



# Insulin Degludec, Generasi Baru Insulin Analog Kerja Sangat Panjang untuk Terapi Diabetes Melitus Tipe 1

**Umam Fazlurrahman**

Klinik Rahma Medika, Tangerang Selatan, Banten, Indonesia

## ABSTRAK

Diabetes melitus tipe 1 adalah kelainan sistemik akibat gangguan metabolisme glukosa yang ditandai hiperglikemia kronik; merupakan jenis DM yang paling banyak pada anak. Insulin Degludec merupakan generasi baru insulin basal kerja sangat panjang dengan kelebihan waktu paruh panjang dan tanpa puncak, dapat digunakan untuk DM tipe 1 pada anak.

**Kata kunci:** DM tipe 1, insulin basal, insulin degludec

## ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus is a systemic disorder due to a disturbance in glucose metabolism characterized by chronic hyperglycemia; it is the most common type in children. Insulin Degludec is a new generation of ultra long-acting basal insulin with long half-life and without peak, can be used for type 1 DM in children. **Umam Fazlurrahman. Insulin Degludec for Type 1 Diabetes Melitus in Children and Adolescent**

**Keywords:** Basal insulin, insulin degludec, type 1 DM

## PENDAHULUAN

Setiap tahun diperkirakan 96.000 anak di bawah usia 15 tahun akan menderita DM tipe 1; tipe ini merupakan 90% diabetes pada anak dan remaja di negara Barat.<sup>1</sup> DM tipe 1 ditandai defisiensi absolut insulin akibat kerusakan sel  $\beta$  pankreas karena proses autoimun ataupun idiopatik.<sup>2</sup> Pada pemeriksaan gula darah sewaktu didapatkan  $> 200$  mg/dL dengan gejala klasik, gula darah puasa  $> 126$  mg/dL, tes toleransi glukosa oral  $> 200$  mg/dL, atau HbA1c  $> 6,5\%$ .<sup>1,2</sup> Adanya satu atau lebih antibodi yang berperan dalam DM tipe 1 mengonfirmasi diagnosis, yaitu *glutamic acid decarboxylase 65 autoantibodies* (GAD), *tyrosine phosphatase-like insulinoma antigen 2* (IA2), *insulin autoantibodies* (IAA), dan  *$\beta$ -cell specific zinc transporter 8 autoantibodies* (ZnT8).<sup>1,2</sup>

### Pengelolaan Diabetes Melitus tipe 1

DM tipe 1 tidak dapat disembuhkan, namun dengan kontrol metabolik yang baik, dapat dicapai kualitas hidup optimal.<sup>1</sup> Sasaran pengobatan DM tipe 1, yaitu: bebas gejala penyakit, dapat menikmati kehidupan sosial, dan terhindar dari komplikasi. Sedangkan

tujuan pengobatan DM tipe 1 adalah: tumbuh kembang optimal, perkembangan emosional normal, kontrol metabolik yang baik tanpa hipoglikemia, aktif berpartisipasi dalam kegiatan sekolah dan hari absensi rendah, dan pada saatnya mampu secara mandiri mengelola penyakitnya.<sup>2</sup> Untuk mencapai sasaran dan tujuan tersebut, komponen pengelolaan DM tipe 1 meliputi pengaturan makan, olahraga, dan edukasi, didukung pemantauan gula darah mandiri, serta insulin.<sup>2</sup>

DM tipe 1 merupakan indikasi absolut pemberian insulin. Tujuan terapi insulin adalah tercapai kontrol metabolik yang adekuat dengan target sasaran (**Tabel 1**) dengan kombinasi pemberian insulin kerja cepat/pendek dengan insulin kerja menengah/panjang/sangat panjang untuk kontrol gula darah puasa dan gula darah post prandial. Terdapat 4 jenis insulin menurut kerjanya (**Tabel 2**).<sup>2,3</sup>

