen penting untuk pengobatan penderita DMT1 dan DMT2. Biasanya insulin diberikan secara injeksi subkutan. Namun, pemberian rute ini menyebabkan rasa sakit dan diperlukan keahlian khusus sehingga berdampak pada berkurangnya kepatuhan pasien dan rentan terjadi kontaminasi mikroba, nekrosis jaringan lokal, dan kerusakan saraf. Hal tersebut yang menyebabkan dikembangkannya jenis rute pemberian insulin, seperti infus subkutan, pena insulin, nasal, oral, dan transdermal (Zhang et al. 2019).

**Injeksi subkutan**

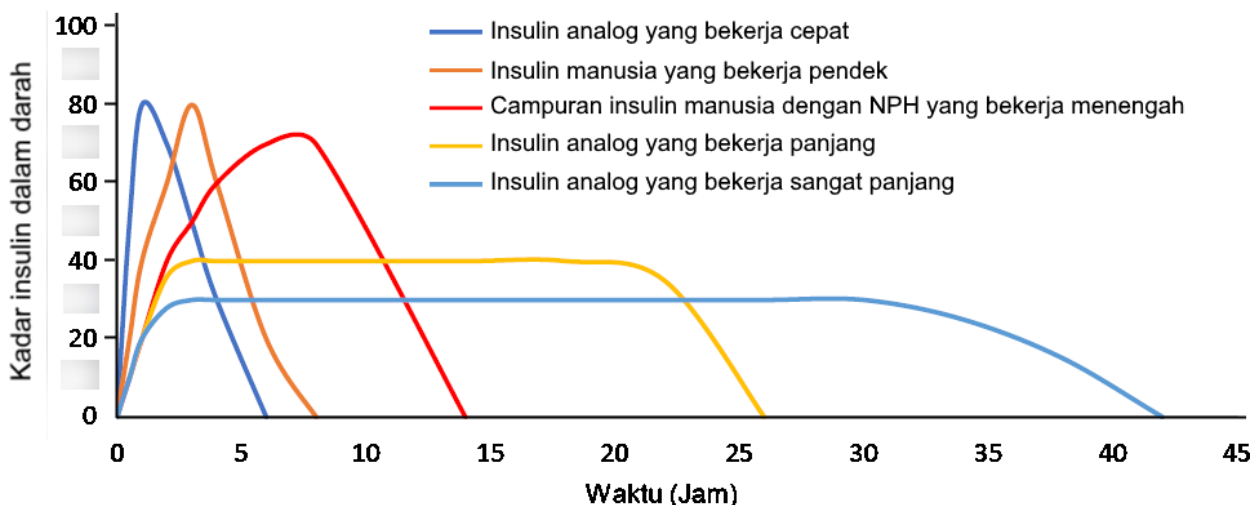
Pertama kali jarum suntik insulin diproduksi oleh Becton Dickinson (BD) pada tahun 1924 dan setahun kemudian Novo Nordisk juga memproduksi jarum suntik

insulin. Pada tahun 1960, BD memproduksi jarum suntik insulin 1 mL dengan jarum yang dapat dilepas atau dipasang secara permanen. Becton Dickinson mengembangkan jarum suntik insulin canggih dengan pengaman pada tahun 1988 dan pada tahun 2012, BD mengembangkan jarum suntik 6 mm untuk mengurangi rasa sakit saat penyuntikan insulin (Petznick 2011).

Rute pemberian obat secara subkutan telah dilakukan sejak tahun 1920 (Home 2021). Insulin biasanya diberikan secara subkutan dengan suntikan, pompa insulin, atau pena. Infus insulin secara subkutan telah digunakan sejak tahun 1970 pada penderita DMT1 (Martin et al. 2011).