## INSULIN DEGLUDECC

### Farmakologi

Insulin Degludec merupakan insulin

analog dengan modifikasi asilasi DesB30 pada gugus  $\epsilon$ -amino LysB29 dengan asam heksadekandioat melalui penghubung asam  $\gamma$ -l-glutamat. Waktu paruh dan durasi aksi yang panjang dicapai melalui mekanisme unik lepas lambat (*protraction*). Fenol dan zink memiliki peran penting dalam karakteristik farmakokinetik dan farmakodinamik Degludec. Setelah penyuntikan subkutan, fenol akan lepas dan terbentuk deposit polimerasi struktur rantai multiheksamer yang stabil. Kemudian zink lepas secara perlahan dari rantai multiheksamer degludec menyebabkan pelepasan rantai dimer, yang kemudian berubah menjadi monomer, dan masuk ke sirkulasi. Pembentukan struktur multiheksamer dan pelepasan perlahan rantai monomer Degludec membuat Degludec diabsorpsi perlahan dan konsisten serta menghasilkan waktu paruh  $>24$  jam dan durasi aksi  $>42$  jam (**Gambar 1**).<sup>3</sup>

Insulin basal diharapkan mampu meniru aksi insulin endogen dan memiliki efek penurunan glukosa yang stabil dan datar.<sup>3</sup> **Gambar 2** memperlihatkan perbedaan insulin basal yang



diberikan sekali sehari dengan durasi aksi yang berbeda. Aksi puncak, waktu paruh, durasi aksi lebih stabil, dan datar pada insulin basal yang memiliki durasi aksi lebih panjang, sehingga dibandingkan insulin basal lain, Degludec lebih superior karena memiliki durasi aksi paling panjang (>42 jam).

Karakteristik unik Degludec menghasilkan memiliki variabilitas hari ke hari lebih rendah serta memiliki efek penurunan glukosa paling stabil, datar, dan tanpa puncak, sehingga dapat memberikan kontrol gula darah lebih baik dan risiko hipoglikemi lebih rendah.<sup>3</sup>

Sebuah studi acak, tersamar ganda, membandingkan profil farmakokinetik insulin Degludec pada 37 subjek penderita DM tipe 1 dewasa, anak, dan remaja; dosis tunggal 0,4 u/kg subkutan dan konsentrasi diukur berkala, 2 kali percobaan dengan interval 21 hari. Didapatkan konsentrasi maksimal rasio anak/dewasa dan remaja/dewasa berturut-turut adalah 1,20 (tingkat kepercayaan 95%: 0,90-1,60) dan 1,23 (tingkat kepercayaan 95%: 1,00-1,51), tidak terdapat perbedaan bermakna. Didapatkan profil farmakokinetik yang stabil dan datar selama 24 jam dalam dosis tunggal. Studi ini menunjukkan keuntungan farmakokinetik insulin Degludec pada semua umur, pada anak, remaja, hingga dewasa.

Tabel 1. Nilai kadar glukosa darah dan HbA1c yang diharapkan pada DM tipe-1<sup>1,2</sup>

Umur (tahun)	Rentang Kadar Gula Darah (mg/dl)		HbA1C
	Sebelum Makan	Saat Tidur / Malam	
Pra - Sekolah (<6)	100-180	110-200	<8,5 (>7,5)
Usia Sekolah (6-12)	90-180	100-180	<8
Remaja dan Dewasa muda	90-130	90-150	<7,5

Tabel 2. Jenis insulin dan profil farmakokinetiknya<sup>1,2</sup>

Jenis Insulin	Awitan	Puncak Kerja	Lama Kerja
<b>Kerja cepat (<i>rapid acting</i>)</b> Glulisine Aspart Lispro	5-15 menit	1-2 jam	4-6 jam
<b>Kerja pendek (<i>reguler</i>)</b>	30-45 menit	2-4 jam	6-8 jam
<b>Kerja menengah</b> NPH	2-4 jam	4-10 jam	12-24 jam
<b>Kerja panjang</b> Glargine Detemir	1-3 jam 1-3 jam	8-12 jam 2-3 jam	20-26 jam 20-23 jam
<b>Kerja sangat panjang</b> Glarginr U300 Degludec	30-60 menit 1-3 jam	minimal minimal	36 jam >42 jam