Pemberian insulin secara subkutan mengurangi kematian penderita DM tetapi sekitar 60% penderita DM gagal mengontrol kadar glukosa darah jangka panjang. Hal ini disebabkan tidak patuhnya pasien karena pemberian insulin dengan injeksi, dapat mengakibatkan hipoglikemia, dan meningkatkan berat badan (Fonte et al. 2013). Teknik injeksi yang benar terbukti efektif karena dapat mengontrol kadar glukosa darah dengan baik sehingga menurunkan risiko komplikasi DM (Poudel et al. 2017, Gorska-Ciebiada et al. 2020, Alkhatib et al. 2021). Kadar insulin manusia dan insulin analog setelah penyuntikan subkutan di dalam darah dapat dilihat pada Gambar 2 (Jacob et al. 2018, Hardianto 2020, Hirsch et al. 2020).

Infus subkutan atau pompa insulin digunakan untuk pengobatan DM yang harus ditangani dengan serius. Infus dilengkapi



**Gambar 2.** Kadar insulin manusia dan insulin analog dalam darah setelah penyuntikan

dengan perangkat yang dapat mengatur dosis insulin. Infus biasanya diberikan melalui perut dan diganti tiap 2–3 hari. Infus subkutan mulai diperkenalkan pada tahun 1970. Infus insulin digunakan untuk pengobatan DMT1 tetapi sekarang dapat digunakan juga untuk DMT2 (Jacob et al. 2018, Kesavadev et al. 2020).

Saat ini pemberian injeksi insulin dengan botol dan jarum suntik sudah kurang populer digunakan (Kesavadev et al. 2020) dan digantikan dengan pena insulin (James et al. 2017, Jacob et al. 2018, Hirsch et al. 2020). Pena insulin diperkenalkan oleh Novo Nordisk pada tahun 1985. Pena insulin terdiri dari: wadah insulin (*cartridge insulin*), jarum sekali pakai, dan pengatur dosis insulin (Kesavadev et al. 2020). Terdapat dua jenis pena insulin, yaitu: sekali pakai dan yang dapat digunakan secara berulang (Jacob et al. 2018). Injeksi pena insulin lebih banyak digunakan saat ini dibandingkan dengan injeksi konvensional. Kelebihan injeksi pena insulin antara lain: lebih nyaman, dosis lebih akurat, rasa sakit lebih sedikit karena jarum yang digunakan lebih kecil, mudah digunakan, dan tahan disimpan pada suhu ruang sampai 28 hari setelah digunakan (Baruah 2011, Petznick 2011, Jacob et al. 2018).

### Nasal

Insulin dapat diberikan melalui hidung, berupa insulin hirup yang dikembangkan oleh Sanofi-Aventis dan Pfizer, dan telah dipasarkan oleh Pfizer pada tahun 2006. Inhalasi insulin tidak memberikan manfaat fisiologis untuk insulin analog yang bekerja cepat dan pendek. Produk ini ditarik dari pasaran karena kurang diterima oleh pasien dan tenaga Kesehatan (Quianzon dan Cheikh 2012). Insulin nasal dari Afrezza disetujui beredar di Amerika Serikat oleh *Food and Drug Administration* (FDA) pada tahun 2014. Insulin nasal atau inhalasi tidak boleh digunakan pada DM yang perokok aktif, mempunyai penyakit paru-paru kronis (asma), penyakit paru-paru obstruktif kronik, dan bronkoplasma akut (Meneghini 2016, Chaudhury et al. 2017). Kelebihan rute pemberian insulin secara nasal adalah insulin dihirup melalui hidung, masuk ke dalam paru-paru, dan disebarkan melalui pembuluh darah pada paru-paru sehingga tidak diuraikan oleh enzim peptidase yang ada dalam saluran pencernaan (Allen et al. 2019).

### Oral

Pemberian insulin secara oral (melalui mulut) sedang dikembangkan untuk meningkatkan penyerapan insulin. Rute ini menjadi pilihan yang disukai karena tidak memberikan rasa sakit, praktis, dan meningkatkan kepatuhan pasien (Fonte et al. 2013, Zijlstra et al. 2014, Benyettou et al. 2021, Heise 2021).

Pemberian insulin secara oral mempunyai masalah disolusi, ketersediaan hayati yang rendah, kelarutan, dan stabilitas di dalam saluran pencernaan (Fonte et al. 2013, Zijlstra et al. 2014, Benyettou et al. 2021). Insulin dapat diuraikan oleh enzim yang ada dalam saluran pencernaan (pepsin, tripsin, karboksipeptidase, pankreatin) sehingga insulin menjadi tidak aktif dan insulin aktif yang tidak terurai harus dapat terabsorpsi dalam usus halus (Benyettou et al. 2021, Heise 2021). Saat ini masih dilakukan uji klinis beberapa formulasi insulin oral (Benyettou et al. 2021).

### Transdermal

Sekarang ini sedang dikembangkan pemberian insulin melalui rute transdermal, yaitu pemberian insulin melalui kulit. Rute ini mempunyai kelebihan, seperti mengurangi rasa sakit, mengurangi terjadinya infeksi saat penyuntikan berulang, mencegah kerusakan insulin secara kimia dan enzimatis dalam saluran pencernaan, meningkatkan kepatuhan pasien, dan pelepasan insulin secara terkendali. Keterbatasan rute transdermal adalah permeabilitas rendah sehingga ketersediaan hayati insulin terbatas atau dosis insulin kurang dari dosis yang seharusnya. Untuk mengatasi hambatan kulit dalam pengiriman insulin secara transdermal, dilakukan perlakuan sehingga insulin dapat melalui kulit (Zhang et al. 2019). Beberapa teknik untuk meningkatkan pengiriman insulin, antara lain dengan jarum mikro, penambahan bahan kimia untuk meningkatkan permeabilitas, sonoforesis, elektroforesis, iontophoresis, dan nanopartikel (Zhang et al. 2019, Ahad et al. 2021).

### KESIMPULAN

Jumlah penderita DM terus meningkat setiap tahunnya sehingga kebutuhan insulin eksogen meningkat dan mendorong

penemuan baru untuk peningkatan produksi insulin. Saat ini insulin manusia dan insulin analog diproduksi menggunakan *E. coli*, *S. cerevisiae*, dan *P. pastoris*. Produksi insulin dalam skala industri menggunakan *E. coli* lebih disukai karena menghasilkan insulin dalam jumlah yang besar dan biaya produksi yang murah. Berdasarkan lama kerjanya, insulin dapat dibagi menjadi insulin yang bekerja cepat, bekerja pendek, bekerja menengah, bekerja panjang, dan bekerja sangat panjang. Perbedaan lama kerja terjadi karena perbedaan beberapa asam amino penyusun insulin manusia dan insulin analog.