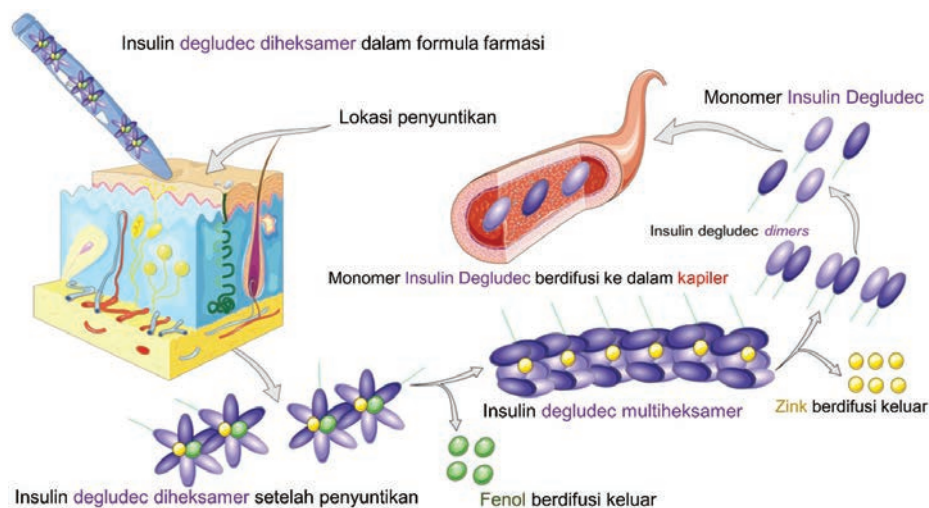
**Inisiasi Pemberian**

Insulin Degludec diberikan sebagai insulin basal. Dosis awal disesuaikan dengan kebutuhan insulin harian total, 30-50% diberikan sebagai insulin basal, sisanya sebagai insulin prandial. Bila terjadi hiperglikemi pada 2-3 hari pertama pemberian, dosis Degludec tidak diubah namun ditambah dengan pemberian insulin koreksional. Jika pasien sebelumnya menggunakan insulin Glargin atau Detemir, turunkan dosis 10-20% bila diubah menggunakan Degludec.<sup>4</sup> Perlu diingat bahwa Degludec memerlukan 2-3 hari untuk mencapai konsentrasi yang stabil dan konsisten, sehingga pada awal pemberian disarankan diberikan pada jam yang sama. Bila pasien sebelumnya menggunakan kombinasi NPH dan insulin kerja pendek, 30% kebutuhan harian total insulin diberikan sebagai insulin basal. Pemantauan gula darah saat tidur dan malam hari (3-4 jam kemudian) sebaiknya dilakukan untuk menghindari hipoglikemi nokturnal.<sup>4</sup>

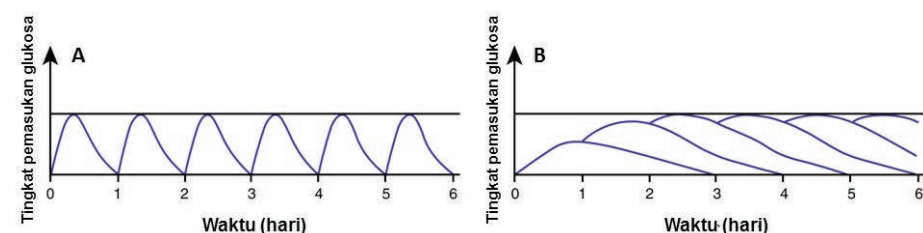
**Titrasi Pemberian**

Insulin bersifat individual berdasarkan kebutuhan metabolik, pemantauan, dan target gula darah. Target gula darah sebelum makan adalah 90-145 mg/dL. Penyesuaian dosis dapat dilakukan setiap minggu, atau paling cepat 3-4 hari untuk memastikan kondisi stabil tercapai sebelum perubahan dosis. Panduan penyesuaian dosis dapat dilihat pada Tabel 3.<sup>4</sup>

Hipoglikemi berhubungan dengan olahraga terjadi karena peningkatan sensitivitas terhadap insulin. Studi meta-analisis 7 penelitian acak terkontrol menunjukkan



Gambar 1. Mekanisme lepas lambat (*protraction*) menghasilkan absorpsi yang perlahan dan stabil.<sup>3</sup>



Gambar 2. Model konseptual profil aksi insulin basal pemberian sekali sehari dengan durasi aksi A <24 jam dan B jauh melebihi >24 jam. Pada A terlihat variabilitas tinggi, sedangkan B tampak lebih datar.<sup>3</sup>