Insulin manusia dan insulin analog umumnya diberikan dengan cara injeksi subkutan. Injeksi subkutan dengan menggunakan pena insulin lebih banyak digunakan dibandingkan dengan injeksi konvensional, disamping lebih nyaman, dosis lebih akurat, rasa sakit lebih sedikit karena jarum yang digunakan lebih kecil, juga mudah digunakan, dan tahan disimpan pada suhu ruang. Selain diberikan secara subkutan, insulin dapat diberikan melalui hidung (nasal), oral, dan transdermal. Pemilihan rute pemberian insulin yang sesuai dan pemantauan kadar gula darah akan menurunkan risiko hipoglikemia, meningkatkan kepatuhan, meningkatkan kenyamanan, dan menurunkan risiko komplikasi DM.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahad A, Raish M, Bin Jardin YA, Al-Mohizea AM, Al-Jenoobi FI (2021) Delivery of insulin via skin route for the management of diabetes mellitus: Approach for breaching the obstacles. *Pharmaceutics* 13: 100. doi: 10.3390/pharmaceutics13010100
- Ahmad K (2014) Insulin sources and types: A review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus. *J Tradit Chin Med* 34: 234–237. doi: 10.1016/s0254-6272(14)60084-4
- Alkhatib AJ, Sindiani AM, Alshdaifat EH (2021) Insulin as a predictor of diabetes type 2: A new medical hypothesis. *Adv Obes Weight Manag Control* 11: 1–3. doi: 10.15406/aowmc.2021.11.00328
- Allen D, Ruan CH, King B, Ruan KH (2019) Recent advances and near future of insulin production and therapy. *Future Med Chem* 11: 1513–1517. doi: 10.4155/fmc-2019-0134
- Baeshen NA, Baeshen MN, Sheikh A, Bora RS, Ahmed MMM, Ramadan HAI, Saini KS, Redwan EM (2014) Cell factories for insulin production. *Microb Cell Fact* 13: 141. doi: 10.1186/s12934-014-0141-0
- Baruah MP (2011) Insulin pens: The modern delivery devices. *J Assoc Physicians India* 59: 38–40. PMID: 21823254
- Baynest HW (2015) Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J Diabetes Metab* 6: 1000541. doi: 10.4172/2155-6156.1000541
- Benyettou F, Kaddour N, Prakasam T, Das G, Sharma SK, Thomas SA, Bekheti-Sari F, Whelan J, Alkhalifah MA, Khair M, Traboulsi H, Pasricha R, Jagannathan R, Soulimae NM, Gandara F, Trabolsi A (2021) *In vivo* oral insulin delivery via covalent organic frameworks. *Chem Sci* 12: 6037–6047. doi: 10.1039/d0sc05328g
- Beran D, Laing RO, Kaplan W, Knox R, Sharma A, Wirtz VJ, Frye J, Ewen M (2019) A perspective on global access to insulin: A descriptive study of the market, trade flows and prices. *Diabetic Med* 36: 726–733. doi: 10.1111/dme.13947
- Chaudhury A, Duvoor C, Dendi VSR, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, Marco A, Shekhawat NS, Montales MT, Kuriakose K, Sasapu A, Beebe A, Patil N, Musham CK, Lohani GP, Mirza W (2017) Clinical review of antidiabetic drugs: Implications for type 2 diabetes mellitus management. *Front Endocrinol* 8: 6. doi: 10.3389/fendo.2017.00006
- Cheng AYY, Patel DK, Reid TS, Wyne K (2019) Differentiating basal insulin preparations: Understanding how they work explains why they are different. *Adv Ther* 36: 1018–1030. doi: 10.1007/s12325-019-00925-6
- Davidson MB (2015) Insulin therapy: A personal approach. *Clin Diabetes* 33: 123–134. doi: 10.2337/diaclin.33.3.123
- Demir T, Turan S, Unluhizarci K, Topaloglu O, Tupek T, Yavuz DG (2021) Use of insulin degludec/insulin aspart in the management of diabetes mellitus: Expert panel recommendations on appropriate practice patterns. *Front*