Degludec sekali sehari tidak meningkatkan kecenderungan hipoglikemi terkait olahraga dibanding Glargine.<sup>5</sup> Olahraga ringan-sedang, tidak memerlukan titrasi dosis. Namun, jika penderita akan melakukan olahraga berat, disarankan menurunkan dosis Degludec 20-30% mulai 3 hari sebelumnya.<sup>4,6</sup> Selain itu, gula darah perlu diukur sebelum dan sesudah olahraga, dan perlu persediaan makanan tinggi glukosa untukantisipasi kejadian hipoglikemi.<sup>4,6</sup>

**Insulin Degludec pada Gangguan Ginjal dan Hati**

Hati dan ginjal dianggap memainkan peran dalam bersihan insulin. Namun, bersihan insulin secara spesifik diperantarai oleh transport dan internalisasi reseptor insulin, yang mungkin lebih dominan pada insulin terikat albumin yang tidak dapat difiltrasi dengan mudah oleh ginjal sebagaimana insulin bebas.<sup>3,6,7</sup> Meskipun gangguan fungsi ginjal mempengaruhi farmakokinetik obat anti-diabetes oral, namun tidak mempengaruhi insulin analog; studi farmakokinetik Degludec pada berbagai derajat gangguan ginjal menunjukkan konsentrasi maksimal tidak berbeda signifikan dibanding subjek normal, termasuk pada penyakit ginjal tahap akhir.

Hemodialisis juga tidak mempengaruhi profil farmakokinetik Degludec.<sup>3,6,8</sup> Pada gangguan hati, studi menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan dibandingkan subjek dengan fungsi hati normal; sehingga titrasi dosis pada penderita gangguan fungsi ginjal dan hati tidak perlu.<sup>3,8</sup>

**Perbandingan Degludec vs Detemir vs Glargine**

Saat ini terdapat 3 insulin kerja panjang yang digunakan secara luas. Insulin Degludec, Detemir, dan Glargine. Degludec memiliki waktu paruh dan durasi aksi paling panjang serta tanpa puncak (Tabel 2).<sup>1,9</sup>

Gambar 3 menunjukkan bahwa variabilitas area bawah kurva insulin Glargine lebih tinggi signifikan dan meningkat bermakna 6-8 jam setelah pemberian, mencapai puncak pada 14-16 jam dibanding insulin Degludec yang datar dan tanpa puncak. Studi ini menunjukkan variabilitas pemberian satu dosis selama 24 jam, 4 kali lebih rendah pada Degludec dibanding Glargine (koefisien variasi 20% vs 82%;  $p < 0,0001$ ). Degludec juga memiliki variabilitas konsentrasi maksimal lebih rendah dibanding Glargin (koefisien variasi 18% dibanding 60%;  $p < 0,0001$ ).<sup>10</sup>

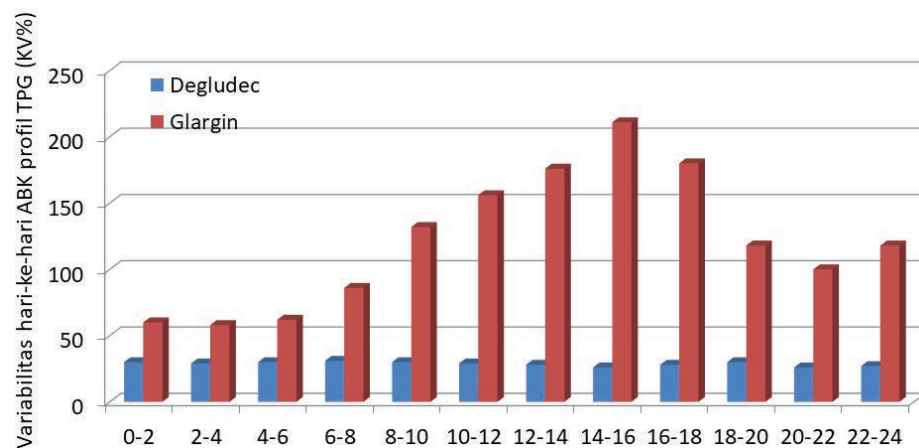
Selain itu, insulin Degludec meningkatkan kontrol HbA1c seperti Detemir, namun dengan kontrol gula darah puasa lebih baik dengan perbedaan -19,8 mg/dL (tingkat kepercayaan 95% -32; -7,2 mg/dL;  $p < 0,05$ ). Studi ini juga menunjukkan keamanan jangka panjang dan profil toleransi Degludec pada penderita DM tipe 1.<sup>11</sup> Dibandingkan Glargine U300, tidak terdapat perbedaan bermakna HbA1c pada penderita DM tipe 1. Namun, konsentrasi gula darah puasa lebih rendah pada kelompok Degludec [perkiraan perbedaan terapi -5 mg/dL (-7,92; -1,98)]. Total dosis insulin lebih rendah pada kelompok Degludec dibandingkan Glargine U300.<sup>12</sup> Tidak terdapat perbedaan perubahan berat badan antara Degludec, Detemir, dan Glargine U300.<sup>11,12</sup>