- Endocrinol 12: 616514. doi: 10.3389/fendo.2021.616514
- Duan W, Shen X, Lei J, Xu Q, Yu Y, Li R, Wu E, Ma Q (2014) Hyperglycemia, a neglected factor during cancer progression. *Biomed Res Int* 2014: 461917. doi: dx.doi.org/10.1155/2014/461917
- Fonte P, Araujo F, Reis S, Sarmiento B (2013) Oral insulin delivery: How far are we? *J Diabetes Sci Technol* 7: 520–531. doi: 10.1177/193229681300700228
- Ghosh S, Ghosh R (2020) Glargine-300: An updated literature review on randomized controlled trials and real-world studies. *World J Diabetes* 11: 100–114. doi: 10.4239/wjd.v11.i4.100
- Gorska-Ciebiada M, Masierek M, Ciebiada M (2020) Improved insulin injection technique, treatment satisfaction and glycemic control: Result from a large cohort education study. *J Clin Translational Endocrinol* 19: 100217. doi: 10.1016/j.jcte.2020.100217
- Gotham D, Barber MJ, Hill A (2018) Production costs and potential prices for biosimilars of human insulin and insulin analogues. *BMJ Glob Health* 3: e000850. doi: 10.1136/bmjgh-2018-000850
- Govender K, Naicker T, Lin J, Baijnath S, Chuturgoon AA, Abdul NS, Docrat T, Kruger HG, Govender T (2020) A novel and more efficient biosynthesis approach for human insulin production in *Escherichia coli* (*E. coli*). *AMB Express* 10: 43. doi: 10.1186/s13568-020-00969-w
- Hardianto D (2020) Telaah komprehensif diabetes melitus: Klasifikasi, gejala, diagnosis, pecegahan, dan pengobatan. *J Bioteknologi Biosains Indones* 7: 304–317. doi: 10.29122/jbbi.v7i2.4209
- Heise T (2021) The future of insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 175: 108820. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108820
- Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE (2020) The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. *Endocr Rev* 41: 733–755. doi: 10.1210/edrv/bnaa015
- Home P (2021) The evolution of insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 175: 108816. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108816
- Horber S, Achenbach P, Schleicher E, Peter A (2020) Harmonization of immunoassays for biomarkers in diabetes mellitus. *Biotechnol Adv* 39: 107359. doi: 10.1016/j.biotechadv.2019.02.015
- Jacob S, Morsy MA, Nair A (2018) An overview on the insulin preparation and devices. *Indian J Pharma Edu Res* 52: 550–557. doi: 10.5530/ijper.52.4.64
- Jahangir MA, Bhisht P, Muheem A, Imam SS (2017) Diabetes: Pharmacological history and future management strategies. *Pharm Bioprocess* 5: 54–65
- James J, Pollom RK, Hadjiyianni I, Buchholz G, Reed BL (2017) Biosimilar insulins: What do you need to know? *Int Diabetes Nurs* 14: 33–35. doi: 10.1080/20573316.2017.1340246
- Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krisnan G (2020) Evolution of insulin delivery devices: From syringes, pens, and pumps to DIY artificial pancreas. *Diabetes Ther* 11: 1251–1269. doi: 10.1007/s13300-020-00831-z
- Kuhlmann M, Schmidt A (2014) Production and manufacturing of biosimilar insulin: Implications for patients, physicians, and health care system. *Biosimilars* 4: 45–58. doi: 10.2147/BS.S36043
- Liu M, Weiss MA, Arunagiri A, Yong J, Rege N, Sun J, Haataja L, Kaufman RJ, Arvan P (2018) Biosynthesis, structure, and folding of the insulin, precursor protein. *Diabetes Obes Metab Suppl* 2: 28–50. doi: 10.1111/dom.13378
- Mane K, Chaluvvaraju KC, Niranjan MS, Zaranappa, Manjuthaj TR (2012) Review of insulin and its analogues in diabetes mellitus. *J Basic Clin Pharm* 3: 283–293. doi: 10.4103/0976-0105.103822
- Martin JH, Russell A, O'Moore-Sullivan T, Prins JB (2011) Insulin analogues: Reviewing the pros and cons in managing diabetes mellitus. *J Pharmacogenom Pharmacoproteomics* 2: 106. doi: 10.4172/2153-0645.1000106
- Meneghini L (2016) New insulin preparations: A primer for the clinician. *Cleve Clin J Med* 83: S27–S33. doi: 10.3949/ccjm.83.s1.05