Pada studi uji acak terkontrol membandingkan Degludec dengan Detemir, angka kejadian hiperglikemia (gula darah >252 mg/dL) tidak berbeda, namun pada kelompok Degludec angka kejadian ketosis signifikan lebih rendah; dikaitkan dengan durasi aksi Degludec yang lebih panjang.<sup>12,13</sup>

Dari sisi biaya, pengeluaran biaya tahunan per pasien lebih rendah sekitar 2,5 juta rupiah pada pengguna Degludec dibanding Detemir.<sup>14</sup> Pada 5 kelompok: tanpa ketosis, tanpa hiperglikemi, hiperglikemi dengan ketosis ringan, hiperglikemi dengan ketosis berat, dan tambahan sumber daya tenaga kesehatan, semuanya menunjukkan biaya lebih rendah signifikan pada pengguna Degludec, disebabkan penurunan angka kejadian hiperglikemi dan ketosis, serta dosis yang lebih rendah dibandingkan Detemir.<sup>14</sup>

Tabel 3. Algoritme titrasi insulin Degludec<sup>7</sup>

Dosis Insulin	Dosis Basal			Dosis Bolus	
	< 5U	5-10U	>10U	≤5U	>5U
Gula darah sebelum sarapan/ makan malam < 90 mg/dL	-0,5	-1	-2	-1	-2
90-145 mg/dL	0	0	0	0	0
146-180 mg/dL	+0,5	+1	+2	+0,5	+1
181-270 mg/dL	+1	+2	+4	+1	+2
> 270 mg/dL	+1,5	+3	+6	+1,5	+3



Gambar 3. Variabilitas hari-ke-hari efek penurunan glukosa insulin Degludec dan insulin Glargine dosis 0,4 u/kg selama 24 jam pada kondisi tetap. ABK= area bawah kurva, TPG= tingkat pemasukan glukosa, KV= koefisien variasi.<sup>10</sup>

**Potensi Risiko dan Keterbatasan**

Insulin Degludec memberi cakupan kerja selama >24 jam. Risiko hipoglikemi masih merupakan fokus utama.<sup>3</sup> Dibandingkan Detemir, Degludec memiliki angka episode hipoglikemi nokturnal signifikan lebih rendah [Estimasi rasio kejadian 0,73 (0,65; 0,82)]. Namun, angka kejadian hipoglikemia total yang terkonfirmasi [Estimasi rasio kejadian 0,973 (0,88; 1,07)] dan episode hipoglikemia berat [Estimasi rasio kejadian 0,89 (0,69; 1,10)] tidak berbeda secara statistik.<sup>13</sup> Studi lain menunjukkan pada penggunaan insulin Degludec angka kejadian hipoglikemi nokturnal 33% lebih rendah (rasio kejadian 0,67, tingkat kepercayaan 95% 0,51; 0,88;  $p <$



0,05) dibanding penggunaan Detemir.<sup>11</sup>

Dibandingkan Glargine, Degludec memiliki angka kejadian hipoglikemia berat dan simptomatik secara keseluruhan yang terkonfirmasi [Estimasi rasio kejadian 0,89 (0,85; 0,94)] dan episode hipoglikemia berat dan simptomatik nokturnal [Estimasi rasio kejadian 0,67 (0,60; 0,75)] lebih rendah.<sup>15</sup> Perhatian lain adalah imunogenisitas, konsentrasi antibodi spesifik, dan antibodi reaksi silang terhadap Degludec rendah baik pada penderita DM tipe 1 dan 2.<sup>3</sup> Saat ini Degludec sudah digunakan secara luas di berbagai negara; saat ini sedang dilakukan studi keamanan kardiovaskuler.<sup>7</sup>