- Owens DR (2011) Insulin preparations with prolonged effect. *Diabetes Technol Ther* 13: S5–S14. doi: 10.1089/dia.2011.0068
- Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE (2021) Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9: 174–188. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30381-8
- Pathak V, Pathak NM, O'Neill CL, Guduric-Fuchs J, Medina RJ (2019) Therapies for type 1 diabetes: Current scenario and future perspectives. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 12: 1179551419844521. doi: 10.1177/1179551419844521
- Patil SS, Mehta M, Thakare V, Shende S, Shirure PA, Swami OC (2017) Role of insulin in management of type 2 diabetes mellitus. *Int J Res Med Sci* 5: 2282–2292. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20172422
- Petznick A (2011) Insulin management of type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 84: 183–190.
- Poudel RS, Shrestha S, Piryani RM, Basyal B, Kaucha K, Adhikari S (2017) Assessment of insulin injection practice among diabetes patients in a tertiary healthcare centre in Nepal: A preliminary study. *J Diabetes Res* 2017: 8648316. doi: 10.1155/2017/8648316
- Quianzon CC, Cheikh I (2012) History of insulin. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2: 18701. doi: 10.3402/jchimp.v2i2.18701
- Rachdaoui N (2020) Insulin: The friend and the foe in the development of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 21: 1770. doi: 10.3390/ijms21051770
- Rahman MS, Hossain KS, Das S, Kundu S, Adegoke EO, Rahman MA, Hannan MA, Uddin MJ, Pang MG (2021) Role of insulin in health and disease: an update. *Int J Mol Sci* 22(64030). doi: 10.3390/ijms22126403
- Riggs AD (2021) Making, cloning, and the expression of human insulin genes in bacteria: The path to humulin. *Endocr Rev* 42: 374–380. doi: 10.1210/endrev/bnaa029
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R (2019) Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projection for 2030 and 2045: Results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes Res Clin Pract* 157: 107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843
- Sandow J, Landgraf W, Becker R, Seipke G (2015) Equivalent recombinant human insulin preparations and their place in therapy. *Eur Endocrinol* 11: 10–16. doi: 10.17925/EE.2015.11.01.10
- Setty SG, Crasto W, Jarvis J, Khunti K, Davies MJ (2016) New insulins and newer insulin regimens: A review of their role in improving glycaemic control in patients with diabetes. *Postgrad Med J* 92: 152–164. doi:10.1136/postgradmedj-2015-133716
- Shen Y, Prinyawiwatkul W, Xu Z (2019) Insulin: A review of analytical methods. *Analyst* 144: 4139–4148. doi: 10.1039/c9an00112c
- Sorli C (2014) New developments in insulin therapy for type 2 diabetes. *Am J Med* 127: S39–48. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.006
- Stubbs DJ, Levy N, Dhatariya K (2017) Diabetes medication pharmacology. *BJA Education* 17: 198–207. doi: 10.1093/bjaed/mkw075
- Suprapti B, Widyasari N, Rahmadi M, Wibisono C (2017) Review of insulin therapy in type 2 diabetes mellitus ambulatory patients. *Indones J Pharm* 28: 221–231. doi: 10.14499/indonesianjpharm28iss4pp221
- Tibaldi JM (2014) Evolution of insulin: From human to analog. *Am J Med* 127: S25–38. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.005
- Ullah A, Khan A, Khan I (2016) Diabetes mellitus and oxidative stress – A concise review. *Saudi Pharm J* 24: 547–553. doi: 10.1016/j.jsps.2015.03.013
- Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M (2018) The discovery of insulin: An important milestone in the history of medicine. *Front Endocrinol* 9: 613. doi: 10.3389/fendo.2018.00613
- von Scholten BJ, Kreiner FF, Gough SCL, von Herrath M (2021) Current and future therapies for type 1 diabetes. *Diabetologia* 64: 1037–1048. doi: 10.1007/s00125-021-05398-3

- Ward CW, Lawrence MC (2011) Landmarks in insulin research. *Front Endocrinol* 2: 76. doi: 10.3389/fendo.2011.00076
- WHO (2019) Classification of diabetes mellitus 2019. ISBN 978-92-4-151570-2. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. World Health Organization, Geneva
- Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W (2014) Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci* 11: 1185–1200. doi: 10.7150/ijms.10001
- Zhang Y, Yu J, Kahkoska AR, Wang J, Buse JB, Gu Z (2019) Advances in transdermal insulin delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 139: 51–70. doi: 10.1016/j.addr.2018.12.006
- Zijlstra E, Heinemann L, Plum-Morschel L (2014) Oral insulin reloaded: A structured approach. *J Diabetes Sci Technol* 8: 458–465. doi: 10.1177/1932296814529988