Terdapat 3 fenomena hiperglikemi pada pemberian insulin.<sup>5,9</sup> **Fenomena fajar** yaitu hiperglikemi pagi hari disebabkan hormon kontra insulin lebih dominan pada malam

hari. **Fenomena Somogyi** yaitu hiperglikemi malam hari karena pemberian insulin berlebihan pada malam hari sebelumnya, sehingga terjadi hipoglikemi, kemudian terjadi kompensasi berupa sekresi hormon kontraindulin mengakibatkan hiperglikemi pada malam hari. **Fenomena senja** adalah hiperglikemi pada sore hari karena insulin basal diberikan pada pagi hari, dan insulin tersebut memiliki waktu paruh <24 jam, maka pada sore hari terjadi hiperglikemi.<sup>1,2,6</sup> Sebuah studi selama 1 tahun menunjukkan pada pemberian Degludec, tidak terjadi fenomena fajar, fenomena senja, dan fenomena Somogyi, karena durasi aksi yang panjang, dan konsentrasi yang stabil tanpa puncak.<sup>8</sup>

#### SIMPULAN

Untuk mencapai sasaran pengobatan DM tipe 1 diperlukan pengaturan makan, olahraga,

dan edukasi, didukung oleh pemantauan gula darah mandiri, serta pemberian insulin. Kontrol metabolik adekuat diharapkan dapat tercapai dengan pemberian kombinasi insulin basal dan prandial. Insulin Degludec merupakan generasi baru insulin kerja sangat panjang. Dibanding insulin basal lain, insulin Degludec memiliki lama kerja paling panjang dan hampir tanpa puncak. Insulin Degludec memiliki kelebihan variabilitas harian dan risiko hipoglikemi yang rendah, angka kejadian hiperglikemi lebih rendah, kebutuhan dosis lebih kecil, biaya pengobatan lebih kecil, dan dapat diberikan pada penderita gangguan hati dan ginjal. Sebagai generasi baru insulin analog kerja sangat panjang, insulin Degludec memberikan harapan pengelolaan DM tipe 1 yang lebih baik.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines; 2018.
2. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Konsensus nasional pengelolaan diabetes mellitus tipe 1; 2015
3. Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(9):787–800
4. Thalange N, Biester T, Danne T. Clinical use of degludec in children and adolescents with type 1 diabetes: A narrative review with fictionalized case reports. *Diabetes Ther*. 2019;10(4):1219–37
5. Zhang XW, Zhang XL, Xu B, Kang LN. Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabet*. 2017;45:28–45
6. Biester T, Blaesig S, Remus K, Aschemeier B, Kordonouri O, Granhall C, Søndergaard F, et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014;15:27–33
7. Thalange N, Deeb L, Lotova V, Kawamura T, Klingensmith G, Philotheou A, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2015;16:164–76
8. Kaku K, Eid MA. Safety, efficacy, and early clinical experience of insulin degludec in Japanese people with diabetes mellitus: A first-year report from Japan. *J Diabetes Investig*. 2015;6:610-19
9. Fernanda OL, Keitty RC, Ana CM, Figueiredo G, Silva EN, Pereira MG. Long-acting insulin analogues for type 1 diabetes: An overview of systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2017;13(4):e0194801
10. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, dan Haahr H. Insulin degludec: Four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:859–64
11. Davies M, Sasaki T, Gross JL, Bantwal G, Ono Y, Nishida T, Tojjar D, et al. Comparison of insulin degludec with insulin detemir in type 1 diabetes: A 1-year treat-to-target trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:96–99
12. Heise T, Nørskov M, Nosek L, Kaplan K. Insulin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1032–9.
13. Thalange N, Deeb L, Klingensmith G, Franco DR, Bardtrum L, Tutkunkardas D, Danne T. The rate of hyperglycemia and ketosis with insulin degludec based treatment compared with insulin detemir in pediatric patients with type 1 diabetes: An analysis of data from two randomized trials. *Pediatric Diabetes*. 2019;20:314–20
14. Thalange N, Gundgaard J, Parekh W, Tutkunkardas D. Cost analysis of insulin degludec in comparison with insulin detemir in treatment of children and adolescents with type 1 diabetes in the UKBMJ Open Diab Res Care 2019;7:e000664
15. Tentolouris A, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Insulin degludec U100 is associated with lower risk for severe and symptomatic hypoglycemia as compared with insulin glargine U100 in subjects with type 1 diabetes. *Ann Transl Med*. 2018;6(3):63